

Health Update

乳塩基性タンパク質(MBP)の骨代謝改善効果

健康女性を対象とした飲用試験

■はじめに

高齢者人口の増加に伴い、わが国の骨粗鬆症患者も増えており、2010年には1,245万人に達するとも推計されている¹⁾。骨粗鬆症は、「全身的な骨組織の病気であり、骨量が減少し、骨の微細構造が劣化したために骨強度が低下し、骨折しやすくなる全身性の骨格の病気」と定義されている。「粗」も「鬆」もまばらで向こう側が透けて見えるような状態を表す文字である。骨粗鬆症とは文字どおり、骨がスカスカになってもろくなってしまう病気である。

本症の予防には、若年期に最大骨量をできるだけ高め、その後は、骨代謝すなわち骨吸収と骨形成のバランスを維持して、骨量の減少を抑えることが重要である。一方で、日本人のカルシウム摂取量はいまだに不足している²⁾。特に骨量が増加し、最大に達する時期に当たる15-30歳代の女性のカルシウム所要量に対する充足率は、平均で80%程度にすぎず、将来の骨粗鬆症が強く懸念される。

牛乳は、良質のカルシウム源として広く認識されているが³⁾、最近、乳清タンパク質のうち、特に乳塩基性タンパク質(Milk Basic Protein: MBP)が骨代謝に有効に作用することが明らかにされている⁴⁻⁷⁾。すなわちin vitroの検討で、MBPは骨芽細胞を増殖させ、コラーゲン産生を促進するとともに⁸⁾、破骨細胞に対しては分化誘導および骨吸収(破壊)を抑制することが、明らかにされた。また、筆者の共同研究者らのin vivoでの検討で、低骨量回復ラットでの骨形成促進と骨強化作用⁹⁾が、さらに骨粗鬆症モデルラットでは大腿骨の骨基質量、骨密度の減少を抑制し、骨破断応力とエネルギーを高く維持させることも明らかにされている¹⁰⁾。これらの結果から、MBPは、ヒトに対しても骨粗鬆症の予防や改善に有効である可能性が示唆される。

そこで、MBPがヒトの骨密度や骨代謝マーカーに及ぼす影響を把握する目的で、健康女性ボランティアに協

板橋 明

埼玉医科大学中央検査部

力いただき、MBPの飲用試験を行った。

本稿では、骨粗鬆症の特徴と診断基準の概要について解説し、ヒトでのMBP飲用試験の成績を紹介する。

■骨粗鬆症の特徴と診断

(1) 骨粗鬆症の特徴¹¹⁻¹⁶⁾

骨組織は体を支え、内臓を保護するという支持組織としての役割と、カルシウムの貯蔵組織としてカルシウム代謝に関わるという役割を持ち、生まれ変わり(リモデリング)が絶えず行われている組織である。骨のリモデリングは、まず古い骨を破骨細胞が酸と酵素を産生して破壊(吸収)し、次に削り取った部分を埋め戻す形で、骨芽細胞がコラーゲンなどの骨基質を作り、石灰化することで行われる(図1)。骨のリモデリングは、皮質骨および海綿骨の両方で行われるが、皮質骨に比べて海綿骨の方が活発に行われている。

成長期を過ぎた成人では、通常骨形成と骨吸収のバランスは等しく保たれ、骨組織の量は一定に保たれている。ところが女性においては、閉経を境に女性ホルモン(エストロゲン)がほとんど分泌されなくなるために、破骨細胞による骨吸収が亢進する。一方、骨形成はそれに追いつかないため、骨量は一時的に急速に減少する(閉経後骨量減少)。海綿骨では、骨梁の縦横の面構築によって強度が保たれているが、破骨細胞による骨吸収が亢進して骨梁面に穴が開き、拡大すると面構築は柱のみのような構造になる。さらに進行して柱も断裂するようになると、支持体としての海綿骨の強度は極端に低下してしまう。こうして起るのが閉経後骨粗鬆症であり、椎体の骨折や橈骨遠位部の骨折に特徴づけられる。

一方、加齢とともに骨芽細胞の骨形成能が少しずつ低下するようになるため、骨吸収量が骨形成量を上回り、骨梁の厚さは少しずつ減少する。さらに消化管からのカルシウム吸収力も、加齢とともに低下するため、血液の

