

# 日本医科大学基礎科学紀要

第 50 号 2021 年 12 月

The Bulletin  
of  
Liberal Arts & Sciences  
Nippon Medical School

No. 50, December 2021

## 目 次

- 基礎科学紀要に寄せて 武蔵境校舎図書室の蔵書構築と利用統計  
渡邊由美 … 1  
Yumi WATANABE
- 新入生全員を対象にしたUPI 個別面接について  
鋤柄のぞみ … 5  
UPI individual interviews for all new students  
Nozomi SUKIGARA
- がん患者の遺族のための行動活性化療法を用いた  
抑うつ軽減プログラムの開発  
浅井真理子 … 19  
Development of a Depression Reduction Program Using Behavioral  
Activation Therapy for the Bereaved of Cancer Patients  
Mariko ASAI
- 構造活性相関とドラッグデザイン  
—尿酸アナログの合成と抗酸化活性—  
高橋恭子 … 27  
Structure and Activity Relationships of medicine  
—Synthesis of Uric Acid analogues and Antioxidant Activity—  
Kyoko TAKAHASHI

発生生物学の新たな展開  
—医学的視点からの考察—

岡 敦子 … 37

New Insights into Developmental Biology  
from a Medical Point of View

Atsuko ISHIZUYA-OKA

## 基礎科学紀要に寄せて 武蔵境校舎図書室の蔵書構築と利用統計

武蔵境校舎図書室

渡邊由美

2014年の新丸子から武蔵境キャンパスへの移転に伴い、日本獣医生命科学大学付属図書館と共同利用になった。その武蔵境校舎図書室はじまりの8年を退職で終えるにあたり、蔵書構築や貸出利用統計について述べておこうと思う。ちょうどこの8月に中央図書館で電子書籍のトライアルを行うことになり、これに収録されている単行書の受入調査をした。武蔵境校舎図書室でも2018 - 2020年を対象として図書館システムから受入図書と貸出回数を調べた。この際に移転した2014年から同様の調査をした結果を、関連する利用統計の一部や選書の過程と合わせて報告する。

表1：8月の受入図書調査

	日医年間受入冊数	貸出冊数	参考) 獣医年間受入数
2014年度	210	327	1184
2015年度	201	284	1219
2016年度	240	240	1219
2017年度	260	205	1156
2018年度	302	126	1062
2019年度	283	95	1048
2020年度	288	45	821
総計	1784	1322	7709

(2)

2014-2020年度の7年間の受入冊数は1784冊。参考に同じ集計をしてみた二学部四学科ある日本獣医生命科学大学（以下獣医大）は7700冊を越えていた（表1）。この最近の受入数、さらには蔵書数の差がある中でどのくらい日医大図書館の利用があるかに興味を持ち、月ごとに統計を取っていた。全貸出数に見るその利用は年間集計6%台で始まり、10%に延びた時期を経て8-9%を維持するようになっている。この受入図書調査期間での日医大図書貸出1322冊のベストリーディングをみると、初年度購入の『標準生理学8版』39回、ついで『ギャノン生理学（原書24版）』30回で（それぞれ2017年度、2019年度に新版も購入）、日医大では教科書販売対象資料で各自所持しているためか、獣医大生の利用がほとんどだった。獣医大でも購入しているが、2冊目として需要があったわけである。一方2020年度までの全貸出6万冊の内、日医大生は4500冊（7.6%）、このうち獣医大図書を62%利用していた。予算の関係もあり、武蔵境に来てからカリキュラムに加わった基礎医学系教科書や参考書はほぼシラバス掲載図書に絞っているため、獣医大受入の医学書で補われている。獣医大生が活用してきたレベル別英語リーダーも日医大生の利用がある。

## 貸出数と入館数の変遷

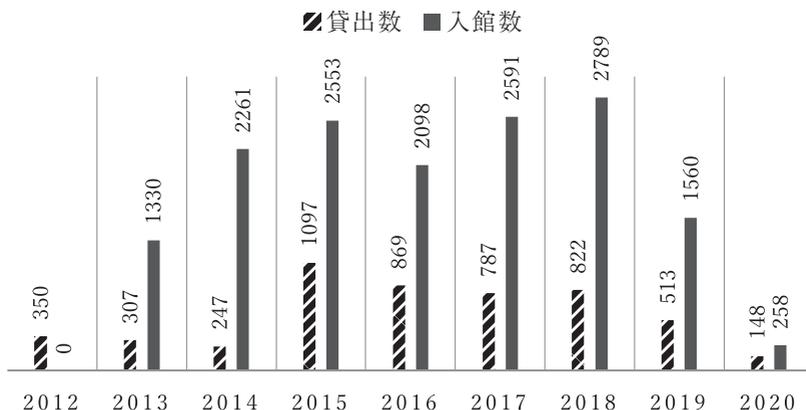


図1

次に医大生の貸出から蔵書構築としての選書を見る。化学、スポーツ科学、医学入門などが授業や課題のある月ごとに顕著な貸出数を見てきた。三学期の一大イベントであった「病と人、そして生と死について考える」特別プログラムはグリーンケアからダイバーシティ、当事者研究、ジェンダー、そして医療 AI と更新し、これに対する選書は図書室蔵書を育てきたと思う。課題図書として大いに利用された新丸子時代と比べ、二学期に移ったこのプログラムに対する貸出冊数は減ったが、年間貸出数全体は上回ってきている。入館数は図書館入口の入館システムを通すことで確実な数を積み重ねている(図1 2012年の入館数はカウントなし)。2019年度末から新型コロナ感染防止対策による登校禁止や短縮開館で減った図書館利用は対策緩和とともに回復するだろう。シラバスは Web 上で最新の状態でみられるよう整備され、図書室の選書にも役立っている。記載された新規参考書、改版チェックを年度初めに行い、合わせて各教室に選書依頼をして来た。いくつかの選書ツールから選択したリストも日頃から作成して推薦の参考に添付した。年度末には各教室、各授業のバランスをみるようにした。医学入門・特別プログラムを中心に生命倫理・医療哲学と並び重要な患者医師のコミュニケーションに関わる図書、大学生としてのスキルを身につける図書を揃えてきたつもりである。加えて社会に世界に視野を開いてもらえるように、科学一般だけでなくベストセラーや時事にも広げた選書は、書評紙や受入雑誌の書評から発注サイトの新刊案内と Web の情報も駆使してなかなか楽しかった。新型コロナパンデミック初期に選んだ澤田瞳子著『火定』(2017)は天平時代の天然痘パンデミックを描いた本で、ちょうど1年前に日本医学図書館協会機関誌『医学図書館』68巻1号(2021)にブックレビューした。日常業務の中でも多くを占める選書には、後任者にも力を入れてもらうつもりである。

以上が、はなはだ不十分であるが、これまで毎月利用集計をしながらの想いを含めた報告である。最後に、お忙しい日々の中で学生図書推薦にご協力いただいた教員の方々に感謝したい。どういう展開になるか予想もつかなかった共同利用であるが、座席数・蔵書数が格段に増え、開館時間も延びて、新一年生には良い環境になった。また獣医大図書か日医大図書かに関わらず、どちらの利用者にも戸惑いなく利用されているようだ。受け入れ体制を整えてくれた双方職員の方々にも感謝したい。

(4)

購入した後で映画化決定を知った『君の膵臓を食べたい』（2015）は貸出20回と教科書・参考書以外では多いものだったが、《膵臓》に食いついてくれるかと思った医大生より獣医大生に人気であったことが思い出される。新着図書案内はその都度ポスター型にして掲示をし、学生にはポータルで届けていた。高学年になった時にまたは研究の合間に、そういえば武蔵境にあんな本があったな、こんな本があるかもしれないと思い出してもらえる書架づくりができていたら幸いである。

（受付日 2021年12月29日）

（受理日 2022年 1月31日）

〈研究報告〉

## 新入生全員を対象にしたUPI個別面接について

鋤柄のぞみ\*

UPI individual interviews for all new students

Nozomi SUKIGARA\*

### はじめに

本論は、精神健康調査UPI(University Personality Inventory。以下、UPIと表記)と併せて実施することが推奨されている個別面接について、本学における過去5年間(2015年～2019年)の実施状況をふりかえって報告するとともに、面接利用者の増進に向けて必要な改善策を探索的に見出そうとするものである。まず、UPIと個別面接に関する先行研究の一部を紹介して、本学での実際と変遷を説明するとともに利用者が低迷した時期の問題意識を述べる。そして、面接対象者、すなわちUPIに回答した新入生全員のうち、学生が自分自身に指定された面接枠を実際に利用した利用者数と割合を整理した一覧を参考資料にして考察を行っていきたい。なお、新型コロナウイルス感染症流行の影響下にある2020年と2021年は、感染症拡大防止を優先して個別面接は中断しているが、コロナ後に備えて一区切りつけておく意味でも過去5年間でまとめておきたいと考えた。

### 1. UPIと個別面接について

UPIとは、全国の大学学生相談室や保健センターに普及している簡易な精神健康調査であり、最近1年で時々感じたり経験したりしたことのある自覚症状等を答えてもらう質問紙である(平山・全国大学メンタルヘルス研究会、2011)。UPI原版は、身体症状、抑うつ傾向、対人不安(劣等感)、被害関係念慮・強迫傾向の4領域にわたる自覚症状の項目と、健康感や気分の明るさといった陽性項

---

\* 日本医科大学学生相談室 Students Counseling Room, Nippon Medical School

(6)

目から構成された全60項目である。該当した項目数がそのまま得点に換算され、得点の高低と該当項目の内容から学生の精神健康状態を把握する。在学生の全体像および概要を把握するとともに、精神保健上のリスクが高い一部の学生を抽出し、カウンセラーや医師との個別面接に繋げる使用法が一般的と言える（平山他、2011）。平山他（2011）は、診断的有用性について、心理テストまたは健康調査に全員面接を組み合わせた場合でかなり、ないし、ある程度問題を把握できる率が最も高く、その次が、心理テストまたは健康調査に問題例のみの面接を組み合わせた場合だと述べている。しかし、相談員の数や時間、学生総数を考えると、全員面接が実現できる相談機関は少ない。ほとんどの大学が、高得点者や、精神保健上重要な項目（希死念慮、離人症状、過去・家庭の不幸など）に該当した学生、また、自ら志望した学生だけを対象にした個別面接を実施している。UPIを実施した日とは別の日に該当学生を文書で呼び出して行うことが多いようだが、定期健康診断の会場で内科医が抽出した学生をそのまま臨床心理士との面接に案内する大学（宮田・中川・立浪・福本、2013）や、学生全員に文書でUPI結果を返却して面接希望者を募る大学（高田・堀内、2017）も見られる。

数多いUPIの研究報告で近年目につくのは、UPIの妥当性を他の精神健康調査との共通尺度化による比較検証（酒井・野口、2015）や、項目数を減らした短縮版の開発と妥当性の検証（酒井・松井・四間丁、2011。脇田・小塩・願興寺・桐山、2007）、多段階評価による回答方式で細やかな評価を可能にした研究（酒井、2015）など、スクリーニング検査としての有用性を高めるものである。例えば酒井他（2015）は、一般成人の精神的健康度のスクリーニング目的に作成されたGHQ-30およびK10との比較検証を行い、UPIは日常的な困りごとのレベルで測定精度が高いことを明らかにした。その酒井他(2015)によれば、UPIは「(略)比較的健康度の高い学生について、悩み事の内容を明らかにしつつ初回面接の導入に用いるなどの目的に適している。(略)日常的な悩み事を相談の切り口としつつ、必要に応じ医学的な治療につなげることも可能である。」と述べて、UPIに基づく個別面接の意義を示唆した。初回面接の導入という点では、平山他(2011)は、相談室の敷居を低めてカウンセラーに気軽に話せる雰囲気作りをすることで、その後の相談を来やすくすることにUPIの意味があると述べている。岡・銚谷・山崖（2010）は、呼び出しに応じた高得点者に特徴的な家庭内緊張や不適応感等を見出したが、丁寧に話を聞いてくれたと学生が感じられる体験や安心感、脅威とならないよう踏み込み過ぎない配慮や工夫をUPIの個別面接での注意点に

あげている。つまり、通常のカウンセリングは自主来談で始まるものであり、一部の学生を呼び出すUPIの個別面接は特殊なものだが、そこでの体験が来談意欲のない（岡他、2010）彼らの自主来談を促す可能性に意味がある。なお、精神健康度と援助ニーズをUPIのみで知ることには慎重になる必要があると考え、個別面接で自己受容尺度（沢崎、1993）にも回答させることの有効性を検討した村上・樋口・木ノ瀬・西村・古俣（2010）の実践報告がある。岡他（2010）も、村上他（2010）も、UPIに個別面接を活用する際の工夫や配慮を提示していると言えよう。

## 2. 本学でのUPI調査と個別面接について

本学学生相談室でUPIとそれに基づく個別面接を導入したのは1995年にあたり、その年から現在まで、入学後初めての健康診断日に第1学年全員を対象に行ってきた。なお、途中、2015年からは、脇田他（2007）と酒井他（2011）に倣って作成した本学仕様のUPI短縮版（以下、特に必要がない限りはUPIと表記）を調査用紙としている（鋤柄・樫村・加藤、2019）。1995年から一貫して変わらないのは、①第1学年の精神保健に係わる全体像を把握すること、②心理的な支援や見守りを必要とする学生を抽出して相談室利用を促す機会にすること、③学生相談室およびカウンセラーを知ってもらう目的である。また、簡単なUPI解説を載せたフィードバック用紙を導入した2015年からは、④精神保健に係わる心理教育的関わりも個別面接の目的に加わっている。

