



夢を追い続けて

－ 生物有機化学から アルツハイマー病へ －

Seeking “etwas neues”

- from **B**io-organic **C**hemistry to **A**lzheimer's **D**isease -

大学院医学薬学研究部 細胞機能分子解析学分野

中山 仁



金岡祐一先生

「分子の組織化」レベル と 研究分野のヒエラルキー

レベル	物質的単位	科学領域
生物個体	哺乳類(ヒト)	医学および臨床科学
組織集合 (器官)	単離した心臓、筋肉など	生理学、組織学、細胞学、 病理学、免疫学など
細胞集合体	組織	
細胞	核、オルガネラ、ミトコンドリアなど	生化学、遺伝学、 微生物学など
サブ細胞レベル	超分子集合体 (MW. $10^6 - 10^9$) <ul style="list-style-type: none">・リボソーム・酵素複合体・筋収縮系	<生体機能化学> <生物有機化学>
多分子	高分子 (MW. $10^3 - 10^6$) <ul style="list-style-type: none">・タンパク質・核酸・複合糖質	
分子	分子 (MW. $10^1 - 10^3$) <ul style="list-style-type: none">・代謝中間体・構成ユニット	有機化学
原子	原子	物理学、物理化学
サブ原子レベル	電子、中性子など	素粒子物理学

研究の概要

- I. 酵素タンパクの化学修飾 (1968 -1976)
- II. 受容体、イオンチャネルの構造と機能 (1977 -1992)
- III. 熊本大学薬学部での研究 (1993 - 2008)
 - (1) CD36 との遭遇
 - (2) 脂肪細胞の新しい機能
 - (3) ミクログリア・サブタイプの異なった機能とアルツハイマー病治療応用への可能性

MODIFICATION OF CARBOXYL GROUPS IN THE
BINDING SITE OF TRYPSIN WITH THE
MEERWEIN REAGENT^{*1}

Hitoshi Nakayama, Kazutaka Tanizawa and Yuichi Kanaoka

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

Sapporo, Japan

Received June 11, 1970

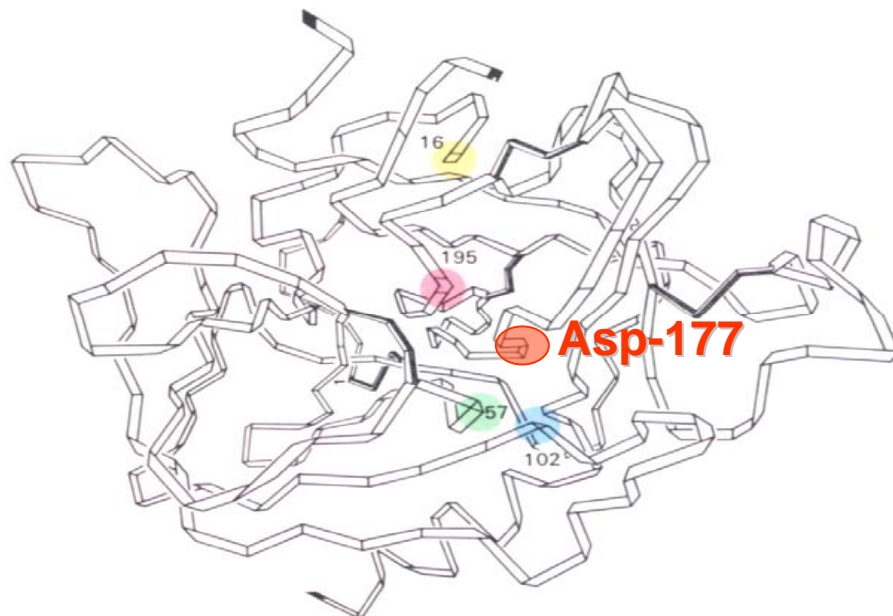
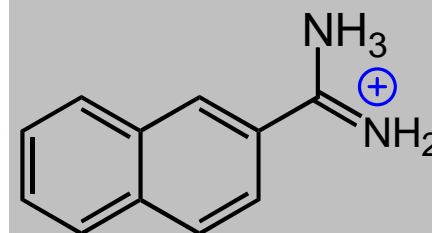
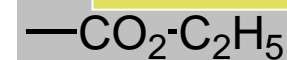
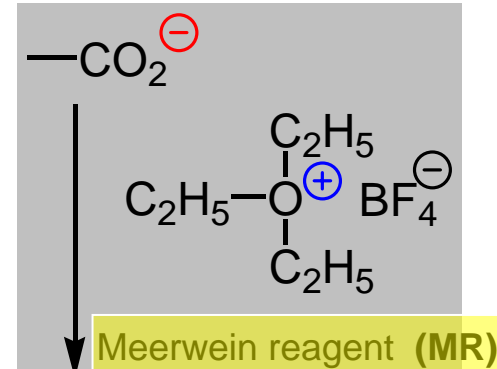


TABLE I Modification of carboxyl groups of trypsin with MR in the presence and absence of β -naphthamide

β -NA	MR	Carboxyl esters	Relative enzymatic activity	
			BAEE	BGEE
0 mM	0.1 M	1.6	52.5%	86.8%
50	0.1	1.3	70.0	89.7
0	0.2	1.7	21.4	38.0
50	0.2	1.0	74.5	98.5

$\left. \begin{array}{l} 1.7 \\ 1.0 \end{array} \right\} \Delta 0.7$

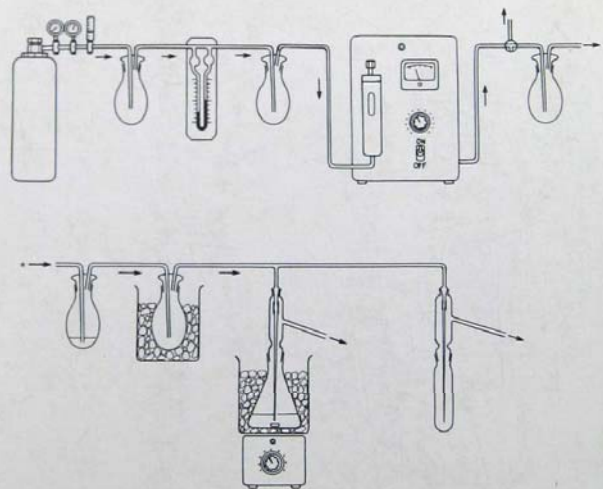


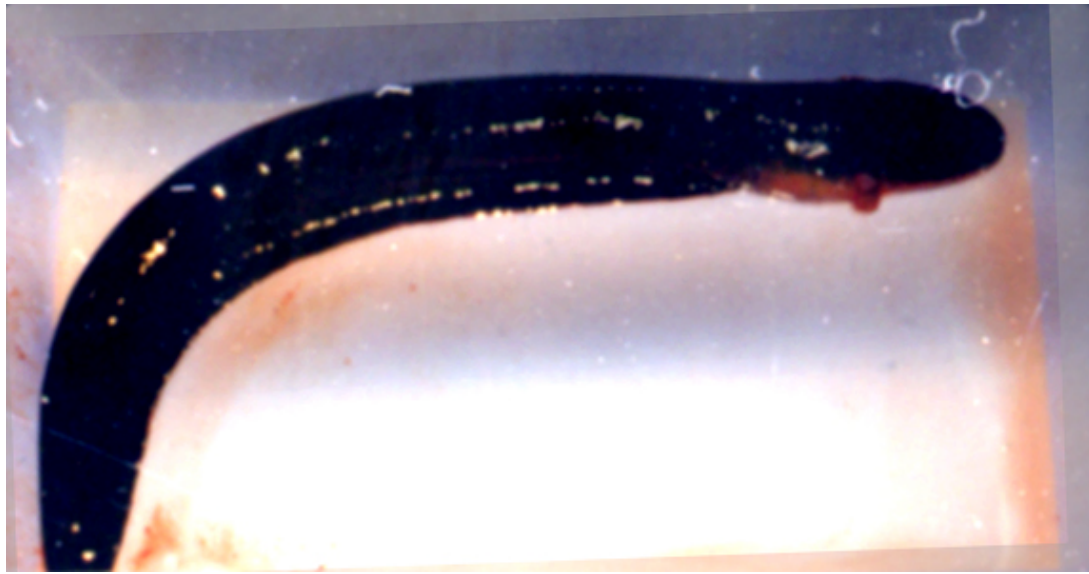
β -naphthamide (β -NA)
a competitive inhibitor of trypsin catalysis

生物化学実験法 12
蛋白質の化学修飾 <上>

生物化学実験法 13
蛋白質の化学修飾 <下>

大野素徳・金岡祐一 著
崎山文夫・前田 浩



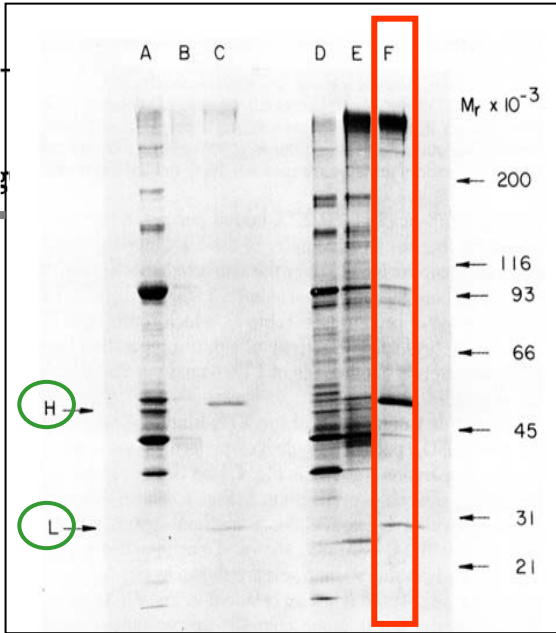
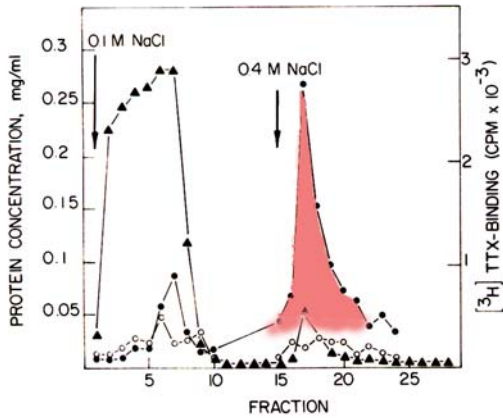
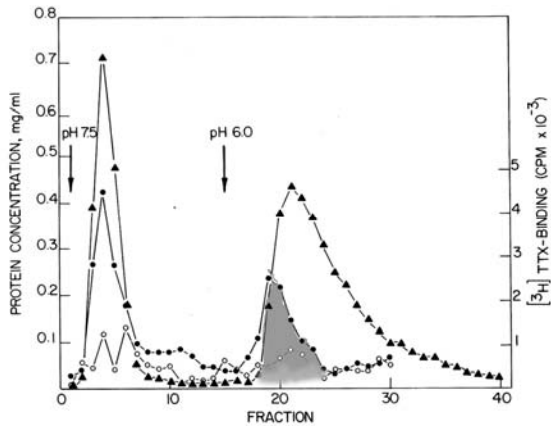


電気ウナギ と 発電器官

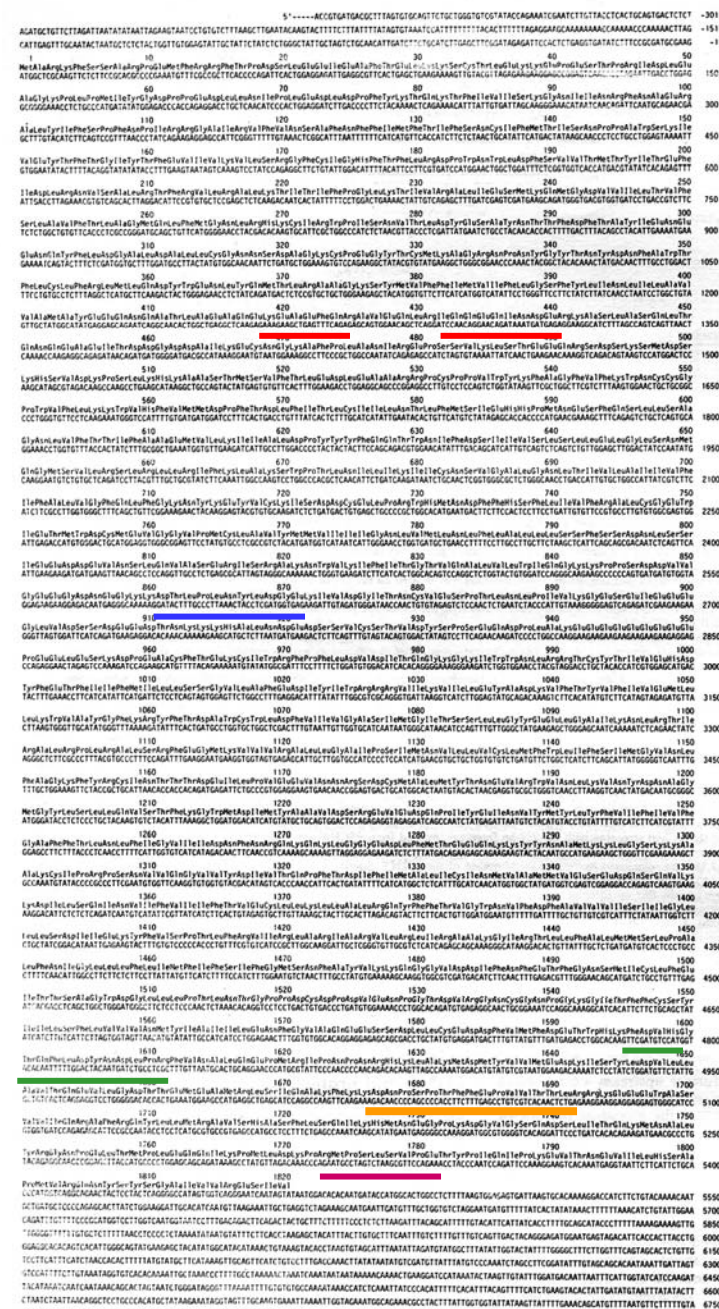
Table 1. Purification of the TTX-binding component-immune complex

	[³ H]TTX bound, pmol	Protein, mg	Specific activity*	% initial binding activity
1% Lubrol extract	7,179	324	22	100
Preparation I	3,861	7.8	495	54
Preparation I (concentrated by ultrafiltration)	1,872	2.9	646	26
Protein A-Sepharose				
Total	1,604			22
pH 7.5 elution	1,069	—	—	
pH 6 elution	535	—	—	7.5
DEAE-Sephadex (1 ml)				3.1
Total	220			
Fraction [†] 17	96	0.053	1,811 (2,898) [‡]	
18	48	0.032	1,500 (2,400) [‡]	
19	30	0.016	1,875 (3,000) [‡]	
20	20	0.011	1,818 (2,909) [‡]	

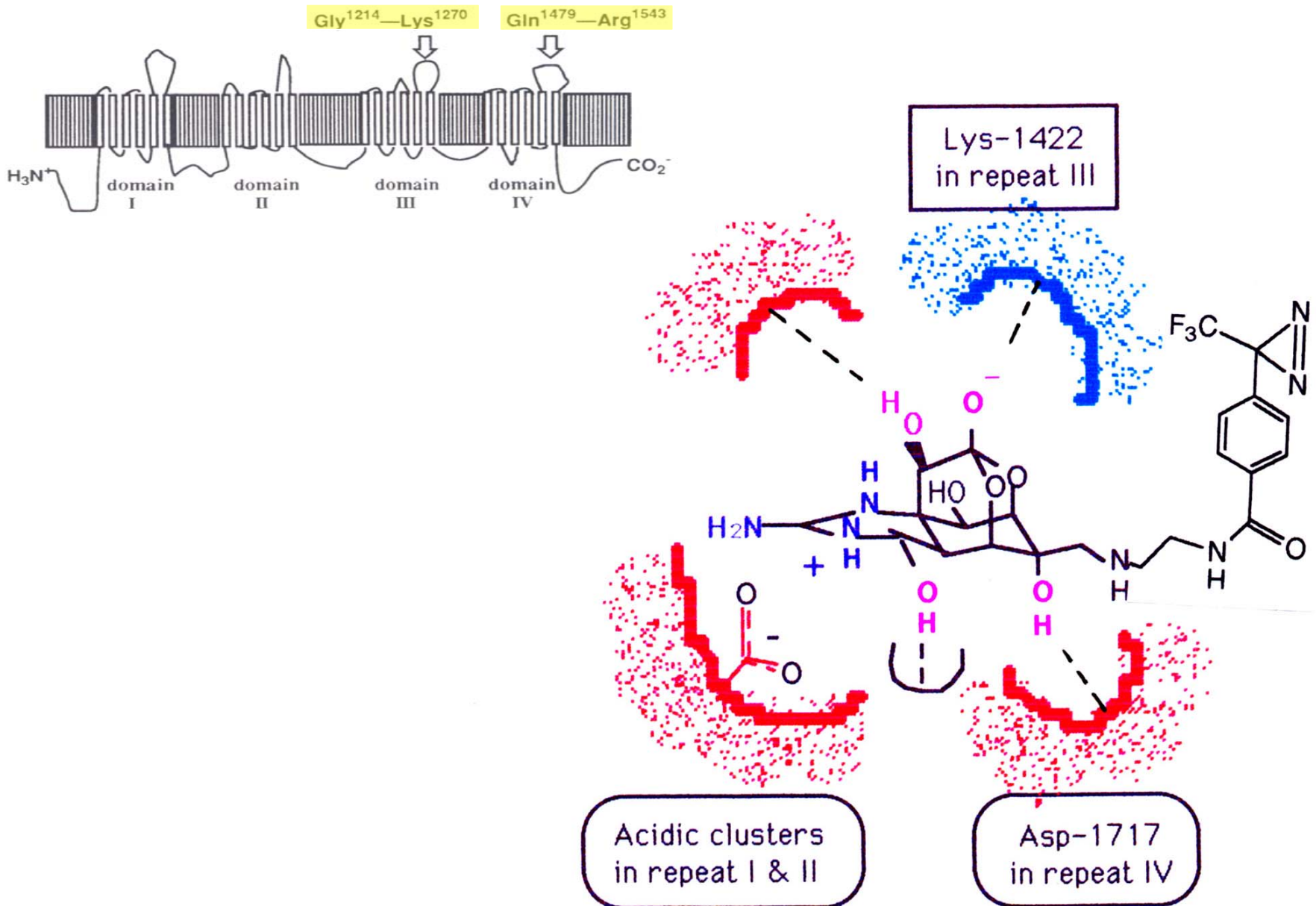
* Expressed as pmol of [³H]TTX bound per mg of protein.
† Fractions from 0.4 M NaCl elution.
‡ Calculated by assuming a 1:1 complex of TTX binding component (*M_r*, 250,000)



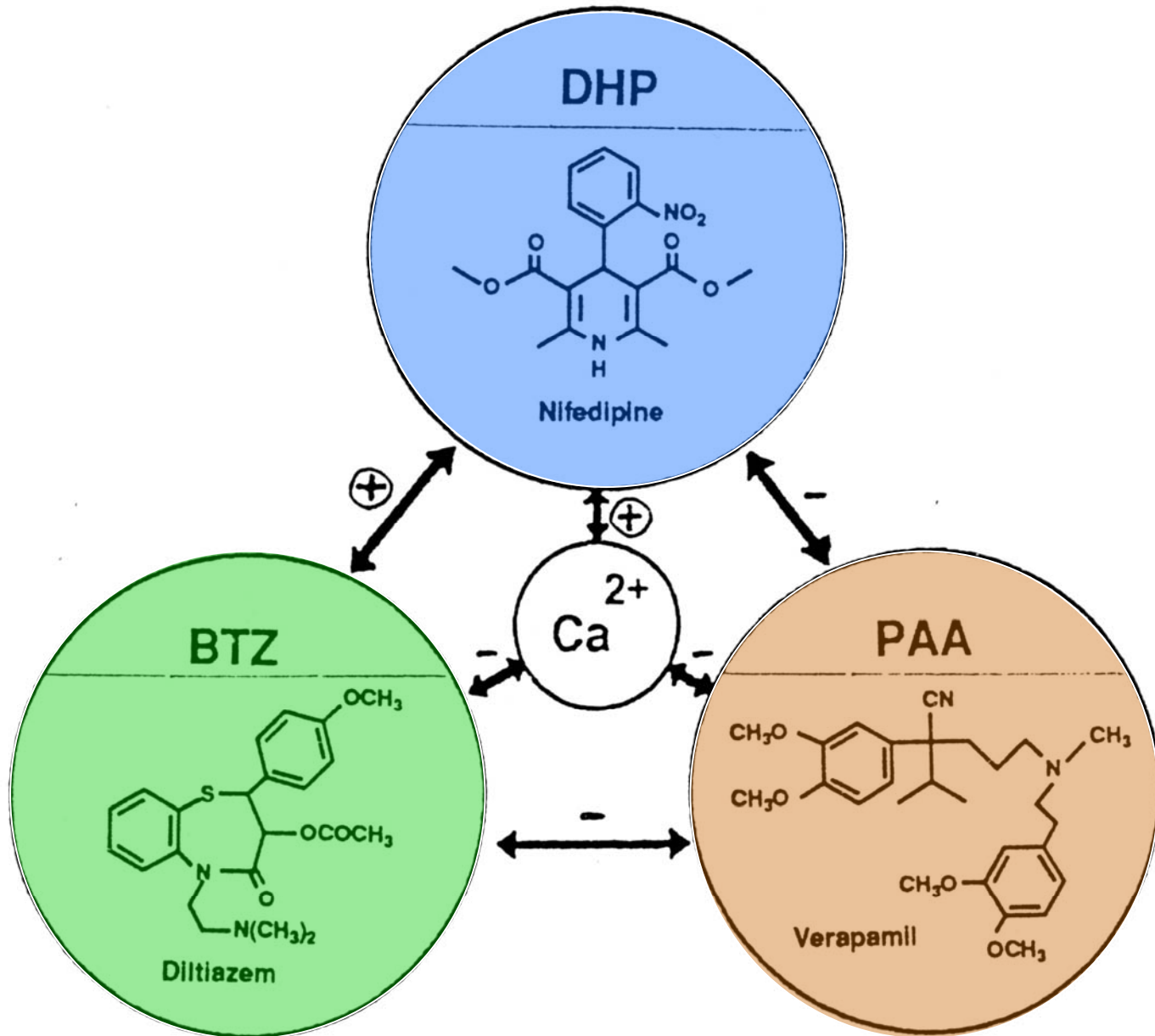
M. Noda, H. Nakayama, Y. Kanaoka, N. Minamino, K. Kangawa, H. Matsuo, M.A. Raftery, T. Miyata, S. Numa *et al.* *Nature* (1984)



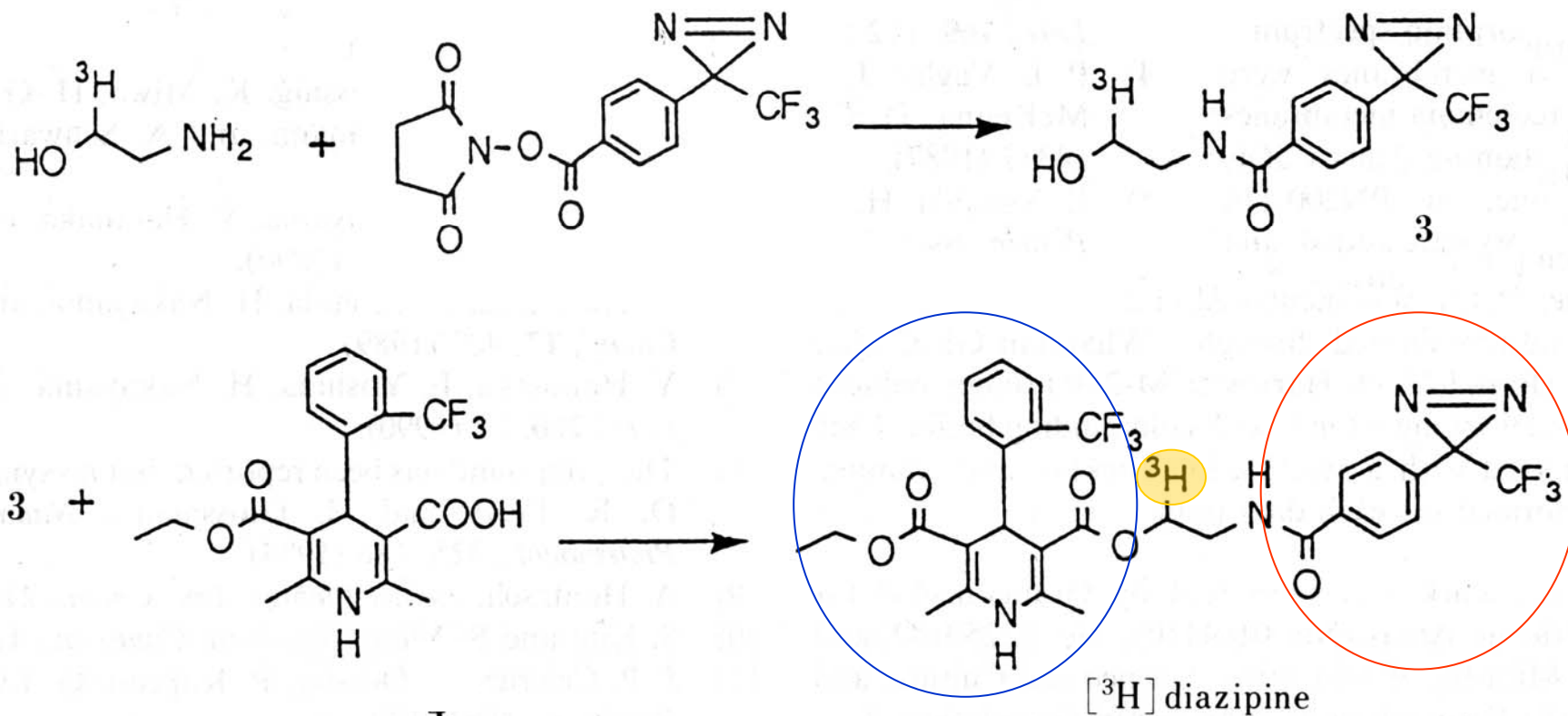
Identification of TTX binding site by Photoaffinity Labeling



