

## 法医学研究室

教授 長尾 正崇  
教授 奈女良 昭  
助教 村田 和大  
特任助教 石内 直樹

### [法医学とは]

法医学は、医と法との多数の接点において、医学的見地からこれらに対し公正に判断を下し、基本的人権を擁護するなかで、民主的法治国家の安全に寄与していく学問です。また、臨床医学の進歩、および社会制度の変遷にともないその対象範囲を拡張し、新たな問題点を発掘し、これらの問題に積極的に関わり得られた新知見を基に新たな科学的な提言を行っていくことが求められています。したがって、法医学の研究領域は広く、さらに、時代の進展に伴う専門分化のために、その奥行きも益々深くなっています。医学領域では基礎医学から臨床医学の全ての領域が法医学の関連領域であると言っても過言ではありません。法医学は、「法医解剖、すなわち死体を扱う医学」ではなく、基礎医学と臨床医学の境界に位置する法医学の立場からの先端医療・終末期医療に携わる臨床各科への指摘・提言を通して、その発展に積極的に寄与すべきもので、**法医学が健全に機能している社会こそが民主主義国家**であるといえます。

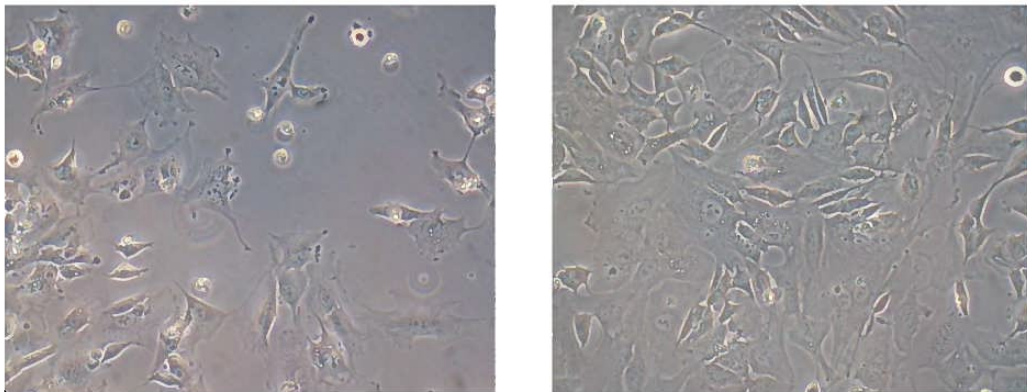
### [研究の概要]

研究活動は、主としてサリン、ソマン類似物質を中心とする神経剤、パラコート、ジクワットなどのアルキルジピリジリウム塩系農薬を対象とした中毒病態生理学および薬毒物の迅速検査法開発に関する研究、薬毒物の摂取履歴証明に関する研究、臨床法医学的研究が進められています。

#### (1) 神経剤の非コリン性毒性発現機構

1995年3月に発生した地下鉄サリン事件では、12名の死者と5000人を超える急性中毒患者を出した未曾有の大惨事となりました。当時は法医学の領域では、サリン中毒の司法解剖例の報告は無く、辛うじて前年に松本サリン事件の3例の解剖例があったのみでした。松本の事例では散布されたサリンの濃度が高かったため、3例のうち2例の血液中からサリンの加水分解産物であるイソプロピルメチルフォスホン酸が検出されましたが、地下鉄サリン事件ではこの加水分解産物は12例中2例しか検出できず、犠牲者の病院搬入時の臨床記録と現場からサリンが検出された事実から死因を推定することしかできない状況にありました。そこで、遺体からサリンを検出・証明することによって急性サリン中毒の確定診断を行うために、赤血球アセチルコリンエステラーゼに結合したサリンのリン酸基をアルカリフォスファターゼにより酵素的に分解、検出することにより、被害者の死因を急性サリン中毒と確定しました(*Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 144:198-203)。また、サリン・ソマンと同じリン酸基を持つ新しい有機リン剤[bis (isopropyl methyl) phosphonate (BIMP), bis (pinacoyl methyl) phosphonate (BPMP)]を合成し(*J Chromatogr B* 1997; 701:9-17)、こ

