

内科学第三

1 構成員

	平成15年3月31日現在
教授	1人
助教授	1人
講師（うち病院籍）	2人（2人）
助手（うち病院籍）	5人（2人）
医員	8人
研修医	6人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	12人（0人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技官（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	11人
合 計	46人

2 教官の異動状況

林 秀晴（教授）	（H12. 12. 1～現職）
大西 一功（助教授）	（H13. 4. 1～現職）
大橋 弘幸（講師）	（H6. 8. 1～現職）
寺田 肇（講師）	（H13. 4. 1～現職）
佐藤 洋（助手）	（H9. 4. 1～現職）
上原 明彦（助手）	（H11. 4. 1～現職）
太田 策啓（助手）	（H13. 4. 1～現職）
加藤 秀樹（助手）	（H13. 6. 1～現職）
内藤 健助（助手）	（H13. 9. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成14年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	17編（5編）
そのインパクトファクターの合計	45.06
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	22編（22編）
そのインパクトファクターの合計	0.00
(4) 著書数（うち邦文のもの）	0編（0編）

(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	2編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	0.73

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Katoh H, Nishigaki N, Hayashi H : Diazoxide opens mitochondrial permeability transition pore and alters Ca²⁺ transients in rat ventricular myocytes. *Circulation* 105: 2666-2671, 2002.
2. Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K, Nakamura S, Fujisawa S, Naito K, Shinjo K, Fujita Y, Matsui H, Sahara N, Takeshita A, Satoh H, Terada H and Ohno R : Arsenic trioxide therapy for relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: Need for careful electrocardiogram monitoring. *Leukemia* 16: 617-622, 2002.
3. Shinjo K, Takeshita A, Yanagi M, Yokota K, Hirano K, Suzuki M, Ohnishi K and Ohno R : Efficacy of a new type of bio-clean room by means of Shinki system for preventing infection in neutropenic patients. *J Adv Nursing* 37, 227-233, 2002.
4. Sahara N, Takeshita A, Shigeno K, Fujisawa S, Takeshita K, Naito K, Ihara M, Ono T, Tamashima S, Nara K, Ohnishi K and Ohno R : Clinicopathological and prognostic characteristics of CD56-negative multiple myeloma. *Br J Haematol*. 117: 882-885, 2002.
5. 松井啓隆, 竹下明裕, 内藤健助, 大西一功, 大野竜三 : 急性骨髄性白血病に対する Calicheamicin結合ヒト抗CD33抗体 (Gemtuzumab ozogamicin, CMA-676) の有用性 - P糖蛋白/CD34発現がその殺細胞効果に与える影響 - *臨床血液*43: 309-315, 2002.
6. Matsui H, Takeshita A, Naito K, Shinjo K, Shigeno K, Maekawa M, Yamakawa Y, Tanimoto M, Kobayashi M, Ohnishi K, Ohno R. Reduced effect of gemtuzumab ozogamicin (CMA-676) on P-glycoprotein and/or CD34-positive leukemia cells and its restoration by multidrug-resistance modifiers. *Leukemia* 16: 813-9, 2002.
7. 出井良明, 近藤真偉智, 太田策啓, 大橋弘幸, 坪井声司 : RA, OA患者におけるサイトカインの検討. *中部リウマチ* 33 (1): 10-11, 2002.
8. 出井良明, 宮本俊明, 真砂玲治 : 膠原病疾患における間質性肺炎KL-6 SP-D, %DLCOの検討. 第32回静岡県臨床免疫懇話会記録, 2001
9. 大橋弘幸 : 関節リウマチに対するステロイド療法. *中部リウマチ* 33 (2): 98-99, 2002.

インパクトファクターの小計 [21.91]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

1. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, Yamashita K, Yokoyama T, Tran Quang-Kim, Satoh H, Terada H, Ohashi H, Hayashi H: Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 71: 398-402, 2002.
2. Takeshita A, Shinjo K, Naito K, Ohnishi K, Higuchi M and Ohno R : Erythropoietin receptor (EPO-R) in myelodysplastic syndrome and leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 43: 261-4, 2002.