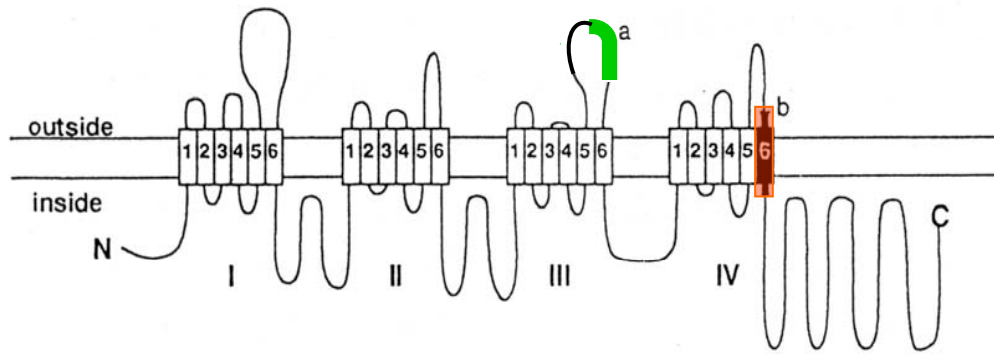
3つの代表的Ca拮抗薬の薬理学性質



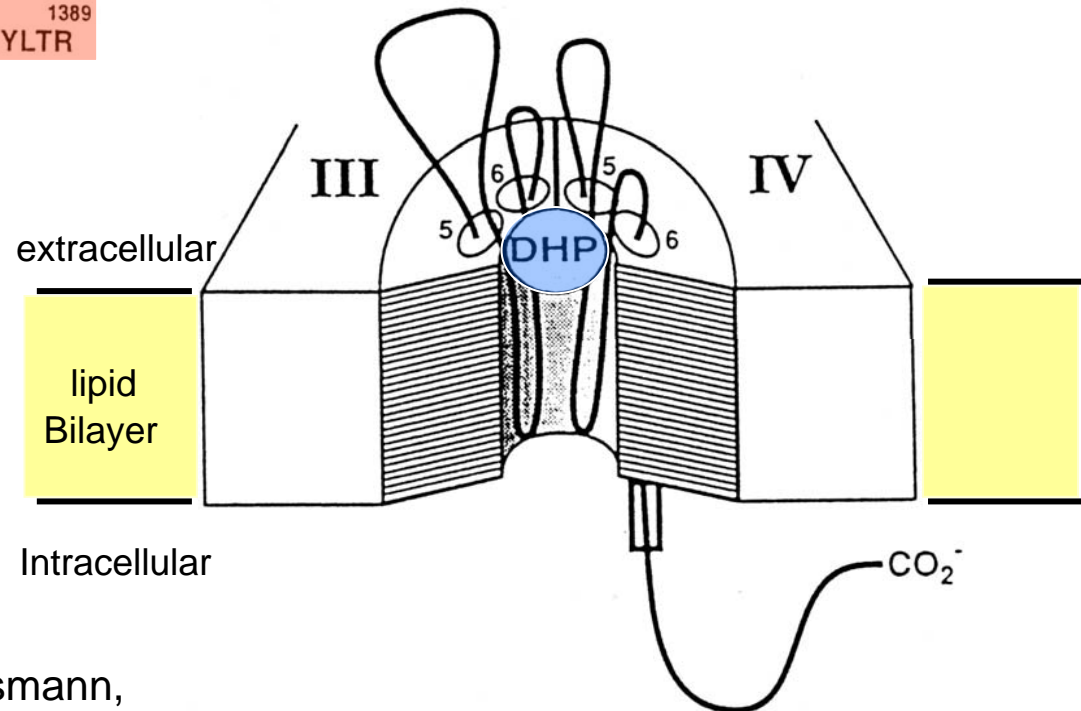
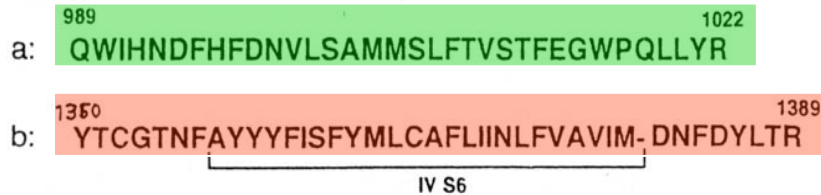
DHP結合サイト同定用の光アフィニティラベル試薬 [³H]diazipine の合成



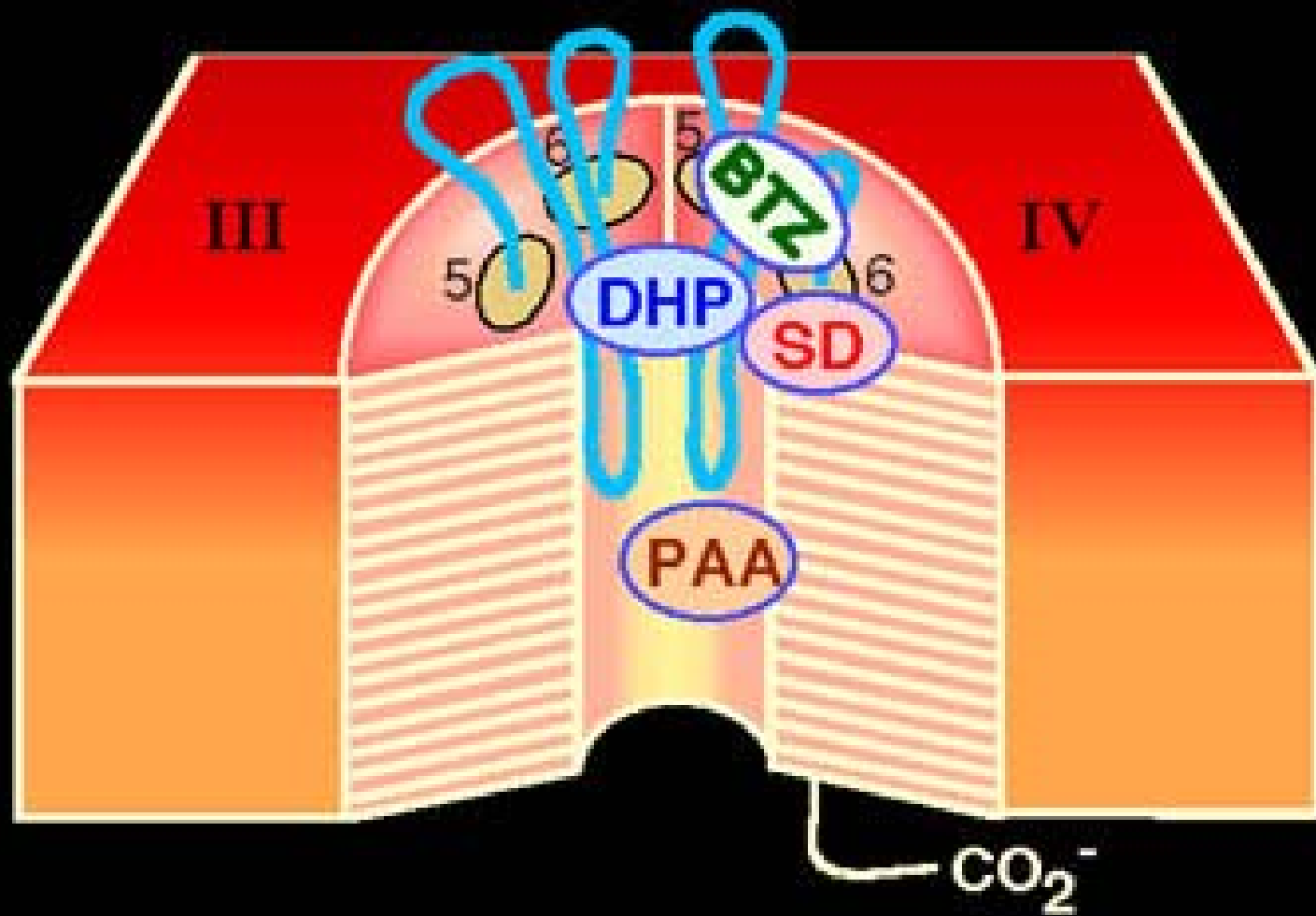
M. Taki, Y. Hatanaka, H. Nakayama, Y. Kanaoka (1990)

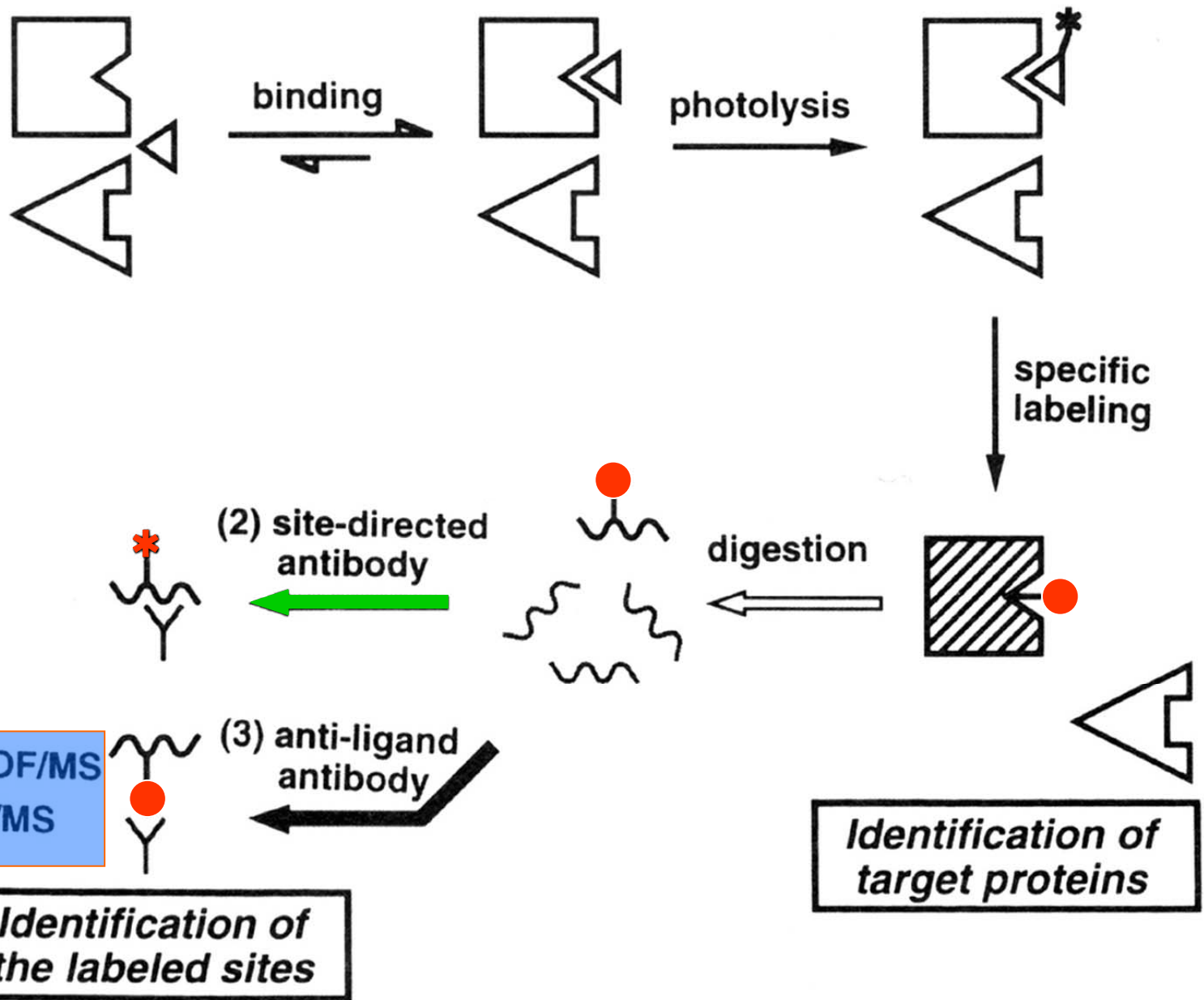


Identification of the DHP binding sites in the membrane topology of L-type Ca^{2+} channel

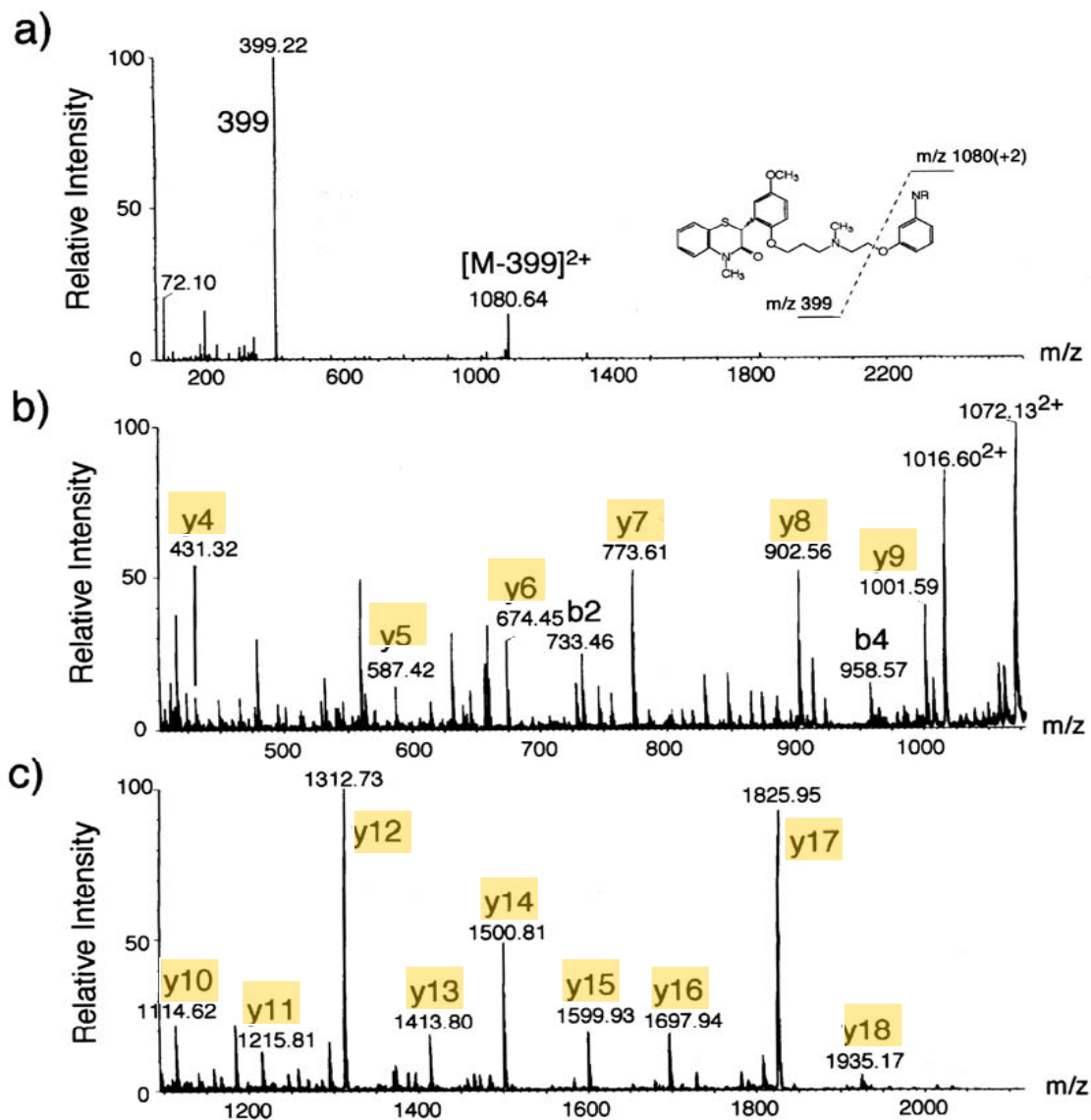


H. Nakayama, W.A. Catterall, H. Glossmann, Y. Kanaoka, et al. *PNAS* (1991)

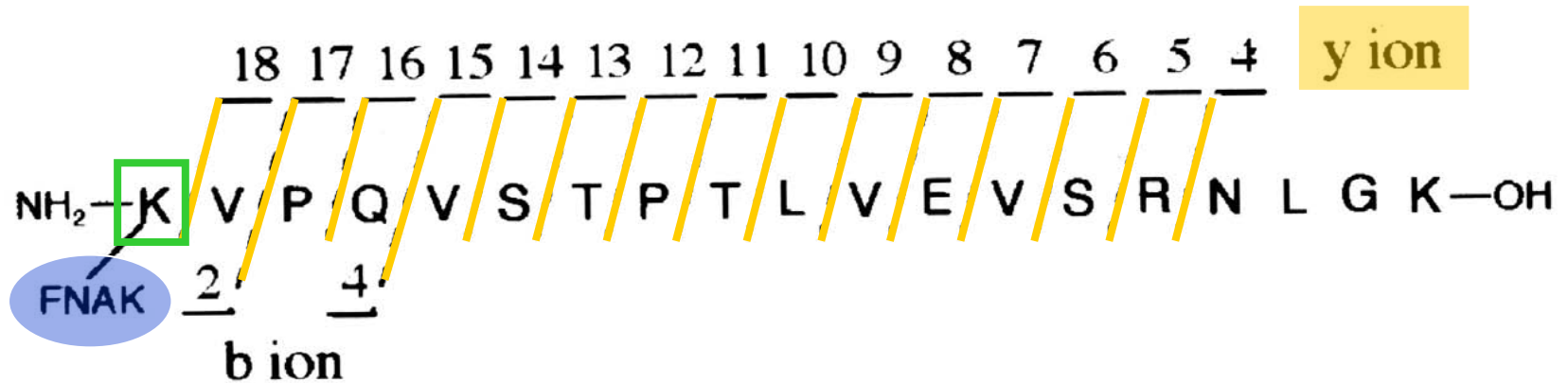




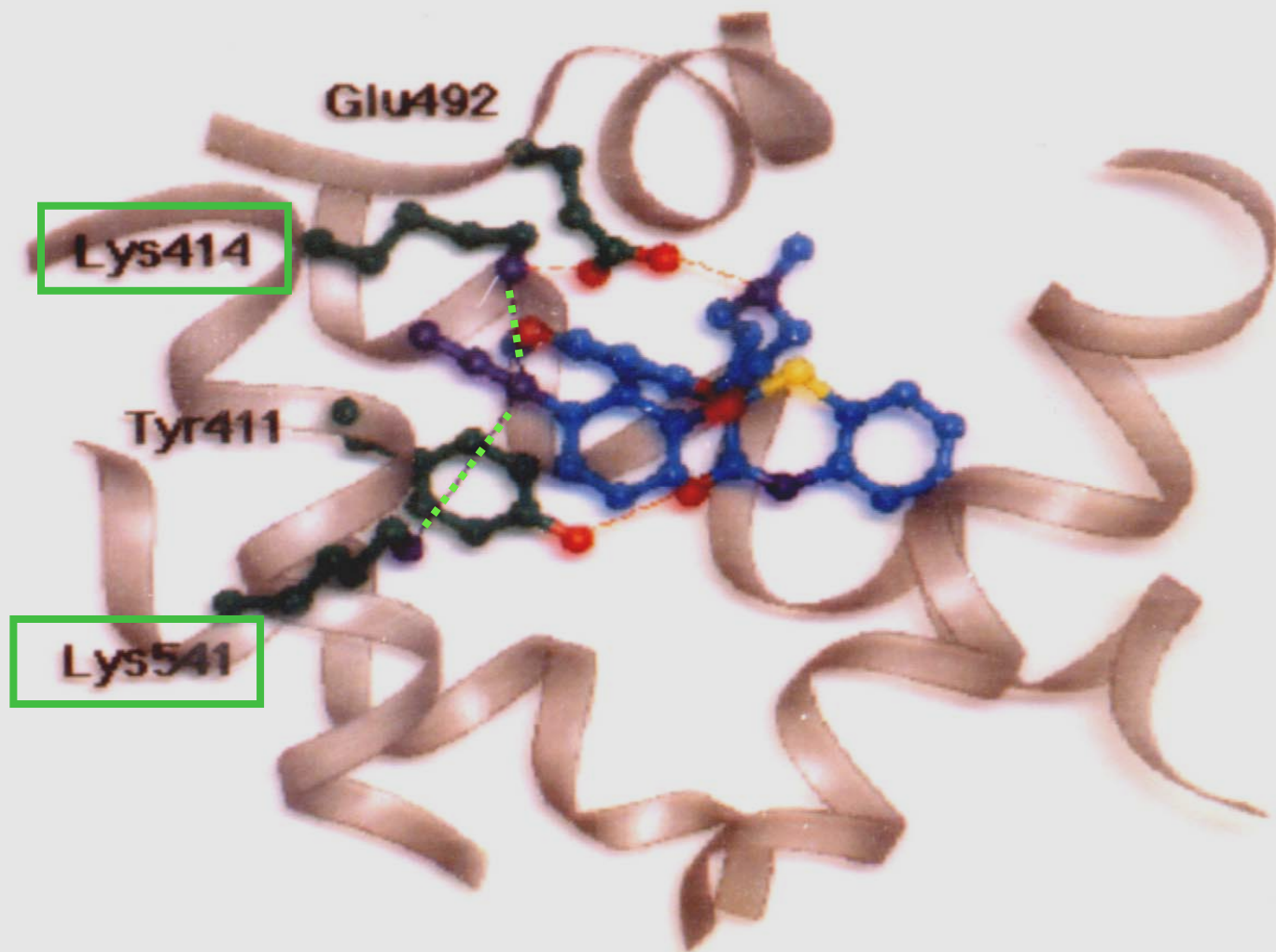
(2) ESI-MS/MS analysis of FNAK-labeled peptide of serum albumin

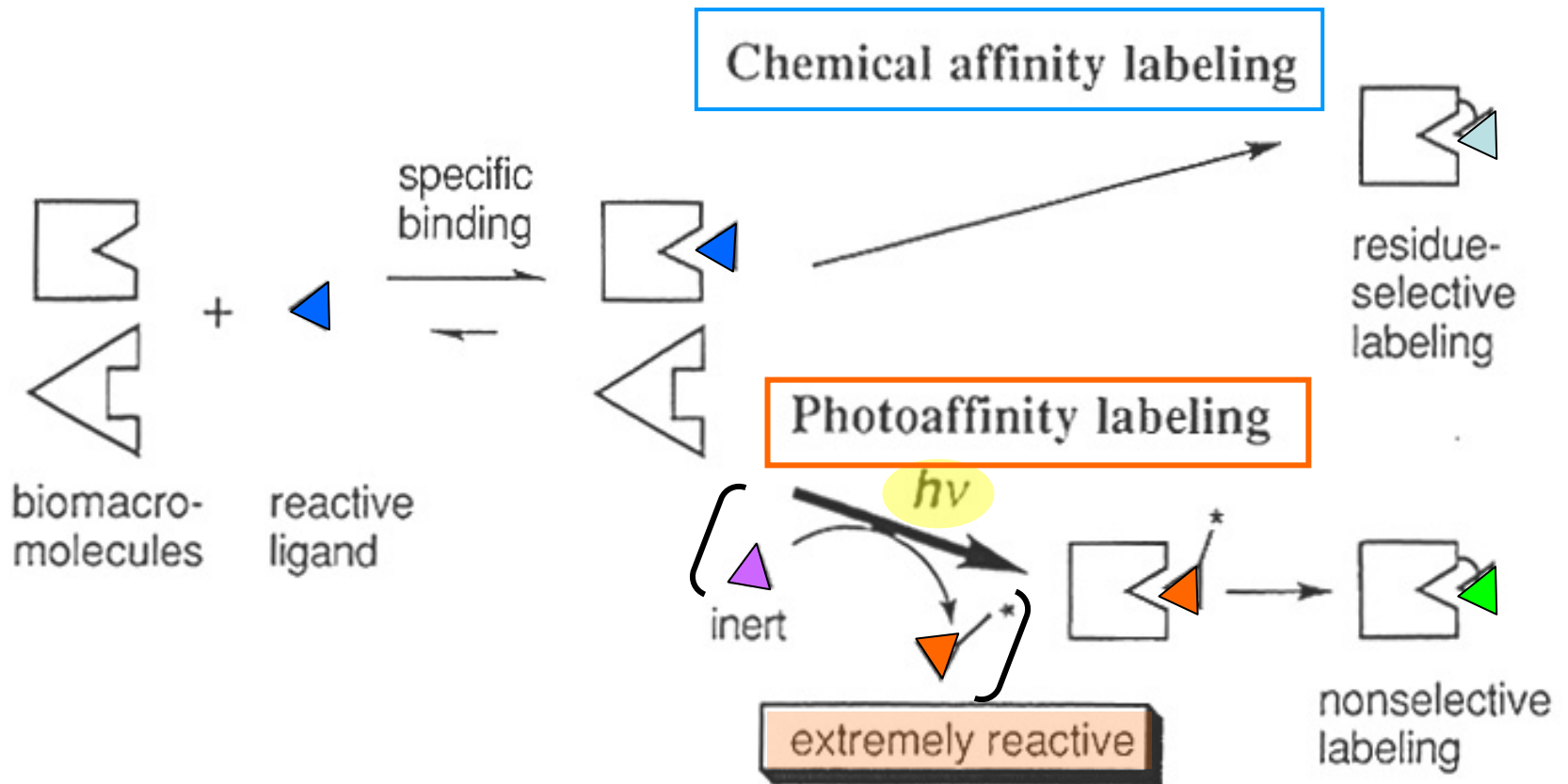


(2) ESI-MS/MS analysis of FNAK-labeled peptide of serum albumin



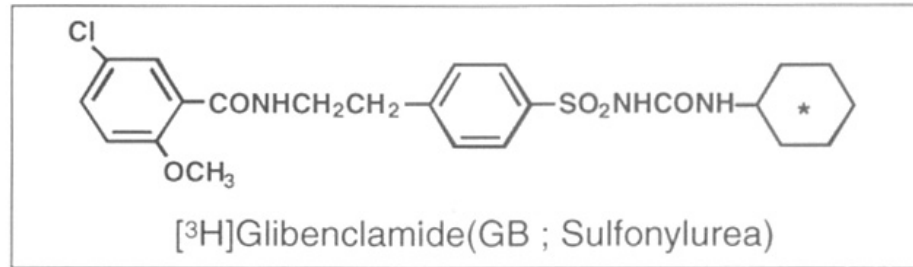
FNAK labeled Lys-414 and Lys-541 in the site-2 drug binding site of serum albumin