カルシウムは不足傾向となる。これを補うために、骨吸収が亢進し、骨からのカルシウム溶出量が増えることとなるので、さらに骨の減少が促進される。さらに進むと、海綿骨ばかりでなく皮質骨の骨量も減少することになり、このため高齢者は、大腿骨近位部などの骨折を起こす危険性が高くなる。これが老人性骨粗鬆症である。

閉経後骨粗鬆症と老人性骨粗鬆症の境界は、必ずしも明確ではなく、閉経後骨粗鬆症の状態は、老人性骨粗鬆症に移行するものと思われる。これらは退行期骨粗鬆症といわれるものである。これとは別に骨量減少を起こしやすい病態がある。副甲状腺機能亢進症、甲状腺ホルモン過剰症、糖質コルチコイド過剰症、慢性関節リウマチ、インスリン依存性糖尿病などの疾患では、骨量減少を起こしやすく、これらの疾患が原因で起こる骨粗鬆症は二次性骨粗鬆症といわれている。骨量減少を引き起こすメカニズムは異なるものの、退行期骨粗鬆症と複合すると、骨折を起こす危険性はかなり高くなるので要注意である。

ただし骨粗鬆症は、骨折を起こさなければ症状が出る

ことはないため、いかに骨折を予防するかが肝要である。また骨折を起こしてしまった場合には、それをいかに治療し、QOLを改善させるかが重要である。

(2) 骨粗鬆症の診断^{13,16)}

骨粗鬆症を前述の定義に基づいて診断するには、骨量が減少し、骨の微細構造が劣化し、骨折の危険性が高まっていると判断できればよい。しかし、骨の微細構造については、骨生検以外に簡単に実施できる検査はない。さらに骨折予防の観点からは、骨強度の測定が望ましいが、ヒトでは直接測定はできない。

これに対して、骨密度の測定は装置の進歩とともに正確度、再現性ともに高まり、骨折の予知因子としての骨密度測定的位置づけも定着してきたため、骨強度を反映する指標として広く使用されるようになってきた。なかでも、DXA法 (Dual Energy X-ray Absorptiometry) が世界的にも普及し、腰椎や大腿骨近位部の骨密度 (BMD: Bone Mineral Density) を測定して骨粗鬆症を診断することが一般的になっている。しかし、骨量の減