3. 内田信也, 渡辺裕司, 山崎慶介, 林 秀晴, 大橋京一, 橋本久邦: Candesartan投与により低血圧を示したCYP2C9遺伝子変異 (*1/*3) 患者における薬物動態. 臨床薬理 33: 245S-246, 2002.
インパクトファクターの小計 [6.31]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの

1. Nomura N, Satoh H, Terada H, Matsunaga M, Watanabe H, Hayashi H: CaMKII-dependent reactivation of SR Ca²⁺ uptake and contractile recovery during intracellular acidosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 283: H193-H203, 2002.
2. Itoh S, Kume H, Yamaki K, Katoh H, Honjo H, Kodama I, Hayashi H.: Regulation of capacitative and non-capacitative receptor-operated Ca²⁺ entry by Rho-kinase in tracheal smooth muscle. Am J Respir Cell Mol Biol 26: 491-498, 2002.
3. Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, Kinoshita T, Ohtsu T, Sasaki Y, Morishima Y, Murate T, Kasai M, Uike N, Taniwaki M, Kano Y, Ohnishi K, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Tobinai K.: Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. Ann Oncol 13: 928-43, 2002.
4. Kaneta Y, Kagami Y, Katagiri T, Tsunoda T, Jun-nai I, Taguchi H., Hirai H, Ohnishi K, Ueda T, Emi N, Tomida A, Tsuruo T, Nakamura Y, Ohno R.: Prediction of sensitivity to STI571 among chronic myeloid leukemia patients by genome-wide cDNA microarray analysis. Jpn J Cancer Res 93: 849-856, 2002.
5. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, Sao H, Takahashi M, Miyawaki S, Kuriyama K, Ohtake S, Tagasaki F, Murakami H, Asou N, Ino T, Okamoto T, Usui N, Nishimura M, Shinagawa K, Fukushima T, Taguchi H, Morii T, Mizuta S, Akiyama H, Nakamura Y, Ohshima T, Ohno R.: Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. Leukemia16: 1259-1266, 2002.

インパクトファクターの小計 [16.84]

(2) 論文形式のプロシーディングズ

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの
- B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)
- C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの

(3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 林 秀晴：高血圧. 臨床産婦人科 56: 49-52, 2002.
2. 大西一功：STI571耐性例に対する治療. カレントセラピー 20: 22-26, 2002.
3. 大西一功：亜砒酸 (As₂O₃)：亜砒酸の臨床効果. 血液・免疫・腫瘍 BIC Forum 17: 62-66, 2002.
4. 大西一功：STI571による慢性期CMLの治療：Interferonや造血幹細胞移植との選択は？. 血液・腫瘍科 44: 1-7, 2002.
5. 大西一功：慢性骨髄性白血病における初期治療反応性の臨床的意義. 血液フロンティア 12: 61-67, 2002.
6. 大西一功：造血器腫瘍の分子標的治療-抗体療法を含めて. 癌治療と宿主 13: 2001-2010, 2002.
7. 大西一功：慢性骨髄性白血病のインターフェロン療法. 血液フロンティア 12: 47-53, 2002.
8. 大西一功：慢性骨髄性白血病の薬物療法. BIO Clinica 17: 36-39, 2002.
9. 大西一功：EBMのための内科疾患データファイル-慢性骨髄性白血病. 内科 89: 1477-1480, 2002.
10. 大西一功：慢性骨髄性白血病-STI571市販後の新しい治療戦略=. 医学の歩み 202: 5-10, 2002.
11. 大西一功：検査値から読む病態と診断計画-慢性骨髄性白血病. 臨床医 28: 1509-1510, 2002.
12. 大西一功, 大西哲郎, 西口修平, 石井裕正：座談会：インターフェロンの臨床応用とその現況. 日本医師会雑誌 128: 995-1009, 2002.
13. 大西一功：STI571市販後のCMLの治療指針. 血液・腫瘍科 45: 76-83, 2002.
14. 大西一功：制癌剤の新しい視点-BCR-ABL. Surgery Frontier 9: 83-87, 2002.
15. 大西一功：急性前骨髄球性白血病. 癌の臨床 48: 669-678, 2002.
16. 重野一幸, 大西一功：STI571市販後のCMLの治療方針. 血液腫瘍科45 (1): 76-83, 2002.
17. 重野一幸, 内藤健助, 大西一功：抗体療法. 臨床医 28 (10): 2136-2138, 2002.
18. 内藤健助, 竹下明裕, 大野竜三：抗体療法の現状と展望 Calicheamicin抱合ヒト化抗CD33抗体gemtuzumab ozogamicinの骨髄性白血病細胞に対する殺細胞効果と薬剤耐性. 癌の臨床48 (2): 87-94, 2002.
19. 内藤健助, 竹下明裕, 大野竜三：カリケアマイシン結合抗CD33抗体の作用機序. 血液腫瘍科 44 (6): 490-495, 2002.
20. 大橋弘幸：T細胞・B細胞サブセット. 臨床医 28増刊号: 1165-0068, 2002.