特定条件で抽出した学生だけを呼び出す方法ではなく、はじめから、UPIの回答者全員を区別なく面接対象者にしていることは本学の特徴である。先に述べたように、個別面接を担える相談員の数や時間等を考えると大規模校での全局面接は不可能に近く、一学年の学生数が100名～120名前後の本学でこそ可能と言える。2013年までは、健康診断の会場でUPIに回答させた直後、その場で、全員を精神科医ないし臨床心理士による個別面接に案内する手続きで実施していた。大教室ひとつを学生相談室で貸し切り、教室の半分をUPIに回答する場所兼待機スペースとし、残り半分に設置した4つの個別面接用ブースに学生を順次案内する方法である。健康診断の一項目として強制的に受けさせていたと言える。その後、第1学年の校舎移転によって従来の環境整備および実施手続きが不可能になった2014年からは、健康診断の日はUPI回答だけで個別面接は後日行う手続

(8)

きをしている。具体的には、UPI 結果のフィードバックを兼ねたカウンセラーとの個別面接期間を設けることを一斉メールで全員に伝えるとともに、昼休みと放課後の時間帯に一人5～10分で名簿順に割りあてた一覧表を掲示することで、学生自身が自分に指定された日時を確認して相談室に来る方法である。指定日時に来られない学生は別の日に振りかえ可能である。つまり、個別面接を受けるか否かは任意に変わって強制ではなくなった。そのため、2013年以前と違って、2014年の面接利用者は対象者114名中66名(57.9%)、2015年は114名中53名(46.5%)、2016年は113名中37名(32.7%)に減少していった。

個別面接の利用者数の減少は、回答者全員との面接が叶わないことを許容した手続きとはいえ、当相談室におけるUPIおよび個別面接の目的を考えると望ましいことではなかった。2015年以降は面接率向上が常に課題であった。得点集計だけでも学年全体の傾向はある程度把握できるし、相談室とカウンセラーの存在を知ってもらう機会はオリエンテーションなどが用意されている。しかし、学生ひとりひとりの回答内容を詳しく確認しながら心理的支援について判断するには、得点結果に加えて個別面接も重要である。例えば、得点結果では健康度が高いと言える学生でも、会って話すと、本人に問題意識がないだけで懸念材料が実は多い場合がある。その逆に、得点結果は精神保健上注意が必要なものであっても、詳細を聞くと心配ないことが判明する学生もいる。得点結果が示す精神健康度と実態のギャップは村上他(2010)も指摘している。また、例えば『不眠がち』項目に○が付いていたとして、その内容や重症度には個人差がある。UPI結果、つまり該当項目の多少だけで個人の健康度を判断することは避けるべきであり、平山他(2011)の言うUPIの診断的有用性を確保するためにも面接対象者はできるだけ限定しない方がよい。また、当相談室では、UPI結果から学生に自己理解を促したり精神保健に関する情報を提供したりする心理教育的目的や、入学間もない時期の困りごとを気楽に話せる場の提供、学生がカウンセラーと相談室をお試しできる意味も個別面接にあると考えている。そのためにも、できるだけ多くの学生に個別面接を利用してもらいたい。

面接を義務化して強制力を高めたり、欠席者個人宛にメールをくり返し送って催促したりすれば、学生全員との個別面接が叶う確率は高まるだろう。しかし、それらの手法は、学生の主体性を尊重して丁寧な話を聞くことと安心感(岡他、2010)という学生相談室の基本姿勢に合わない。より多くの学生に個別面接を受けてもらうためにも、在学中の相談室来訪に対する敷居を下げるためにも、個

別面接が学生にとって不快な体験にならないような配慮が相談室側に必要である。こちら側が、より多くの学生に個別面接を受けてもらえるような実施法、実施時期や呼び出し方、そして面接内容や関わり方を工夫していくことが大事であろう。そうした考えで、全員対象を強調して他人ごとに思わせないようにしたり（2017年以降）、面接期間の開始を5月から4月に早めたり（2018年以降）といった工夫を当相談室では行ってきた。このあと本論では、そうした試行錯誤の5年間における個別面接の利用状況を整理し、見直し、利用者数の増加に向けた方針を探索的に見出したいと考える。

なお、UPI 回答とは別の日に個別面接期間を設ける方法は2014年に開始しているが、本学仕様のUPI短縮版を実施した2015年～2019年の検証（鋤柄他、2019）に続く本論であるため、UPI 原版を使用した2014年は検討対象にしない。

### 3. 5年間の個別面接実施状況についての検討

#### 3-1. 目的

本学で実施しているUPIに基づく全員対象の個別面接に関して、これまでの実施状況と利用状況について探索的にはなるが検討し、より多くの学生に面接を受けてもらうこと、つまり面接利用者数の増加につながる対策を見出す。

#### 3-2. 試料

本学仕様のUPIを実施した2015年～2019年の新入生590名のうち、UPI用紙上で、回答結果は個人が特定できない統計的処理によって学会等で発表することと、しかし、学業および学生生活に影響する使用や不利益は生じないことを明示したうえで、「集計報告・統計解析資料としての使用に承認する・承認しない」を承認した584名（男性344名、女性240名）の個別面接の利用状況を対象とする。留年生は入学年度を対象とし、留年して2度目の年の面接利用は対象にしない。本研究は倫理委員会にて承認を得ている。

#### 3-3. 手続き

まず、5年間の総計として、面接対象者であった584名のうち個別面接を実際に利用した人数と割合を明らかにする。また、年度別にも、それらを算出して5年間の推移をみるための参考資料にする。そしてまた、学生ひとりひとりに割り

当てていた面接枠が該当した面接期間中の時期（1日目～10日目、11日目～20日目、21日目～30日目）、月（4月、5月、6月）、時間帯（昼休み、放課後16時～17時、17時～18時）ごとに、それぞれで予定していた面接対象者の人数と、そのうち実際に面接を利用した人数と割合について一覧を作成する。一覧の作成は5年間全体と年度別に行う。そして、その一覧を参考資料とし、より多くの学生が個別面接を利用しやすい面接枠の実施条件を探索的に検討する。面接利用者を増やすために試行錯誤を続けた5年間であるため、例えば、4月が面接期間に該当した年度は2回、5月は5回、6月は3回というように厳密に条件統制された5年間ではなかった。そこで、面接対象者のうち実際に面接を利用した学生の人数と割合について検定にかけることはせず、本論では参考資料にとどめて探索的検討を行う。

### 3-4. 利用者数（割合）一覧の結果

2015年～2019年の総計では、面接対象者584名のなかで実際に面接を利用したのは316名（54.1%）で、利用しなかったのは268名（45.9%）であった（表1）。2015年～2019年それぞれの面接対象者数と、そのなかで面接を利用した人数と割合は表2と図1に示す結果になった。そしてまた、学生ひとりひとりに割り当てて予定を立てた面接枠が該当した月、時期、時間帯別に、それぞれに該当する対象者数と、その対象者のなかで呼びかけに応じた利用者数と割合は表3と表4の結果になった。面接の利用者数が、各区分に面接日時を割り当てて予定していた対象者数のなかで60%以上を占めた箇所には色付けをしている。表3が5年間総計、表4が年度別について一覧にしたものである。

表1. 面接対象者と利用者（5年間総計）

対象者	利用者（割合）	未利用者（割合）
584名	316名（54.1%）	268名（45.9%）

表2. 面接対象者と利用者（年度別）

年度	対象者	利用者（割合）	未利用者（割合）
2015年(41日間:5.7～6.16)	114名	53名（46.5%）	61名（53.5%）
2016年(36日間:5.19～6.23)	113名	37名（32.7%）	76名（67.3%）
2017年(31日間:5.19～6.18)	118名	66名（55.9%）	52名（44.1%）
2018年(42日間:4.20～5.31)	119名	78名（65.5%）	41名（34.5%）
2019年(31日間:4.16～5.16)	120名	82名（68.3%）	38名（31.7%）

※ 年度別に、各年の面接対象者に占める面接利用者の割合を算出した。

※ 利用者数が対象者数の60%以上を占める箇所に色付けて示す。



表3. 5年間の面接利用状況（面接枠の該当した時期、月、時間帯別の対象者と利用者）

区分		対象者	利用者（割合）	未利用者（割合）
時期	1日目～10日目	191名	126名 (66.0%)	65名 (34.0%)
	11日目～20日目	157名	87名 (55.4%)	70名 (44.6%)
	21日目～30日目	169名	84名 (49.7%)	85名 (50.3%)
	31日目以降	67名	25名 (37.3%)	42名 (62.7%)
月	4月(2018年, 2019年)	98名	77名 (78.6%)	21名 (21.4%)
	5月(2015年～2019年)	324名	170名 (52.5%)	154名 (47.5%)
	6月(2015年, 2016年, 2017年)	162名	69名 (42.6%)	93名 (57.4%)
時間帯	昼休み	271名	138名 (50.9%)	133名 (49.1%)
	放課後 16時～17時	113名	70名 (61.9%)	43名 (38.1%)
	放課後 17時～18時	200名	108名 (54.0%)	92名 (46.0%)

※ 時間帯の「放課後17時～18時」表記は18:10終了予定者までを含む。

※ 区分ごとに、その区分に割り当てていた面接対象者のなかで実際に面接を利用した学生の人数と、その区分の対象者のうち利用者が何割であったかを示している。

※ 利用者数が対象者数の60%以上を占める箇所を色付けて示す。

表4. 年度別の面接利用状況（面接枠の該当した時期、月、時間帯別の対象者と利用者）

年度	期間	区分	対象者	利用者（割合）	未利用者（割合）	
2015	5.7～6.16 (41日間)	時期	1日目～10日目	20名	6名 (30.0%)	14名 (70.0%)
			11日目～20日目	24名	11名 (45.8%)	13名 (54.2%)
			21日目～30日目	46名	23名 (50.0%)	23名 (50.0%)
			31日目以降	24名	13名 (54.2%)	11名 (45.8%)
	月	4月	-	-	-	
		5月	65名	25名 (38.5%)	40名 (61.5%)	
		6月	49名	28名 (57.1%)	21名 (75.0%)	
	時間帯	昼休み	55名	16名 (29.1%)	39名 (70.9%)	
		放課後 16時～17時	24名	16名 (66.7%)	18名 (75.0%)	
		放課後 17時～18時	35名	21名 (60.0%)	14名 (40.0%)	

表4. 年度別の面接利用状況（面接枠の該当した時期、月、時間帯別の対象者と利用者）

年度	期間	区分	対象者	利用者（割合）	未利用者（割合）			
2016	5.19～6.23 (36日間)	時期	1日目～10日目	34名	13名 (38.2%)	21名 (61.8%)		
			11日目～20日目	41名	14名 (34.1%)	27名 (65.9%)		
			21日目～30日目	34名	10名 (29.4%)	24名 (70.6%)		
			31日目以降	4名	0名 (0%)	4名 (100%)		
		月	4月	-	-	-		
			5月	48名	16名 (33.3%)	32名 (66.7%)		
			6月	65名	21名 (32.3%)	44名 (67.7%)		
		時間帯	昼休み	43名	15名 (34.9%)	28名 (65.1%)		
			放課後 16時～17時	18名	9名 (50.0%)	9名 (50.0%)		
			放課後 17時～18時	52名	13名 (25.0%)	39名 (75.0%)		
		2017	5.19～6.18 (31日間)	時期	1日目～10日目	44名	34名 (77.3%)	10名 (22.7%)
					11日目～20日目	57名	29名 (50.9%)	28名 (49.1%)
21日目～30日目	15名				3名 (20.0%)	12名 (80.0%)		
31日目以降	2名				0名 (0%)	2名 (100%)		
月	4月			-	-	-		
	5月			70名	46名 (65.7%)	24名 (34.3%)		
	6月			48名	20名 (41.7%)	28名 (58.3%)		
時間帯	昼休み			45名	21名 (46.7%)	24名 (53.3%)		
	放課後 16時～17時			27名	14名 (51.9%)	13名 (48.1%)		
	放課後 17時～18時			46名	31名 (67.4%)	15名 (32.6%)		
2018	4.20～5.31 (42日間)			時期	1日目～10日目	35名	31名 (88.6%)	4名 (11.4%)
					11日目～20日目	30名	23名 (76.7%)	7名 (23.3%)
		21日目～30日目	19名		14名 (73.7%)	5名 (26.3%)		
		31日目以降	35名		10名 (28.6%)	25名 (71.4%)		
		月	4月	35名	31名 (88.6%)	4名 (11.4%)		
			5月	84名	47名 (56.0%)	37名 (44.0%)		
			6月	-	-	-		
		時間帯	昼休み	59名	42名 (71.2%)	12名 (20.3%)		
			放課後 16時～17時	21名	12名 (57.1%)	9名 (42.9%)		
			放課後 17時～18時	39名	24名 (61.5%)	15名 (38.5%)		
		2019	4.16～5.16 (31日間)	時期	1日目～10日目	58名	42名 (72.4%)	16名 (27.6%)
					11日目～20日目	5名	4名 (80.0%)	1名 (20.0%)
21日目～30日目	55名				34名 (61.8%)	21名 (38.2%)		
31日目以降	2名				2名 (100%)	0名 (0%)		
月	4月			63名	46名 (73.0%)	17名 (27.0%)		
	5月			57名	36名 (63.2%)	21名 (36.8%)		
	6月			-	-	-		
時間帯	昼休み			69名	44名 (63.8%)	25名 (36.2%)		
	放課後 16時～17時			23名	19名 (82.6%)	4名 (17.4%)		
	放課後 17時～18時			28名	19名 (67.9%)	9名 (32.1%)		