れらをラットに投与したところを全身性の痙攣が生じ、ラットから剔出した脳の細胞質画分と膜画分における phospholipase C (PLC) 活性の経時的変化を観察したところ、アセチルコリン受容体とリンクしない PLC $\gamma$  活性の亢進が認められ (Toxicol Appl Pharmacol 1999; 156:64-69)、さらに、*in vitro* においてラット培養アストロサイトに BIMP、BPMP を投与したところアストロサイトに形態変化が観察され、神経剤の毒性発現機構に非コリン性毒性作用が関与している可能性が示唆されました (Toxicol Appl Pharmacol 2003; 193:383-392)。さらに、DNA 傷害を引き起こしているのではないかと考え、サリンが細胞にもたらす影響について分子生物学的手法を用いて詳細に解析しているところです。このように神経剤の毒性機序を様々な側面から検討し、これらの毒性機序を明らかにすることにより、今後の地下鉄サリン事件被害者の健康管理に寄与していくことを目的としています。



(図) 0.3mM BIMP 添加 (左) および非添加 (右) で 48 時間培養したヒト株化神経細胞の顕微鏡像。

また、2010 年からは、地下鉄サリン事件被害者の慢性期における健康被害に関して疫学的研究を始めています。被害者の方の長期的な病態把握、今後の健康管理のための情報を得ることを目的に、被害者を対象に健康診断を行っている NPO 法人リカバリー・サポートセンターから検診データの提供を受け、疫学・疾病制御学研究室との共同研究の形で進めています。

## (2) パラコート耐性ラットのパラコート耐性メカニズム

パラコートなどのアルキルジピリジリウム塩系農薬は安価で即効性のある除草剤として広く使用されており、その経済効果は年間約 400 億円とされています。安全性の面からパラコートは医薬用外毒物に指定されていますが、毎年自殺や他殺、あるいは誤飲などによる事故が報告され、法医学領域では重要な農薬の一つです。我々はこれまでのパラコート中毒に関する研究過程で、Wistar ラットの中にパラコートの毒性に対して強い耐性を有する個体の存在を見出しました。これらの個体に大量のパラコートを投与すると、耐性群では血液中パラコート濃度の低下が野生群に比べ著しく速やかであり、また、耐性ラットの肝臓細胞質画分にはパラコート、ジクワットに対する代謝活性が認められ、特にジクワットの代謝活性は高いものでした。このジクワット代謝酵素の部分精製に成功しており、さらに、このパラコート耐性ラット系の確立も進めてきましたが、その過程で、先天性交通性水頭症・眼球網膜の形態異常を発症する系と眼球を欠損する系が派生してきました。我々は、眼球の形態異常についてその発生分化の機構についてエピジェネティックな修飾に異常があるのではないかと考え、ES 細胞または iPS 細胞を用いて、これらの形態異常

において眼の分化に関係する新たな調節因子を同定していくとともに、詳細な分子メカニズムを解明しようとしています。また、薬物がエピジェネティック修飾に与える影響についても検討していく予定です。

### (3) 薬毒物の迅速検査法開発に関する研究・薬毒物の摂取履歴証明に関する研究

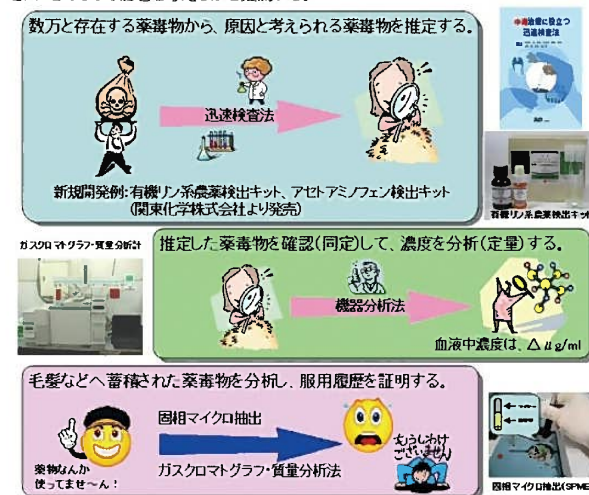
死因や中毒の起因物質を判断するうえで、法医学解剖例や救命センターに搬送された患者から得られた試料（尿、血液など）中の薬毒物を推定、薬毒物濃度を分析（定量）する必要があります。膨大な数の薬毒物を特定することは非常に困難であり、まずはどのような薬物郡であるかの検討を付けた上で特定することが望まれます。これまでは、尿や血液中の薬物や化学物質を簡便に検査できる方法が少なかったことから、目視的かつ迅速に判断できる方法を開発、キットとして製品化することを試みています。また、中毒起因物質の特定には、検査試料中に多量に含まれるタンパクや脂質を取り除き、中毒起因物質を抽出、精製、濃縮する必要がありますが、煩雑で手間のかかる作業です。そこで、既存の手法に創意工夫を加える他に、ジーエルサイエンス(株)と共同でモノリスシリカを利用した MonoSpin®を開発しました。この MonoSpin®を使用して、検査試料中の麻薬や覚せい剤など数多くの薬物の抽出に応用できることを検証し、他分野での前処理の活用に期待が持たれています。さらに毛髪中に蓄積された薬毒物の分布を解析することにより、薬毒物の摂取履歴を証明することも試みており、薬物乱用防止対策の一助になることが期待されます。

