

高安右人と高峰譲吉

- 金沢発, 世界に名を残した2人の学者 -

松原 純一

要 旨: その名が病名に冠された高安右人

高安病或いは脈なし病の特異な眼底所見は, 1908年4月1日, 福岡に於ける第12回日本眼科学会で高安右人(ミキト)(1860-1938)により初めて報告された。即ち, 22歳の既婚女性の眼底に花環状の血管吻合と血管瘤様の変化が見られ, その後1年足らずの間に白内障, 網膜剥離から患者は完全失明してしまった。此の所見は後に撓骨動脈拍動を触れない, 頸動脈洞神経反射亢進, を加えた三徴を伴う脈なし病として確立された。高安は東京大学を卒業後27歳で金沢の第4中学校医学部(現金沢大学医学部)に赴任し, 46年間眼科医として北陸の眼科学および医学の発展に尽くした。

学者でありベンチャー企業家そして民間外交家でもあった高峰譲吉

強力な澱粉消化酵素タカジャスターゼと止血・昇圧剤アドレナリンの発見者で日米民間外交に尽くした高峰譲吉(1854-1922)は, 1歳未満から金沢に住んだ。英語と化学を勉強するため長崎, 大阪, 東京に学んだ。1880年から3年間イギリスに留学し化学を修めた。1887年, アメリカ南部の製綿家の娘キャロラインと結婚し, 1890年からはアメリカで米麹と麦のフスマからウイスキーの製造を行った。1892年タカジャスターゼを発見し日本を除く全世界にアメリカの会社から販売した。また1900年には上中啓三を助手としてアドレナリンの結晶化に成功し, タカジャスターゼとアドレナリンの販売で巨万の富を得た。其の富を日米民間外交につき込み無冠の大使とも称された。(日血外会誌 12: 563-569, 2003)

索引用語: 高安右人, 奇異なる眼底所見, 高峰譲吉, タカジャスターゼ, アドレナリン

その名が病名に冠された高安右人

日本では脈なし病あるいは大動脈炎症候群と呼称されているが, 欧米ではもっぱらTakayasu arteritis或いはTakayasu diseaseと, 日本人の名前が付されている数少ない疾患の一つの発見者である高安右人(ミキト)は1860年(万延元年)7月19日, 佐賀県小城郡西多久村の西多久神社の神官職, 武岡家の四男として誕生した。

1876年(明治9年)12月東京外国語学校に入学(16歳)し, ドイツ語, 数学, 漢学を学んだ。1878年(明治11年)6月東京帝国医科大学に入学し, 1887年(明治20年)

1月31日に卒業(26歳)。其の間1884年(明治17年)水戸藩出身の医家高安智明の養子となった。1887年7月東京帝国医科大学第一医院眼科助手となり, 翌1888年(明治21年)3月31日に金沢第四高等学校医学部教諭として赴任し, 金沢病院眼科長にも任命された(27歳)。さらに医術開業試験委員にも任命された。1894年(明治27年)9月(34歳)第四高等学校医学部は第四高等学校医学部と改称され高安は院長兼眼科医長となった。

1899年(明治32年)9月眼科学研究のためドイツベルリン市立病院病理教室, ついで王立ベルリン・シャリテ病院眼科, ライプツヒ大学眼科に留学し, 1901年(明治34年)6月12日に帰国した(40歳)。在独中, 有名な

金沢医科大学胸部心臓血管外科(Tel: 076-286-2211)
〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1
第31回日本血管外科学会総会会長講演より

フォン・グレーフェ教授に教えを受けた。

1901年4月に第四高等学校医学部は金沢医学専門学校となり10月、高安は教授に任命されるとともに校長をも拝命した(41歳)。1903年(明治36年)7月29日に角膜の老人性変性についての論文で医学博士の学位を受けた(43歳)。1915年(大正4年)春には第19回日本眼科学会総会を金沢医学専門学校で開催した。1923年(大正12年)4月金沢医学専門学校は旧制金沢医科大学(現金沢大学医学部)に昇格し、その初代学長に就任した(62歳)。

1924年(大正13年)4月9日に学長を退官し名誉教授となった(63歳)。退官後暫くは自宅(下百々女木町、シモドメキチョウ)で開業していたが、他の開業医に迷惑をかけないようにと診察治療費を高くしていた。その後味噌蔵町(ミソクラマチ)の外來、手術室、病室を備えた診療所で診療を行っていた。