※ 時間帯の「放課後17時～18時」表記は18:10終了予定者までを含む。

※ 区分ごとに、その区分に割り当てていた面接対象者のなかで実際に面接を利用した学生の人数と、その区分の対象者のうち利用者が何割であったかを示している。

※ 利用者数が対象者数の60%以上を占める箇所を色付けて示す。

2015年～2019年で最も利用者数と割合が低かったのは2016年で、面接対象者にして113名のうち37名(32.7%)にとどまる結果であった(表2、図1)。この2016年を含め、2015年～2017年の3年間は、それぞれが面接対象者にして113名のなかで実際の利用者数は60%以下であったことが分かった(表2、図1)。しかし、その後の2年間、つまり面接開始時期を5月から4月に早めた2018年と2019年は、それぞれが面接対象者にして113名のうち利用者数は60%以上であった。つまり、2018年は119名中78名(65.6%)、2019年は120名中82名(68.3%)であった(表2、図1)。

5年間でばらつきはあるが、31日間～41日間にわたる面接実施期間のうち最初の1日目～10日目は、その間に面接枠が割り当てられていた対象者191名中126名(66.0%)が面接を利用して他の時期よりも多かったことが分かった。つづいて、11日目～20日目は157名中87名(55.4%)、21日目～30日目は169名中84名(49.7%)であり、後半になるにつれて、自分に予定されていた面接日時に面接を利用する学生数が減っていくことが分かった(表3)。時間帯では、昼休みに面接日時を割り当てていた対象者271名のうち実際に面接を利用した利用者は138名(50.9%)で、放課後16時～17時は対象者113名中70名(61.9%)、放課後17時～18時で200名中108名(54.4%)であった(表3)。つまり、昼休みよりも、放課後、特に早い時間帯の16時～17時が最も利用者数の多かったことが示唆された。

2015年～2019年の年度別の一覧(表4)から、2018年と2019年で、面接実施期間中1日目～10日目、11日目～20日目、21日目～30日目のいずれにおいても、それぞれに割り当てられている人数にばらつきはあるが、各時期に割り当てていた対象者の60%以上が実際に面接を利用していたことが示された。2018年では、1日目～10日目に面接枠を割り当てた対象者35名中31名(88.6%)が一番多く、11日目～20日目で30名中23名(76.7%)、21日目～30日目で19名中14名(73.7%)と後半になるにつれて減少していた。2019年度は、時間帯についても、3つの区分全てで、各々に割り当てていた対象者の60%以上が面接を利用していたことが分かった(表4)。つまり、昼休みに予定していた対象者69名のうち実際に面接を利用した学生は49名(63.8%)、放課後16時～17時で23名中19名(82.6%)、放課後17時～18時で28名中19名(67.9%)であった。

### 3-5. 考察

#### 5年間の利用状況について

4月は、入学式にはじまって、様々なオリエンテーション企画が続く1か月間であり、放課後には部活動の見学や勧誘が待っていて大変多忙な時期である。新入生が日々気を張って過ごしていることは想像に難くない。それらが一通り終わって落ち着いた5月半ば、学生生活に慣れてきた頃を当初は面接期間の開始日にしていたが、今回作成した一覧が示すように、2015年～2017年は利用者数が全体の60%以下でふるわない3年間であった（表2、図1）。2017年は前年比23.2%の上昇が認められるが、この年は、個別面接の利用を呼びかける一斉メールと掲示板の件名を『精神健康に関する調査表に基づく面接』（2015年～2016年で使用）から『1学年全員対象の個別面接期間』（2017年以降で使用）に改変した年である。あくまで推察に過ぎないが、全員対象という言葉が、学生に、この案内が自分に対する呼びかけであることをしっかり認知させた効果が出たかもしれない。2017年以前の呼びかけでは一瞥での理解は難しかったと考える。

その2017年を経て、2018年と2019年の2年間では、自分に定められた面接枠を実際に利用した利用者数は面接対象者の60%以上を占めていた（表2）。前年度までとの違いは面接期間の開始時期である。4月開始にした効果があったと推察される。4月に早める決断をした際には、入学して間もない時期に個別面接の呼びかけに応じる時間的・精神的余裕が学生にあるのか心配したが、いざ始めてみれば利用者数の増加につながっていた。振り返ってみれば、5月は各種オリエンテーション等が終わって確かに落ち着く頃だが、講義や必修課題におわれる本格的な学生生活の渦中ではある。部活動も開始している。学生の時間と労力の大半が勉強に注がれることは当然であって、4月当初の記憶が薄れている5月半ばに呼びかけても、学生にとっての魅力や利益、あるいは必修などの強制力がなければ個別面接は利用されにくいことが分かった。4月に面接期間を開始した方が、UPI回答当時の記憶が薄れる前（UPI回答から10～14日後）の呼びかけであり、それに応じようとする意識づけも保たれていたと考える。新入生に用意された学事予定や企画がいくつも続く4月中に開始した個別面接は、新入生対象行事のひとつ、つまり、自分たちの義務かそれに近い企画であると学生に認識させて利用者数を増やした可能性がある。入学直後の緊張感や、真面目さが持続しているあいだに呼びかけた効果もあったかもしれない。ほとんどの同級生が個別面接を真面目に受けているなかで、受けないことで目立ちたくない、マイナスに評価され

たくないという心理が働いたことも想像する。その点で言うと、利用者数の高い2018年以降であっても5月に面接枠を割り当てていた対象者の利用数が減る(表4)のは、大学に慣れてきて気持ちが緩みはじめた現われかもしれない。とはいえ、面接期間の終わり近くまで、自分に予定されている日時に実際に面接を利用した学生が継続していたことは、それ以前とは違う2018年の特徴である。

なお、1日目～10日目に面接日時を割り当てていた対象者の利用が最も多く、日数が経つにつれて減少していき、31日目を以降に割り当てていた対象者で利用が最も少ない結果(表3)についても同じ背景を推察する。つまり、面接期間がはじまって間もない前半は、学生生活が始まって間もない緊張感や真面目さから呼びかけに応じる意識が多く、新入生対象行事のひとつとして受け入れやすかったことで利用者数は多かった。しかし、日が経つにつれ、本格化してくる講義や実習、部活動等に学生の時間や気持ちがとられることになり、それらが優先されることで個別面接の利用者数は減っていった。また、面接期間が後半になればなるほど、経験者に話を聞いて考える時間があるため、自分にとって必要がない面接だと判断した対象者もいたかもしれない。なお、2015年は期間後半で利用者数が増えた珍しい年度だが(表4)、事前のオリエンテーション不足と『健康調査票に基づく個別面接期間』件名で呼びかけた悪影響が期間前半にあったと思われる年度であった。この件名で何事か理解できた学生はUPIの記憶が薄れた5月は少なかったようであり、面接期間の中盤と後半に再三呼びかけたことでようやく認知され、その時期にちょうど面接枠を割り当てられていた対象者の利用促進が見られたのであった。

面接枠を割り当てていた時期による差を、面接期間の前半と後半で利便性が違っていたためだと仮定すると、面接枠の割りあて方、つまり学籍番号順による不利益が懸念される。期間後半で面接を受けなかった学生のなかには、受けたい気持ちはあったものの、目の前の試験対策など優先事項があって時間的・精神的余裕がなくあきらめた人がいた可能性がある。名簿順による不利益はできるだけ減らす必要がある。解決案は、一定数の利用率を最後まで保ち続けた2019年、また、それに準じる結果を示した2018年にあると考える。つまり、4月中に面接期間を開始すると同時に、全員を約30日間に割りあてて間延びしないスケジュール設定である。

また、5年間全体で16時～17時といった放課後早い時間帯、講義終了後すぐの時間帯に割りあてた対象者において利用者数が多い結果(表3)は、待ち時間

が短く、帰宅や、部活動や放課後の約束に影響する程度の小ささが理由として考えられる。短い昼食時間を削る必要があって午後に講義を控えたせわしない昼休みよりも、一日の予定が終わった放課後の方が、学生は個別面接を利用しやすいと言えそうである。ただ、17時～18時の利用者数108名、つまりその時間帯に割り当てた対象者200名のうち54.0%のなかには、その日の最終講義が17時10分ゆえに17時以降でも放課後直後と言える日が含まれており、16時から放課後が始まっている日と同条件とは言えない。面接担当者の所感では、順番および時間が遅くなるにつれて——16時～17時と17時～18時両方が設定されている日なら後者——、面接利用者の訪問が途絶えてくる日が毎年多い。16時前に全講義が終わる日に、2時間近く待機してまで17時以降の個別面接を受ける学生は少ないことも納得できる。それでも17時以降にやって来た学生に聞くと、締め切り近い課題の仕上げや予習復習など、校舎に残る必要が他にあって取り組んでいた話を度々聞く。例えば、複数名と一緒に勉強していた場合には、そのうち一名の面接利用に他の学生も続くことが5年間で何度かあった。他に居残る理由や仲間が放課後遅い時間帯の利用を促す一方で、そうした理由がなければ、個別面接5分～10分のためだけに遅くまで待ってもらうことは難しい。

#### 今後の個別面接実施法について

以上が示唆することは、個別面接は4月中に開始して約30日間に集中させることが望ましく、できるだけ期間中前半の日程で、かつ放課後直後～早い時間帯に割りあてる学生数を増やすことが今後の利用率向上をもたらす可能性である。本論の目的であった面接利用者の増進のための改善策が見出せたと言えよう。上記のうち、4月中に開始して約30日間に集中させることは、すでに2018年以降で実行できていて今後も継続が可能と考えている。一方で、期間中前半、かつ放課後直後～早い時間帯に多くの学生を割りあてるためには、同じ日時に2部屋以上で面接を行う体制作りが必要で、それは簡単なことではない。カウンセラーふたりが同時に個別面接に従事するためには、その日は、もう一方の校舎にある相談室を閉鎖する必要がある。1学年以外の相談者には不利益となる。この問題を解決する必要がある。困難ではあるが、前向きに、2018年と2019年を引き継いで行ける対策を検討していきたいと考える。

ところで、実施法、つまり、ここまで扱ってきた面接枠の設定条件とは別に、学生に個別面接を受けるメリットを感じてもらえる面接内容にしていくことも大

事な課題である。不快な体験にならないような関わりの重要性は平山他（2011）や岡他（2010）も触れている。短い時間だが1対1で話ができる機会、カウンセラーとの相性を確かめる機会、自己理解の機会、回答結果を聞いて質問できる機会など述べてきたが、それ以外も含めて、学生ひとりずつが望むメリットやニーズは異なる。全てに応えることは保証できないが、面接利用に対して前向きになってもらえるような呼びかけとして、一方的な聴取や評価の場ではなく、学生もメリットにできる可能性があることを伝えていきたい。誰が、どんなことが待つかわからない不安が面接利用を遠ざける可能性も考えると、事前にカウンセラーが顔を見せる機会や面接内容の事前案内が大事になるだろう。そしてまた、学生に持ち帰ってもらうこともあるフィードバック用紙を2015年から導入しているが、先の研究で作成した得点結果の5段階評価と指針（鋤柄他、2019）を追加した改訂版を個別面接で活用していきたいと考える。得点結果だけで精神健康度は判断できないが、得点が無意味なのではなく、得点の低すぎることや高すぎることについて言えることはある。詳細は先の研究報告（鋤柄他、2019）に記したため本論では省略するが、フィードバック用紙に記載した精神保健に関する情報とともに、学生が自分自身を知るための資料として役立てばよい。

#### 4. 最後に

##### 全員対象に呼びかける個別面接の意味と残る課題について

第1学年全員を面接対象者にして呼びかける個別面接に関して、5年間の実践でカウンセラーが得た所感として以下のことを記し、この実施法における意義と残された課題をまとめる。

つまり、学生のなかには、正式にカウンセリングを申し込むには迷いや心配があって敷居が高いが、全員が受けることになっていて短時間で済むUPIの個別面接だと利用しやすいことには意味があるだろう。相談室を訪ねることが不自然でも目立つことでもない期間中なので、周りの目を気にしないでよい機会と考えて、本格的な悩み相談をしてくる学生も存在する。相談希望がある学生にもそうでない学生にも等しく呼びかける全員対象の利点だと言えよう。ちょっとした気がかりやモヤモヤを吐露しに来る学生も少なくない。よく知らない相手に個人的なことを話したくない場合もあれば、逆に、守秘原則のもとで、日常生活に関係してこない相手だからこそ安心して吐露できることもあると理解できる。4月に

個別面接を開始した2018年と2019年について言えば、新しい人間関係作りの最中で、周囲に気を遣い、自分の評判や発言の影響を気にしている時期の個別面接はちょうど良かったようである。誰に、どこまで自己開示したらよいか慎重になっている時期は、カウンセラーが、嫌われることを気にせずいろんな感情や考えを聞いてもらえる相手になる。率直に話しあえる友人関係ができる以前の受け皿に個別面接はなりえると言えよう。また、5分～10分の面接時間は話を深めたり広げたりする展開になりにくく、それが物足りない学生もいただろうが、必要以上に探られることを防ぐ時間設定が安心感を生んで話しやすい学生もいただろうと思う。まさに、学生の脅威とならないように踏み込み過ぎない関わり（岡他、2010）が短時間ゆえに自然と出来る場である。

くり返しになるが、日常的な困りごとのレベルで測定精度が高い（酒井、2015）UPIを会話の手がかりとして、そこで得た情報を併せることでUPIの診断の有用性（平山他、2011）を高めることがUPIに基づく個別面接の重要な意義であり、フィードバックを通じた自己理解を促すとともに精神保健に関する心理教育的機会としての意義もある。そして、UPI回答者全員に5分～10分を割りあてて利用を呼びかける個別面接の意義を要約すると、周りを気にせずに相談室に入退室して気軽に相談したり気持ちを吐露したりできる意義と、学生にとって心理的に安全な関わりが持てる意義があると言える。これらを踏まえると、利用率100%の達成は現実的ではないが、より多くの学生が個別面接を利用しやすい状況を作っていきたいという考えにやはり至る。そのための手続き上の工夫や課題は先述の通りである。