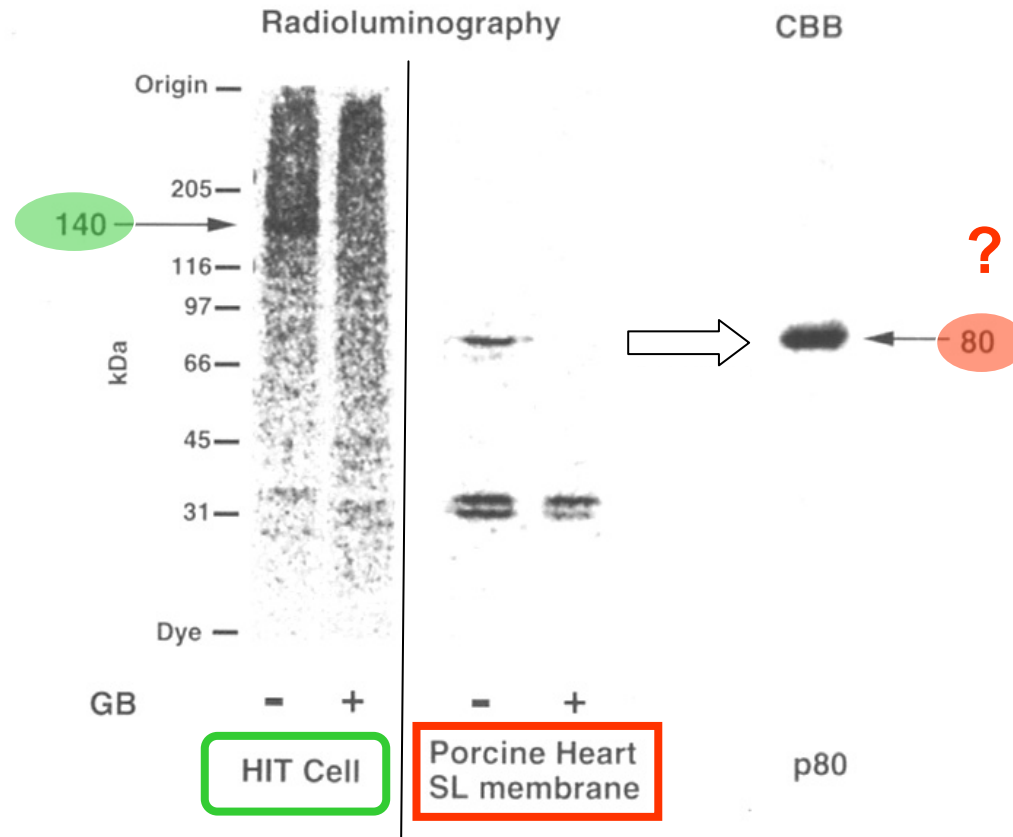


e.g., nitrenes, carbenes,
excited triplet ketones

Photoaffinity labeling with [³H]GB



**Sulfonylurea
Receptor of
ATP-K⁺ channel**



Porcine p80
(heart)

10 20 30
| | |
GCNRDCGLIAGAVIGAVLAVFGGILMPVGDLLIQKTIKK-----

Human CD36
(platelet)

GCDRNCGLIAGAVIGAVLAVFGGILMPVGDLLIQKTIKKQVVLEEGTIA

Bovine CD36
(mammary gland)

GCNRNCGLITGAVIGAVLAVFGGILMPVGDMLIEKTIKKEVVLEEGTIA

Mouse CD36
(platelet)

GCDRNCGLITGAVIGAVLAVFGGILMPVGDLLIEKTIKREVVLEEGTIA

Rat FAT *
(adipocyte)

GCDRNCGLITGAVIGAVLAVFGGILMPVGDLLIEKTIKREVVLEEGTIA

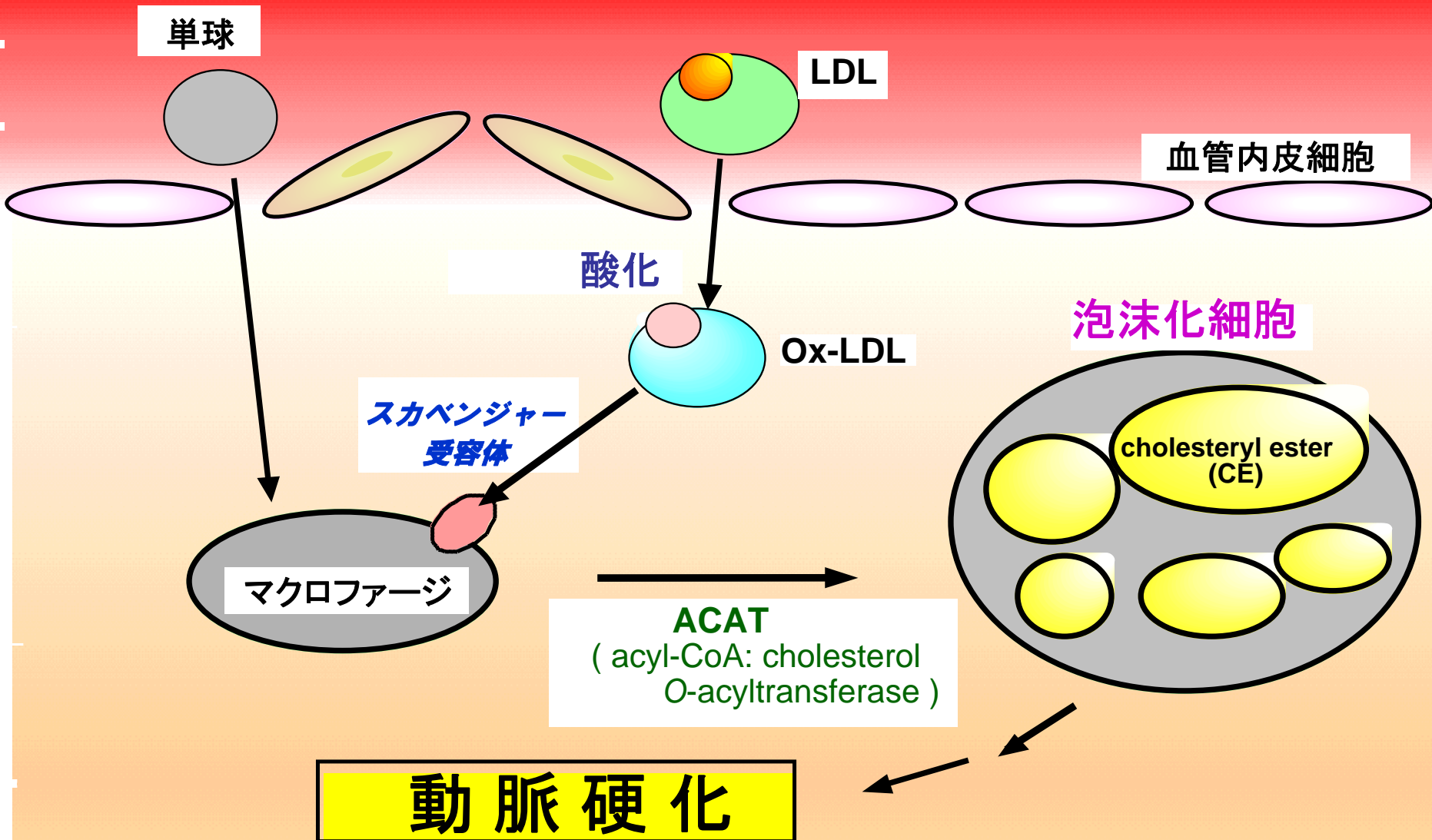
* Fatty Acid Transport Protein = CD36

1. CD36 と肥満、動脈硬化：
脂肪細胞の新しい役割

2. ミクログリア細胞の2つのサブタイプ：
中枢における異なった役割

3. アルツハイマー病の新規治療法(薬)候補：
アミロイド β 選択的クリアランス能の誘導

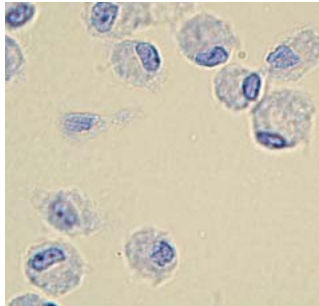
動脈硬化の発症メカニズムーRossの血管内皮傷害の仮説ー



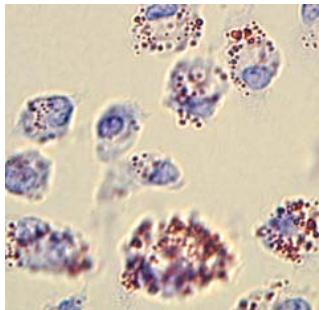
(1) GBs や TMKs は “泡沫化細胞”生成を阻害する (マウス滲出性 マクロファージ)

(A) オイルレッド 染色

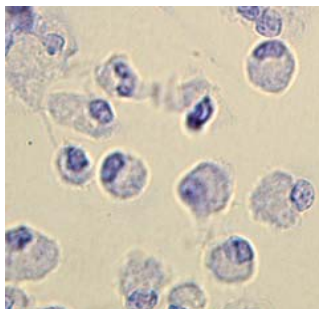
non-load



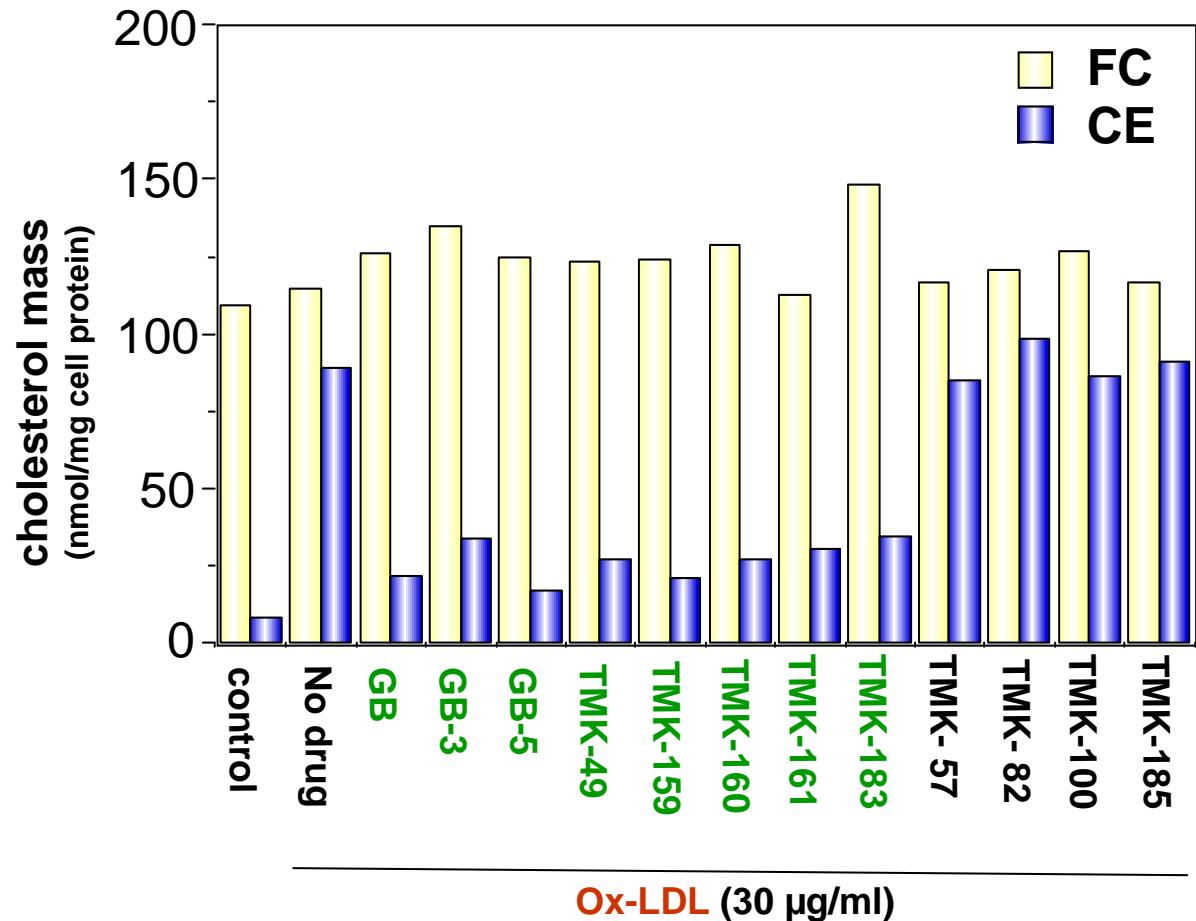
Ox-LDL
(100 μ g/ml)



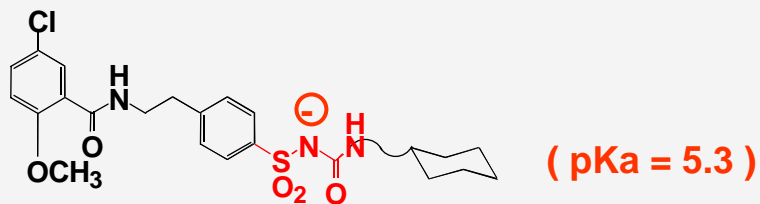
Ox-LDL
+
GB (50 μ M)
or test compd.



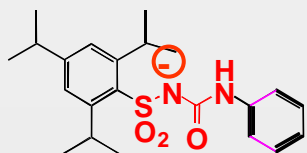
(B) 蓄積コレステロールの内訳



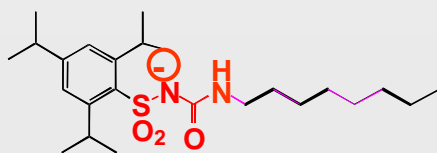
負電荷をもつ GBsやTMKs は ACAT活性を阻害する



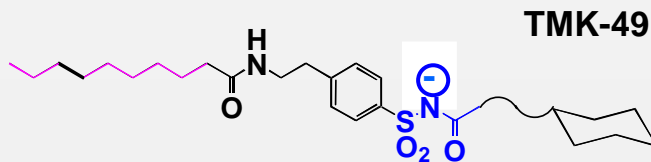
Glibenclamide (GB) ($IC_{50} = 20 \mu M$)



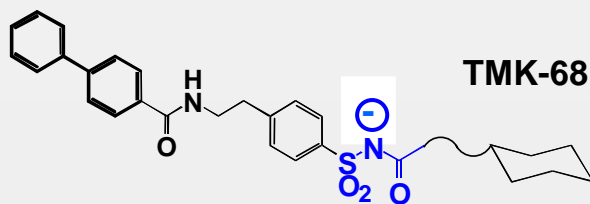
GB-3



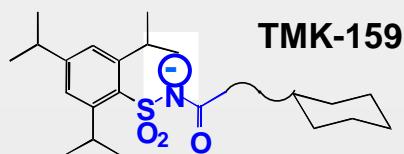
GB-5



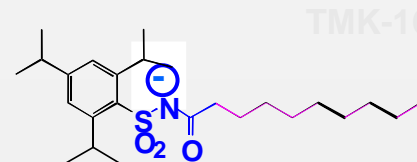
TMK-49



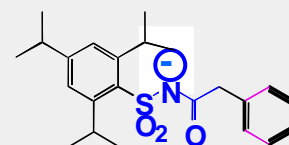
TMK-68



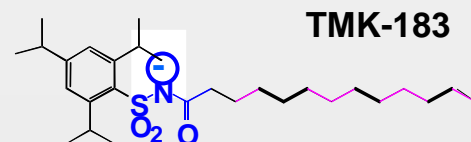
TMK-159



TMK-160



TMK-161

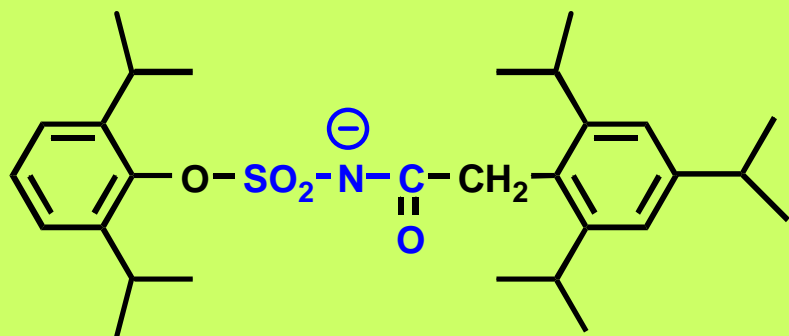


TMK-183

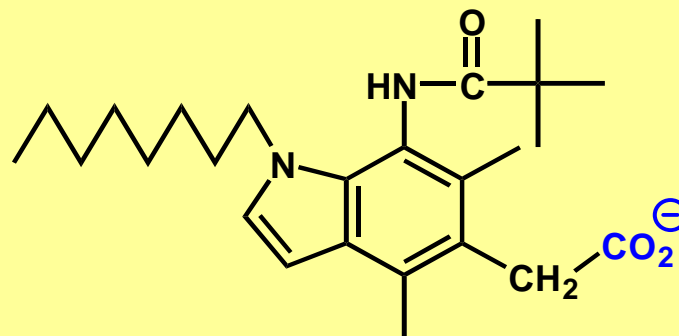
($IC_{50} = 20 \sim 60 \mu M$)

ACAT Inhibitors as Anti-Atherogenic Drugs

- Long-awaited promising candidates for 20 years
- Recent examples to decelerate the development
 1. Avasimibe (Pfizer, CI-1011) 2003
Increase CYP3A4 activity in liver, to reduce the effectiveness of Lipitor
J Pharmacol Exp Ther (2003)
 2. Pactimibe (Sankyo, CS-505) 2005
No apparent reduction/ rather increase in vascular atherome
by IVUS measurement after ACTIVATE study *New Engl J Med* (2006)

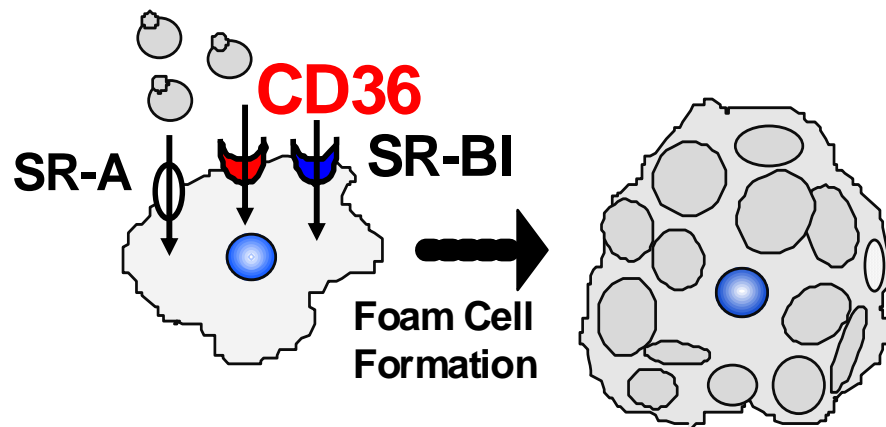


Avasimibe
(CI-1011)



Pactimibe
(CS-505)

Ox-LDL



<マクロファージ>

Ox-LDL

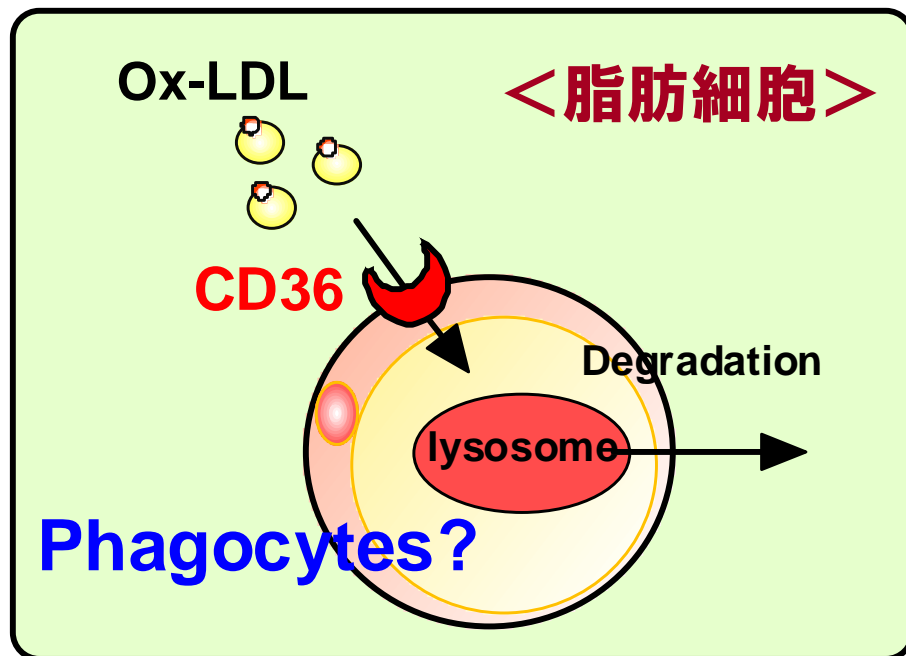
<脂肪細胞>

CD36

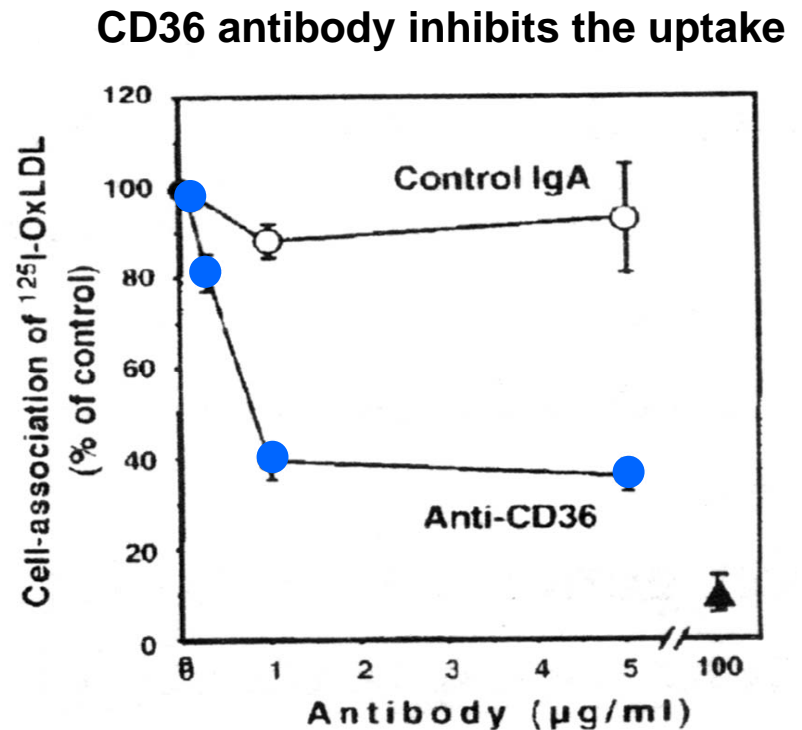
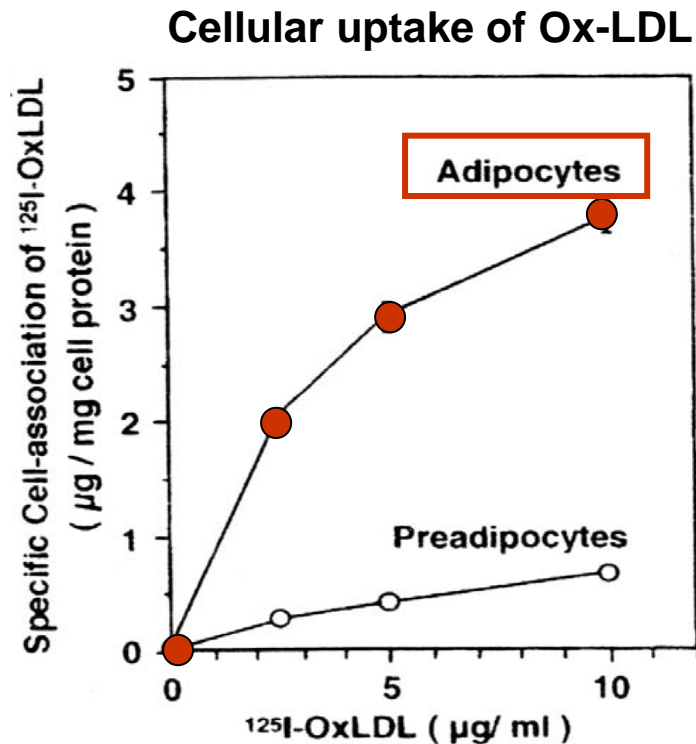
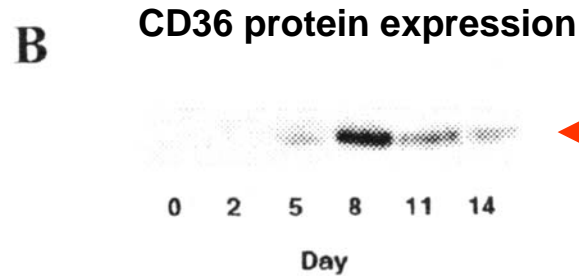
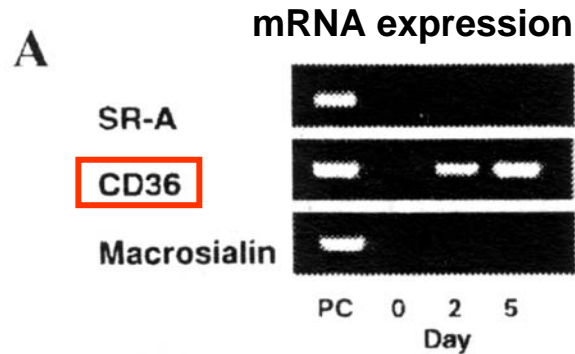
Degradation