1933年(昭和8年)12月脳卒中に倒れ、翌年12月(74歳)46年間住み慣れた金沢を離れ、娘婿高安慎一(当時九州大学医学部教授、別府温泉研究所所長)の住む別府へ転居した。1938年(昭和13年)11月20日直腸癌で逝去された。享年78歳であった。4年後に遺骨は金沢に帰り、現金沢大学医学部のすぐ傍の宝円寺墓地に安置されている。

高安には3男5女の子供があり、次男の故高安晃は鹿児島大学眼科教授であった。曾孫広瀬竜夫は現在ハーバード大学眼科教授である。

右人は金沢の山や川を愛し、玉突き、加賀宝生流の謡や漢詩を趣味とし、晩酌も嗜んだと言う。

ところで高安の名を世界に残した研究発表は、1908年(明治41年)4月1日福岡医科大学(現九州大学医学部)において開催された第12回日本眼科学会総会で行われた(47歳)。彼は第13席の演題で22歳の既婚女性の症例を発表したが、その題名は「奇異なる網膜中心血管の変化の一例」であった。その時の口演の一部を以下に紹介する。

【38年5月一婦人にて此奇なる一例を見たり、既往症としては昨年9月初旬より両眼視力衰へ視界濛々たりき、——

血管は乳頭を距ること二或は三密迷にて環状に之を圍繞する花環状吻合あり、——

且つ動静脈の交通吻合あり、——

両血管環並に其分枝の所々に球状の瘤様のものあり、——



Fig. 1 高安右人博士
Professor Mikito Takayasu

此病気の本体予にはわからず。】
で口演を終えている。

此の発表に対して福岡医科大学の眼科、大西克知(ヨシアキラ)教授は、

【予の教室にも目下同様の患者あり、環状吻合をなせる血管環及び其が動脈瘤様のものを有すること高安君の云はるる所に酷似せり、此患者に奇なるは両腕の撓骨動脈脈拍を如何にしても触れざるにあり其腕は冷なり——】

との追加発言を行っている。さらに熊本大学眼科教授、鹿児島住連吉(ツレキチ)も脈の触れない症例を追加しているが、眼底は白内障の為に見る事が出来なかった。

高安はこの症例を金沢医学専門学校十全会雑誌第50号(明治41年6月)に「奇異なる網膜血管之変状に就て」と題して発表しているが、其の論文には手書きによる倒立眼底鏡での所見図がカラー掲載されている(Fig. 2)。彼は此の疾患の眼底変化について、「其特異の変化は網膜血管の吻合と其瘤状膨大にして他は皆之に続発せし変化なるべし」とした。

此の患者の経過については、21歳で発病、一見肺結核患者の様な顔貌であったが内科的疾患は無く、梅毒の所見もなかった。発病1年足らずで両眼ともに白内障になり網膜剥離をおこし、発病1年余りで完全失明に陥った、と書かれている。



Fig. 2 十全会雑誌の論文図²⁾
Peculiar eye-ground of the patient
(Jyuzenkai Zasshi)

後に此の疾患は東京大学外科の清水健太郎教授、佐野圭司教授らにより、撓骨動脈拍動を触れない、眼底の花環状血管、頸動脈洞反射亢進、を trias と

する脈なし病としてまとめられた事は言うまでもない。

ところで高安病の研究者の一人である東京血管疾患研究所(前東京医科歯科大学内科教授)の沼野藤夫によれば、日本において最初の脈なし病の報告者は実は江戸時代常陸の国(茨城県)の漢方医山本鹿州(ロクシュウ)(1770-1841)であった、と言う。山本は1830年頃に発刊した著書「橘黄医談(キツオウイダン)」の中で、45歳の男性で熱病にかかってから1年後、右撓骨動脈拍動を触れず左も弱かった症例を述べている。患者は後には上腕動脈、さらには頸動脈拍動をも触れなくなり、次第に痩せ衰え呼吸困難も伴う様になって11年後に死去した。ただしいつの時点でも足背動脈拍動は良好に触れていた。これだけの所見から果たして脈なし病であったかどうかは不明であるが、脈の所見のみからではよく似ている。