なお、個別面接の利用が任意であることで生じている課題として、ひとつは、面接を利用しない学生に対するアプローチやフォローができないことがある。2015年～2019年における彼らのUPI結果は様々で、得点が高い者、低い者、精神保健上注意が必要な項目に○を付けている者も含まれていた。面接開始前、面接期間の中盤、期間終了時に一斉メールで再三案内しても応じないということは、面接を受けたくない彼らの意思表示だと理解できなくもない。また、ふたつめに、個別面接を受けた学生で心理的支援の必要があるとカウンセラーが判断したものの、カウンセリングや医療を断って支援につながらない学生のフォローをどう行っていくかがある。個別面接を利用しない学生に対しても、個別面接には来たが支援につながらない学生に対しても、当相談室では学生の主体性や意思を尊重して執拗な催促にはならないようにしている。相談室として彼らにできるこ

とは、相談室のスタッフ間では情報共有して見守る関わりと、その学生に必要なが生じたときはすぐに心理的支援につなげる体制を保つようにすることである。それだけでよいのかという議論は毎年ある。相談室の役割と権限には限界もある。守秘原則のもと慎重であるべきだが、他の教職員との情報共有とフォロー体制に関して検討していく必要があるだろう。

### コロナ禍の個別面接中止、また、コロナ後について

新型コロナウイルス感染症の影響下にも誰もがあつた2020年、本学の教育体制は政府発令の緊急事態宣言等にあわせて随時変動していく状態にあり、入学式後の早々に登校禁止措置が決定された。UPI 回答を求める機会は宣言発令前にあつたが、登校禁止措置中はUPIに基づく個別面接の実施も当然不可能であり、未知の感染症に対する安全策を最優先して全面中止が決定された。その後に登校が再開されたときも個別面接は行っていない。一年後の2021年は、2018年と2019年に倣って4月に面接期間を開始したものの、緊急事態宣言の再発令と登校禁止措置を受けて中断となった。相談室としては、コロナ禍の情勢不安にあるからこそ、カウンセラーと対話できる機会として全員対象の個別面接を実施したい考えはあつたが致し方ない状況であつた。高得点者や精神保健上の心配がある項目に○を付けた学生の様子を確認できないこと、直接彼らに会う機会がもてなかつたことは心残りである。ビデオ通話や電話による実施も検討されたが諸事情があり採用できなかつた。代替として、精神保健に関する知識と自己理解を得られるようなUPI解説を一斉メールで伝えるとともに、学生自身から連絡をくれれば回答結果を個別に返すことを案内して終えた2年間であつた。

2022年度以降、コロナ以前の社会情勢および教育体制に戻っていくのであれば、UPIに基づく個別面接の実施法も以前のかたちに戻していきたいと考えている。そのときは、本論で見出した工夫、すなわち先述した改善策の実行を検討していくことになる。しかし、新入生全員に面接日時を割りあてて呼びかける方法は断念し、全く違う手続きに変更する事態も想定しておかなければならない。相談室企画の恒例になっているUPIおよびUPIに基づく個別面接だが、社会情勢や環境に応じた実施法を適時選択しながら、学生にとって少しでも有用なものにすることを今後も考えていきたい。

## 5. 文献

- [1] 岡伊織・銚谷路・山崖俊子 (2010) .University Personality Inventory (UPI) 高得点者が抱える潜在的ニーズ－呼び出し面接事例を通しての検討. 学生相談研究 31(2),146-156.
- [2] 酒井渉 (2015). 5件法版 University Personality Inventory の検証：主として項目反応理論を用いて. 学生相談研究, 35, 218-229.
- [3] 酒井歩・野口裕之 (2015) .大学生を対象とした精神的健康同調査の共通尺度による比較検討. 教育心理学研究, 63, 111-120.
- [4] 酒井渉・松井祥子・四間丁千枝 (2011). University Personality Inventory 短縮版作成の試み：項目反応理論を用いた General Health Questionnaire30 との比較から. 学生相談研究, 32, 120-130.
- [5] 鋤柄のぞみ・樫村正美・加藤優子 (2019) .UPI 短縮版を実施した5年間についての検証と段階評価の設定. 日本医科大 基礎科学紀要, 48, 39-58.
- [6] 高田晃治・堀内綾音 (2017). UPI (University Personality Inventory) を用いた短期大学生へのメンタルヘルスの啓発活動に関する一報告. 山陽女子短期大学紀要, 38, 14-23.
- [7] 平山皓・全国大学メンタルヘルス研究会 (2011). 大学生のメンタルヘルス管理 UPI 利用の手引き. 創造出版.
- [8] 宮田留美・中川圭子・立浪勝・福本まあや (2013) .新入生全員面接およびUPI を用いたその後の就学状況とセンター利用の予測についての検討. 学園の臨床研究, 12, 53-56.
- [9] 村上弘子・樋口倫子・木ノ瀬朋子・西村香・吉俣万里子 (2010). UPI のフォローアップ面接対象学生と自己受容との関係. 明海大学教養論文集：自然と文化, 21, 15-21.
- [10] 脇田貴文・小塩真司・願興寺礼子・桐山雅子 (2007). University Personality Inventory 短縮版の開発. 人文学研究論集, 17, 123-128.

(受付日 2021年12月27日)

(受理日 2022年 1月31日)

〈研究報告〉

## がん患者の遺族のための行動活性化療法を用いた 抑うつ軽減プログラムの開発

浅井真理子\*

Development of a Depression Reduction Program Using Behavioral  
Activation Therapy for the Bereaved of Cancer Patients

Mariko ASAI\*

### 1. はじめに

2022年1月に発効される世界保健機関（WHO）による国際疾病分類の第11回改訂版（ICD-11）では「Prolonged Grief Disorder」という新たな診断名が採用されており、遺族支援は今後も重要な課題である。また、死別1年以内の遺族の約2割がうつ病を呈しているものの<sup>1</sup>、患者が死亡した後に医療従事者がアクセスすることが困難であることから、病院外でも実施可能な遺族支援プログラムの開発が望まれている。さらに、認知行動療法の一つである行動活性化療法は、これまでに抑うつ軽減に有効であることが示されてきたが<sup>2,3</sup>、がん患者に対しても同様の効果が近年示されている<sup>4</sup>。

そこで筆者らは国立がん研究センターで開発されたがん患者向けの行動活性化療法を用いた抑うつ軽減プログラムをがん患者の遺族に適用する介入研究として「がん患者の遺族のための行動活性化療法を用いた抑うつ軽減プログラムの開発」を開始した。本稿では、この介入研究に至るまでの遺族の実態調査の結果と併せて実施中の介入研究について報告する。尚、この介入研究は現在実施中であり本稿で結果を報告することはできないため、研究方法と途中経過で得られた知見について紹介する。

---

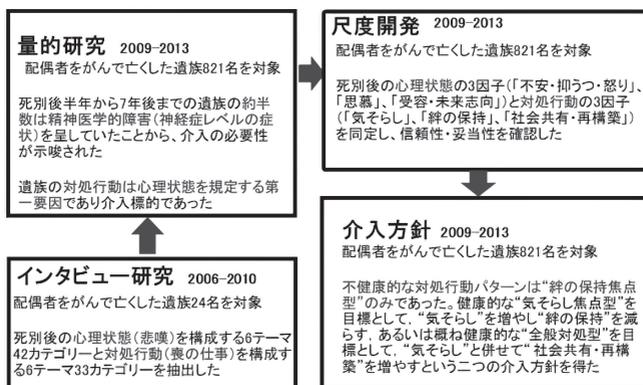
\* 日本医科大学医療心理学教室 准教授 Associate Professor, Department of Medical Psychology, Nippon Medical School

## 2. 遺族の心理状態と対処行動に関する実態調査

筆者らは介入研究に先立ち、国立がん研究センター東病院（千葉県柏市）で2006年から質的研究と量的研究を実施し、がんで配偶者を亡くした遺族の悲嘆に関する実態調査を行ってきた。【図1】

悲嘆に関する国内の研究知見が少なかったことから、実態調査に先立ち、まず遺族の心理状態と対処行動に関する概念を同定するための質的研究としてインタビュー調査を行った<sup>5</sup>。その際に一般的に悲嘆やグリーフと呼ばれる死別後の心理反応は「死別後の認知と感情からなる心理状態」と定義し、喪の仕事やモーニングワークは「死別後の対処行動」として定義し、研究のための操作的な概念整理を行った。

次にこの質的研究で得られた心理状態と対処行動の概念を構成する要素を項目として用いた質問紙を作成し、量的研究として郵送調査を実施した<sup>6</sup>。対象はがんによって配偶者を亡くしたご遺族で、死別半年から7年度までの方々であった。その結果、心理状態と対処行動がそれぞれ3因子から構成されることが示され、それらの因子の信頼性や妥当性も検証した。また遺族の心理状態に最も大きく関連したのは対処行動であることも示され、この対処行動を変容することで悲嘆を軽減できる可能性が示唆された。さらに同時に精神健康調査票（GHQ28）を実施した結果、約半数（44%：360/821名）に適応障害レベル以上のストレス反応（GHQ28によるカットオフ値6点以上）が見られた。横断調査であり死別後年数とストレスの関連は明らかではないものの、遺族は長期間にわたってストレスフルな状態であることが示され、介入の必要性を示す根拠となった<sup>7</sup>。



Asai M, et al: Psychooncology, 2010; Asai M, et al: Support Care Cancer, 2012  
Asai M, et al: Psychooncology, 2013; 浅井真理子他: 心理学研究, 2013.

図1 遺族の悲嘆と対処行動（実態調査）

さらに対処行動に関しては、3因子である「気そらし」、「絆の保持」、「社会共有 / 再構築」をどのように組み合わせるかという対処行動パターンを探索し、また対処行動パターンと精神的健康との関連を検討した<sup>8</sup>。【図2】その結果、対処行動パターンは3つあり、それぞれ遺族の三分之一が属することがわかった。その中で不健康的であったのは「絆の保持」のみ多く用いて「気そらし」や「社会共有 / 再構築」をあまり用いない“絆の保持焦点型”の対処行動パターンであった。「絆の保持」という死別特有の対処行動は、故人にとられる、懐かしむといった思慕と呼ばれる心理状態も関連し、遺族にとって適応的である面も含まれており、これを減らすように促すことは、かえって故人へのしがみつきにつながる可能性もある。そこで介入方針としては、他の対処行動を増やすことで対処柔軟性の獲得を促し“全般対処型”に変容させるという方針を採用した。

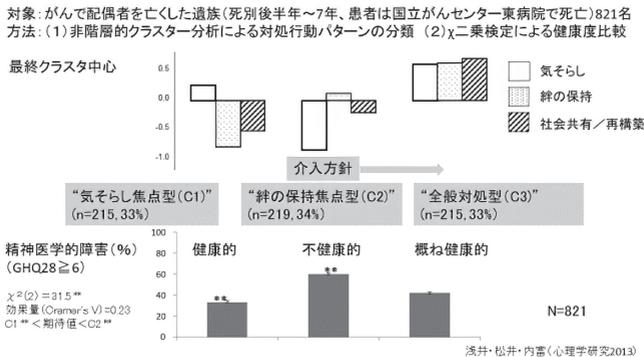


図2 遺族の対処行動と介入方針

### 3. 遺族の対処行動モデルと介入方針

これまでに国外の遺族研究者によって遺族の対処行動モデルが提唱されている<sup>9</sup>。【図3】これは死別後の二重過程モデルと呼ばれるもので、遺族は喪失志向と回復志向の二側面の対処行動を行ったり来たりしながら日常生活を送り、やがてその揺さぶられ過程が収束していくというものである。喪失志向というのは故人との世界に生きることであり、反対に回復志向とは故人がいない世界に生きることである。現実には故人がいないことを理解し回復志向に身を置きながらも、心理的にその事実を受け止めきれず喪失志向に引き戻されるといった遺族の心の

揺れを説明しているモデルとして広く受け入れられてきた。

このモデルを用いて筆者らの研究結果と介入方針を説明する。実態調査で得られた不健康的な“絆の保持焦点型”の対処行動パターンは喪失志向に留まり日常生活や回復志向に向かわないものであり、これを行動活性化の介入によって行動レパートリーを広げることで日常生活や回復志向に向かうきっかけを作ることができるという仮説を考えた。また同時に日常生活や回復志向にいる遺族が喪失志向の対処行動を取ることで、介入としては曝露（死別や故人のことを話したり書いたりする）によって死別を再体験ししっかり悲しむことも必要である。この両者の対処行動を取れるように第三者が支援することで、遺族一人きりでは停滞しがちな死別過程を支援することが可能になるかもしれない。

さらに近年国外では、上記の仮説を用いて行動活性化<sup>10,11</sup>や曝露<sup>12</sup>を取り入れた介入研究が実施され、無作為化比較試験で有効性が実証されている。この二つの介入要素は死別後の二重過程モデルにおける喪失志向と回復志向のいずれかに偏って停滞しがちな遺族の対処行動を別方向に向けるきっかけとして作用すると考えられる。