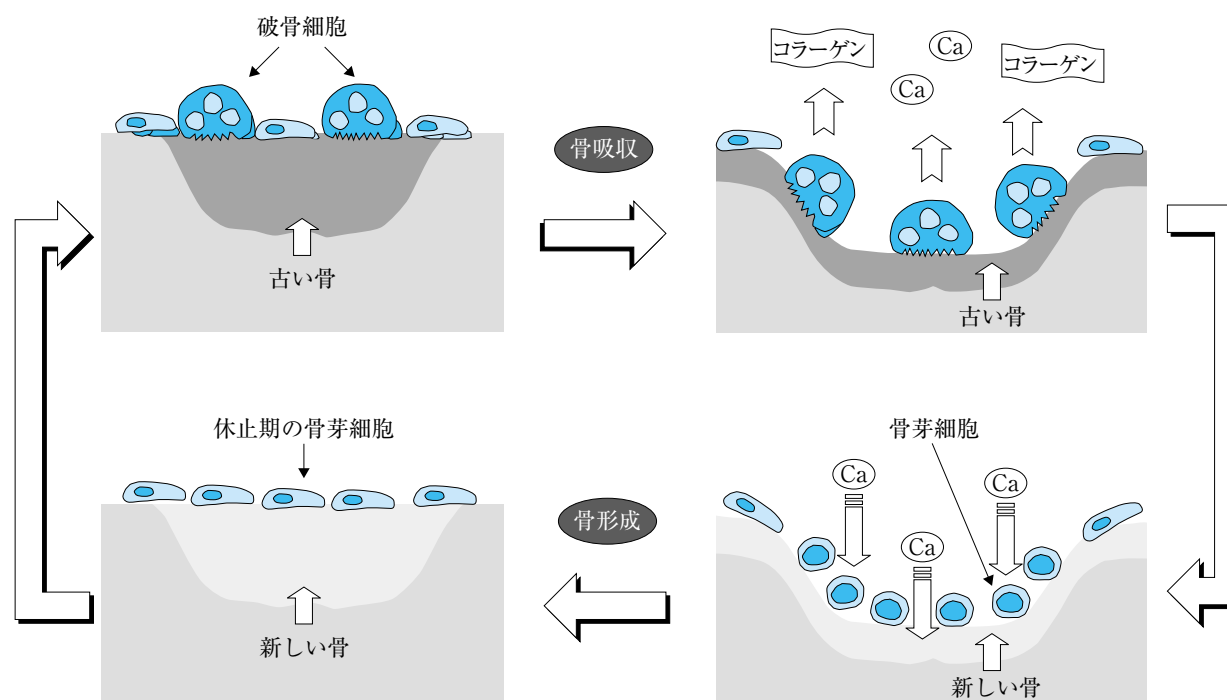


図1.骨の生まれ変わり (リモデリング)

少は連続的に進行するため、どの程度まで骨量が減少したら骨粗鬆症と診断するのが問題である。

1994年に発表されたWHOの骨粗鬆症の診断に関するレポートでは¹⁷⁾、骨折閾値の検討から、閉経前女性の骨密度の平均値 (YAM、m) と標準偏差 (SD) を用いて、 $m - 2.5SD$ 以下を骨粗鬆症の診断基準と定義している (表1)。これに骨粗鬆症による骨折を伴っている場合は、重症骨粗鬆症と呼ばれる。また、骨量が $m - 2.5SD$ 以上 $m - 1SD$ 以下を骨量減少、 $m - 1SD$ 以上を正常骨量と定義し、骨粗鬆症を予防する立場をより鮮明にした。

これを受けてわが国でも、学会ごとにばらばらに扱われていた骨粗鬆症の診断基準を統一することになり、日本骨代謝学会に検討委員会が設置され、1995年にWHOと同様にmとSDを用いた退行期骨粗鬆症の診断基準が

発表された。これによって、わが国における骨粗鬆症の診断基準が大きく整理されることとなったが、1996年にはこの改訂版が発表された¹⁸⁾。この新しい基準では骨粗鬆症はYAMの70%未満の骨量、骨量減少はYAMの70%以上80%未満と定義された。これにより、 $m - 2.5SD$ という閾値を用いることによって起こる骨量測定装置の違いによる診断のばらつきが小さくなった。また、標準偏差という統計量を使用するわかりにくさを避けることができ、医師にとっても、患者にとっても直感的にわかりやすい診断基準に統一されることになった。この診断基準は2000年に改訂されている (表2)。

(3) 骨代謝マーカー¹⁹⁾

骨粗鬆症の臨床において、骨代謝マーカーと総称される生化学的指標も近年ますます重要性を帯びてきている (表3)。その理由は、骨代謝の状態を間接的に知りうる重要な情報源であるという点である。

骨組織では、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が連携して骨のリモデリングが行われており、骨形成と骨吸収それぞれの指標となるマーカーがいくつか知られている。骨代謝マーカーは、現時点の骨量が今後増加するのか、あるいは減少するのかを示すベクトルとしての意味から、骨量測定とあわせて治療の必要性や治療効果の判定にきわめて重要な指標である (図2)。

表1.WHOによる骨粗鬆症の診断基準

骨量による区分	
正常	$m - 1SD$ 以上
骨量減少	$m - 2.5SD$ 以上 $m - 1SD$ 以下
骨粗鬆症	$m - 2.5SD$ 以下
重症骨粗鬆症	骨粗鬆症に骨折を伴ったもの

若年健常女性の平均値 (m) と標準偏差 (SD) を基準

表2.原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版)

I. 脆弱性骨折 (注1) あり		
II. 脆弱性骨折なし		
	骨密度値 (注2)	脊椎X線像での骨粗鬆症化 (注3)
正常	YAMの80%以上	なし
骨量減少	YAMの70%以上 - 80%未満	疑いあり
骨粗鬆症	YAMの70%未満	あり

YAM: 若年成人平均値 (20 - 44歳)