lysosome

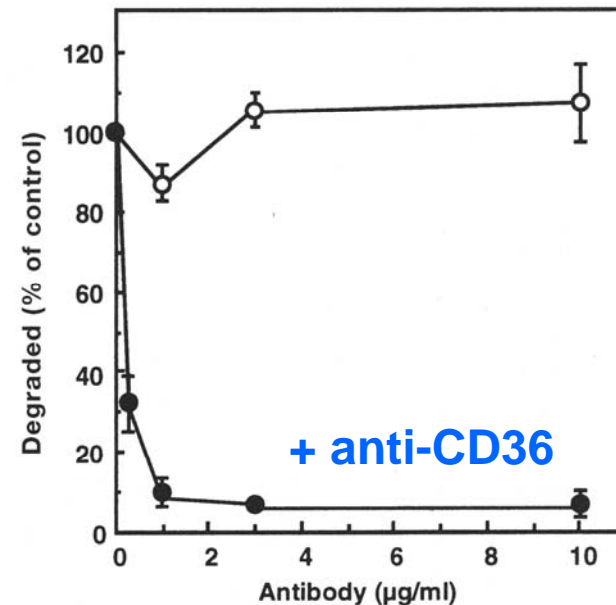
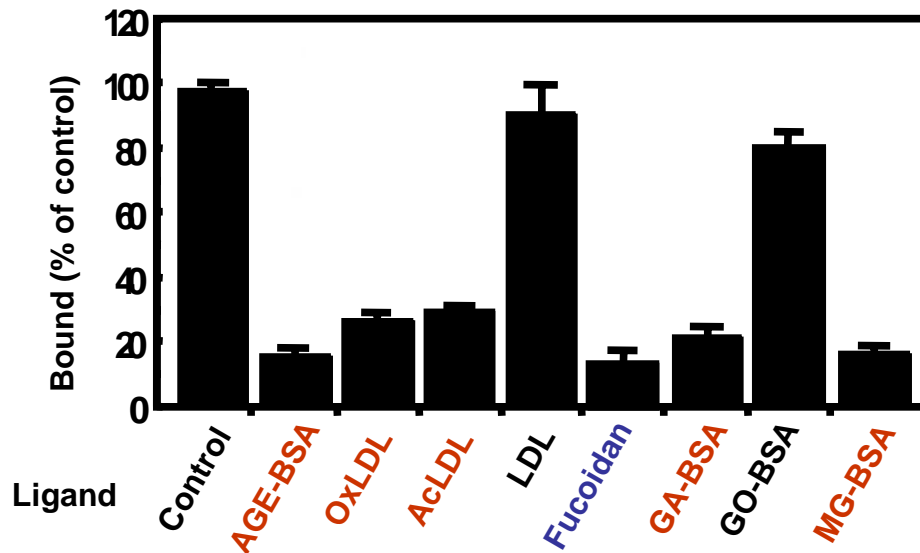
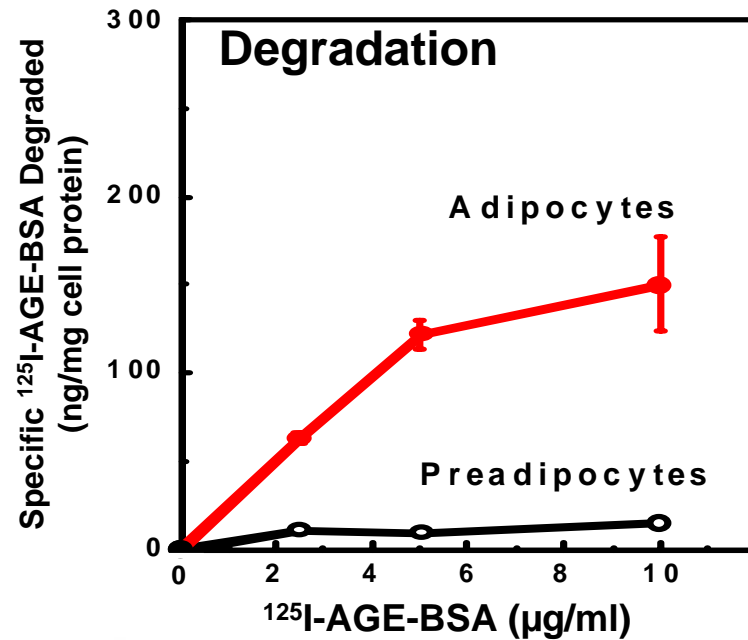
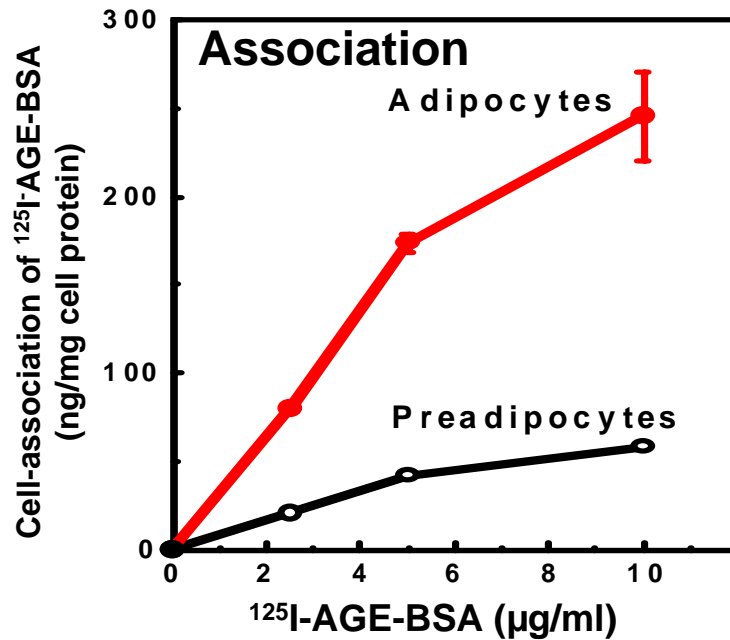
Phagocytes?



(1) 分化した脂肪細胞は、CD36を介して **Ox-LDL** を貪食する

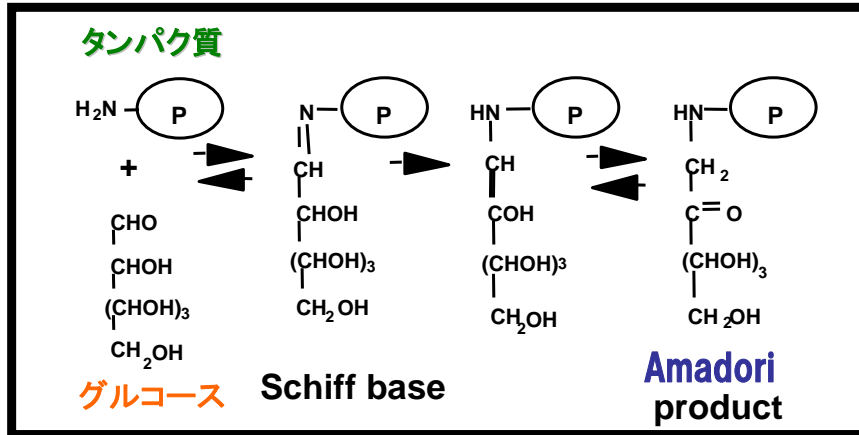


(2) ヒト脂肪細胞は AGE-BSA を貪食する



Maillard Reaction and AGE *in vivo*

Early stage



Advanced stage

AGE

(Advanced glycation endproducts)

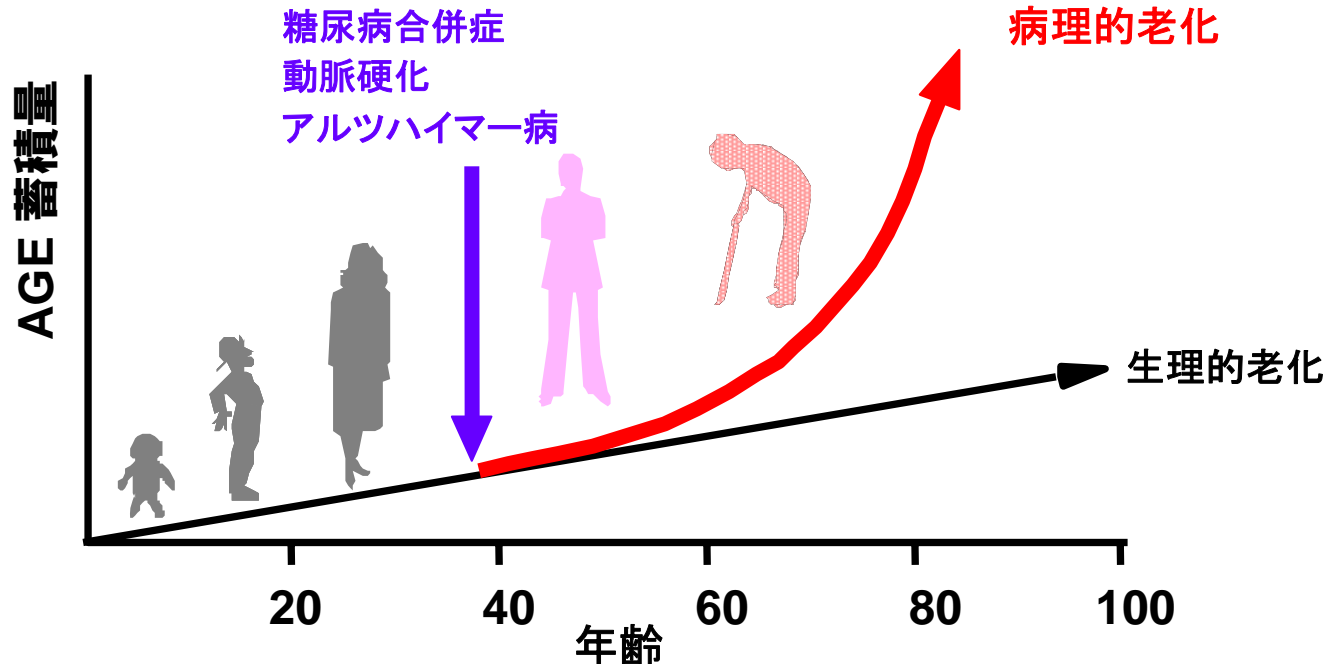
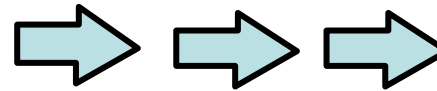
- 1) 褐色化
- 2) 発蛍光
- 3) 架橋形成
- 4) AGE受容体のリガンド

酸化

脱水

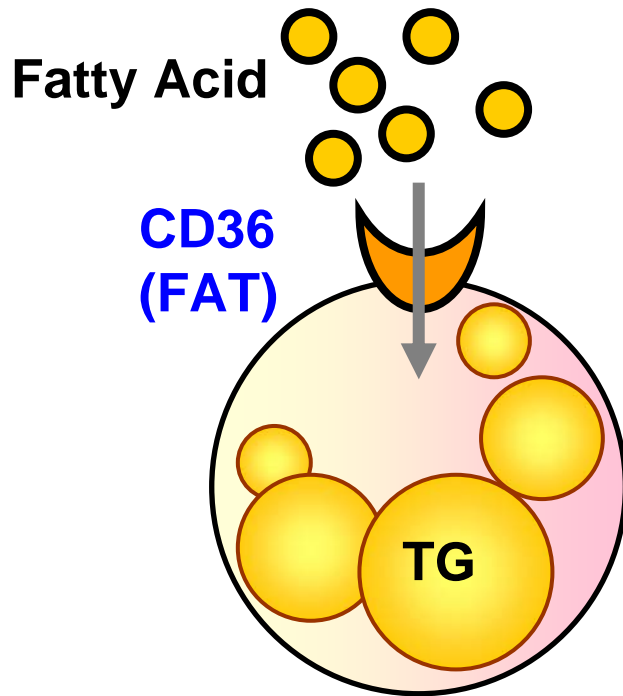
縮合

断片化

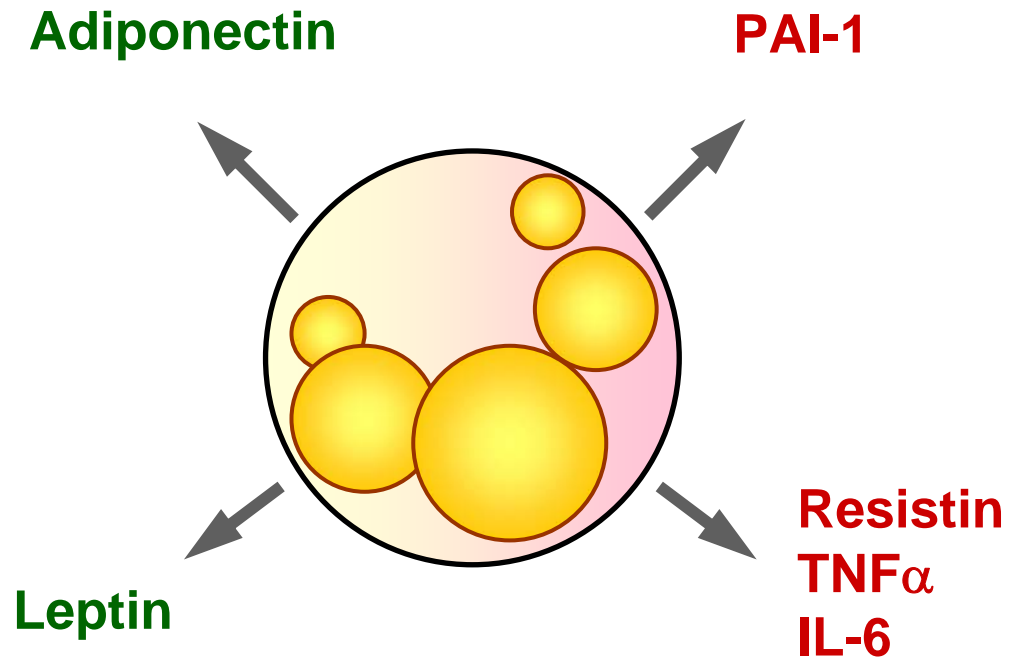


白色脂肪細胞の役割（生理的）

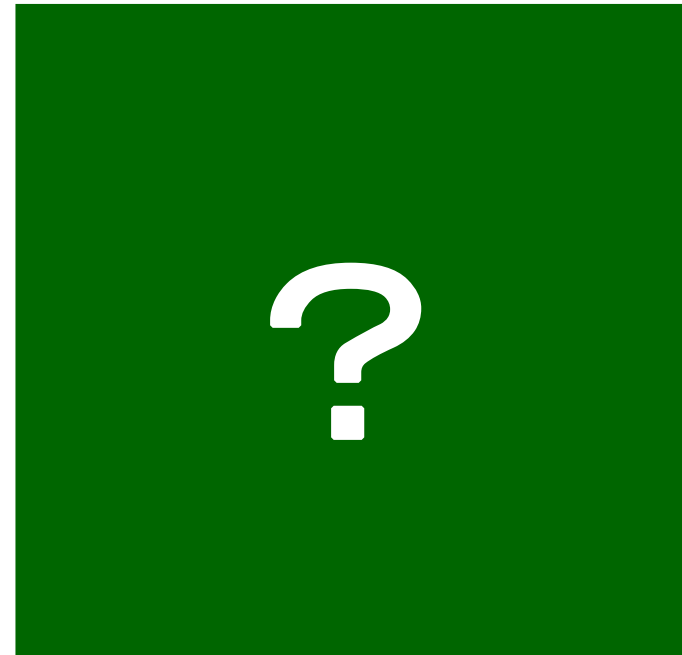
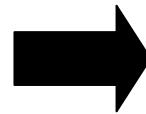
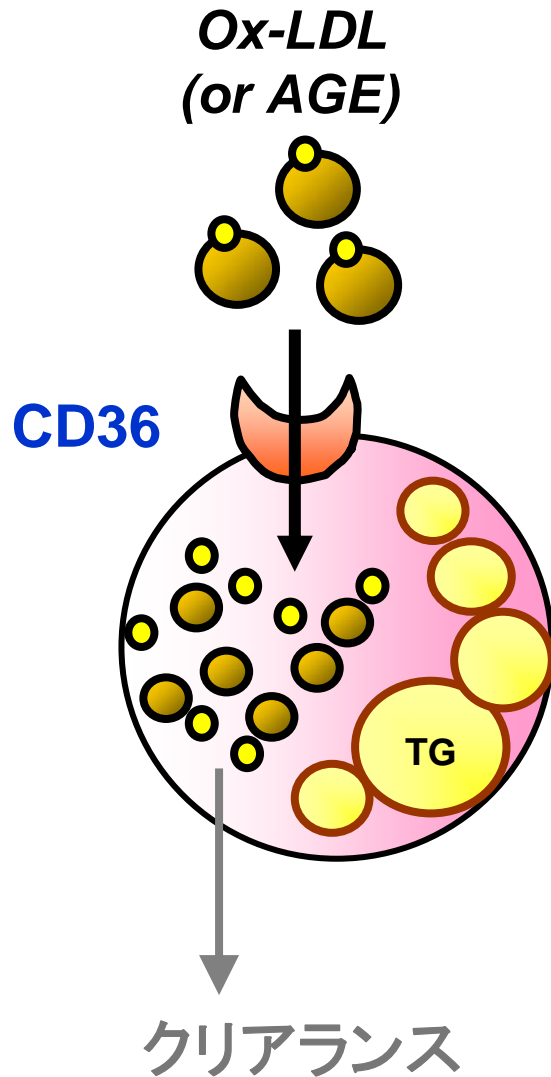
<エネルギー貯蔵庫>



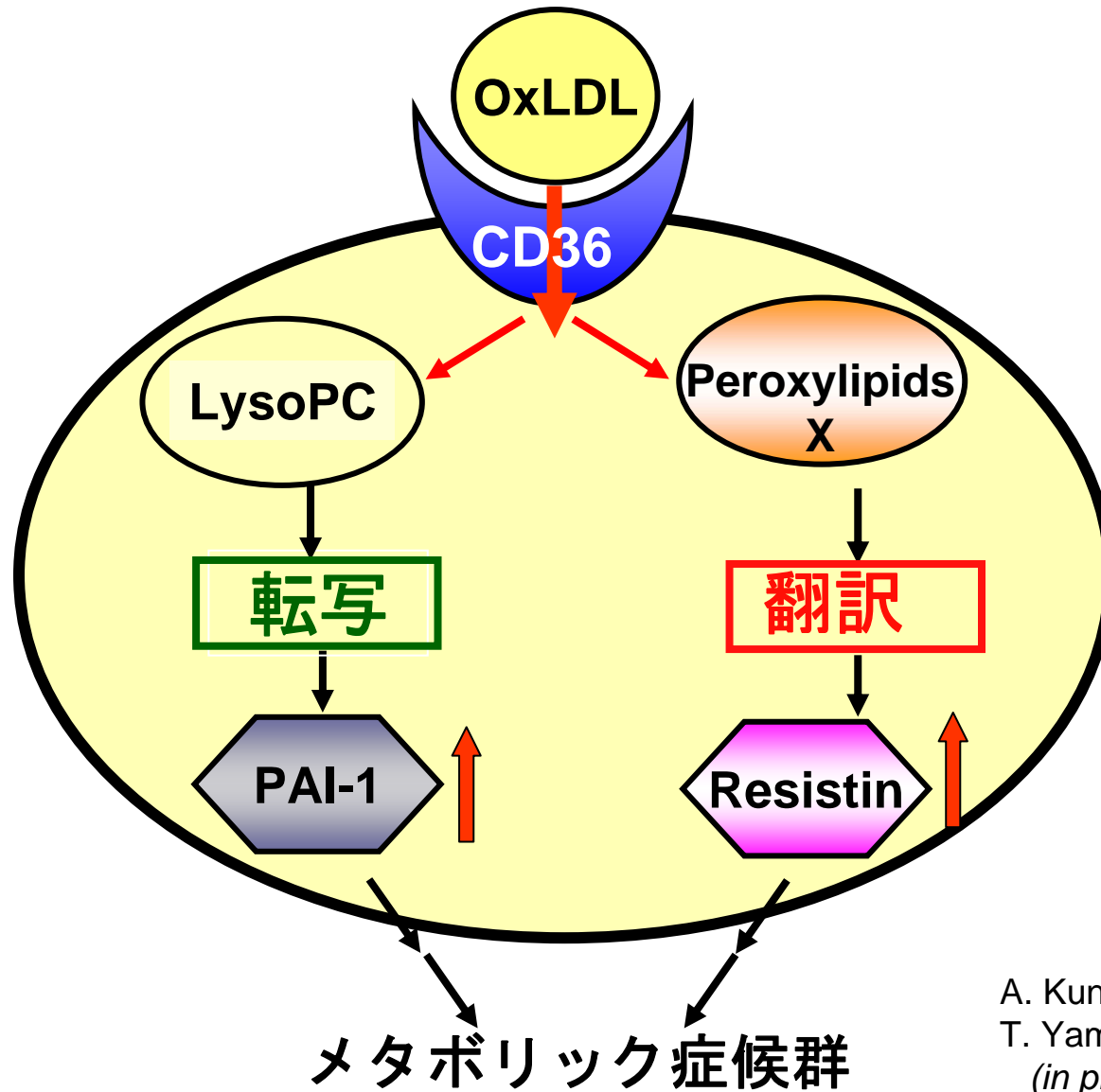
<内分泌システム>



白色脂肪細胞の役割 (病理的)