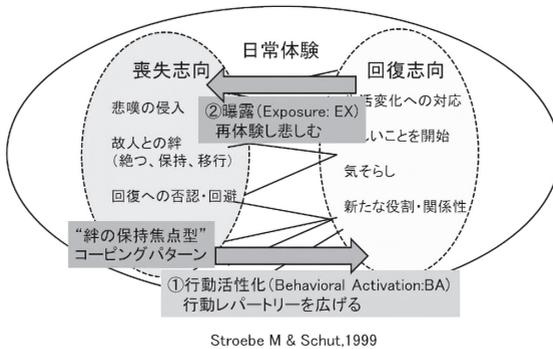


図3 死別後の二重課程モデル

#### 4. がん患者の遺族のための行動活性化療法を用いた抑うつ軽減プログラムの開発

遺族の心理状態と対処行動に関する実態調査の結果を受け、また遺族の対処行動モデルに照らした介入方針を立て、筆者らは行動活性化療法を用いて、遺族の抑うつ軽減への有用性と実施可能性を検討する目的で介入研究を実施している。研究方法を以下に示す。尚、本研究は介入を伴う研究であるため、厚生労働省が整備するデータベースである臨床研究実施計画・研究概要公開システム（Japan Registry of Clinical Trials）に当該研究の概要をその実施に先立って登録した（jRCT1030210427）。また介入プログラムは国立がん研究センターでがん患者向けに開発された行動活性化療法プログラム（全7回）を、用語のみ遺族に修正して使用した。【図4】

- (1) 研究デザイン 前後比較試験
- (2) 対象 遺族20名（公募・学会等での募集、医療従事者からの紹介）  
取り込み基準：以下のすべてを満たす遺族を対象とする。
  - ①20歳以上で死別3年以内のがん患者の遺族
  - ②抑うつあり PHQ-9(0-27点)で10点以上③全7回のプログラムに参加できる
  - ③日本語が話せる ④書面同意が得られる
 除外基準：以下のいずれかを満たす場合に対象から除外する。
  - ①重篤な身体症状または精神症状（認知機能障害、意識障害、精神病症状を伴う重度の抑うつ状態、切迫した自殺念慮、過去の自殺企図歴）を有する。
  - ②過去に行動活性化療法などの専門家による介入を受けたことがある③研究実施者に本プログラムへの参加は困難と判断される
- (3) 介入プログラム 対面またはオンライン、個別、全7回（約2-3か月）
- (4) 評価項目  
（介入前、7セッション毎、介入直後、介入2週間後、介入3か月後に評価）
  - ・主要評価項目：抑うつ（PHQ-9）
  - ・副次評価項目：抑うつ（BDI-II）、不安（GAD-7）、行動活性化（BADS-SF）、死別後の対処行動（浅井, 2013）等
  - ・実施可能性：完遂割合
  - ・プログラムの改良点：自由記述アンケート

#### 図4 研究方法

行動活性化療法とは、学習理論のオペラント条件づけに基づく認知行動療法である。支援者は面接と課題を用いて参加者が自分の行動と結果をセルフモニタリングできるように促していく。回数は様々だが5-15回程度、実施者は精神科医や心理職以外でも可能なことからトレーニングは比較的容易とされ、実施コストも低いと言われている<sup>13</sup>。これまでにがん患者<sup>4</sup>や大学生<sup>14</sup>を対象にその有用性が国内でも報告されている。

行動活性化療法は2001年に Martell によって開発されたプログラムである<sup>15</sup>。ここでは抑うつを引き起こす行動として回避の減少を目指すとしている。回避とは具体的には外出せずに家でテレビをつけてぼうっとしている、といった行動で

あり、抑うつが悪循環を生じさせる。さらに Lejuez らは回避の代替行動として価値に沿った行動を増やすことが重要としており<sup>16</sup>、筆者らが本研究で遺族に使用しているがん患者向けプログラムではこの方法を採用している。この行動活性化療法では、抑うつが生じた背景に焦点を当てるのではなく、抑うつによって形成された行動の悪循環をターゲットとする。この悪循環が抑うつを維持させると考え、悪循環を引き起こす回避行動を同定し、それに代わる正の強化を得られる活動、すなわち遺族が価値を置く活動を促進する。悪循環から脱却し、価値を置く行動が増えることで、遺族の抑うつが軽減につながる<sup>17</sup>。以下に行動活性化療法で抑うつが改善する仕組みを示す【図5】

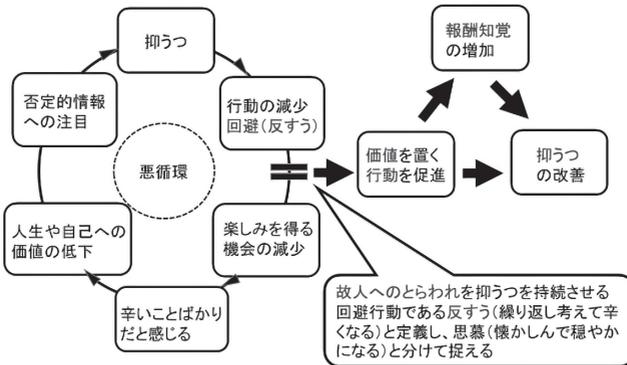


図5 行動活性化療法で抑うつが改善する仕組み

回避としては、反すうと呼ばれる繰り返し同じことを考える行動がそれに当たる<sup>15</sup>。抑うつ状態の人の反すうとは、自分に対する否定的な思考（「なんで自分はあんなことをしたのか」、「自分はいつもだめだ」など）がほとんどだが、遺族の場合は自分に対する肯定的な思考である、故人への思慕が混入していることが特徴的である。この思慕は故人を懐かしんで穏やかになるという思考であり、自分に対する肯定的な思考（「あの人と一緒に自分は幸せだった」、「あの人がいつも自分を守ってくれている」など）であり、抑うつにつながる反すうとは異なるものである。そこで今回の遺族研究では、反すうを減少させるために反すうと思慕を弁別する作業としてメリットとデメリットの自己分析を試みているが、故人にとらわれて思慕が優勢な遺族にとってはかなり困難な課題のようである。また回避の代替行動として価値に沿った行動を増やすという課題は、故人にとらわれていた遺族にとって、改めて自分自身の価値を再認識する機会となり、今後の

人生を歩み出すきっかけになったという声が聞かれている。

このように行動活性化療法は、遺族が対象の場合には、1) 抑うつにつながる反すう（繰り返し思考）を自分で意識し故人を懐かしむ思慕と分けてとらえること、2) 反すうが生じる状況を把握し代替行動として自分が価値を置く（大切にしている）行動を取ること、といった二点が抑うつ改善につながる介入要素であろうと考えている。

## 5. まとめと今後の課題

本稿では遺族の心理状態と対処行動に関する実態調査に基づき、がん患者向けに開発された行動活性化療法を用いた抑うつ軽減プログラムをがん患者の遺族に適用する介入研究について紹介した。このプログラムを今後遺族向けに改良するにあたっての課題は、反すうと思慕の弁別課題を追加することであろうと思われるが、抑うつ軽減効果と併せて検討を継続していきたい。

## 謝辞

この研究は、科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「がん患者の遺族のための行動活性化療法を用いた抑うつ軽減プログラムの開発」(研究代表者：浅井真理子 課題番号20K03419) および厚生労働科学研究費 がん対策推進総合研究事業「がん患者の家族・遺族に対する効果的な精神・心理的支援法の開発研究」(研究代表者：明智龍男 課題番号19EA1013) で 供与された研究費で行われた。

## 引用論文

- [1] Zisook SS, S. R.: Depression through the first year after the death of a spouse. Am J Psychiatry 148:1346-52, 1991
- [2] Dobson KS, Hollon SD, Dimidjian S, et al: Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the prevention of relapse and recurrence in major depression. J Consult Clin Psychol 76:468-77, 2008
- [3] Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS, et al: Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. J Consult Clin Psychol 74:658-70, 2006
- [4] Hirayama T, Ogawa Y, Yanai Y, et al: Behavioral activation therapy for depression

- and anxiety in cancer patients: a case series study. *Biopsychosoc Med* 13:9, 2019
- [5] Asai M, Fujimori M, Akizuki N, et al: Psychological states and coping strategies after bereavement among the spouses of cancer patients: a qualitative study. *Psychooncology* 19:38-45, 2010
- [6] Asai M, Akizuki N, Fujimori M, et al: Psychological states and coping strategies after bereavement among spouses of cancer patients: a quantitative study in Japan. *Support Care Cancer* 20:3189-203, 2012
- [7] Asai M, Akizuki N, Fujimori M, et al: Impaired mental health among the bereaved spouses of cancer patients. *Psychooncology* 22:995-1001, 2013
- [8] 浅井真理子, 松井豊, 内富庸介: 配偶者をがんで亡くした遺族の対処行動パターン. *心理学研究* 84:498-507, 2013
- [9] Stroebe M, Schut H: The dual process model of coping with bereavement: rationale and description. *Death Stud* 23:197-224, 1999
- [10] Papa A, Sewell MT, Garrison-Diehn C, et al: A randomized open trial assessing the feasibility of behavioral activation for pathological grief responding. *Behav Ther* 44:639-50, 2013
- [11] Eisma MC, Boelen PA, van den Bout J, et al: Internet-Based Exposure and Behavioral Activation for Complicated Grief and Rumination: A Randomized Controlled Trial. *Behav Ther* 46:729-48, 2015
- [12] Shear K, Frank E, Houck PR, et al: Treatment of complicated grief: a randomized controlled trial. *Jama* 293:2601-8, 2005
- [13] Richards DA, Ekers D, McMillan D, et al: Cost and Outcome of Behavioural Activation versus Cognitive Behavioural Therapy for Depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 388:871-80, 2016
- [14] Takagaki K, Okamoto Y, Jinnin R, et al: Behavioral activation for late adolescents with subthreshold depression: a randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 25:1171-1182, 2016
- [15] Jacobson NS, Martel C, Dimidjian S: Behavioral activation treatment for depression: Returning to contextual roots. *Clinical Psychology: Science and Practice* 8:255-270, 2001
- [16] Lejuez CW, Hopko DR, Hopko SD: A brief behavioral activation treatment for depression. *Treatment manual. Behav Modif* 25:255-86, 2001
- [17] 鈴木 伸一: 行動活性化療法 (特集 認知 / 行動療法の技法と治療効果). *臨床精神医学* 41:1001-1005, 2012

(受付日 2021年12月15日)

(受理日 2022年 1月31日)

〈研究ノート〉

## 構造活性相関とドラッグデザイン —尿酸アナログの合成と抗酸化活性—

高橋恭子\*

Structure and Activity Relationships of medicine  
—Synthesis of Uric Acid analogues and Antioxidant Activity—

Kyoko TAKAHASHI\*

### 1. はじめに

古来、人は天然に広く存在する低分子有機化合物に多様な価値を見出し、強心薬ウワバインや麻酔薬キニーネや鎮痛剤サリチル酸などを基盤として新たに薬物を合成してきた。有機化合物の化学構造と活性には明確な相関があり、例えばコレステロール生合成経路を持たない蚕はたった1つメチル基を挿入した14 $\alpha$ -メチルコレステロールを摂取することで脱皮変態が出来ずに若齢で死に至る<sup>1)</sup>。サリチル酸はヒドロキシ基をアセチル化することでアスピリンとなるが、現在に至るまで全世界で使用される解熱鎮痛薬となっている。多くの人のQOL (quality of life) を高めるために、我々は常により良い薬物の創製を目指す必要がある。そのためには、化学構造と薬理活性の相関を解明すること、それを基に活性あるいは副作用発現部位を同定し体内動態を制御することは、創薬研究において最も重要である。本稿では尿酸を題材にとり、低分子有機化合物の1つ1つの原子が薬理活性に与える影響の大きさを示す例として著者らのこれまでの抗酸化化合物合成に関する研究成果<sup>2)</sup>を紹介する。

---

\* 日本医科大学化学教室 Department of Chemistry, Nippon Medical School

## 2. 活性酸素種と抗酸化剤

一般に活性酸素種（ROS: Reactive Oxygen Species）は悪者として喧伝されており、実際、老化・血液疾患・皮膚疾患・疼痛など人体に様々な悪影響をもたらす。健康食品や化粧品類、医薬部外品類などでは、ROSを除去する効能を暗に示唆して購買意欲をあおるものもある。ROSを除去する化学物質である抗酸化物質は、食品やサプリメントでも過剰に重要視されている場合がある。しかし必要以上にROSを恐れ、常識的に食品として摂取される以上の大量の抗酸化物質を服用することは生体内での絶妙なバランスを崩す可能性もあり、慢性の副作用が懸念される。また、アスコルビン酸やカテキン、ポリフェノールに代表される天然型抗酸化活性化合物のほとんどは複数のヒドロキシ基を有し、その水溶性の高さから医薬品としての使用に耐えうるものではない。

一方で一部の活性酸素種や活性窒素種は生体に必須の化合物であり、生体防御における炎症作用を制御し、またケミカルメディエーターとしてシグナル伝達に関与している。活性酸素のもたらす病態の多くは部分的にROS過剰状態になることに由来する。ROSは生体にとって両刃の剣であり、ただ消去すれば良いものではなく、時間と場所を制御する必要があるのである。実際にROS消去活性を持つ化合物は枚挙にいとまがなく、天然物を中心に多くの活性化合物の報告が日々なされているが、医薬品となり得る高活性のものは少ない。ROS消去活性をもつ医薬品の一つとしては、脳梗塞虚血再環流時に発生するROSから脳組織を保護するエダラボン<sup>3)</sup>がある。この薬は近年ALS治療効果も認められ、新たに承認されている。すなわち神経変性疾患の治療においては、神経細胞近傍での活性酸素種の生成と消去を制御し、神経細胞を機能不全から保護することが必要となる。

多くの疾病の発症と増悪に関与するROS消去化合物は数多く、関連する研究が多いにも関わらず医薬品としては用いられることは少ない。これはROS消去化合物の取り扱いが難しいためと考えられる。その理由として、1) ROS消去後に自らがラジカルとなるためその後の挙動を管理する必要がある、2) 主に水溶性の低分子化合物なので動態を制御しにくい、3) 一過性に発生するROSをタイミング良く消去できるような戦略をとることが難しいなどが挙げられ、一般に薬として用いるには障壁が高い。本稿では抗酸化医薬品の創製を目指し、新規骨格を有する活性化合物の合成と評価を行った研究に関して以下紹介する。