- 注1) 脆弱性骨折: 低骨量 (骨密度がYAMの80%未満、あるいは脊椎X線像で骨粗鬆症化がある場合) が原因で軽微な外力によって発生した非外傷性骨折、骨折部位は脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、その他
- 注2) 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし、高齢者において脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でない判断される場合には大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は橈骨、第2中手骨、踵骨の骨密度を用いる
- 注3) 脊椎X線像での骨粗鬆症の評価は、従来の骨萎縮度判定基準を参考に行う

脊椎X線像での骨粗鬆症化	従来の骨萎縮度判定基準
なし	骨萎縮なし
疑いあり	骨萎縮度I度
あり	骨萎縮度II度以上

以下に代表的な骨代謝マーカーを紹介する。

a) 骨形成マーカー

①アルカリフォスファターゼ (ALP)

骨芽細胞の特徴の1つは、骨型アルカリフォスファターゼ (B-ALP) を産生することであり、血液中のB-ALPは骨形成の指標となる。血液中には、肝胆道系由来、腸管や胎盤由来などのALPもあるので、特異的な免疫測定法によりB-ALPを測定することが望ましい。ただし、血液中の総ALPはB-ALPを反映して変動することが知られているので、血清総ALPのみの測定にも意義はある。

②オステオカルシン (BGP)

骨芽細胞は、オステオカルシン (BGP) という特異的なタンパク質を合成してコラーゲン繊維の中に放出する。その一部は血中に流出するため、血清のBGPは骨芽細胞機能を反映し、骨形成の指標となる。血中のBGPの存在形態は、フラグメントも多数あり一様ではない。測定についても完全なBGPを測るものからBGPのN末端を測定するものまでいくつか種類がある。

③PICP、PINP

骨形成量は、骨におけるI型コラーゲンの産生量に帰結する。コラーゲンの合成に際しては、プロコラーゲンからC末端プロペプチド (PICP) およびN末端プロペプチド (PINP) が分離された後、架橋が形成される。これらのプロペプチドを測定することで骨形成量を推定できる。

表3.骨代謝マーカー

骨形成マーカー	骨吸収マーカー
アルカリフォスファターゼ	ピリジノリン
骨型アルカリフォスファターゼ	デオキシピリジノリン
オステオカルシン	NTx、クロスラップス
PICP、PINP	ハイドロキシプロリン
	ICTP (血清)

b) 骨吸収マーカー

①ピリジノリン (Pyr)、デオキシピリジノリン (D-Pyr)

コラーゲンの架橋を形成する分子であるピリジノリン (Pyr) やデオキシピリジノリン (D-Pyr) は、骨吸収の際にI型コラーゲンが分解されると放出される。血中の測定も試されているが、尿中の測定が安定しており、遊離型とタンパク質結合型を区別することが可能である。PyrよりもD-Pyrの方が骨組織特異的である。

②I型コラーゲンNテロペプチド (NTx)、クロスラップス (CTX)

PyrやD-Pyrが結合するI型コラーゲンのペプチド (テロペプチド) 部分は、特異的な構造を有している。このペプチド部分を含めた架橋部分を認識する免疫測定がI型コラーゲンNテロペプチド (NTx)、クロスラップス (I型コラーゲンCテロペプチド、CTX) と呼ばれるものであり、それぞれのI型コラーゲンのN末端部分とC末端部分を認識する。尿中の測定は、D-Pyrの測定より鋭敏であり、今後骨吸収マーカーの代表的なものとなる。

③ICTP

I型コラーゲンのC末端架橋部分を認識する免疫測定系で、血清で測定するため有用である。骨吸収マーカーとしては、悪性腫瘍の骨転移を診断する指標としても使

表4.被験者女性の臨床的前値*

	プラセボ群	MBP群
年齢	27±8	30±9
体重 (kg)	50±4	51±6
身長 (m)	1.58±0.04	1.58±0.05
BMI	20.0±2.0	20.5±2.4
骨密度 (g/cm ²)	0.84±0.07	0.83±0.09