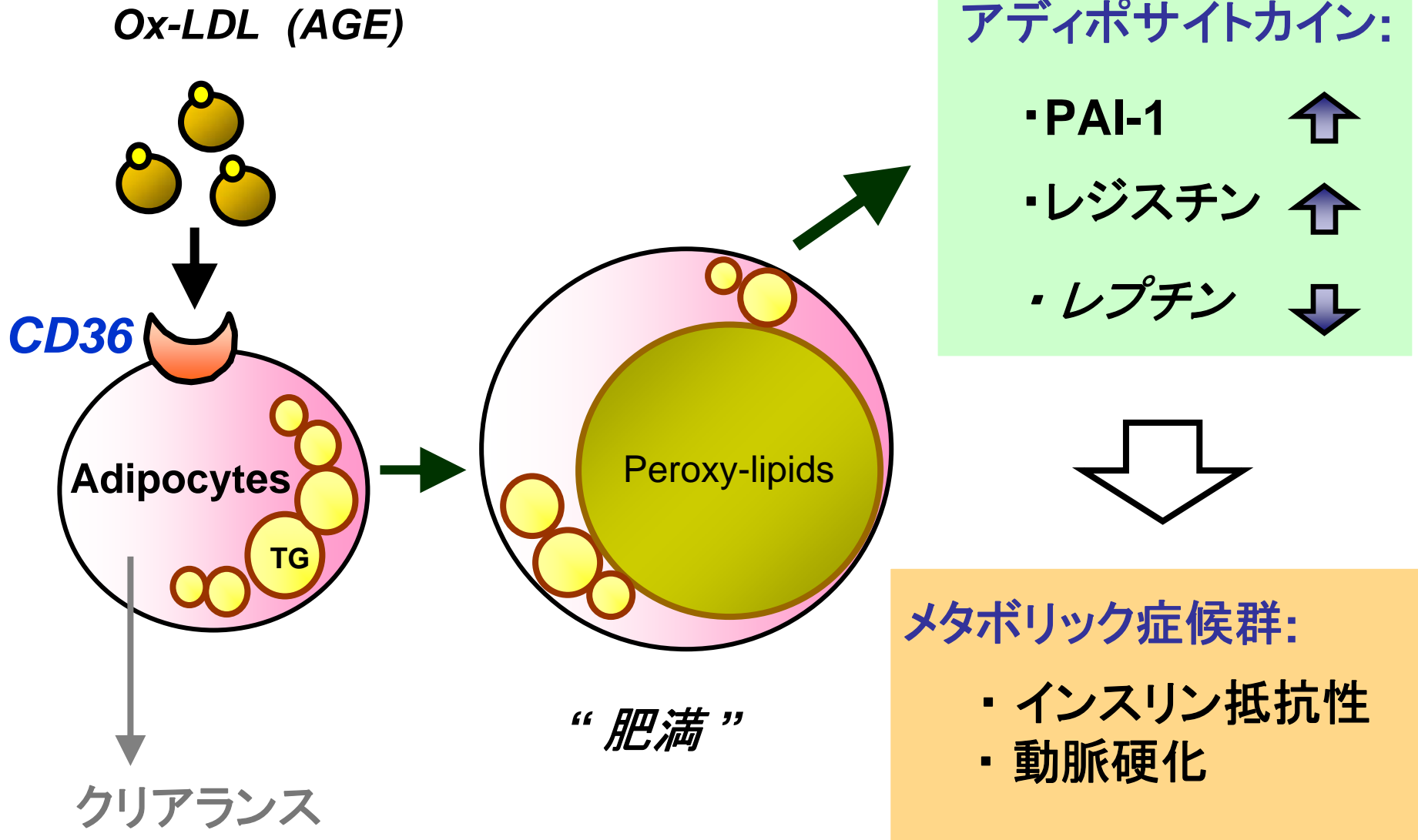


OxLDL による 脂肪細胞での アディポサイトカイン産生促進の分子機序

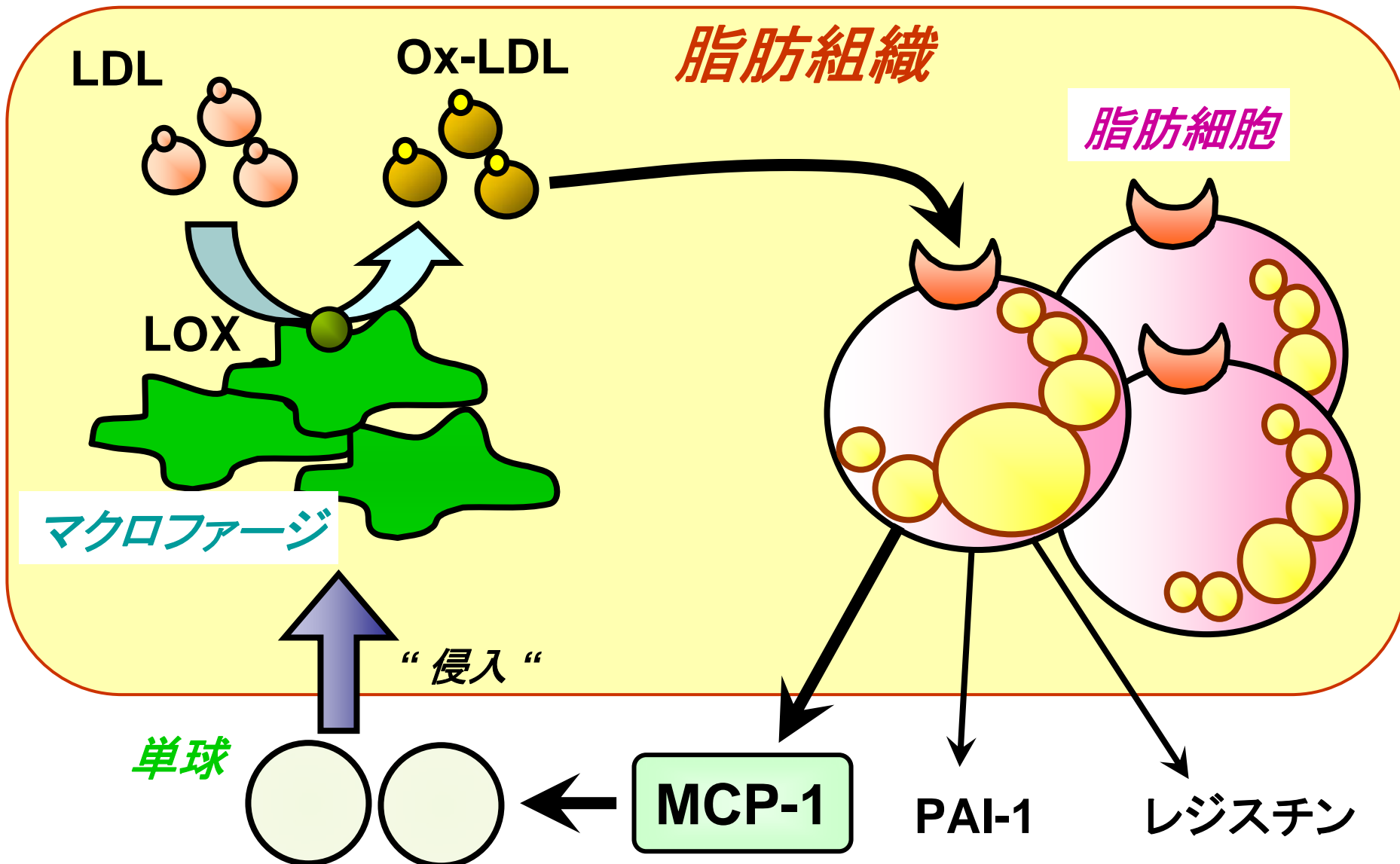


A. Kuniyasu, M.Tokunaga,
T. Yamamoto *et al.*
(in preparation)

「過剰なOx-LDL を取込んだ脂肪細胞からのアディポサイトカインの異常分泌増大は、メタボリック症候群を引き起こす」



脂肪組織での「脂肪細胞とマクロファージのクロストーク」 - Vicious circuit -

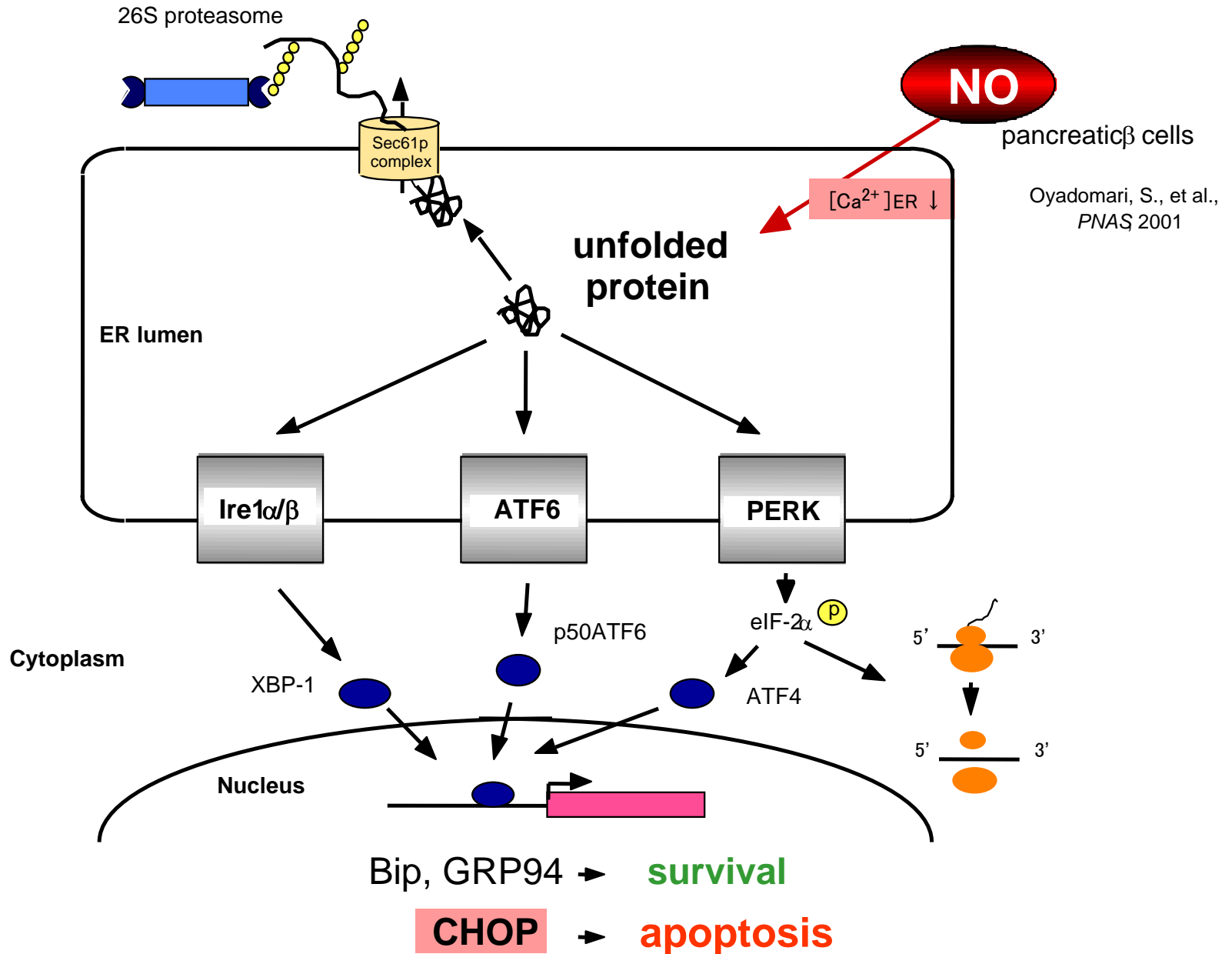


1. CD36 と肥満、動脈硬化：
脂肪細胞の新しい役割

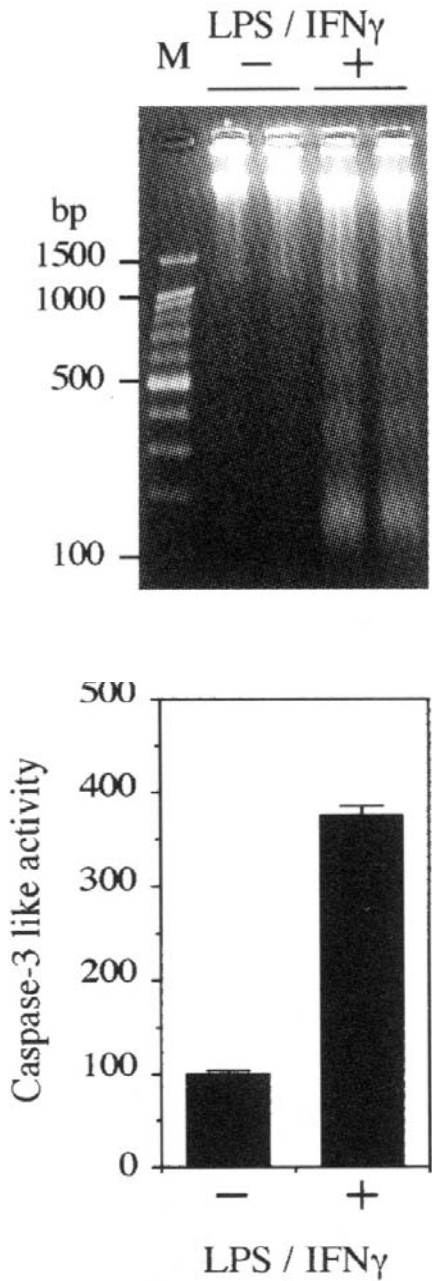
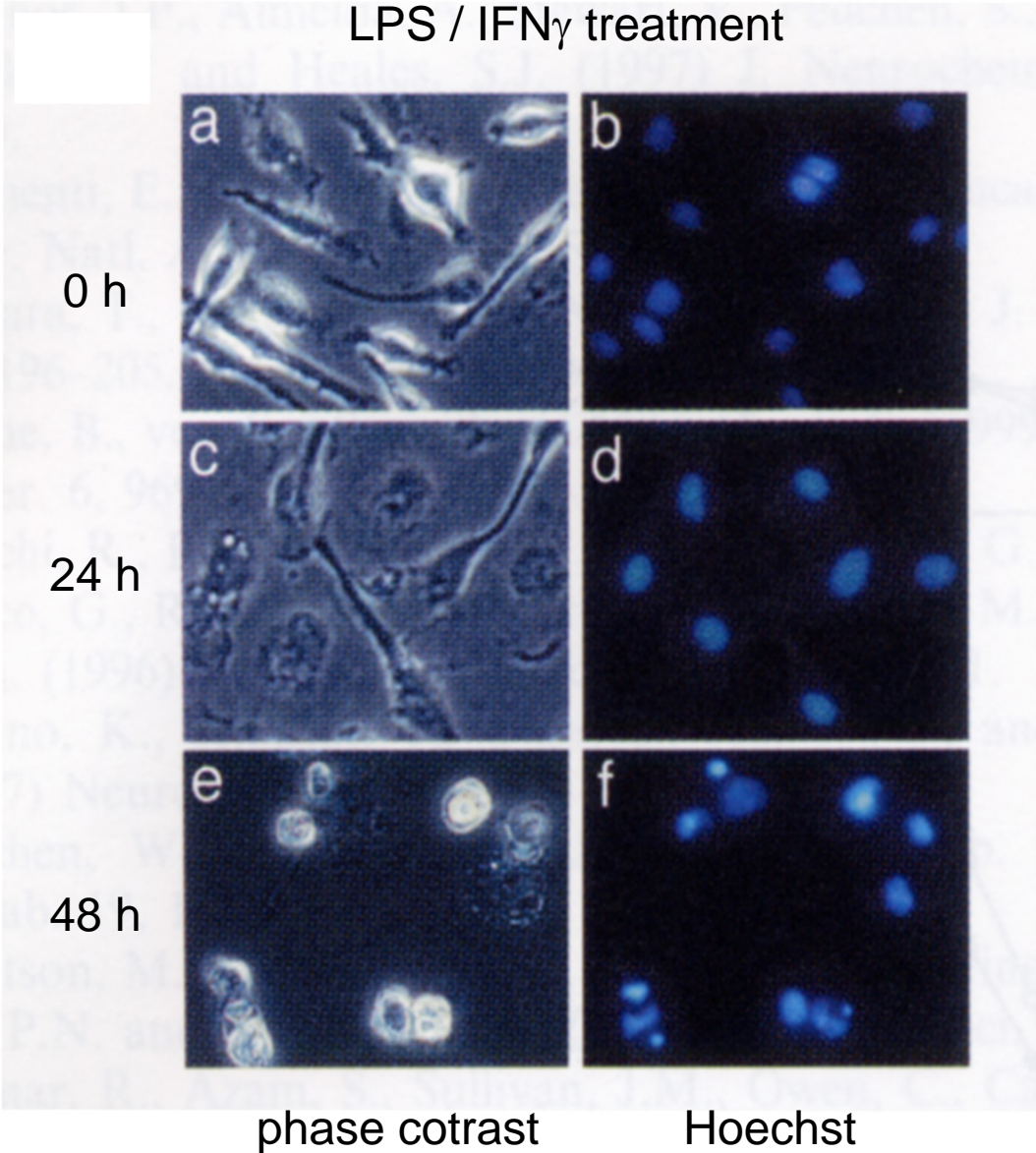
2. ミクログリア細胞の2つのサブタイプ：
中枢における異なった役割

3. アルツハイマー病の新規治療法(薬)候補：
アミロイド β 選択的クリアランス能の誘導

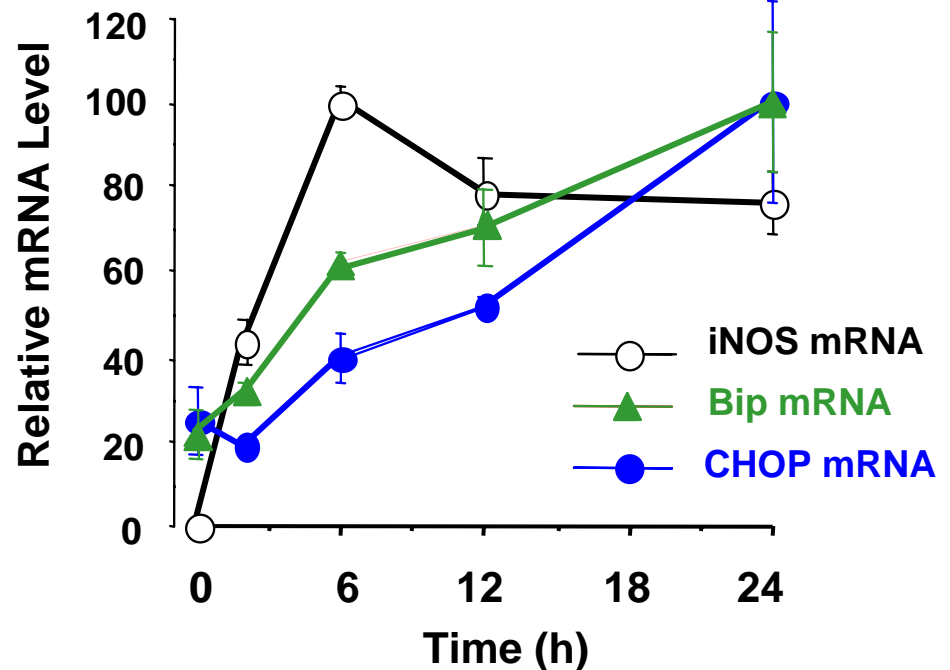
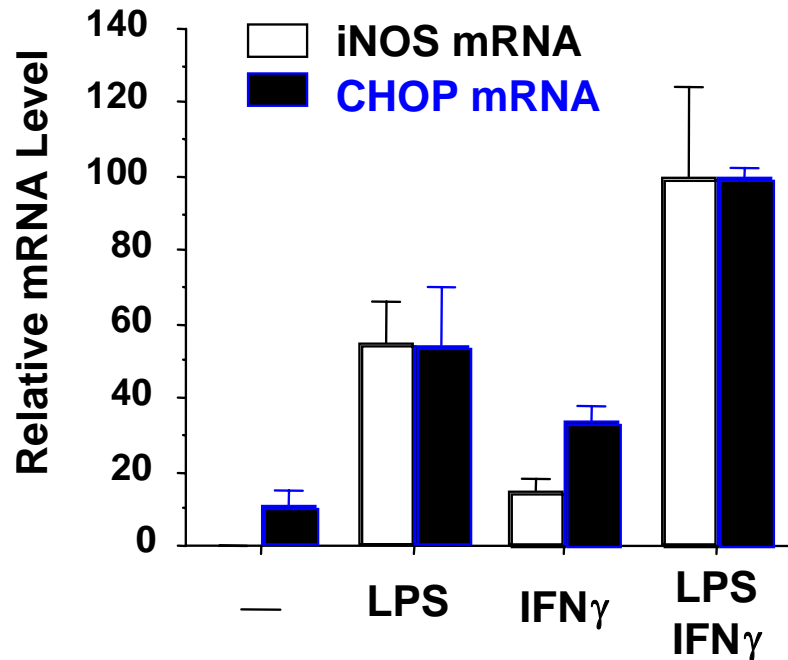
哺乳動物での「小胞体ストレス(ER ストレス)」応答反応



LPS / IFN γ treatment induces apoptosis in MG5 microglia

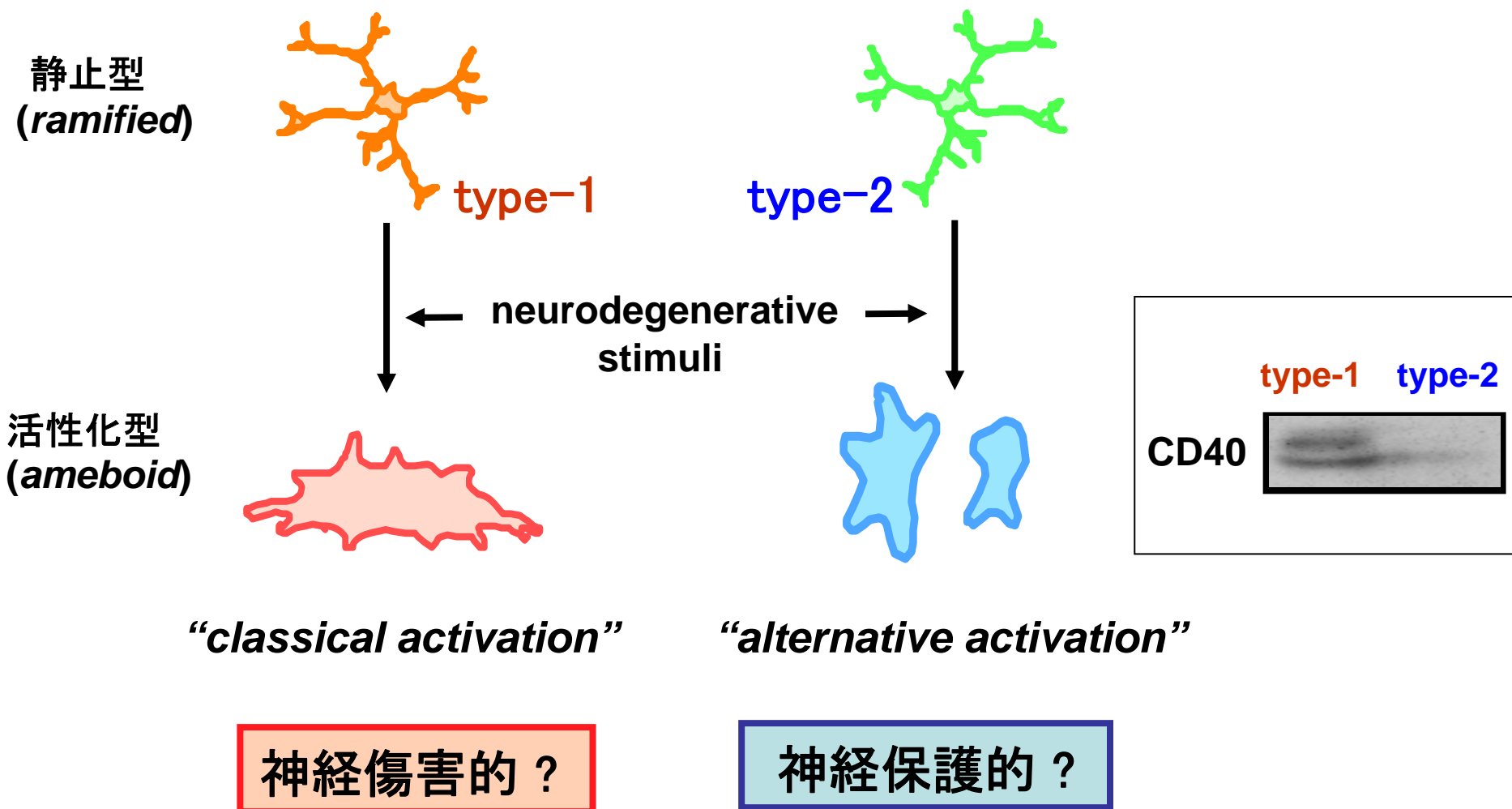


Induction of mRNAs for iNOS and CHOP by LPS and IFN γ in MG5 cells



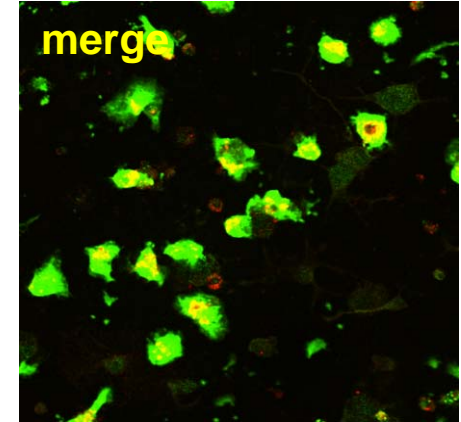
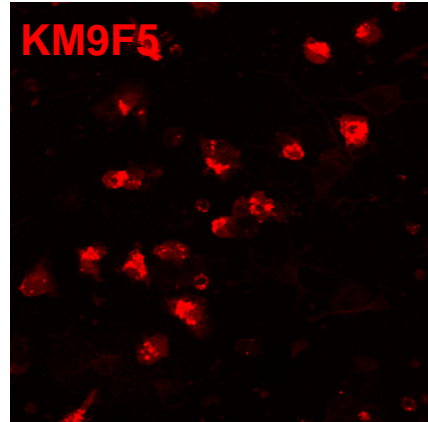
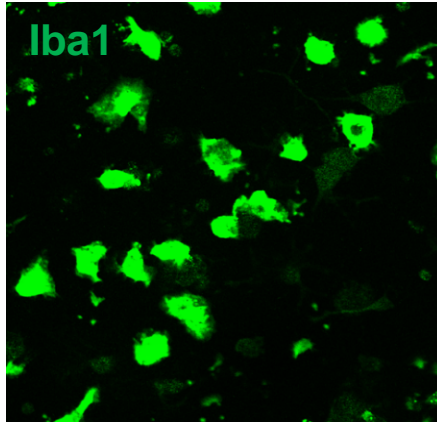
K. Kawahara, S. Oyadomari, T. Gotoh, H. Nakayama, M. Mori *et al.*
FEBS Lett. (2001)

ミクログリアのサブタイプと機能の違い (仮説)