しかし、撓骨動脈に関しては言及されなかったものの、科学的検索による極めて特異的な眼底所見を報告し、その後の医学的研究と一つの確立した疾患の存在発見の礎になった高安右人の名は矢張り永遠である。

学者でありベンチャー企業家そして民間外交家でもあった高峰譲吉

日本人は元来、優秀な研究をしても其の結果を企業化して商業ベースにのせる事は良しとしない、あるいは苦手とされているが、高峰譲吉(Fig. 3)は異なっていた。

1854年1月ペリー総督率いるアメリカ艦隊が東京湾に再来日したが、その年の11月3日、富山県高岡市御馬出町(オンマダシマチ)で、高峰精一・幸子(ユキコ)の長男として高峰譲吉は生まれた。父、精一は10代続く町医者で蘭方医であり且つ化学者でもあった。後に加賀藩の御典医となり、明治維新後には金沢医学館長や富山病院長をつとめた。母、幸子は高岡の造り酒屋の娘であった。1855年(安政2年)譲吉が未だ1歳になる前に一家は金沢へ引っ越しした。

1862年(文久2年)8歳になった譲吉は加賀藩校である明倫堂に入学した。1865年(慶応元年)11歳の高峰は英語を学ぶために加賀藩の官費生として長崎へ留学した。1868年(明治元年)京都で更に英語を修めるため加賀藩出身の西洋流兵学者、安達幸之助の兵学塾に入った。14歳であった。翌1869年(明治2年)に大阪の緒方

洪庵の適塾に入り更に大阪医学校(現大阪大学医学部)に入学したが、次第に化学(舎密、セイミ)に強い興味を惹かれるようになってゆき、医学校に在籍しつつ大阪舎密学校にも通って化学分析学を学ぶようになった。1872年(明治5年、18歳)、東京の工部省工学寮(後の工部大学校、東京帝国大学工学部)の官費学生となり応用化学を学んだ。1879年(明治12年)25歳時に工部大学校を卒業した。

1880年(明治13年、26歳)、イギリス・グラスゴー大学やアンダーソニアン・カレッジに官費留学し、工芸化学、電気応用化学を学んだ。1883年(明治16年)2月帰国、4月に農商務省御用掛となり工務局に籍を置いた(28歳)。そこで和紙製造や染色の改良など、日本古来の種々製法に改良を加え労力の軽減と高利益への道を説いた。さらに後の譲吉の人生の大きな転機となる清酒醸造および活性炭を用いた防腐法の研究にも努力し、1886年には「液体防腐法とその装置」で特許を取っている。



Fig. 3 高峰譲吉博士¹²⁾
Dr. Jokichi Takamine

1884年12月(明治17年, 30歳)アメリカ・ニューオーリンズでの万国博覧会に農商務省御用掛として出張した譲吉は、燐酸肥料原料として非常に重要な燐鉱石が出品されているのに着目、自費で燐鉱石や燐酸肥料を購入して日本に送った。この出張の時、譲吉は南部の製綿家エーベン・ヒッチの長女キャロライン(18歳)と婚約をした。翌1885年帰国。1887年(明治20年)8月譲吉32歳の時、欧米の農業視察に出発したが、8月にニューオーリンズでキャロライン(Fig. 4)と結婚した。11月に帰国後は東京深川に居を構え、1888年3月農商務省を退職。前年2月に設立された東京人造肥料会社の経営や肥料製造技術開発にのりだした。さらに譲吉は麦芽ではなく米麹を用いたウイスキー造りの研究をも同時進行させた。其の基礎研究として、海外への運搬も可能な、長期保存の効く元麹を開発し「高峰式・元麹改良法」で特許を取得した(1890年)。

一方キャロラインにとっては、貧しく粗末な日本家屋や古い日本の慣習に耐えられず、ノイローゼ寸前となり、遂に譲吉一家(1888年に長男襄吉, 1890年に次男エーベン孝誕生(Fig. 5))は1890年11月(明治23年, 譲吉36歳)アメリカへ渡った。