*平均値±標準偏差

われている。

なお、骨代謝マーカーは、骨密度より早く骨の変化を反映するので、血清や尿中マーカーの測定は、骨代謝の研究にとっても有効である。

■健康な女性を対象としたMBPの飲用試験

将来の骨粗鬆症予防には、若いうちに最大骨量をできるだけ増やすことと、その後の骨量減少を抑えることが重要である。上述のように、牛乳中に存在するMBPには、in vitroおよびin vivoで骨形成促進作用と骨吸収抑制作用が確認されている。そこで筆者らは、これらの知見をもとにして、健康な女性を対象に、MBPがヒトの骨代謝に及ぼす影響について検討した²⁰⁾。以下にその概要を紹介する。

(1)方法

本試験の対象は、健康な日本人女性33名〔平均(±標準偏差)年齢、28.8±8.7歳〕で、二重盲検法によるプラセボコントロール試験により行った。対象者を1日当たりMBP40mgを摂取するMBP群とプラセボ群に分けたが、体重、身長、BMI、踵骨の骨密度は、2群間に差はなかった(表4)。試験期間は6カ月とし、試験飲料を毎日、任意の時刻に摂取するよう被験者に指示した。

試験期間中に、MBP摂取による体調不良を訴える者は1人もなく、参加者全員がプロトコル通り試験を終了した。

試験開始前、3カ月後、6カ月後に左足踵の骨密度をDXA法により測定するとともに、試験開始前、3カ月後、6カ月後に尿と血液を採取し、骨形成マーカーである血清B-ALP、血清BGP、ならびに骨吸収マーカーで

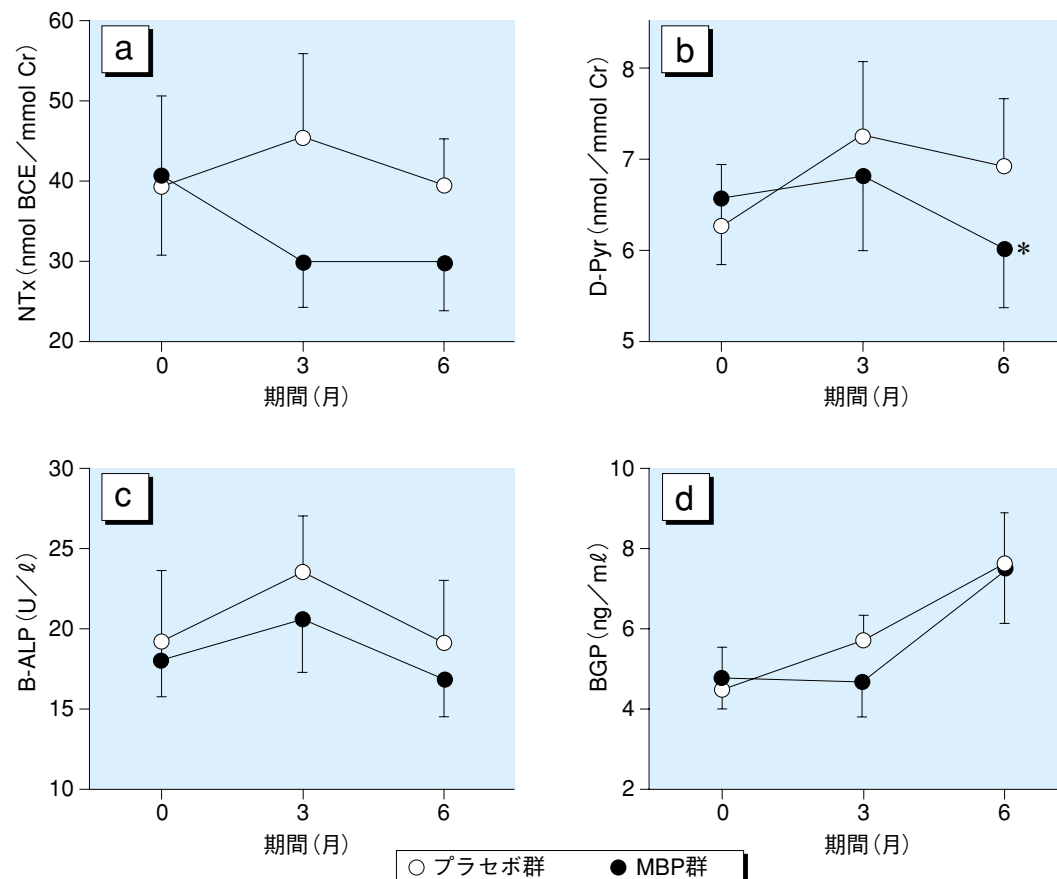


図2.骨代謝マーカーの変化

NTx : 尿中I型コラーゲンNテロペプチド濃度 D-Pyr : 尿中デオキシピリジノリン濃度 Cr : 尿中クレアチニン濃度
 B-ALP : 血清骨型アルカリホスファターゼ活性 BGP : 血清オステオカルシン濃度
 平均値と95%の信頼幅を示す
 * プラセボ群に対して統計学的に有意 (p < 0.05)