抗酸化活性の評価にはラジカル消去活性の指標として汎用される2,2-ジフェニル-1-ピクリルヒドラジル (DPPH) を利用し、各化合物添加による消去速度の速さを比較した (Fig. 1)。以下本稿で「活性」とはこの DPPH ラジカル消去活性を指すものとした。

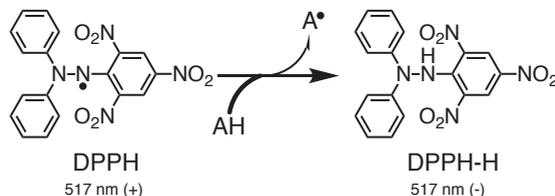


Fig. 1 ラジカル消去活性評価：DPPH ラジカルが活性化化合物 (AH) により還元される際に減衰する UV 吸収 (517 nm) の速度を活性の指標とする

### 3. 尿酸とラジカル消去活性

尿酸 (Fig. 2) は医療において悪玉とされることが多い。内因性の尿酸はその難溶性から結晶化して痛風発症の原因物質となり、高尿酸血症として多くの患者を悩ませてきた。一方で尿酸は最強の抗酸化剤であるアスコルビン酸に匹敵する高い活性酸素消去活性を有し、疾病の予防に寄与する

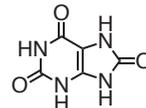


Fig. 2 尿酸

ことも知られている。生体内の ROS 過剰により DNA 鎖切断や塩基の酸化的修飾が誘発されると、変異して多様な疾病の原因となる。この非常事態に内因性抗酸化物質の1つとして尿酸が重要な役割を担うと考えられる。その抗酸化活性はヒドロキシラジカル (HO•)、脂質ペルオキシラジカル (LOO•) や一重項酸素 ( $^1\text{O}_2$ )、ペルオキシナイトライト (ONOO<sup>-</sup>) の消去作用に由来する。神経変性疾患であるパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症患者の血清尿酸値は健常者より有意に低いとの疫学的報告もあり、血中の活性酸素種、なかでも特に生体内分子障害性の高いラジカル種を消去することで結果的に神経細胞保護効果を示すものと推定される。

尿酸の難溶性の原因は、複数のアミドあるいはイミド構造を持つため、すなわち高度に官能基化されているためと考えられる。一方でそのラジカル消去活性に

必須な部位は明らかにされていなかった。痛風の原因となるほどの難溶性を改善し、抗酸化活性発現に必須な部分構造を残すことで新たな医薬品シーズを見出すことが出来ると考え、尿酸の構造を単純化した尿酸アナログの合成に着手した。

尿酸そのものは有意な活性を示し、尿酸1分子で2分子の DPPH を消去した。このことから尿酸は2分子の水素ラジカル ( $H\cdot$ ) を DPPH ラジカルに供与して2度の一電子還元により活性を示し、自らは酸化されて比較的安定な化合物に変換すると推定した (Fig. 3)。ここでは尿酸構造のアミドカルボニル基をケト-エノール互変異性によりエノール型 (ヒドロキシ型) を取りうるものとして表記した。

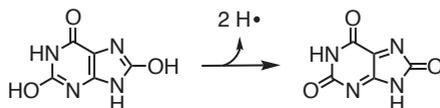


Fig. 3 尿酸 (互変異性体) の推定ラジカル消去機構

この推定機構が確かならば、尿酸の NH をメチル基で置換したもの、あるいは遊離可能な2つの水素原子を持たないものは不活性となるはずである。そこでこれらに相当する化合物の活性を評価した。

#### 4. 尿酸の構造単純化

尿酸の活性発現部位解明の第一段階として、尿酸の類縁化合物として構造的に近く、かつアミド NH のメチル置換体であるアロプリノール、カフェイン、テオフィリンの活性を評価したところいずれも不活性であったことから、少なくとも尿酸に含まれるアミド NH あるいは5員環カルボニル基は必須であるとみなされた。また2つの水素を持たない環状イミド化合物も不活性であった。このことから、水素ラジカルを遊離しやすいイミドの NH ならば水素1つでも活性を示すという可能性は否定された (Fig. 4)。

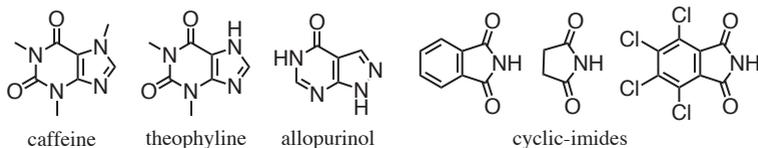


Fig. 4 尿酸類縁化合物 (inactive)

尿酸の推定機構 (Fig. 3) を追認する成果を得て、次に尿酸構造を単純化することとした。6員環のカルボニル基と NH を炭素に置き換え、1つのヒドロキシ基を残した5-hydroxy-1,3-dihydro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-one (Fig. 5左) から順次カルボニル酸素や NH を除いた一連の化合物 (Fig. 5、6) を評価したところ、Fig. 5に示した3化合物は順に尿酸の約100倍、15倍、3倍の活性を示した。一方、Fig. 6の5化合物および開環類縁体に相当するアセトアミノフェンは不活性であった。すなわち活性発現には遊離可能な水素2つを持つことが必須であり、尿酸の官能基の多くは不要であることが示された。

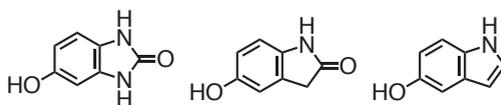


Fig. 5 単純化尿酸誘導体 (active)

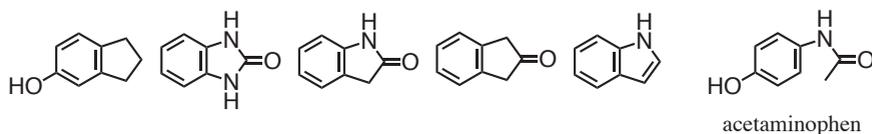


Fig. 6 単純化尿酸誘導体とアセトアミノフェン (inactive)

水素2つを持つアセトアミノフェンはこのルールに則しているものの不活性であることから、これら活性尿酸アナログは、二環式であることを必要とする消去機構で水素ラジカルを供与していると考えた。2分子の水素ラジカルが遊離するためには、酸化生成体がエネルギー的に安定であることも必須である。この安定化に、二環式化合物の平面性と、連続する二重結合による電子の非局在化が有利に働くためと推定した。これらを元に Fig. 5に示した活性化合物の消去機構を尿酸に倣って Fig. 7に示す。この機構は、容易に水素ラジカル2つを遊離してキノンに酸化されるヒドロキノンと同様ともいえる。このメカニズムが正しければ化合物の活性は遊離する水素と酸素の結合解離エネルギー (BDE) に依存するはずである。しかし本稿にあげた化合物群の BDE を計算 (密度汎関数法: DFT, B3LYP/6-31G\*, Sptan18<sup>®</sup>) により予測したところ活性とは相関しなかった。これはおそらく、化合物によって解離定数  $pK_a$  が異なり、実験系中でアニオン型の存在比に差が生じるためと考えている。

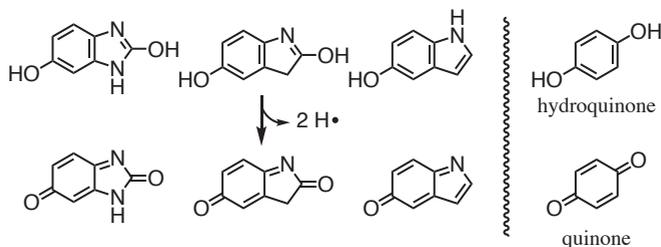


Fig. 7 尿酸アナログの推定消去機構とヒドロキノン

## 5. 尿酸アナログの構造展開

尿酸の15倍の活性を示した1*H*-indol-5-ol (Fig. 8左)を基盤として、次にベンゼン環上のヒドロキシ基の位置異性体3種 (Fig. 8)を合成して活性を比較したところ、左から順に0.2倍、1.5倍、0.4倍と有意な活性は示すものの中央のものを除いて低活性であった。このことからパラ置換体であるヒドロキノンとの等価構造が活性発現に有利であると示された。

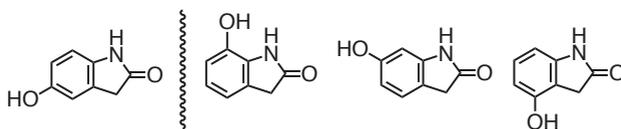


Fig. 8 ヒドロキシ基位置異性体

詳細は別稿に譲るが、1*H*-indol-5-ol (Fig. 8左)を基盤として多様な置換基を導入した一連の化合物群を合成し、多様な抗酸化活性を付与することが可能であることも見出した。さらに高活性の化合物を創製する研究の過程で、前駆体として得られた化合物の活性も評価したところ、Fig. 9に示した4化合物のなかで左の5-methoxy-1,3-dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-oneのみ、弱い活性を示すという結果を得た。我々の想定消去機構が確かであれば、ベンゼン環上のヒドロキシ基は活性発現に必須のはずである。ヒドロキシ基をメトキシ基とした化合物が活性を示すことは意外であった。

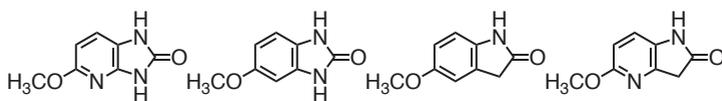


Fig. 9 尿酸アナログの合成中間体 (左の1化合物のみ活性)

## 6. フェノール性ヒドロキシ基を持たない尿酸アナログの構造展開

天然に存在する抗酸化活性化合物の多くはポリフェノール体でありフェノール性のヒドロキシ基を有する。また安定化剤として多用される合成抗酸化剤もフェノール誘導体である。例えば溶媒の安定化剤として用いられるビスヒドロキソトルエン (BHT) などは、酸素と室内光により発生した ROS による分解・劣化を防ぐために添加されるが、培養細胞に添加すると細胞死を招く結果も得られている。一般にフェノール構造の反応性は高く、条件によってはむしろ活性酸素を発生するいわゆるプロオキシダント効果を示し、毒性を発現することが示唆されている。生体内では P450 による代謝を受けて活性代謝物を生成する可能性も示唆されている。本稿で述べた合成抗酸化剤は細胞毒性を示さなかったが、リスクの大きいフェノール性ヒドロキシ基を持たずに活性を示すことが出来れば、医薬品としてより適切な化合物となり得ると考えた。そこで活性を示すと期待される化合物群を新たに合成し、活性を比較した結果を簡潔に Fig. 10 に示す。

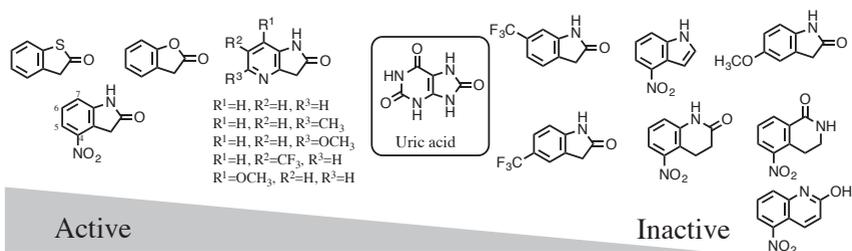


Fig. 10 ヒドロキシ基を持たない尿酸アナログと活性

尿酸より左に示した化合物群は尿酸よりも高い活性を示した。当初は4位のニトロ基の影響が大きいと考えており、ニトロベンゼン類の毒性を考慮すると医薬品としての展開は困難とみなしていた。しかしさらに構造展開を進めたところ、ベンゾチオラクトンあるいはベンゾラクトン (Fig. 10 左上の2化合物) まで単純化しても尿酸よりも高い活性を示すことは驚きであった。その類縁体であるベンゾラクタムは Fig. 6 において前述したとおり、研究の初期段階で不活性と示されて対象から外した化合物である。各化合物の活性の強さを消去速度定数  $k$  により比較すると、ベンゾラクタム (NH) は不活性にも関わらず、ベンゾチオラクトン (S)、ベンゾチオラクトン (O) は高い活性を示した (Fig. 11)。さらにベンゾチオラクトンの5位に置換基を導入すると、電子求引性の高いハロゲン置換

が有利であることも示された。結果として最強の活性を示したプロモ化体は、そもその尿酸の700倍以上の活性を示した。

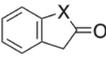
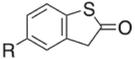
			
R	$k$ ( $S^{-1} \cdot mM^{-1}$ )	R	$k$ ( $S^{-1} \cdot mM^{-1}$ )
S	298	CH <sub>3</sub>	190
O	6.33	Br	799
NH	0	F	589
		Uric acid	0.762

Fig. 11 ベンゾラクタム類および置換ベンゾチオラクトン類のラジカル消去速度定数のラジカル消去速度定数

## 7. ベンゾラクトン類の構造活性相関

合成と活性評価を行うべき化合物はまだ多く残るものの、現段階でのベンゾラクトン類の構造活性相関をまとめて Fig. 12 に示した。いずれも重要な知見ではあるが、なかでもカルボニル隣接位の CH<sub>2</sub> に注目している。この位置を NH とすると失活すること、アミド型 (X=NH) であるベンゾラクタムも不活性であることから、ケト・エノール互変異性によりエノール型を取り得ることが活性発現に必須であると推定している。一方で消去メカニズムは未だ明らかではないものの、この CH<sub>2</sub> の水素2つが水素ラジカル (H•) としてラジカルの還元に寄与すると考えられ、ラジカル消去活性発現後に生成する酸化生成体の構造を明らかにすることが直近の課題である。