サンフランシスコに上陸後、1891年1月シカゴに落ち着いた。そこで早速、高峰式元麹から麹を復元しトウモロコシを用いてアルコールを作った。次いでシカ



Fig. 4 キャロライン¹²⁾
Ms. Caroline

ゴの南方ピオリアのウイスキー・トラスト社(アメリカのウイスキー会社の最大手)で高価な材料である大麦の実を使わず、麦粉製造の過程で生じる廃物同然である麦の殻皮(フスマ)を発酵の原料として低コストでウイスキーを作った(1892年, 38歳)。此の方法によれば麦芽を用いた従来の方法では6日間かかった麹造りが2日間で可能であった。譲吉はウイスキー・トラスト社において大々的に原酒生産を行った。

大量の安いウイスキー造りと併行して譲吉は、ピオリア市にベンチャー企業タカミネ・ファーマメント会社を設立した。ここで、米麹からのジャスターゼは澱粉消化力が弱い、糸状菌アスペルギルス・オリゼを小麦のフスマに植え付けると強力なジャスターゼの出来ることを発見し(1892年, 明治25年, 38歳)、タカジャスターゼと命名した。ちなみにタカはギリシャ語で最高とか優秀を意味し、さらに此れに高峰のタカをかけている。1894年(40歳)にはアメリカ政府に特許を出願した。

一方、米麹と殻皮から安く大量に作られるウイスキーに対して大麦生産農家や麦芽製造工場の経営者、モルト職工が猛烈な反対運動を起こし、遂に高峰式醸造量産工場は放火され灰燼に帰した(1893年)。更にこの年、高峰は肝膿瘍に罹患し重体に陥り命も危ぶまれたがキャロラインの献身的な努力によってシカゴで手術を受ける事が出来、一命をとりとめた。其の間、ウイスキー・トラスト社は1894年解散に追い込まれてしまい、高峰一家は窮乏のどん底に陥った。

しかし譲吉は必死の努力を続け、印刷機のローラー



Fig. 5 左から，長男襄吉，讓吉，次男エーベン・孝，1891年¹²⁾
from left to right: Joh, Jokichi and Eben · Takashi, 1891

用グリセリンのリサイクル法の開発に成功した(1894年, 40歳). さらに, タカジャスターゼの優秀性を高く評価したデトロイトの製薬会社パーク・デイビス社がタカジャスターゼの一手販売を申し込んで来た. こうしてタカジャスターゼはパーク・デイビス社で製造され日本・中国・朝鮮を除く全世界に販売されるようになり, 高峰はパーク・デイビス社の顧問エンジニアとなった(1897年, 明治30年). 讓吉43歳であった. 一家は窮乏から救われ, 生活の場もピオリア, シカゴからさらにはニューヨークへと移って行った.

一方, 日本に於いては, 横浜市にあった絹織物を扱う塩原又策の会社横浜刺繍株式会社の一室に1899年(明治32年)春, 塩原又策, 西村庄太郎, 福井源次郎の三人の共同出資になる三共商店が出店しタカジャスターゼを売り出した. 高峰は前年の1898年塩原又策に日本に於けるタカジャスターゼの独占販売権を与え, 且つ三共商店をパーク・デイビス社の日本総代理店としたのである(1902年). 1913年(大正2年, 高峰59歳)三共商店は三共株式会社となり, 高峰は初代社長となった.

ところで, 1897年頃から副腎髄質の有効ホルモンの抽出・精製・結晶化に関して多くの研究者がしのぎを削っていた. 中でもアメリカ, ジョンス・ホプキンス大学の薬理学博士エイベルは羊の副腎からのエピネフリン($C_{17}H_{15}NO_4$)を, ドイツ, シュトラスブルクのフリウトは豚の副腎からのスプラレニン($C_5H_9NO_2$)を発表していたが, いずれも不純物をも含んでおり, タカジャスターゼで成功したパーク・デイビス社は結晶抽出を高峰に依頼してきていた. そこで彼は東京大学医科付属薬学専科を卒業した23歳の分析化学者, 上中啓



Fig. 6 上中啓三と副腎ホルモン研究日記¹²⁾
Keizou Uenaka and a Document of Adrenal Gland Hormone Research

三(Fig. 6)を助手にニューヨークの狭い高峰研究所で結晶化に没頭した. 上中は1900年(明治33年)2月にニューヨークで高峰(45歳)に直面したが, そのあと半年にわたった実際の実験の殆どは上中が行った. 1900年7月21日, 上中は早くも牛の副腎の有効物質の結晶化に成功し(24歳), 11月7日, 高峰の友人ウイルソン博士の提案によりアドレナリンと命名された(高峰46歳). 実験に関する詳細は彼の実験記録Investigations for Active Principle of Suprarenal Gland, July 1900に見られる. そ