### (4) 臨床法医学的研究

臨床法医学的研究の一環として、司法解剖例から得られた貴重な知見を基に、平成 13 年から虐待通告があった事例に対して、愛知県・名古屋市各児童相談所と連携して虐待事例の早期発見・早期介入に協力しており、これまでに 90 件を越える写真鑑定、5 件の意見書の作成、11 回の講演を依頼されています。これらの子ども達の安全は確保され、なかには親子関係の再統合に成功した事例や虐待の事実を否定しえた事例も存在しています。現在は愛知県・名古屋市に加え、広島県こども家庭センター・広島市児童相談所の扱う虐待事例に関しても協力させていただいており、さらに、名古屋市経営アドバイザーとして名古屋市の虐待防止・子育て支援にかかわる施策に協力させていただいています。これらの活動を通じて子どもたちの安全の確保に寄与することにより社会に貢献していきたいと思っております。

#### 生体試料中の薬毒物分析法開発と鑑定実務への応用

法医学解剖例や救命センターの搬送された患者から得られた試料(尿、血液、その他)中の薬毒物を推定、確認後、薬毒物濃度を分析する。また、得られた薬毒物濃度、ヒトにどのような影響を与えるかを推測する。



#### 中毒および災害発生時の情報提供





## (5) 間葉系幹細胞を用いた有機リン剤中毒への治療応用に関する研究

間葉系幹細胞: Mesenchymal Stem Cell (MSC) は骨髄、臍帯血、脂肪組織等から単離される多能性細胞であり、多分化能と自己再生能を有しております。さらに MSC は paracrine effect により、障害された組織の修復に寄与していることが報告されており、世界中で多くの疾患に対して臨床研究が行われております。本研究では、MSC が有機リン剤による神経系の細胞毒性を軽減することができるかを検討するとともに、毒性軽減のメカニズムを分子レベルで解明していく予定です。

## [大学院修了後の進路]

大学院進学後は、医師免許取得後初めて解剖に従事した時から 2 年以上の法医学の研究歴があり、かつ直近の 5 年以内に 20 体以上（副執刀 5 体以上、主執刀 15 体以上）の解剖経験を有すれば死体解剖資格を申請できます。また、大学院修了後には検案認定医あるいは法医認定医の受験資格が得られます。

法医学は車の部品で言えばライトでありワイパーであり、バンパーです。すなわち、晴れた昼間に舗装された道路を走行している場合には必要性は感じませんが、雨天時の夜間に悪路を走行しようとするとき必要不可欠な物です。日常の診療業務中に死亡診断書・死体検案書の作成等の法医学的問題が発生したり、時には法医学者がいない場合で異状死体の検案、傷害事件被害者の成傷器の推定等の純粋に法医学的活動を要請されることもあります。すなわち、すべての医師にとって法医学に無縁ではあり得ないということになります。これこそが「法医学は医師にとっての基礎的教養」であると言われる所以です。

大学院の修了者がすべて法医学者の道を志す必要はありません。大学院修了後は臨床医学に転じ、警察医として各都道府県医師会警察医会で指導的な役割を果たすことも可能ですし、臨床医学に転じた後に再び法医学に戻ることも可能です。また、機会があれば東京都監察医務院で常勤監察医として死因究明に従事する道も開かれています。もちろん、努力次第では、大学の法医学研究室で教員として教育・研究・実務に従事し教授として研究室を主宰する道も広く開かれています。

我が国の免疫学は東京大学医学部血清学教室から始まっており、血清学教室初代教授は東京大学医学部法医学教室助教授であった三田定則先生（東京大学医学部法医学教室第二代教授）であり、Bence Jones タンパク(BJP)を発見した Bence Jones は法医学者でした。司法解剖に対して真摯に取り組むことが大前提ではありますが、法医学の研究領域は基礎科学・基礎医学から臨床医学・社会科学までのあらゆる領域を包含しています。是非、皆さんの若い感性で民主主義国家の証である法医学に新しい methodology を積極的に導入し、大きく発展させて頂くことを願っています。