ある尿中NTx、尿中D-Pyrを測定した。

(2) 骨代謝マーカーの変化

骨吸収マーカーである尿中NTxは、試験開始時には両群間に差がなかったが、3カ月目および6カ月目には、プラセボ群よりもMBP群で有意に低くなった(図2a)。またD-Pyr排泄量も、6カ月目にはプラセボ群よりもMBP群で有意に低くなった(図2b)。すなわち、MBPはヒトでも骨吸収を抑制する働きを持つことが明らかとなった。

一方、骨形成マーカーである血清B-ALPならびに血清BGP濃度は、試験期間を通じてプラセボ群とMBP群の間に有意な差は認められず(図2c、d)、in vitro試験で観察された明らかな骨形成促進作用は、本試験における年代(20-50歳代)では観察されなかった。

しかし、これまでに報告されている骨吸収抑制剤による治験では、骨吸収マーカーの低下に伴って3カ月目ないし6カ月目には、骨形成マーカーも有意に低下している²¹⁾。MBPの働きがこのような骨吸収抑制剤と同様であれば、骨形成マーカーも当然低下してくるはずである。ところがMBPを6カ月間にわたって経口摂取しても、骨形成マーカーのレベルが維持されていることは、動物実験の場合と同様に、MBPが骨形成を刺激している可能性を強く示唆するものである。

さらに、リモデリングのバランスが、骨形成と骨吸収

のどちらに向いているかを確認するため、骨形成マーカーと骨吸収マーカーの比を検討した。B-ALPと尿中NTxの比は、プラセボ群では経時的に低下する傾向にあるのに対し、MBP群では、6カ月後に試験開始時より上昇していた。また血清BGPと尿中NTxの比では両群ともに試験期間の経過とともに上昇していたが、MBP群の方がプラセボ群よりも高い値を示した。この解析から、MBPの摂取により、骨形成促進に向かうバランスに変化していると考えられた(図3)。

なお、末梢血一般検査、血清生化学検査、尿中一般検査および血液免疫学的検査結果には、MBP投与の長期摂取による異常は認められなかった。

(3) 骨密度の変化

骨代謝マーカーの変化から、MBPの摂取により骨密度がどのように変化するか大変興味深い。踵骨の骨密度を測定したところ、試験開始6カ月後に両群で骨密度の増加が確認された。一般に骨量は30歳前後で最大に達するとされており²²⁾、今回の試験では平均年齢が28.8歳だったことから、プラセボ群でも骨密度が若干増加したものと考えられる。骨密度の増加率を比較すると、MBP群の方がプラセボ群よりも有意に高かったことから(図4)、MBPはヒトにおいても骨密度を増加させる効果があることが示された。