の化学式は $C_{10}H_{15}NO_3$ とした。その後しかし、アドレナリンの特許申請，学会発表(1901年アメリカ生理学会，1901年9月アメリカ薬理学会など)，講演などは総て高峰の単独名で行われており，最初の頃は謝辞として公表されていた上中啓三の名も後には消え去ってしまっている。上中の心中にはやりきれないものがあつたであろうが，最後まで沈黙を守り続けた。(上中は帰国後，三共株式会社に入社し研究生生活を続けた。)

これらの動きに対して特にアメリカのエイベルは，自分の発表したエピネフリンこそ純粋な有効物質であり，高峰は自分のアイデアと技術を盗んだに過ぎないと酷評しアドレナリンを無視し続けた。後にヨーロッパ学派は有効成分はアドレナリンであると認めた。(現在，アドレナリン = エピネフリン = $C_9H_{13}NO_3$)。実学派であり研究と開発の次には特許を申請し，ビジネスとして独自に製品化・販売を行い，論文発表にはあまり力を注がなかった高峰と，名門大学の教授として学会にも大きな力を持っており象牙の塔の人であったエイベルとの差であろう。事実，タカジャスターゼとアドレナリンにより高峰は巨万の富を得た。1902年(明治35年)5月には塩原又策にアドレナリンの日本での一手販売権をも与えた。

高峰はしかし，研究者，企業家としてだけでなく民間外交家としても，特に日米友好に大きな業績を残した。1904年(明治37年)，日露戦争の勃発した年にセントルイスで開かれた万国博覧会に展示された豪壮な日本館を譲り受け，ニューヨーク州サリバン郡メリーワールドの山林に移し，松楓殿と命名した。ここに日本や中国から高価な家具・置物などを取り寄せ，日米の政財界の要人や学会の学者達が集まる場を提供した。ニューヨークでは，当時悪化しつつあった対日感情を良くするのに少しでも役立てばと日米の要人を招いて数多くの豪華なパーティを開催した。1905年(51歳)には在米邦人のための日本倶楽部The Nippon Clubをニューヨークに設立し，1907年(明治40年，53歳)には日米人のための日本協会The Japan Societyを設立した。1910年には日本から2100本の桜をニューヨークに取り寄せハドソン河畔に植えた。1912年，讓吉58歳の時，ニューヨーク・リバーサイドに大邸宅が完成。

高峰の社交の目的は，彼の言によれば，「私利私欲を謀るに非ずして，日米の国交を親かつ密ならしめんとするにあり」であった。

彼の業績は勿論日本でも高く評価され，1899年には工学博士，1906年には薬学博士の学位を授与されている。また1913年には帝国学士院会員に選出され，1915年(61歳)，勲四等旭日小綬章を贈られた。

研究とビジネスそして日米民間外交に尽くした高峰も1919年頃(65歳)から健康に優れなくなり，転地療養や入院をやむなくされるようになり，遂に1922年7月22日ニューヨークの病院で心臓病で息をひきとった。享年67歳であった。

讓吉自身の類い希なる能力・努力と，両親，シカゴ，ピオリアにおけるウイスキー造りでの助手・藤木幸助(日本酒杜氏)，タカジャスターゼ研究の助手・清水鉄吉，アドレナリン結晶化の上中啓三，妻キャロライン，義母メアリー・ヒッチらの援助にも助けられ築かれた高峰讓吉の名声と巨万の富は，しかし後が続かなかった。すなわち長男襄吉はアルコール中毒の気があり41歳の時ホテルの窓から墜落死した(1930年)。彼の子供讓吉三世は医師になったが子供に恵まれていない。次男エーベン・孝には子供が無く63歳で脳血栓症で死亡した(1953年)。