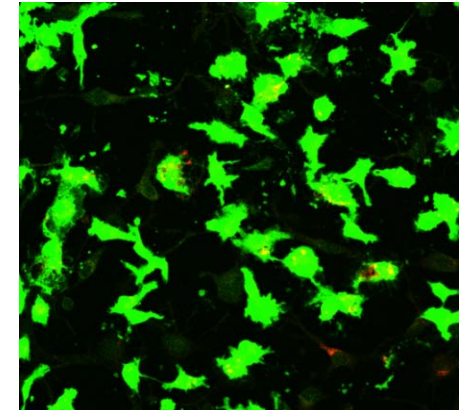
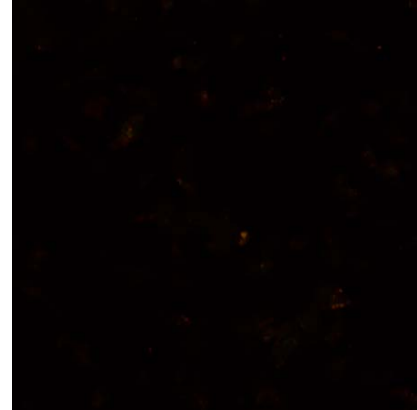
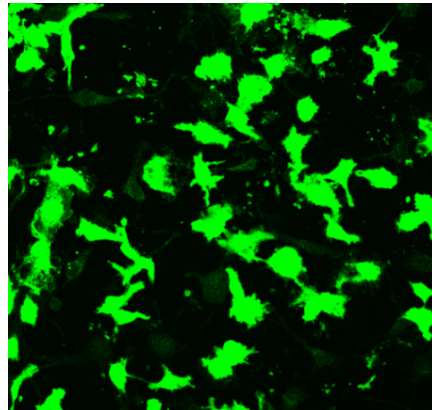


単クローン抗体 KM9F5 の開発 と その反応選択性（細胞染色）

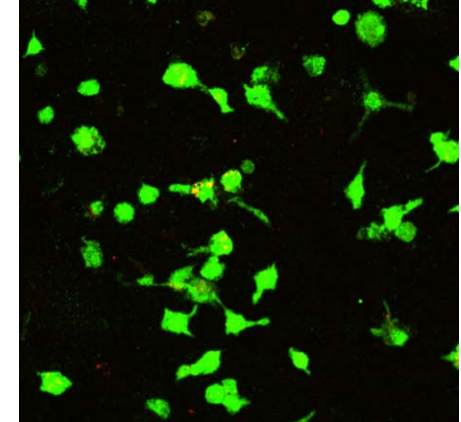
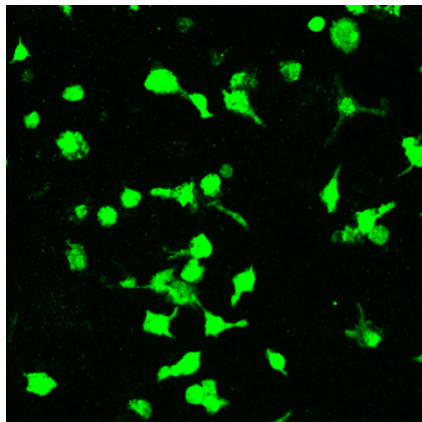
Type-1 μ G



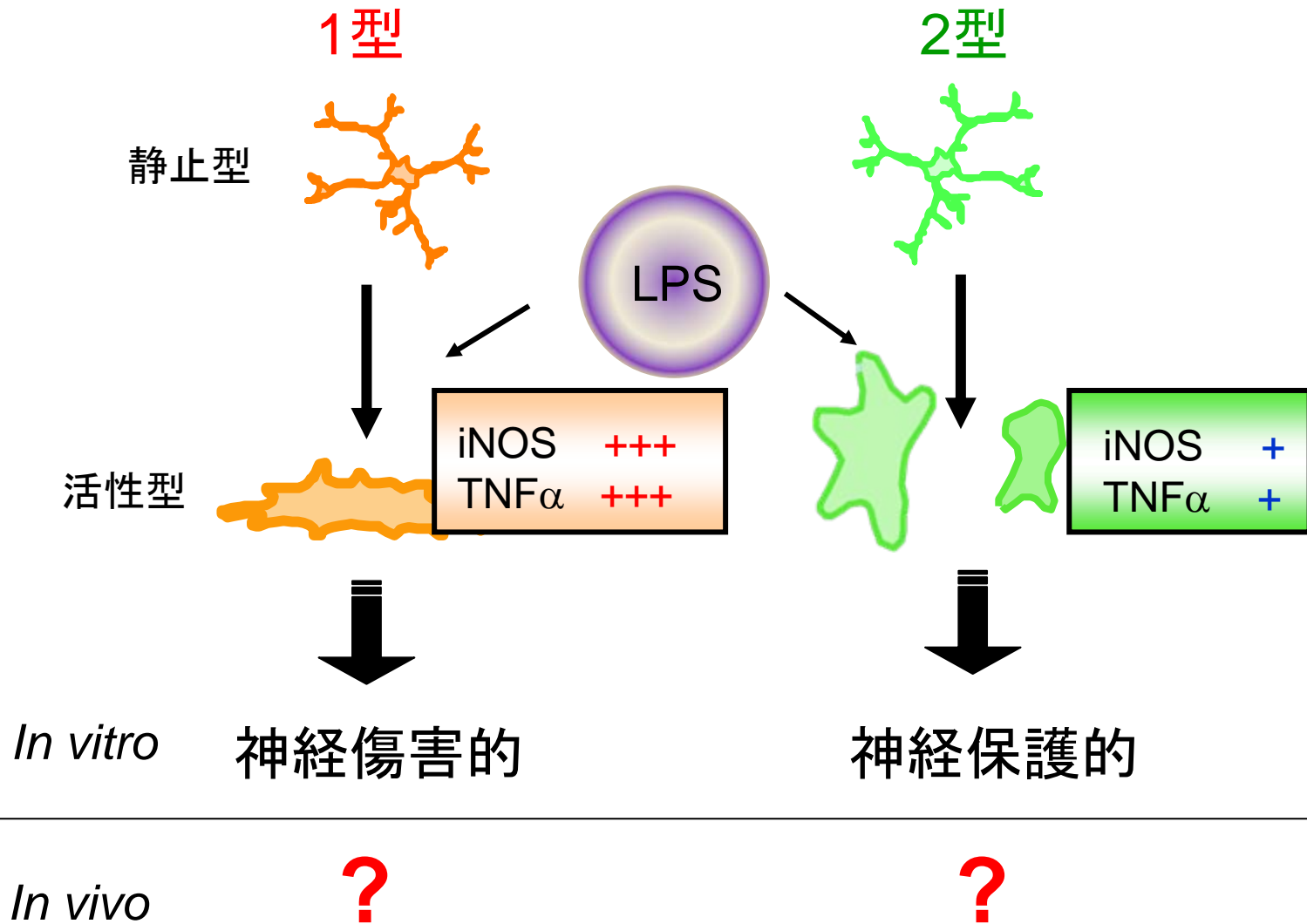
Type-2 μ G



macrophages

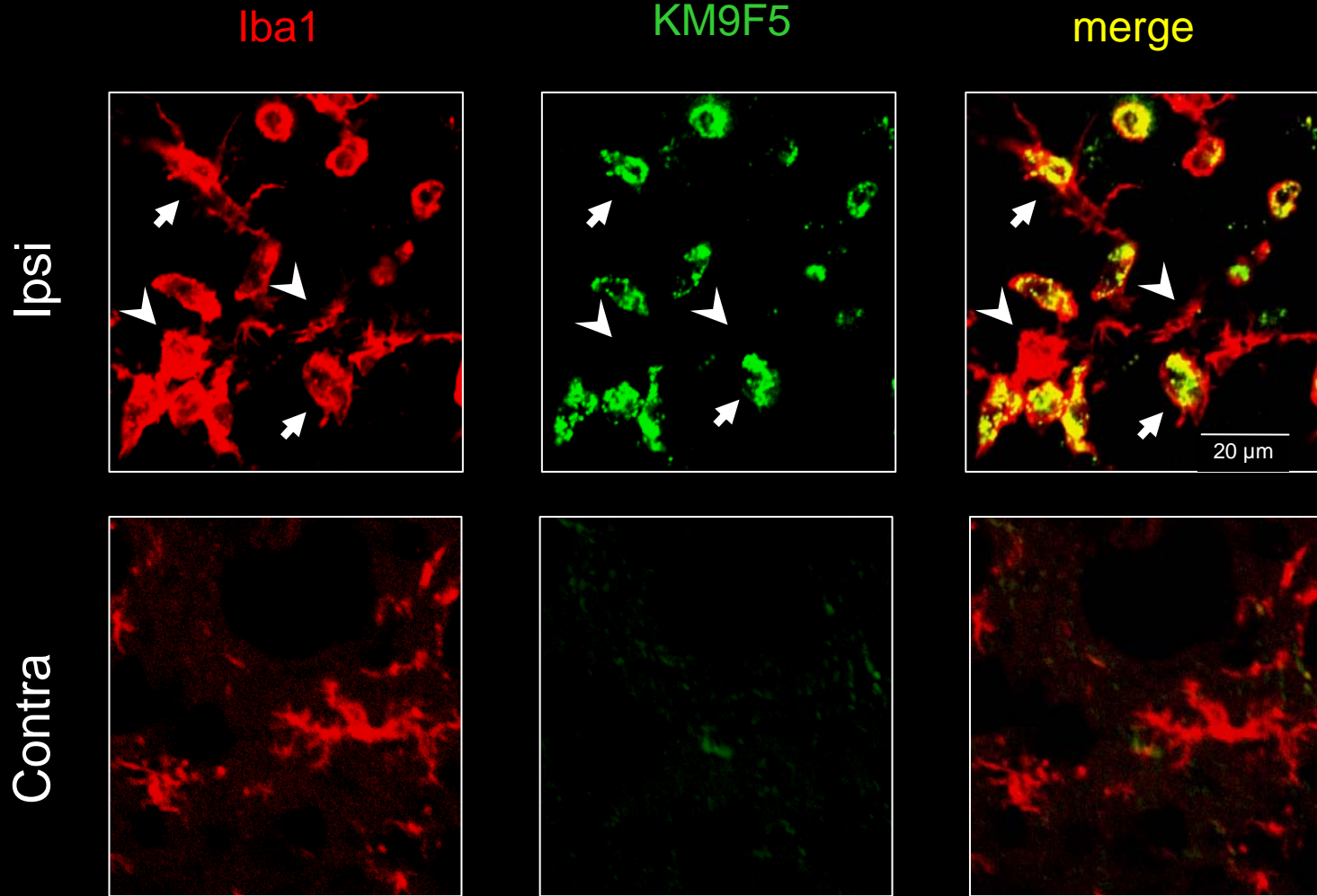


LPS刺激したミクログリアの応答 (*In vitro* で これまでに観察したこと)

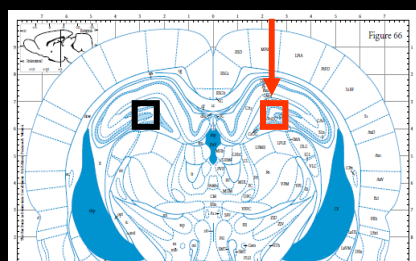


LPS/IFN γ 投与した adult rat 脳の Iba1/KM9F5 の組織染色

24 h

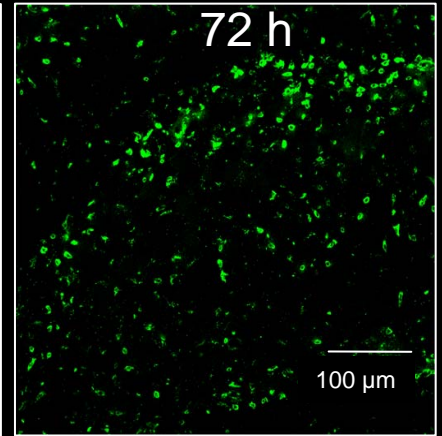
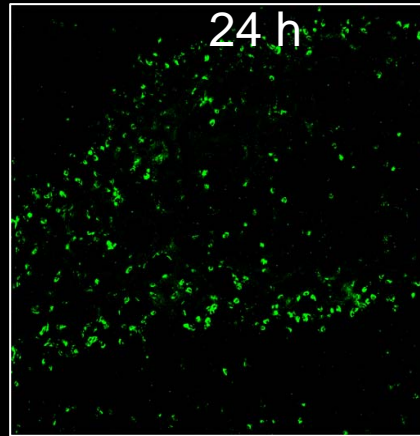
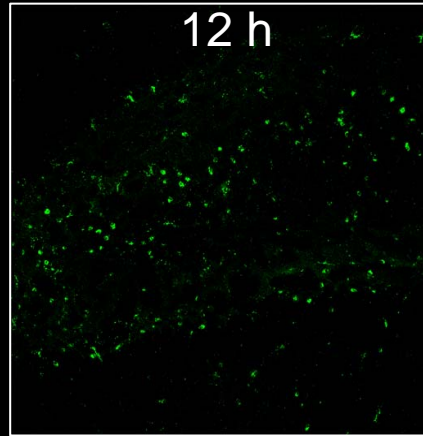
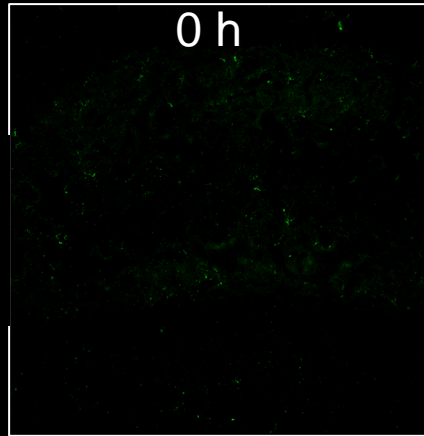


炎症刺激側で活性化されるのは、
KM9F5+の 1 型ミクログリアである。

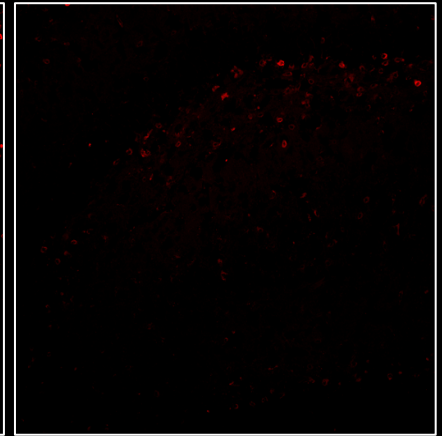
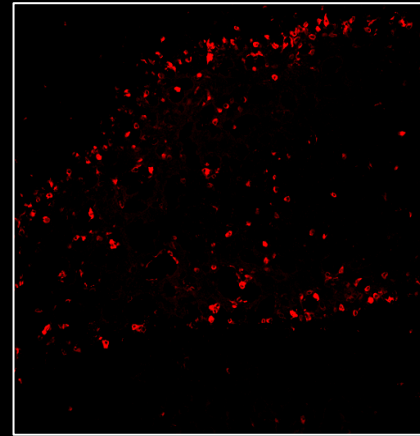
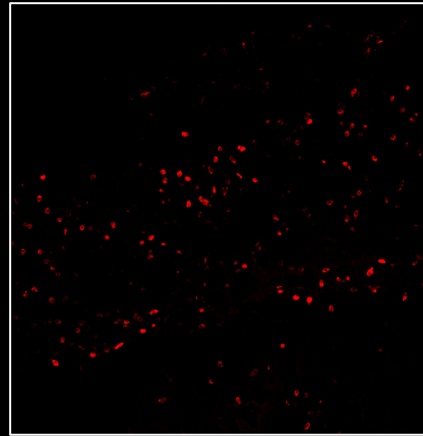
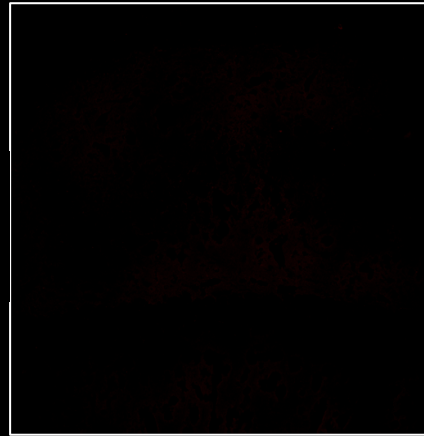


LPS/IFN γ 投与脳の経時変化: KM9F5 / iNOSの組織染色 (Ipsi)

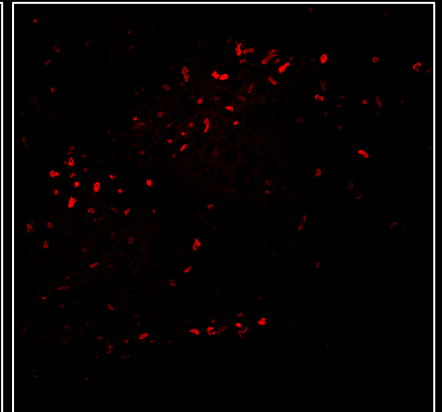
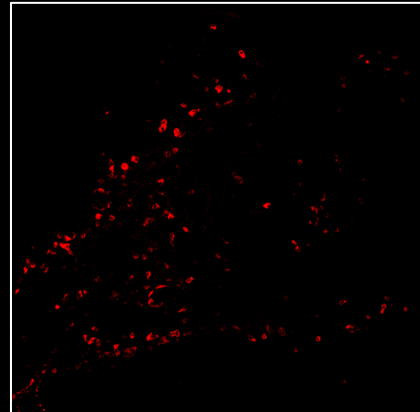
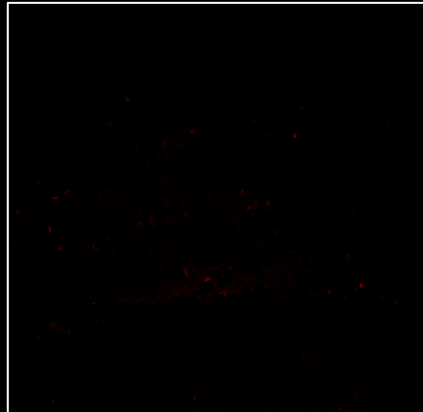
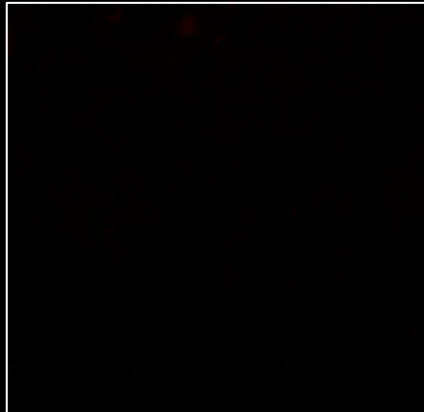
KM9F5



iNOS

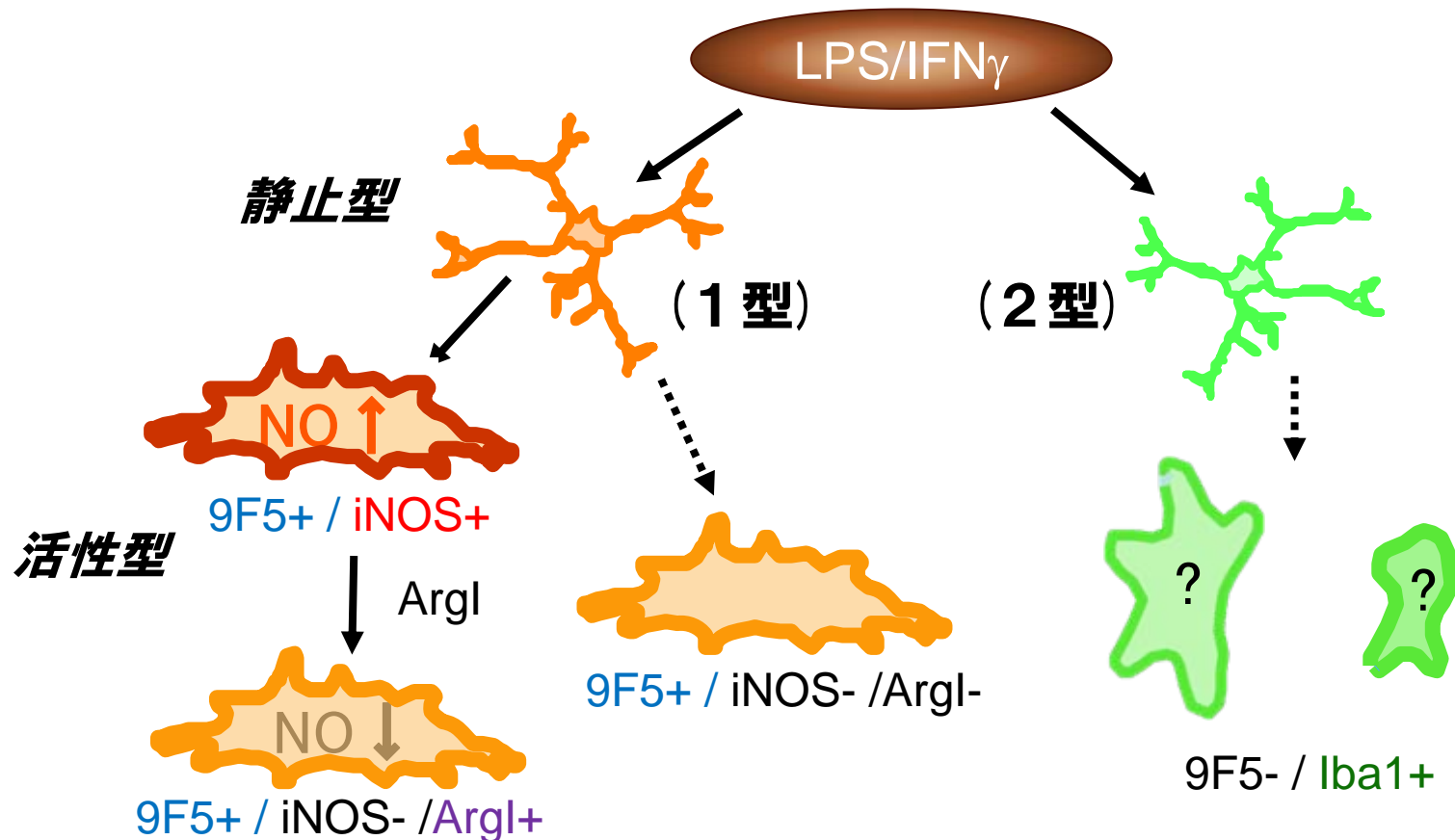


Arginase I



まとめ (I)

	0 h	6 h	12 h	24 h	72 h
iNOS	-	-	++	+++	±
Arginase I	-	-	-	+	++
KM9F5	-	+	++	+++	+++++



1. CD36 と肥満、動脈硬化：
脂肪細胞の新しい役割

2. ミクログリア細胞の2つのサブタイプ：
中枢における異なった役割

3. アルツハイマー病の新規治療法(薬)候補：
アミロイド β 選択的クリアランス能の誘導

私は誰になっていくの？

アルツハイマー病患者からみた世界

クリスティーン・ボーデン ◆ 著

Christine Boden

松垣陽子 ◆ 訳



痴呆という絶望の淵から、 再び希望に向かう勇気の物語

世界でも数少ない痴呆症の人が書いた本——新鮮な驚きと貴重な発見！
痴呆の人から見た世界が手に取るように分かり、望ましい支援とは何か、
本人の立場からしか書けない貴重なヒント。