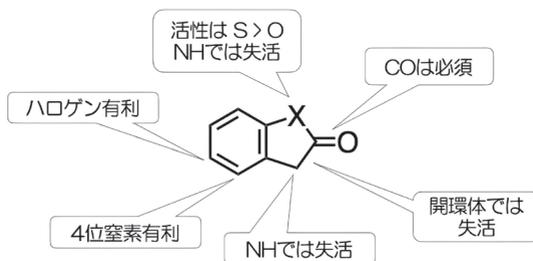


Fig. 12 ベンゾラクトン類の構造活性相関

## 8. 終わりに

ここではラジカル消去活性に絞ってその構造活性相関をまとめたが、ここに挙げたラジカル消去活性化合物の一部は、細胞に対してはほぼ無毒性で、酸化ストレスからの細胞保護効果を示す。例えばヒト白血病細胞株 HL-60 に過酸化水素 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) を添加すると細胞内酸化ストレスの惹起により細胞数は2割以下に減少するが、エダラボンおよび一部の化合物は5-6割まで回復することが出来る。化合物添加により細胞内 ROS 量が減少することも実験により確かめられたことから、細胞の酸化的損傷を抑制して細胞死からの保護効果を示したと推定している。

筆者の研究では他にも抗酸化能の評価系として UV 誘発細胞死の保護効果、A  $\beta$  誘発細胞死の保護効果、ONOO<sup>-</sup> 誘発酸化ストレスからの細胞保護、細胞内 NO ラジカル産生抑制効果、放射線照射による細胞死の保護効果などを評価しており<sup>4)</sup>、ラジカル消去以外の活性評価により広く抗酸化活性化合物として有効であるものを見出すことも可能と考えている。

本稿では化合物の抗酸化活性はシンプルにラジカル消去反応を指標として評価可能なこと、必要な部分構造さえ維持あるいは導入すれば活性の増減を制御できること、その構造活性相関と推定反応機構を基に新たな活性化合物をデザインできることを示してきた。尿酸は難溶性で容易に結晶化して痛風発症の危険性を持つため抗酸化剤として利用することは出来ない。しかしその難溶性は高度に官能基化された構造にあり、実際にほとんどの酸素と窒素は抗酸化活性には不要であった。尿酸の構造単純化の結果としてベンゾチオラクトンを見出し、その5位ハロゲン化体は尿酸の700倍以上の高いラジカル消去活性を示した。抗酸化剤としては十分に高活性ではあるものの、このまま医薬品とするには低分子過ぎる。そこでこれを部分構造として新たに抗酸化剤をデザインするにあたり、薬理活性を持つ化合物とのハイブリッドも進めている。

本稿の研究は主に慶應義塾大学薬学部においてなされたものであり、増野匡彦教授、中村成夫教授、大江知之准教授のご指導ご鞭撻に衷心より深謝申し上げます。また柿木智宏修士、安田大輔博士を初めとする学生研究員の努力の賜として、心より感謝申し上げます。尿酸を基盤として尿酸とは全く異なる構造に到達したアナログがいつか医薬品として上市される日が来ることを願って本稿の結語とする。

参考文献

- [1] Takahashi K, Usami K, Takahashi T, Okada T, Morisaki M. Synthesis of 14 $\alpha$ -methylcholesterol, *Chem Pharm Bull*, 35(8), 3467-3469 (1987).
- [2] Yasuda D, Ohe T, Takahashi K, Nakamura S, Mashino T, Preparation and antioxidant/pro-oxidant activities of 3-monosubstituted 5-hydroxyoxindole derivatives. *J Clin Biochem Nutr.* 59/3, 165-173 (2016); Yasuda D, Takahashi K, Ohe T, Nakamura S, Mashino T, Antioxidant activities of 5-hydroxyoxindole and its 3-hydroxy-3-phenacyl derivatives: The suppression of lipid peroxidation and intracellular oxidative stress, *Bioorg Med Chem*, 21, 7709-7714 (2013); Yasuda D, Takahashi K, Kakinoki T, Tanaka Y, Ohe T, Nakamura S, Mashino T, Synthesis, radical scavenging activity and structure-activity relationship of uric acid analogs. *Med Chem Comm.* 4, 527-529 (2013) ; references cited by these manuscript and unpublished data.
- [3] 田辺三菱製薬株式会社；ラジカット® 添付文書等
- [4] Hatanaka M, Takahashi K, Nakamura S, Mashino T, 2,2'-Pyridoin Derivatives Protect HL-60 Cells against Oxidative Stress. *Bioorg Med Chem*, 18, 5290-5293 (2008); Hatanaka M, Takahashi K, Nakamura S, Mashino T, Preparation and antioxidant activity of  $\alpha$ -pyridoin and its derivatives, *Bioorg Med Chem*, 13(24), 6763-6770 (2005); unpublished data.

(受付日 2021年12月28日)

(受理日 2022年 1月31日)

〈総説〉

# 発生生物学の新たな展開 —医学的視点からの考察—

岡 敦子\*

New Insights into Developmental Biology  
from a Medical Point of View

Atsuko ISHIZUYA-OKA\*

## 1. はじめに

地球上には多くの生物が生息しているが、有性生殖を行う生物はすべて、始まりは受精卵と呼ばれる1個の細胞である。たった1個の細胞から、複雑な形態と機能をもつ個体がどのようにして形成されるのか？ それを問う学問が、発生学である。また、受精卵が地球上に突然出現したわけではなく、おそらく生命の誕生から続く進化の産物であることを考えれば、それは「私たちは如何なる存在か？」を問う学問でもある。

発生現象は神秘的で、ダイナミックな形態的变化を伴うため、古くから人々の興味の対象となってきた。歴史上、最初の発生学者と言われているのが古代ギリシャのアリストテレス Aristotle である。彼は実際にニワトリ胚を経時的に観察し、「動物発生論」を記した。この長い歴史をもつ発生学が、20世紀以降、急激な変化を遂げている。発生学の教科書として有名なギルバート Gilbert の“Developmental Biology”は、1985年に初版が発行されたが、その後、2～3年に一度という速いペースで改訂され続け、2020年には12版に達した<sup>1)</sup>。「自然(生き物)から学べ」という精神は一貫しているものの、版を重ねるにつれて分子生物学的内容が増え、新しい概念が次々と提唱され、初めて学ぶ人には全体像が掴みにくくなっていることは否めない。また、後胚発生 postembryonic

---

\* 日本医科大学・生物学教室 Department of Biology, Nippon Medical School

development と呼ばれる再生や癌に関連する情報が増え、医学との結びつきも深まっている。本稿では医学との関連に焦点をあて、古くて新しい発生学を、日本医科大学での学部教育も含めて紹介する。

## 2. これまでの歩み

### 2.1. 記載発生学から実験発生学へ

ギリシャ時代に胚を観察して正確に記載するところから始まった「記載発生学」は、ルネッサンスを経て光学顕微鏡が発明されると、肉眼からミクロの世界へと視野が広がり発展した。19世紀には1個の卵と1個の精子から受精卵が生じ、この受精卵から新たに個体が形成されることが明らかになった。こうして前成説は否定され、前成説と後成説を巡る長い論争に終止符が打たれた。また、進化の道筋を明らかにするため、いろいろな生物種の胚を観察し、共通点や相違点を見つける「比較発生学」も盛んになった。

20世紀に入ると、顕微鏡を使って細胞や組織を摘出し、生体外で培養したり他の胚に移植したりする技術が開発され、実験によって発生仕組みを解析しようとする機運が高まった。実験に基づいて個体が形成されるメカニズムを科学的に解明しようとする発生学は、それまでの「記載発生学」と区別して「実験発生学」と呼ばれている。この実験発生学を大きく進展させたのが、シュペーマン Spemann である。彼が弟子のマンゴルド Mangold とイモリ胚を使って行った移植実験では、原口背唇部を他の胚に移植すると、本来の胚（一次胚）とは別の新しい胚（二次胚）が形成された。この予期しなかった実験結果を基に、シュペーマンは「誘導」の概念を提唱し、原口背唇部のように誘導を起こすものをオーガナイザーと名付けた。その後、個体を形成する夢の物質（誘導因子）を求めて、世界中の発生学者が誘導の研究に没頭した。しかし、オーガナイザーに局在するはずの誘導因子の同定は混迷を極め、その分子の実体が漸く明らかになってきたのは、半世紀近くも経った1980年代に入ってからのことである。しかし、シュペーマン以降、実験結果を論理的に考察する実験発生学はサイエンスとして根付き、核移植や遺伝子操作等の新しい実験手法を取り入れながら、現在まで受け継がれている。

## 2.2. 分子発生生物学の発展がもたらしたもの

さらに20世紀後半から急速に発展した分子生物学が、発生学に大きな影響を与えた。次々と開発された分子生物学的アプローチを使い、発生メカニズムを分子レベルで解明しようとする分子発生生物学が主流になり、その研究成果は、それまでの発生学を一変させることになった。長い間、ヒト、ニワトリ、カエルといった生物種別に語られていた発生が、共通の分子の言葉で理解されるようになり、発生学はヒトまで含めた多くの生物種に共通する原理や原則、概念をもつ学問へと変わりつつある。現在までに得られた知見を、ここでは2つ紹介したい。

1つは、「形作りに重要な遺伝子ほど、進化の過程で保存されてきた」ことである。生物の形態は多種多様であるが、その形成に関わる遺伝子は種を超えて驚くほど似ている。現存するすべての生物が共通の祖先から進化したとすれば、祖先がもっていた遺伝子は、重要な働きをするものほど高度に保存されてきたことになる。この典型的な例が、キロショウジョウバエで発見されたホメオティック遺伝子である。モーガン Morgan が染色体地図を作成した動物としても有名なこのハエで、ちょっと奇妙な変異体が複数見つかった。頭に触覚の代わりに脚が生えるというように、ある体節を特徴づける構造（触覚）が別の体節を特徴づける構造（脚）に置き換わってしまう変異で、まとめてホメオティック突然変異と名付けられた。その後、この変異の原因となる遺伝子として発見されたのが、ホメオティック遺伝子である<sup>2)</sup>。現在では、ヒトを含むすべての動物にこれに相同な遺伝子が存在することがわかり、*HOX* 遺伝子と呼ばれている。*HOX* 遺伝子は複数の機能をもつが、どの動物にも共通する機能として、頭尾軸に沿った位置情報を細胞に与えることが知られている。

種を越えて保存されている遺伝子には、ソニックヘッジホッグ *SHH*、骨形成タンパク質 *BMP*、ウイント *WNT* 等の分泌タンパク質を作る遺伝子も含まれている。これらも *HOX* 遺伝子と同様、多くの動物において様々な器官の形成に重要な役割を果たしている。ここで生じる疑問は、なぜ同じような遺伝子を使って異なる形の器官が作られるのか、である。これを説明するため、近年、「ツールキット遺伝子」(toolkit は道具箱の意味) の概念が提唱された<sup>3)</sup>。例えば、家を建てる場合、ノコギリ、トンカチ等の使う道具は同じでも、使う場所や時期、使い方を変えれば違う形の家を建てることができる。家を生物に見立てれば、道具に相当するのがツールキット遺伝子である。生物は膨大な数の遺伝子をもたなくても限られた数のツールキット遺伝子をうまく駆使し、多様な形を作り

出せるわけである。

分子発生生物学により得られたもう1つの知見は、「形作りで重要な遺伝子は、出生後も器官の維持や再生に関与する」ことである。後述するように、発生で使われる遺伝子は、生涯失われることなく細胞内に存在し、少なくともその一部は成体での恒常性の維持にも重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。発生は、個体が形成されて終わるのではなく、形成後も続いていると考えることができる。このことは、発生学を従来の胚（受精から出生まで）を対象とする発生学 Embryology から、出生後、時間軸に沿って死に至るまでをも対象とする発生生物学 Developmental Biology へと大きく転換させることになった。

### 3. 発生と医学との関連

このような発生学の変遷の中で、ヒトを対象とする人体発生学も大きく変わりつつある。ヒトは特に脊椎動物に共通する発生の遺伝子プログラムをもち、動物実験により解明された器官形成の分子メカニズムが人体発生にもあてはまることが、次第に明らかになってきた<sup>4,5)</sup>。その一方で、ゲノム解読が完了したヒトには豊富なゲノム情報があり、これらを基に疾患研究を進めるゲノム医学が急速に発展している。こうして近年、人体発生学の教科書では器官形成の分子メカニズムに関する記載が急増し<sup>6,7)</sup>、長い間謎に包まれていた先天異常や発生に起因する疾患との関連が明らかになりつつある。また、発生における分子メカニズムの解明は、再生医学の発展を支える原動力にもなっている。

#### 3.1. 先天異常

先天異常は乳児死亡の第一の原因で、新生児の2～5%は解剖学的異常をもつといわれているが、これは氷山の一角にすぎない。軽度な異常しか出生には至らず、実際の異常の頻度はもっとずっと多いと推測されているからである。先天異常の要因は様々であるが、遺伝的要因、なかでも単一遺伝子疾患については急速に研究が進み、多指症の原因となる *HOXD13*、軟骨無形成症の原因となる *FGFR3* 等、多くの原因遺伝子が同定されている。

先天異常には環境要因もあり、その要因となる環境因子は催奇形因子 teratogen と呼ばれている。催奇形因子にはサリドマイド等の医薬品、アルコール、内分泌攪乱物質、ウイルス、放射線等が含まれるが、まだ検証されていない催奇