現在，高峰讓吉の遺体はニューヨーク・ウッドローン共同墓地に，キャロライン(1954年，88歳で死去)，襄，エーベン・孝と共に永遠の眠りについている。

金沢市では今もなお毎年，市内の成績優秀な中学生に高峰賞が贈られている。

参考資料

その名が病名に冠された高安右人

- 1) 高安右人：奇異なる網膜中心血管の変化の一例。日本眼科学会雑誌，12：554-555，1908。
- 2) 高安右人：奇異なる網膜血管の変状に就て。十全会雑誌，50：1-4，1908。
- 3) 高安 晃：父，高安右人の想い出。金沢大学医学部眼科学教室八十周年記念，27-30，1970。
- 4) 河崎一夫：病名に名前を残した先達。高安病の発見者高安右人。参天眼科ゼミナール，第61集，日眼百周年記念シリーズ，46-49，1996。
- 5) 広瀬竜夫：眼病に名を残す名医。北国新聞，2002，8，4。
- 6) Numano, F. and Kakatu, T.: Takayasu arteritis - five doctors in the history of Takayasu arteritis. Intern. J. Cardiol., 54 (Suppl): S1-S10, 1996.
- 7) 矢数道明：「脈無し病」記載の漢方医書と其の著者山本

- 鹿洲翁．日本医事新報，No.2227：27-30，1966，12.31．
- 9) 飯沼信子：高峰譲吉とその妻．新人物往来社，1993．
- 10) Yamashima, T.: Jokichi Takamine (1854-1922), the samurai chemist, and his work on adrenalin. J. Med. Biogra., 11: 02-27.1-8, 2003.
- 11) 三共百年史：平成12年5月発行，三共株式会社
- 12) 金沢市教育委員会：「金沢市ふるさと偉人館」，金沢市下本多町．
- 学者でありベンチャー企業家
そして民間外交家でもあった高峰譲吉
- 8) 山嶋哲盛：日本科学の先駆者高峰譲吉，アドレナリン
発見物語．岩波ジュニア新書，375，岩波書店，2001．

謝 辞

本稿執筆にあたっては，金沢大学大学院医学部河崎一夫名誉教授，金沢大学大学院医学部脳病態医学山嶋哲盛助教授，および金沢市ふるさと偉人館の御助力をいただきました．深謝申し上げます．

Mikito Takayasu and Jokichi Takamine, Two Famous Japanese Doctors Who Were from Kanazawa, Japan

Junichi Matsubara

Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kanazawa Medical University

Key words: Mikito Takayasu, Peculiar eye-ground, Jokichi Takamine, Taka-Diastase, Adrenalin

Mikito Takayasu (1860-1938)

He was a discoverer of the peculiar eye-ground of patients with Takayasu's disease or the pulseless disease. At the 12th Congress of the Japanese Society for Ophthalmology in Fukuoka on April 1, 1908, he reported the peculiar eye-ground with arterio-venous anastomosis and aneurysmal changes. The patient was a 22-year-old woman. She suffered from visual disturbance and about one year later she completely lost her visual acuity in both eyes. Later, this disease was summarized and has been called Takayasu's disease or pulseless disease, distinguished by no radial pulse, flower-like vascular anastomosis in the eye ground and hypersensitivity of the carotid body.

Dr. Takayasu graduated from Tokyo Imperial University in 1887, and from 1888 he worked as a teacher of ophthalmology at The 4th High School, Faculty of Medicine, in Kanazawa, Ishikawa, which was the predecessor of the present Kanazawa University School of Medicine. He lived for 46 years in Kanazawa and moved to Beppu, Kyushu and died in November 1938.

Jokichi Takamine (1854-1922)

He was a discoverer of Taka-Diastase (a strong diastase), an inventor of the crystallization of adrenalin (adrenal gland hormone) and a private ambassador between Japan and USA.

He lived in Kanazawa from 1855 and studied English and chemistry in Nagasaki, Osaka and Tokyo. From 1880 to 1883 he studied chemistry in England. In 1887 he married Miss Caroline Hitch, a daughter of a rich American cotton-entreprenuer.

From 1890 they lived in the USA and Takamine made whiskey using malted rice and wheat bran. In 1892 he discovered a strong diastase (Taka-Diastase) and sold it through Parke-Davis Company. In 1900 he and his assistant Keizou Uenaka succeeded in crystallizing the adrenal gland hormone, which was named as adrenalin. Through selling Taka-Diastase and adrenalin he became very rich. He strived also to make a good relationship between Japan and USA using his money.

In 1922 he died of heart disease in New York.

(Jpn. J. Vasc. Surg., 12: 563-569, 2003)