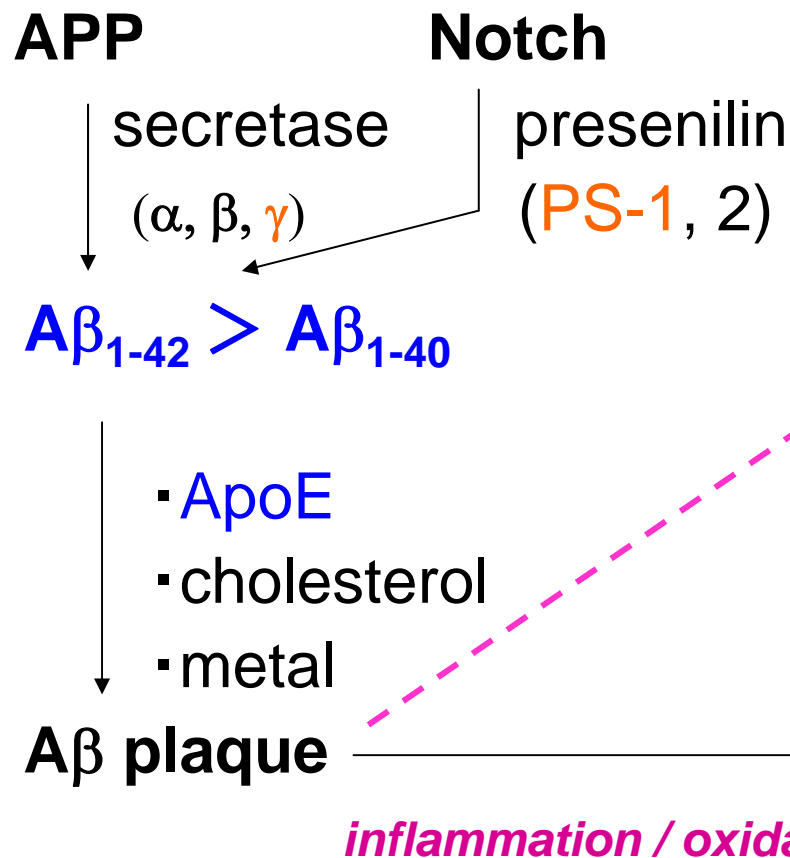
定価 本体2000円 + 税

クリエイツ
かもがわ

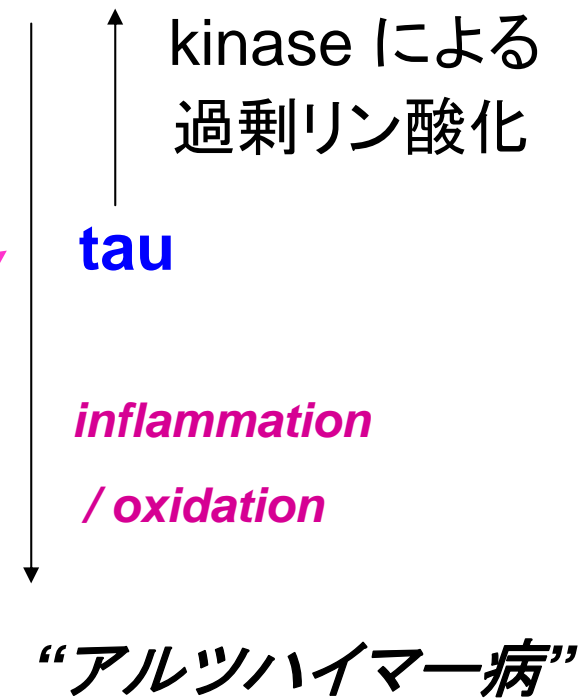


アルツハイマー病(AD)発症の要因

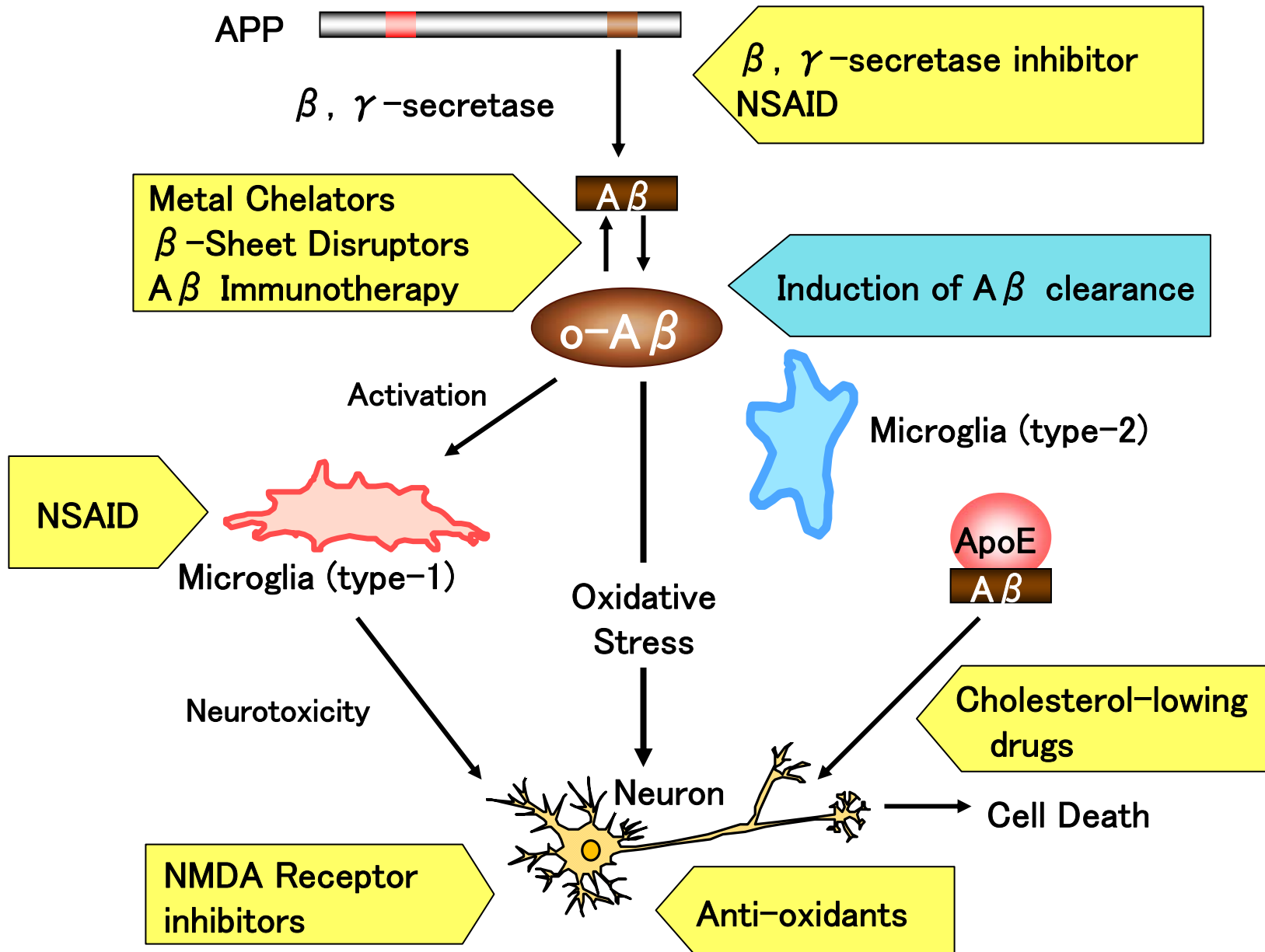
1. 「Aβの過剰産生と不溶化・沈着」



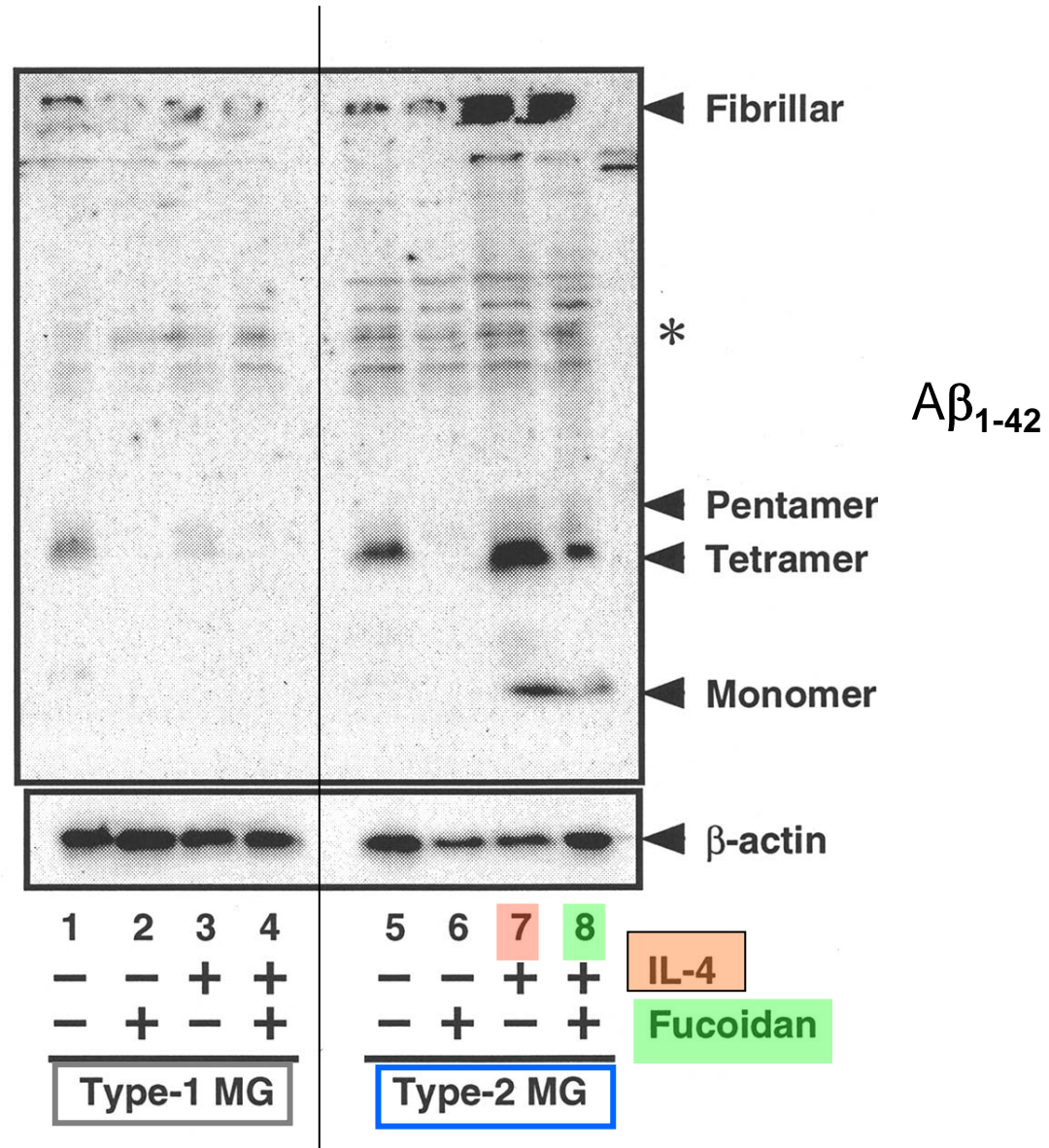
2. 「神経原線維の変性」



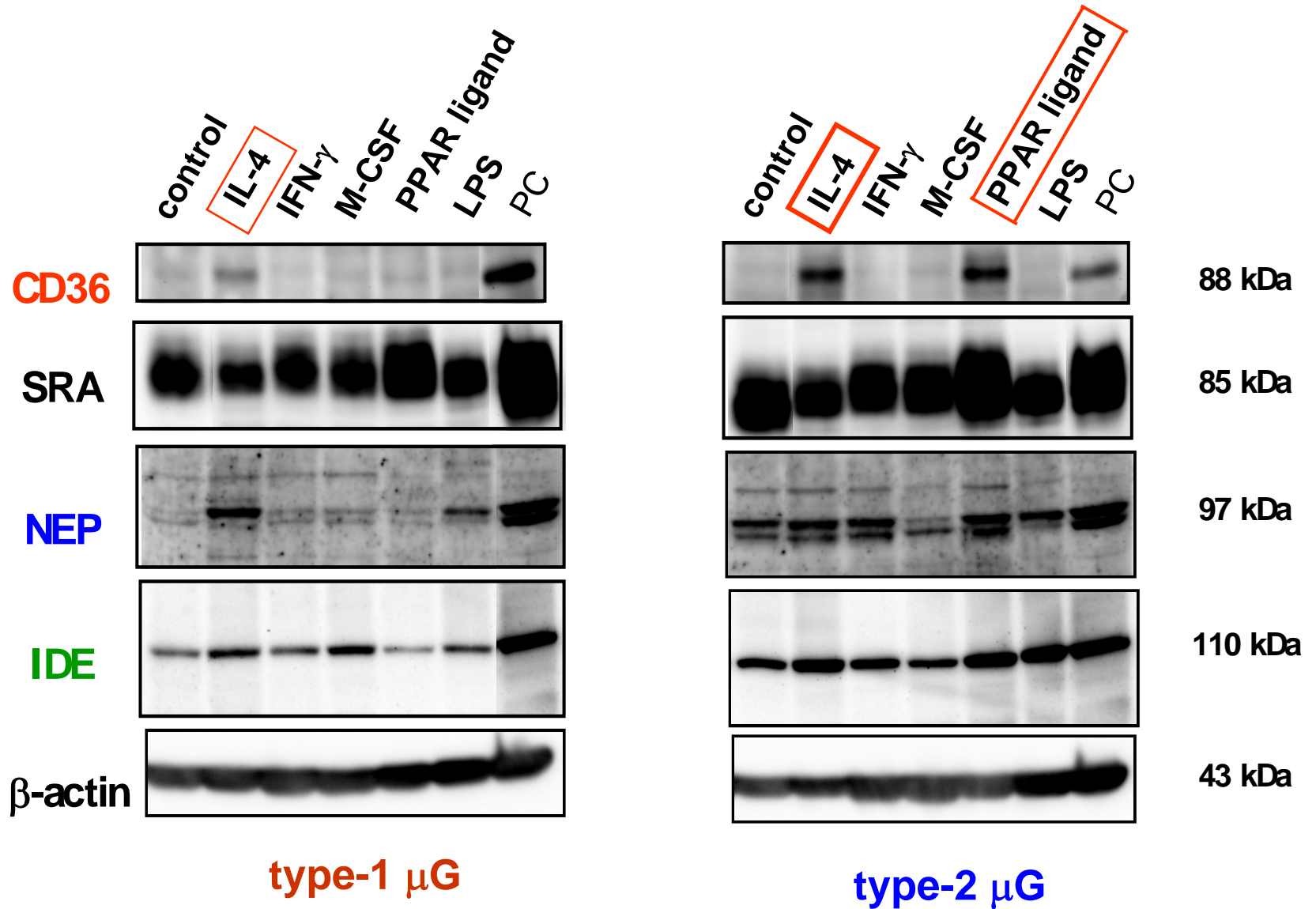
A β 仮説に基づき、現在検討中の AD 治療戦略



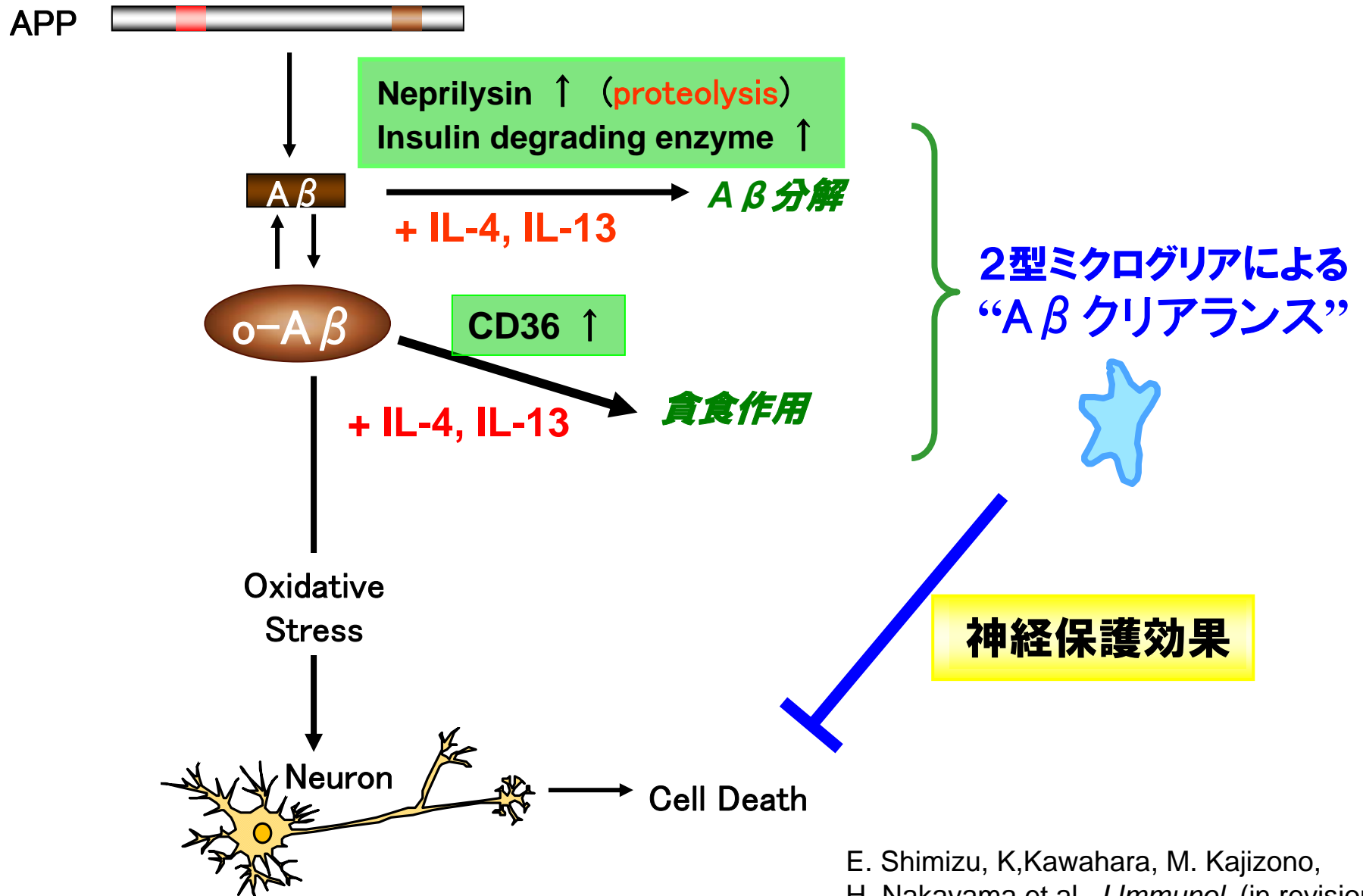
2型ミクログリアによる A β の選択的とりこみ (*in vitro*)



サイトカイン類の CD36, ネプリライシン (NEP), インスリン分解酵素 (IDE) 発現への効果
— 1型、2型ミクログリアでの比較 —



2型ミクログリアによる A β オリゴマー(o-A β) クリアランスの分子機構



アルツハイマー病モデルとしての APP23マウス

- 月齢に伴ってA β の脳内蓄積が増大 -

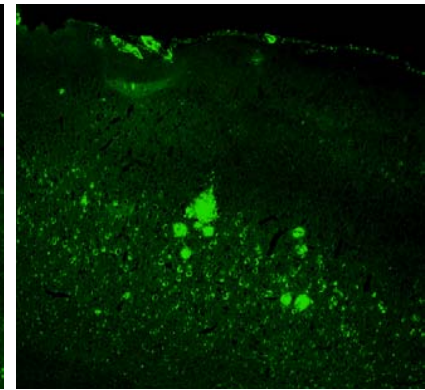
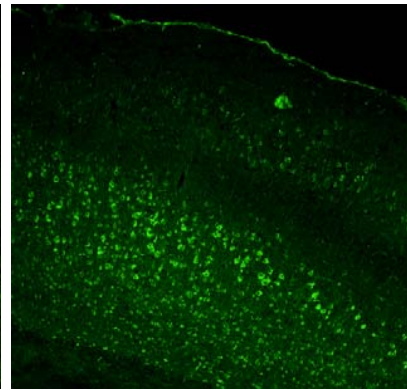
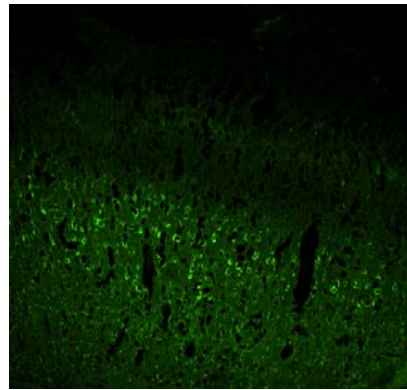
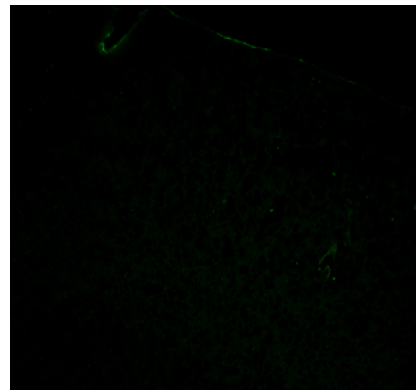
WT
9 月 齢

4.5 月 齢

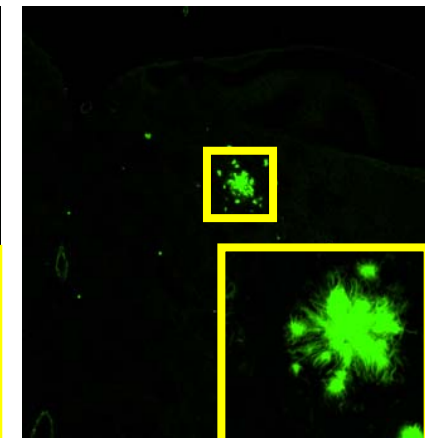
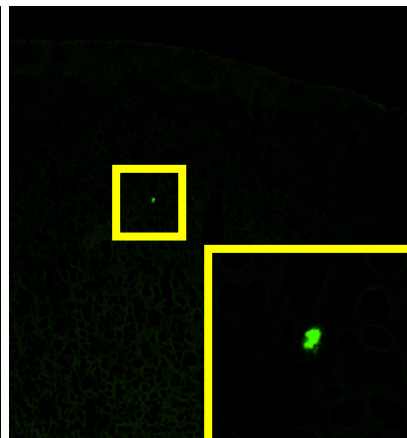
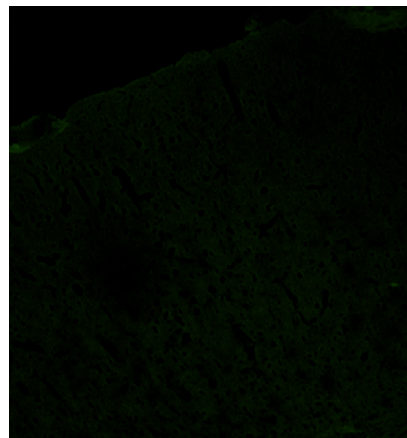
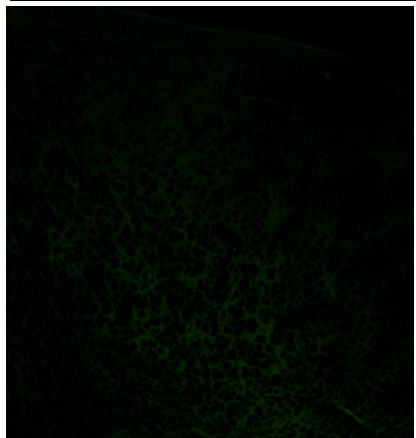
APP23
6 月 齢

9 月 齢

A β
(6E10)

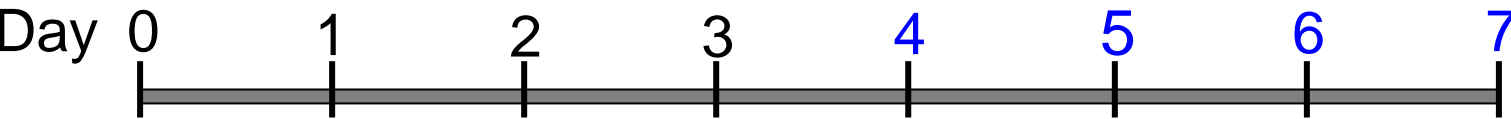


A β プラーク
(チオフラビン染色)



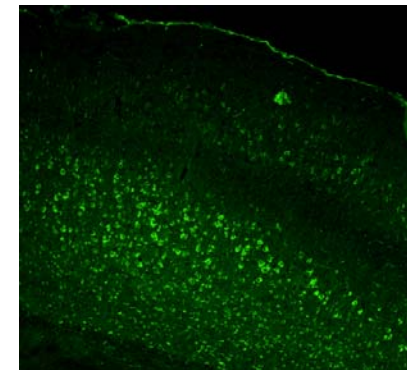
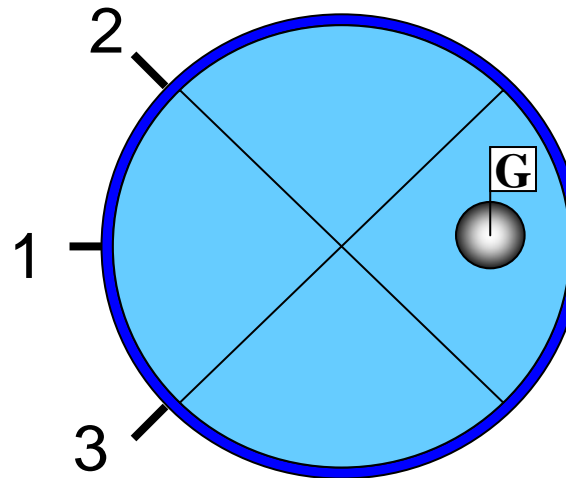
APP23マウスを用いた *in vivo* での評価

脳内微量投与
(IL-4/IL-13)



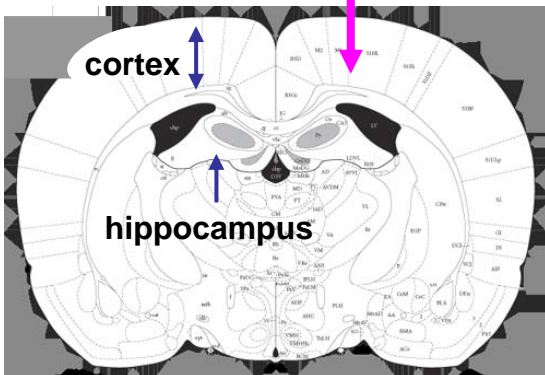
(1) モリス水迷路試験
(空間認知能力)

(2) 組織染色



Aβ 染色

反対側 (contra) 注入側 (ipsi)