インパクトファクターの小計 [0.00]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. 竹下明裕, 内藤健助, 大野竜三：疾病別臨床研究：最近の動向－モノクローナル抗体療法の位置づけ－白血病. 日本臨床 60 (3) 517-524, 2002.

インパクトファクターの小計 [0.00]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. 大野竜三, Thomas Fischer, 大西一功, 飛内賢正, 朝長万左男: 座談会 グリベックー新しい分子標的療法の可能性～最新の臨床試験成績から～. 血液フロンティア 12 (4): 82 (502) -92 (512), 2002.

インパクトファクターの小計 [0.00]

(4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

(5) 症例報告

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Saotome M, Yoshitomi Y, Kojima S, Kuramochi M. : Primary Cardiac lymphoma_A case report. Angiology 53: 239-241, 2002.
2. Ota Y, Ohashi H, Otani C, Dei Y, Kondo S, Baba S. : Cytomegalovirus-induced small intestinal bleeding complicated with cutaneous vasculitis: a case report. Mod Rheumatol 12 (3): 259-262, 2002.

インパクトファクターの小計 [0.73]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

4 特許等の出願状況

	平成14年度
特許取得数 (出願中含む)	0件

5 医学研究費取得状況

	平成14年度
(1) 文部科学省科学研究費	4件 (270万円)
(2) 厚生科学研究費	3件 (530万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (万円)
(4) 財団助成金	0件 (万円)
(5) 受託研究または共同研究	8件 (1,041万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	82件 (4,137万円)

(1) 文部科学省科学研究費

- 林 秀晴 (代表者) 基盤研究 (B) (2) 「心筋細胞のミトコンドリア機能：筋小胞体とのcross-talkと細胞障害への関与」100万円 (継続)
- 大橋弘幸 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「シェーグレン症候群における唾液腺上皮の補助分子発現の検討」40万円 (継続)
- 佐藤 洋 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「不全心筋の細胞内CA2+代謝の異常に関する研究」60万円 (継続)
- 加藤秀樹 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「心筋細胞内におけるミトコンドリア機能の調節機構：mTPTの作動様式と生理学的意義」70万円 (継続)

(2) 厚生科学研究費

- 大西一功 (分担者) 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究」300万円 (新規) 代表者 愛知県がんセンター院長 大野竜三
- 大西一功 (分担者) がん研究助成金「がん細胞の分化誘導機構を基盤とする新しい癌治療法の開発」140万円 (継続) 代表者 明治薬科大学薬効学教授 齋藤政樹
- 大西一功 (分担者) 特定疾患対策研究事業 特発性造血障害に関する研究班 90万円 (継続) 代表者 昭和大学教授 小峰光博

(5) 受託研究または共同研究

(医薬品の臨床試験)

担当医師	委託者	治験薬
大西一功	全薬工業(株)	IDEC-C2B8とCHOP療法
大橋弘幸	久光製薬(株)	KPT-220
大橋弘幸	藤沢薬品工業(株)	FK506 (継続投与)

(市販後調査の臨床試験)