なお、試験期間中に行った食事調査の結果、骨の代謝

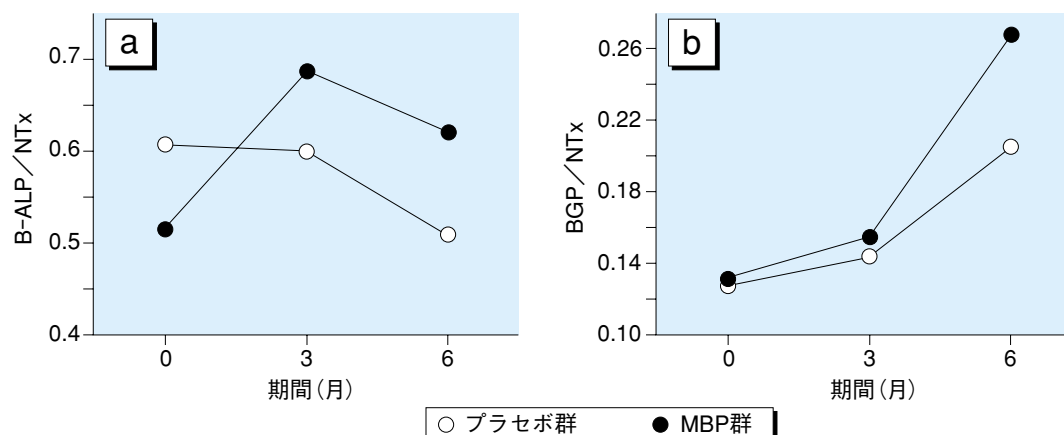


図3.骨形成マーカーに対する骨吸収マーカーの比

に關与するカルシウム、リン、マグネシウム、ビタミンD、ビタミンKおよびビタミンCの摂取量には、両群間に差はなかった。また、骨密度増加率と各ミネラル、ビタミン摂取量間にも有意な相関は認められなかった。すなわち、MBP群で観察された骨密度の有意な上昇は、ミネラル、ビタミンの摂取量の影響ではなく、MBPそのものの作用であったことを示している。

■おわりに

「人生わずか50年」だった時代には、骨粗鬆症は大きな問題ではなかった。しかし、現在わが国には骨粗鬆症患者は約1,000万人もいると推計されており、骨折も寝たきりの主要な原因の1つとなっている。高齢者人口もますます増加すると予想される21世紀に、骨粗鬆症は、生涯を元気に過ごすためには防ぐべき重要な疾患となろう。

成長期を過ぎると、いったん減少した骨量を完全に元に戻すのはほとんど不可能と考えてよい。したがって、骨粗鬆症は治療よりも予防がなにより重要なのである。そのためには、成長期にできるだけ骨量を多くしておくことがポイントとなる。過激なダイエットなどでこのチ

ャンスを逃すと、若くして骨粗鬆症になってしまう可能性が大きくなる。また、適度な運動により骨に刺激を与えることも骨を丈夫にするカギとなる。高齢者で最も多い骨折の直接の原因は転倒である。日頃から体を動かすことで、骨をきたえ、転倒も防ぐことができる。

さらに重要なのが、日頃の食事である。骨はカルシウムだけでできているわけではない。30%はコラーゲンなどのタンパク質である。したがって、カルシウムやリンなどのミネラルとともに、タンパク質やカルシウム代謝に影響するビタミン類などをバランスよく摂取することを忘れてはならない。古来より牛乳は人類の健康に大きく貢献してきた。さらに上述のように、牛乳には骨代謝を担う骨芽細胞と破骨細胞に直接働きかける機能成分MBPが含まれている。

MBPはそれ自体が複合体であり、多くの有用な生理活性物質を含み、乳の神秘ともいえる画分である。筆者の共同研究者らは、骨芽細胞と破骨細胞に作用する単一の成分をいくつか同定しているが²³⁻²⁵⁾、MBPが発揮する骨の健康への効果は、単一成分の効果を足し合わせた以上のものであると推測している。すなわち、複数の機能成分の相乗的な作用であると考えている。

ヒトによる飲用試験からMBPは、骨形成を促進するとともに骨吸収を抑制し、さらに骨のリモデリングのバランスを保ちながら骨代謝に影響を与えることが示唆された。MBPは、骨の健康に寄与する新規で、しかも乳に由来する天然の素材であり、今後本格化するであろう骨粗鬆症との戦いに、大きなチカラとなってくれる可能性を秘めている。

■参考文献

- 1) 骨粗鬆症財団：骨粗鬆症献身の予後調査に基づく検診と指導のあり方に関する調査研究事業報告書(1999)
- 2) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室：平成11年国民栄養調査結果の概要（2001）
- 3) 高田幸宏，八尋政利，中島一郎：牛乳成分の特性と健康（山内邦夫，今村経明，守田哲朗編），p171（1993）光生館，東京
- 4) Takada Y., Aoe S. and Kumegawa M.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **223**: 445 (1996)
- 5) Takada Y., Kobayashi N., Kato K., Matsuyama H., Yahiro M. and Aoe S.: *Int. Dairy J.*, **7**: 821 (1997)
- 6) Takada Y., Kobayashi N., Kato K., Matsuyama H., Yahiro M. and Aoe S.: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **43**:

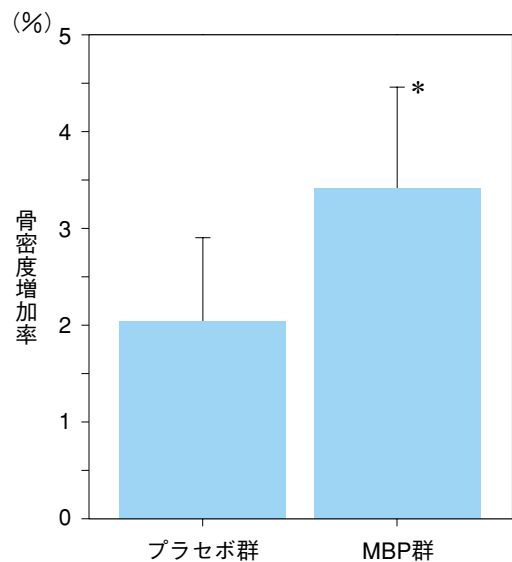


図4.MBPの骨密度増加作用
 平均値と95%の信頼幅を示す
 *プラセボ群に対して統計学的に有意 (p<0.05)

- 199 (1997)
- 7) Takada Y., Kobayashi N., Kato K., Matsuyama H., Yahiro M. and Aoe S. : *Nutr. Res.*, **17** : 1709 (1997)
- 8) 高田幸宏, 青江誠一郎 : *Milk Science.*, **47** : 155 (1998)
- 9) Kato K., Toba Y., Matsuyama H., Yamamura J., Matsuoka Y., Kawakami H., Itabashi A., Kumegawa M., Aoe S. and Takada Y. : *J. Food Biochemistry.*, **24** : 467 (2000)
- 10) Toba Y., Takada Y., Yamamura J., Tanaka M., Matsuoka Y., Kawakami H., Itabashi A., Aoe S. and Kumegawa M. : *Bone*, **27** : 403 (2000)
- 11) 板橋明, 竹内晃, 実重真吾 : 内科, **73** : 1478 (1994)
- 12) 板橋明 : 原発性骨粗鬆症. 病態生理, 最新内科学体系骨疾患, p146 (1995) 中山書店, 東京
- 13) 板橋明 : 治療, **78** : 58-61 (1996)
- 14) 板橋明 : 日本医事新報, **49** : 3827 (1997)
- 15) 板橋明 : *Osteoporosis Japan*, **5** : 208 (1997)
- 16) 板橋明 : *Modern Physician*, **18** : 1043 (1998)
- 17) Kanis J. A. et al : *J. Bone Mineral Res.*, 1137 (1994)
- 18) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会 : *Osteoporosis Japan*, **3** : 669 (1995)
- 19) 板橋明 : *Medical Practice*, **14** : 1431 (1997)
- 20) Aoe S., Toba Y., Yamamura J., Matsuoka Y., Kawakami H., Kumegawa M., Itabashi A. and Takada Y. ; *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, in press
- 21) 三木隆己, 正木秀樹 : *THE BONE*, **14** : 109 (2000)
- 22) Shiraki M. : *Kidney Metab. Bone Dis.*, **2** : 287 (1989)
- 23) Yamamura J., Takada Y., Goto M., Kumegawa M. and Aoe S. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **269** : 628 (2000)
- 24) Yamamura J., Takada Y., Goto M., Kumegawa M. and Aoe S. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **261** : 113 (1999)
- 25) 青江誠一郎 : 食用加工油脂技術研究会報, **77** : 1 (1998)

.....
著者略歴

板橋 明 (いたばし・あきら) 栃木県出身

昭和49年 東京大学医学部医学科卒業

同 年 東京大学医学部附属病院内科研修医

昭和52年 東京大学医学部第三内科医員

昭和57年 コロラド大学内科リサーチフェロー

昭和60年 埼玉医科大学第四内科講師

平成3年 埼玉医科大学第四内科助教授

平成7年 埼玉医科大学中央検査部教授

現在に至る (医学博士)

専門 : 臨床検査医学、臨床薬理学、内科・内分泌代謝病学

.....