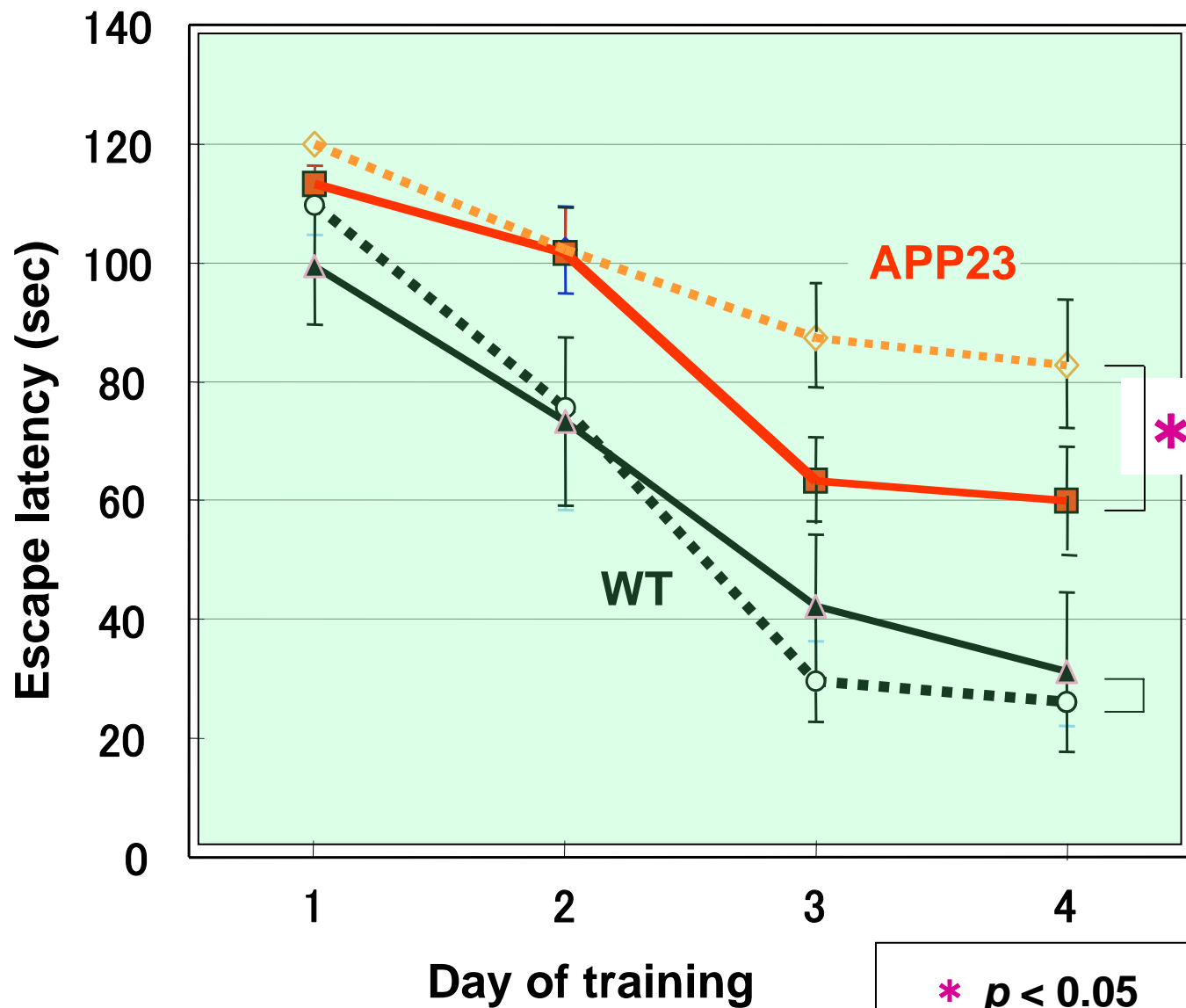
<注入部位>

Bregmaから

AP (前後方向) = - 0.6 mm

ML (側方向) = - 1.6 mm

DV (深さ) = - 0.8 mm



— : IL-4/IL-13 - - - : saline

* $p < 0.05$

(n = 18 – 20)
for each group

APP23

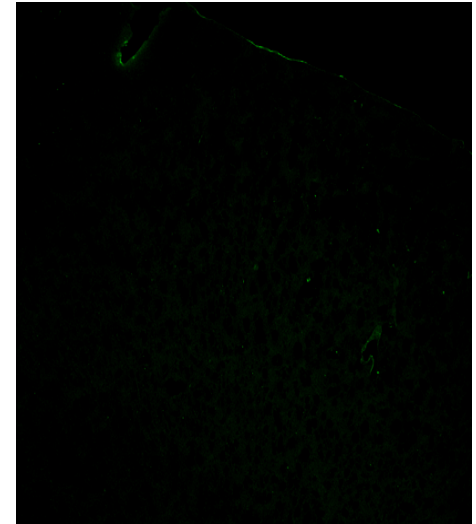
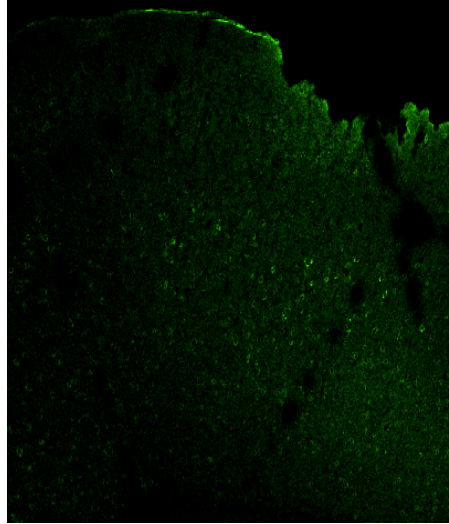
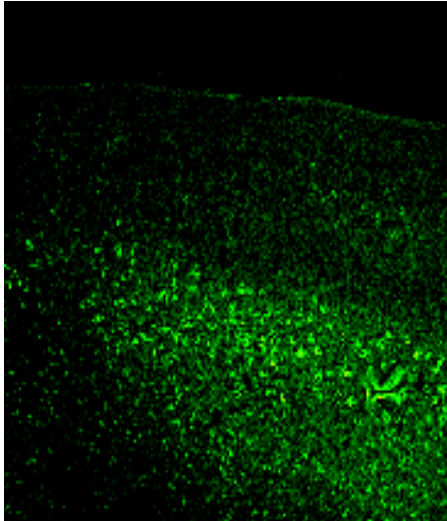
WT

saline

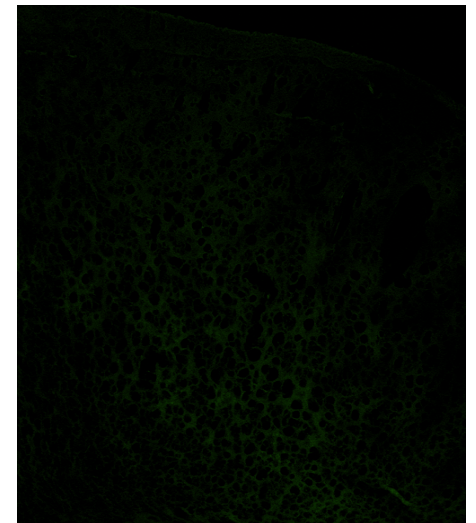
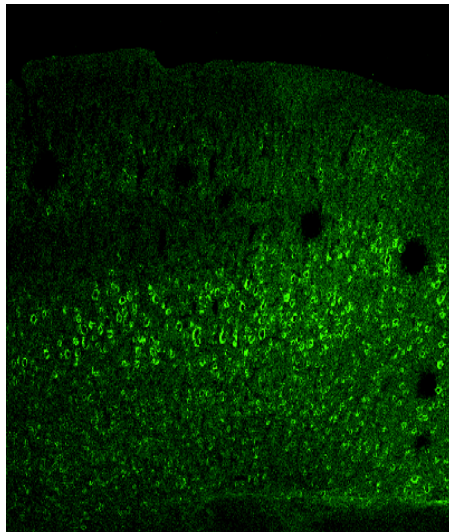
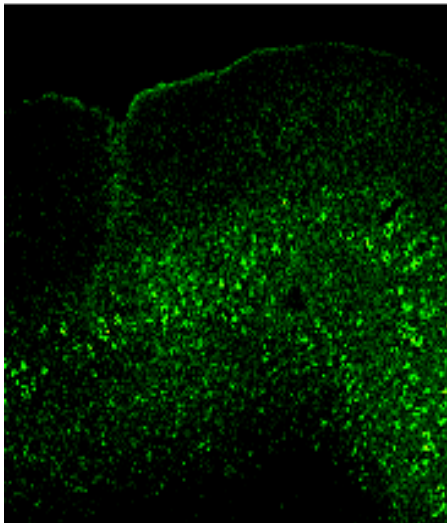
IL-4/IL-13

IL-4/IL-13

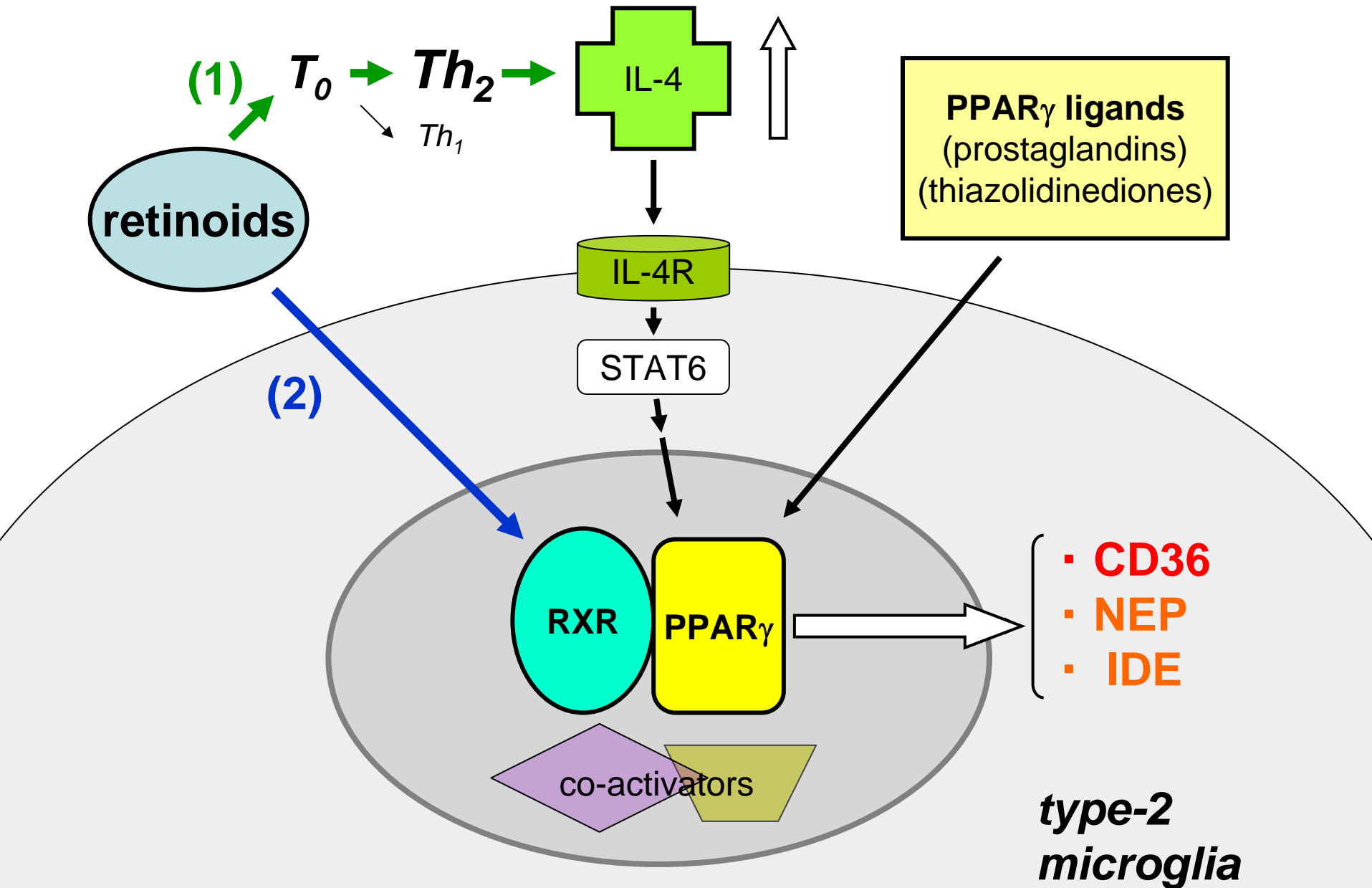
Ipsi



Contra



Possible mechanism for enhancing the clearance activity





Quality

by Dr. Bernt Witkop

Equality ?

by Dr. Bernt Witkop

水俣病関連資料の公開にあたって

平成18年5月1日

熊本大学附属図書館長 中山 仁

今年は水俣病が公式に確認されてから50年にあたります。公害病の原点として、また今日なお未解決の問題を抱える社会的課題として、我々が水俣病をどう捉え、向き合っていくかが問われています。

熊本大学は、水俣病の発生した当初から医学部を中心に水俣病研究班を組織し、患者の診察や治療およびその病因の究明のために積極的に関わってきました。現在とは比較にならない限られた研究設備と乏しい研究費の中で、これに取り組んだ先人の使命感と努力に畏敬の念を禁じえません。その後、医学部のみならず、文・法学部の研究者が人文・社会科学的立場から研究に取り組んできました。

平成11年には附属図書館に「熊本大学学術資料調査研究推進室」を設置し、「水俣病関係学術資料の収集・整理」をテーマの一つとして推進してきました。収集された膨大な資料は、現在も精力的に整理が進められています。

このたび、水俣病公式確認50年を期して、資料の一部を公開することにしました。今回公開する資料は、

1. 水俣病に関する熊本大学医学部の研究論文・研究報告書・著書等の目録

2. 新聞記事見出しによる水俣病関係年表

です。(クリックするとそれぞれのページが開きます。)

1. の「目録」掲載論文等の内容は、大部分を医学系分館で見ることができます。一部所在の確認が済んでいないものもありますので、その詳細については医学系分館(TEL 096-373-5035)にお問い合わせ下さい。

2. は、1971年までの熊本日日新聞、朝日新聞、毎日新聞、読売新聞(順不同)の水俣病関係記事見出しを年代順に配列したのですが、一部は原記事全文(PDFファイル)へリンクしています。原記事へのリンクに際しては、私権の保護の観点から選択しました。熊本日日新聞社原記事へのリンクの許諾については同社のご理解とご協力をいただきました。深く感謝します。

水俣病に関する熊本
大学医学部の研究論
文等の目録

I. 熊本医学会雑誌

1957-1962

1963-1995

II. Kumamoto
Medical Journal

1961-1994

III. 熊本大学医学部・水
俣病研究班

1. 報告書

2. 原著など

IV. 熊本大学医学部・
10年後の水俣病研究班

報告書

V. 各研究室の研究論文
と研究報告(発表順)

公衆衛生学教室

小児科学教室

体質医学研究所(小児
体質学研究室)

1. 原著論文(著書も含
む)

2. 報告書

第一内科学教室

I. 熊本医学会雑誌(略名:熊本医会誌)1957-1962

西暦	和暦	論文タイトル	著者名	雑誌名	巻(号)	ページ
1957	昭和32	水俣地方に発生した原因不明の中枢神経系疾患に関する疫学調査成績	喜田村正次、宮田仲蔵、富田寛、伊達昌孝、上田京二、三隅彦二、小島照和、皆本宏、栗本晋、野口芳之、中川良二	熊本医会誌	31(補1)	1-9
1957	昭和32	水俣地方に発生した原因不明の中枢神経系疾患特にその発生状況と小児科学観察	長野祐憲、原田義孝、西濱左九弥、上野留夫、橋口兼達、永芳輝之、浮田順年、大原淳、西田四郎、細川一、野田兼喜、柿田俊之	熊本医会誌	31(補1)	10-22
1957	昭和32	水俣地方に発生した原因不明の中枢神経疾患特に臨床的観察について	勝木司馬之介、徳臣晴比古、岡崎透、金井次郎、津野田誠、石坂和夫、日高利、赤司昭夫、家村哲史、島田武彦、河村正一、宮脇健盛、一安幸治、松崎武寿、本庄茂、森山英五郎、三隅博、土持隆彦、平岡恒郎	熊本医会誌	31(補1)	23-36
1957	昭和32	水俣地方に発生した原因不明の中枢神経疾患の病理について(第一報)	武内忠男、田上正昭、神原武、松本英世、森川信博、松尾真俊、原泰男	熊本医会誌	31(補1)	37-47
1957	昭和32	水俣地方に発生した原因不明の中枢神経疾患の細菌・ウイルス学的並に免疫学的研究	六反田藤吉、沖浩、野中寛男、北原典寛、木場哲郎、原田健正、南真二	熊本医会誌	31(補1)	48-53
1957	昭和32	水俣地方に発生した原因不明の中枢神経系疾患に関する化学毒物検索成績(第一報)	喜田村正次、富田寛、伊達昌孝、氏岡威令、桑木蓮男	熊本医会誌	31(補1)	54-56
1957	昭和32	水俣港湾の汚染状況について	入鹿山旦朗、原田大成、塚本利之、小屋敷和昭、弘泰正、野見山 恵、泉修一、熊谷治海、吉見俊雄、舩谷幸丸	熊本医会誌	31(補1)	57-61
1957	昭和32	水俣地方に発生した原因不明の中枢神経系疾患に関する疫学調査成績補遺	喜田村正次、宮田仲蔵、富田寛、伊達昌孝、上田京二、三隅彦二、小島照和、本田栄南、深川賢一朗	熊本医会誌	31(補2)	238-242
1957	昭和32	水俣地方に発生した原因不明の中枢神経系疾患について 特に該疾患発生地区に於ける小児の一般検診とアンケート調査並びに特別検査	長野祐憲、原田義孝、西濱左九弥、浮田順年、上野留夫、橋口兼達、大原淳、西田四郎、永芳輝之、猪口研二、柿田俊之、坂口哲夫	熊本医会誌	31(補2)	243-250
1957	昭和32	水俣地方に発生した原因不明の中枢神経疾患(続報)	河盛勇造、徳臣晴比古、岡崎透、金井次郎、津野田誠、石坂和夫、室原玄十二、赤司昭夫、家村哲史、米満敬一、河村正一、宮脇健盛、柏田力、永木謙治、島田武彦、前山昇、一安幸治、松崎武彦、土持隆彦、三隅博、森山英五郎、土持	熊本医会誌	31(補2)	251-261

新聞記事見出し による水俣病関 係年表1956- 1971

1956年

1957年

1958年

1959年

・1-8月

・9-10月

・11月

・12月

1960年

・1-6月

・7-12月

1961年

1962年

1963年

1964年

1965年

1966年

1967年

1968年

・1-8月

・9月

・10月

・11-12月

1969年

・1-3月

・4-5月

・6-7月

・8-10月

・11-12月

1970年

・1-4月

・5月

新聞名	年	月	日	記事見出し
西日本	1956	5	8	死者や発狂者出る、水俣に伝染性の奇病
熊日	1956	5	18	井戸水からホリドール検出、水俣の奇病
西日本	1956	5	19	井戸水にホリドール、水俣の奇病、原因を究明
熊日	1956	7	1	水俣の奇病、患者八名に
熊日	1956	7	6	塩化ビニール、大增産、新日窒水俣で施設拡張
熊日	1956	8	18	水俣の奇病解明へ、近く熊大教授ら総合検討
朝日	1956	8	19	ボラ漁さっぱり、"新日窒のせい"と漁民／水俣市袋湾
西日本	1956	8	22	月ノ浦奇病にメス、熊大が積極的に乗出す
熊日	1956	8	25	医学者五十人現地へ／月ノ浦部落、"ビールスではない"
西日本	1956	9	1	奇病、葦北脳炎と仮称、熊大医学部、希望患者を付属病院へ
熊日	1956	9	9	総合病院に拡張、奇病対策にも全力、水俣市会
熊日	1956	9	10	水俣の奇病で一人死ぬ／熊大医学陣、現地へ、"驚くべき生活環境"
毎日	1956	10	10	マンガン中毒か、水俣の奇病、熊大が分析
熊日	1956	10	14	「患者宅に猫育たず」、ニャンと不思議な水俣の奇病、細川院長、注目の発表
毎日	1956	11	4	中枢神経の中毒症か、水俣の奇病、海水とも関係
熊日	1956	11	7	水俣の奇病／中毒性のものか、ビールス発見できず、対策委で中間発表
西日本	1956	11	7	漁業生活に起因?、水俣市奇病対策委、熊大なお研究続く
毎日	1956	11	8	中枢神経の中毒症か、水俣の奇病、海水とも関係
熊日	1956	11	26	水俣の奇病、伝染性のものでない／ビールス発見できず、中毒説に研究の重点を／熊大教授ら招き中間発表会
西日本	1956	11	26	大脳の障害は明白、熊大が水俣の奇病研究
西日本	1956	11	28	厚生省技官が水俣の奇病調査
毎日	1956	11	29	出漁もやめ生活危機、水俣の奇病、こわい海水
西日本	1956	12	18	治療早ければ癒る、水俣の奇病、熊大で臨床結論
熊日	1956	12	20	奇病問題に質問集中、水俣市議会
熊日(夕)	1956	12	24	<ことし書き残したこと、ニュースうら話(1)>

謝 辞

富山国際学園

金岡 祐一 学長（北海道大学・名誉教授）

富山大学・薬学部

畑中 保丸 教授

熊本大学・薬学部

中山 守雄 助教授（現・長崎大・薬・教授）

原田久美子 博士

熊本大学・医学部

堀内 正公 教授

宮崎 章 助教授（現・昭和大・医・教授）

熊本大学・医学部

竹屋 元裕 教授

徳島大学・薬学部

長尾 善光 教授（現・名誉教授、副学長）

熊本大学・薬学部

小田切優樹 教授

今村 順茂 助教授

熊本大学・薬学部

故・後藤 正文 教授

熊本大学・薬学部

野原 稔弘 教授（現・崇城大・薬・教授）

熊本大学・医学部

森 正敬 教授（現・崇城大・薬・教授）

後藤 知己 講師

熊本大学・医学部

前田 浩 教授（現・崇城大・薬・教授）

赤池 孝章 助教授（現・教授）

藤田保健衛生大学・医学部

澤田 誠 教授（現・名古屋大・医）

熊本大学大学院・医学薬学研究部

玉巻 伸章 教授

Novartis Pharma (Basel研究所)

M. Staufienbiel 博士

乙卯研究所長

首藤 紘一 名誉教授

サントリー・生物有機科学研究所

石黒 正路 博士

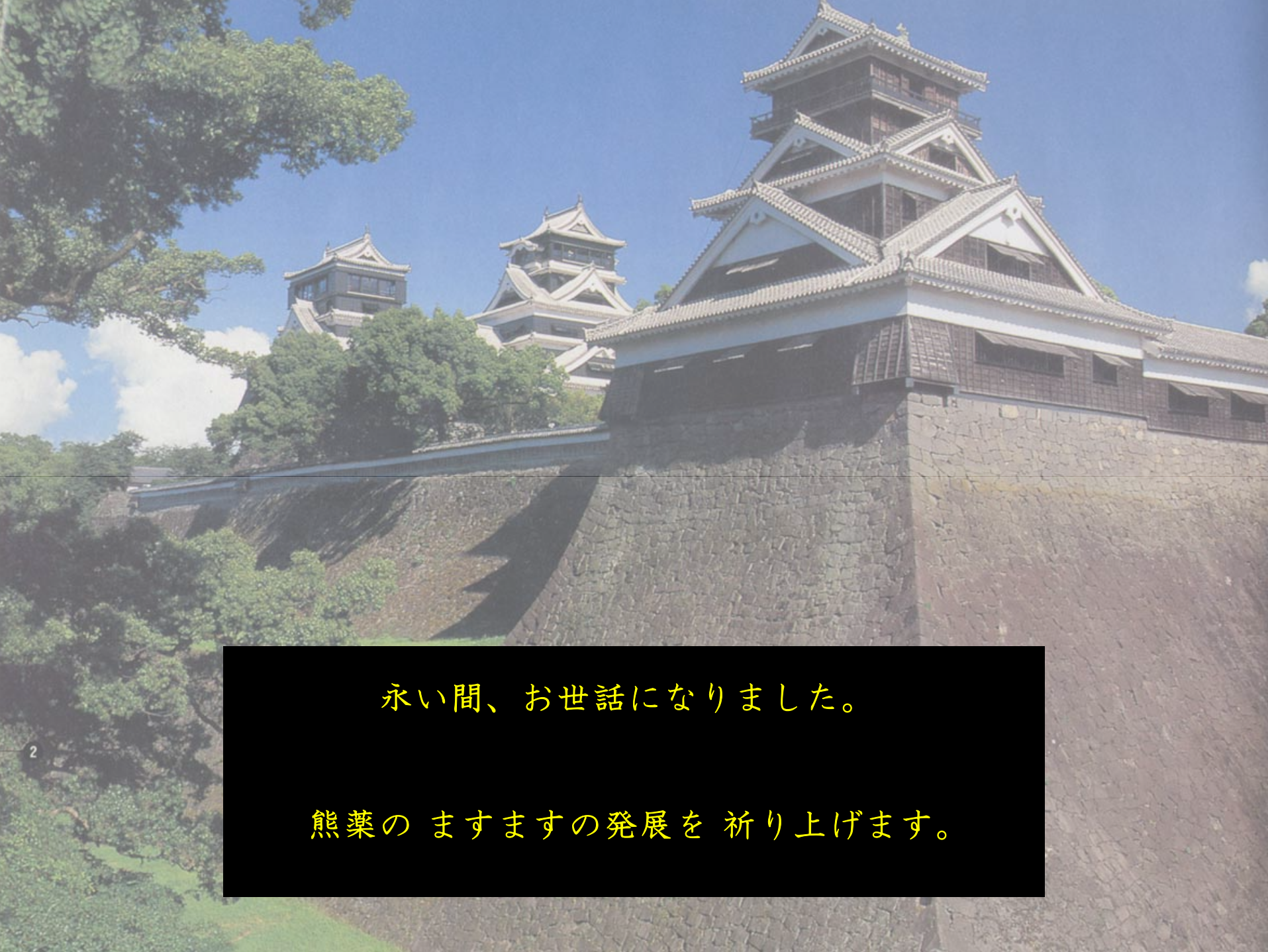
益田 勝吉 博士

熊本大学・薬学部

高濱 和夫 教授

白崎 哲哉 助教授





永い間、お世話になりました。

熊薬の ますますの発展を 祈り上げます。