形因子が多く存在すると推測されている。また、同じ催奇形因子に曝される場合でも、先天異常が起こるリスクは発生時期により大きく異なる。一般に、リスクが高くなるのは多くの器官が形成される胚子期（受精後第3～8週）である。さらに厳密に言えば、器官によって形成時期は少しずつ異なるので、リスクが高い時期も器官毎に少しずつ異なっている。例えば、肢は第4～5週頃形成されるため、この時期にサリドマイドに曝露されると無肢症やアザラシ肢症を発症するリスクが高いが、第6週以降は次第に低下する。先天異常を防ぐためには、各器官が形成される時期に催奇形因子に曝されないことが大切である。実際には遺伝的要因と環境要因の両方が関わって起こる先天異常が多く、その複雑な発症機序を明らかにするためには、発生での器官形成の分子メカニズムの解明が急務である。

### 3.2. 出生後に発症する疾患

発生で使われる遺伝子の少なくとも一部は、出生後も器官の維持や再生のために働いている。このような遺伝子が突然変異等によって正常に働かなくなると、成人になって疾患が起こることがある。例えば、発生では細胞増殖を促進するために WNT シグナル伝達経路がよく活性化されるが、成人でも腸上皮のような細胞再生が速い組織の幹細胞近くに限って活性化されている。もし WNT 経路を制御する遺伝子の1つである *APC* 遺伝子が働かなくなると、常に WNT 経路が活性化され、過剰な細胞増殖が起きて癌の発症に繋がることが知られている。

最近では、出生前の母体内での環境が、出生後の器官の働きに影響を与えることも明らかになってきた。この現象を、胎生期プログラミングと言う。例えば、妊婦がダイエットをして飢餓状態で発生すると、腎臓のネフロンや睪臓のランゲルハンス島β細胞の数が減少し、成人になると脳卒中や糖尿病のリスクが高まってしまう。この場合、栄養不足になった胚子や胎児は、将来予想される環境（飢餓）に備えてエピジェネティックな変化を介して遺伝子発現を変化させ、飢餓に強い（飽食には弱い）表現型を作り出したと考えられている。このことは、環境が集団内の表現型の変異を自然選択するだけでなく、変異（疾患）そのものを起こしうることを意味している。

### 3.3. 再生医学

#### 3.3.1. 発生における細胞分化

約37兆個と言われるヒトの細胞には、2百種類以上の分化タイプがある。すべ

てのタイプに分化する能力（全能性）をもつ受精卵が、1つのタイプへと分化していく過程は、分かれ道がある坂をボールがころがり落ちていくように一方方向に進む。この考えは1940年代にワディントン Waddington によって提唱され<sup>8)</sup>、現在も基本的には変わっていない。分かれ道にくると細胞は、周囲の環境からのシグナルを受けてどちらかの道に入る。その先にも分かれ道があって別のシグナルを受けて進み、最終的に細胞は1つの分化タイプ特異的な遺伝子群を発現し、固有の形態と機能を獲得する。

ここで生じる1つの疑問は、細胞分化の過程で必ず起こる遺伝子発現の変化は、遺伝子の塩基配列の変化を伴うか否かである。現在の発生生物学の答えは、わずかな例外（抗体産生細胞等）を除けば“否”である。1960年代にガードン Gurdon が行ったアフリカツメガエルの核移植実験により、分化した体細胞であっても、受精卵のように一個体を形成できる遺伝情報をもっていることが初めて証明され<sup>9)</sup>、その後、1990年代後半に哺乳類（ヒツジ）でも証明された<sup>10)</sup>。この結果は、ヒトを含む脊椎動物では、分化の過程で細胞がもつ遺伝子そのものは変化せず、特定の遺伝子だけが選択的に発現することにより、細胞が分化することを示している。この発見は、分化した体細胞であっても、受精卵のように全能性をもつ細胞へと脱分化しうることを意味し、人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell; iPS 細胞）が作製可能であることの理論的な根拠になった。

### 3.3.2. 幹細胞を使った再生医療

1981年、マウス胚盤胞の内細胞塊から取り出した細胞を培養し、胚性幹細胞（embryonic stem cell; ES 細胞）が作製された<sup>11)</sup>。ES 細胞は、ほぼすべての種類の細胞に分化でき、未分化のまま生体外で大量に増やせることから、再生医療の材料として脚光を浴びた。しかし、他人の胚を使う ES 細胞の研究には常に倫理的な問題が生じる。この問題を解決するため、成人の分化した細胞から作製されたのが iPS 細胞である<sup>12)</sup>。iPS 細胞は、ES 細胞と同様、全能性に限りなく近い多能性幹細胞である。2006年にマウスで、2007年にはヒトで iPS 細胞が樹立され、再生医療に広く用いられるようになった。

再生医療にとって鍵となる重要なステップは、どのようにして iPS 細胞を目的の細胞へと分化させるかであるが、ここで参考になるのが前述の発生における細胞分化の過程である。受精卵が特定のタイプの細胞へと分化していく過程を、iPS 細胞を使って生体外で再現できれば、目的の細胞が得られるはずである。実

際にこのようなアプローチにより、糖尿病の治療のために膵臓の $\beta$ 細胞を分化させる方法が既に報告されている。培養液に幾つかのシグナルを順次加え、iPS細胞をまず内胚葉へ、次に前腸、膵臓の上皮、内分泌細胞へと段階的に分化させ、最終的にインスリンを分泌する $\beta$ 細胞に分化させていく。同様にして、ニューロン、血球、心筋細胞等、これまでに様々なタイプの細胞を生体外で分化させたことが報告されている。

さらに最近では3次元培養の技術が向上し、幹細胞を使って眼、脳、肝臓、腸、腎臓等の立体的な構造をもつ器官を作製することも可能になった。作られた器官はオルガノイド organoid と呼ばれ、まだ正常な器官に比べて小型で単純なものが多いが、世界中で研究が進められている。器官の形成は細胞間、細胞・細胞外マトリックス間の相互作用を含む複雑な現象であるが、ここでも発生における器官形成の過程がオルガノイドの作製に活かされている。

#### 4. 日本医科大学での学部教育

日本医科大学では2007～2013年度の間、第1学年で「発生と再生医学」というコース講義が行われた。2007年にヒトでiPS細胞が作製されて話題になったことを考えれば、かなりタイムリーな大学独自の企画であった。高等学校の「動物の発生」修了程度から人体発生学総論までの従来型の基礎的な講義を軸に、先天異常や再生医療に関する発展的な講義を加え、最後に生命倫理について考察するという内容であった。関連する基礎医学、臨床医学の先生方に講義を分担していただいた（下表参照）。

回数	授業内容	担当教員(敬称略)	所属
1	全体のガイダンス 遺伝性疾患	島田 隆	生化学・分子生物学 (分子遺伝学)
2-3	精子形成と卵子形成 (以下、基礎の講義は著者担当)		
4	生殖子の形成異常による 小児疾患	右田 真	小児科
5-7	受精、卵割、着床		

(46)

8	体外受精、 生殖補助医療	竹下 俊行	産婦人科
9-15	原腸形成、神経誘導、器官形成のしくみ：体軸と組織間相互作用		
16	ホメオボックス遺伝子による先天異常	渡辺 淳	生化学・分子生物学 (分子遺伝学)
17-18	外胚葉由来の器官：神経管・神経堤の形成と分化		
19	神経系先天異常の症例	高橋 弘(～2010)	脳神経外科
20-21	中胚葉由来の器官：体節の形成、骨格系、筋系、循環器系 泌尿器系、生殖器系、体肢		
22	骨格系および頭・顔面部の 先天異常の症例	村上 正洋	形成外科
23-26	内胚葉由来の器官：原始腸管の形成、咽頭嚢の分化 消化器系、呼吸器系		
27-28	胎盤の発達	瀧澤 俊広	解剖学 (分子解剖学)
29-30	幹細胞生物学：幹細胞の定義と種類、発生と再生との関連		
31	幹細胞の臨床応用： 造血幹細胞移植の現状	右田 真	小児科
32	再生医療Ⅰ： 再生医療の現状	宮本 正章	循環器内科
33-34	再生医療Ⅱ： 再生医療の今後	水野 博司(～2010) 高見 佳宏(～2012) 小川 令(2013)	形成外科
35	出生前診断と生命倫理Ⅰ： 遺伝子診断	渡辺 淳	生化学・分子生物学 (分子遺伝学)
36	出生前診断と生命倫理Ⅱ： 生命倫理	澤 倫太郎	産婦人科

どの先生の御講義も1年生向けのわかり易い内容でありながら、御専門ならではの説得力があり、情熱に溢れるものであった。評価に授業への出席点がなかったにも拘らず学生の出席率は高く、受講態度も良かった。予想外で有難かったのは、臨床に関連する講義が刺激となって、軸となる基礎的な講義を熱心に勉強する学生が増えたことである。課外に発展的な内容で質問にくる学生が多く、学生の学習意欲の高さに感動することも度々あった。また、学力重視の筆記試験では毎年、満点近い点数を採る学生が複数名おり、著者にとっては大いに励みになった。2014年のカリキュラム改革で「発生と再生医学」はコース講義としては終了したが、人体発生学にそのまま繋がる「発生生物学」は、解剖学の小澤一史先生（生体構造学）と瀧澤俊広先生（分子解剖学）に分担していただき、現在も継続している。

## 5. まとめと今後の展望

21世紀の発生生物学は、ゲノム科学や進化生物学と深く結びつき、一部は統合しながら発展している。医学との関連も深まり、動物実験によって解明された発生の分子メカニズムが、人体発生の理解だけでなく、先天異常や成人疾患の発症機序の解明、再生医学の発展にも寄与するようになった。技術的には多くのことが可能になったが、未解決の謎がまだ数多く残されている。容易になった遺伝子操作が、生殖細胞を介して子孫の世代にどのような影響を与えるのか？あるいは、人為的に起こった地球環境の変化が、どのようなエピジェネティックな変化を細胞に刻み、進化に影響を与えるのか？これらに答えるため、発生生物学では現在、進化生物学との統合である「進化発生生物学」(Evo-Devo)、これに生態学（環境）を加えた「生態進化発生生物学」(Eco-Evo-Devo)が急速に発展しつつある。残された謎を解くためへの新たな挑戦が始まっている。

1980年代以降、生命科学の幾つかの分野は研究の進みが速く、驚きの連続であったというのが著者の実感である。学生時代に学んだ定説が覆されることが多く、毎年の講義内容の更新にかなりの時間を要することになったが、自分の研究を見つめ直す良い機会にもなった。日本医科大学の基礎科学で専門分野の教育を長年担当させていただき、向学心のある若い学生と共に好きな学びを続けることができたことに、改めて深く感謝したい。また、これまで学生教育のために新丸

子、武蔵境にお越しいただいた基礎医学、臨床医学の先生方に心より御礼申し上げます。長い伝統をもつ基礎科学が、各専門分野で研鑽を積む先生方の豊かな学識を背景に、サイエンスの面白さを学生に伝え、研究心を育む大学教育の場として今後さらに充実していくことを祈っている。

## 参考文献

- [1] Barresi M. J. F. and Gilbert S. F. (2020) “Developmental Biology” 12th ed., Sinauer
- [2] Lewis E. B. (1978) A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. Nature 276: 565-570
- [3] True J. R. and Carroll S. B. (2002) Gene co-option in physiological and morphological evolution. Ann. Rev. Cell Dev. Biol. 18:53-80
- [4] Irie N. and Kuratani S. (2011) Comparative transcriptome analysis reveals vertebrate phylotypic period during organogenesis. Nat. Commun. 2: 248
- [5] 岡 敦子 (2015) 消化器系の進化と発生のメカニズム 日本医科大学雑誌 11: 155-160
- [6] Sadler T. W. (2019) “Langman's Medical Embryology” 14th ed., Wolters Kluwer
- [7] Carlson B. M. (2019) “Human Embryology and Developmental Biology” 6th ed., Elsevier
- [8] Waddington C. H. (1942) Canalization of development and the inheritance of acquired characters. Nature 150: 563-565
- [9] Gurdon J. B. (1962) The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelial cells of feeding tadpoles. J. Embryol. Exp. Morphol. 10: 622-640
- [10] Wilmut I., Schnieke A. E., McWhir J., Kind A. J. and Campbell K. H. (1997) Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature 385:810-813
- [11] Evans M. J. and Kaufman M. H. (1981) Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature 292: 154-156
- [12] Takahashi K. and Yamanaka S. (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 126: 663-676

(受付日 2021年12月20日)

(受理日 2022年 1月31日)

## 投稿規定

1. 本誌は研究成果の発表を目的とする。
2. 投稿は本学基礎科学部門に所属する専任教員に限る。  
ただし、編集委員会が認めた場合はこの限りではない。
3. 原稿は他誌に未発表のものに限り、その体裁は「投稿原稿執筆の手引き」によるものとする。
4. 原稿提出時に、その種別（論文・総説・解説・研究ノート・研究報告・教育ノート・教育報告・翻訳・書評など）を明記し、欧文タイトルをつける。  
なお種別の審査決定は編集委員会が行う。
5. 校正は2校までを投稿者の責任において行う。
6. 枚数制限などをする場合がある。

## 編集委員

中村 成夫（代表）      藤崎 弘士（幹事）  
中澤 秀夫      Steven Kirk      貝塚 公一

---

日本医科大学基礎科学紀要 第50号

令和4年1月31日 印刷

令和4年1月31日 発行

編集 日本医科大学基礎科学紀要編集委員会

発行 日本医科大学

基礎科学主任 中村 成夫

〒180-0023 東京都武蔵野市境南町1-7-1

日本医科大学 武蔵境校舎

印刷 栄和印刷株式会社

〒143-0006 東京都大田区平和島1-2-20

日通平和島物流センター C棟 7F

---