大西一功	日本シェーリング(株)	フルダラ
大西一功	ノバルティスファーマ(株)	グリベック ^R 錠
寺田 肇	三共(株)	プラバスタチンナトリウム
太田策啓	日本化薬(株)	サリグレンカプセル

6 特定研究などの大型プロジェクトの代表, 総括

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	2件
(2) シンポジウム発表数	1件	4件
(3) 学会座長回数	0件	4件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	1件	15件
(6) 一般演題発表数	10件	

(1) 国際会議等開催・参加：

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Katoh H, Saotome M, Satoh H, Terada H, Hayashi H : Effects of mitochondrial K_{ATP} channel opener, diazoxide on mitochondrial permeability transition pore and cytosolic and mitochondrial Ca²⁺ concentration in cardiac myocytes. The 19th Annual Meeting of the Japanese Section of International Society for Heart Research (Yamagata). Nov. 2002.

4) 一般発表

口頭発表

1. Yoshihara S, Satoh H, Katoh H, Uehara A, Watanabe H, Terada H, Hayashi H : FK506 disturbs cellular Ca regulation in a pharmacological model of heart failure. The 19th Annual Meeting of the Japanese Section of International Society for Heart Research (Yamagata). Nov. 2002.
2. Katoh H, Satoh H, Uehara A, Terada H, Watanabe H, Hayashi H : Imaging the opening of mitochondrial permeability transition pore in rat ventricular myocytes. The 75th Scientific Sessions of American Heart Association (Chicago). Nov. 2002.
3. Ohashi H, Kondoh S, Dei Y, Ohta Y, Hayashi H : The role of CD40 and CD40 ligand (CD154) in patients with Sjogren's syndrome. The 8th International Symposium on Sjogren's Syndrome 2002年5月 金沢.

ポスター発表

1. Yoshihara S, Satoh H, Saotome M, Katoh H, Hayashi H : Disturbance of cellular Ca regulation by the displacement of FK-506 binding protein (FKBP) in a pharmacological model of heart failure. 47th Annual Meeting of Biophysical Society (San Antonio, TX). Mar. 2003.
2. Saotome M, Katoh H, Yoshihara S, Satoh H, Hayashi H : The role of mitochondrial permeability transition pore in the regulation of mitochondrial Ca²⁺ concentration in rat myocytes. 47th Annual Meeting of Biophysical Society (San Antonio, TX). Mar. 2003.
3. Saotome M, Katoh H, Yoshihara S, Satoh H, Hayashi H : Novel method to measure mito-

- chondrial concentration ($[Ca^{2+}]_m$) and the relation between membrane potential and $[Ca^{2+}]_m$ in rat myocytes. 47th Annual Meeting of Biophysical Society (San Antonio, TX). Mar. 2003.
4. Naito K, Takeshita A, Matsui H, Horii T, Maekawa M, Kitamura K, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R: Multidrug resistance (MDR) -related protein 1 (MRP1) and lung resistance protein (LRP) are not the main drug resistance mechanisms of gemtuzumab ozogamicin (CMA-676) in AML. 7th Annual Meeting of European Hematology Society. 2002. 6. Florence, Italy.
 5. Nakamura S, Sahara N, Naito K, Takeshita A, Shigeno K, Sinjyo K, Ohnishi K, Noriyuki K, Yuichi Iwaki: Development of Novel Packaging Cell Lines for Generation of Adeno-Associated Virus Vectors by Lentiviral Gene Transfer of Trans-Complementary Components. The American Society of Hematology 2002. 12. Philadelphia, USA.
 6. Shigeno K, Nakamura S, Naito K, Yoshida H, Fujisawa S, Shinjo K, Fujita Y, Matsui H, Sahara N, Takeshita A, Ohno R, Ohnishi K. Arsenic Trioxide Therapy for Relapsed or Refractory Japanese Patients with Acute Promyelocytic Leukemia. 2002. 12. Philadelphia, USA.
 7. Sahara N, Shigeno K, Nakamura S, Naito K, Yoshida H, Fujisawa S, Shinjo K, Fujita Y, Matsui H, Takeshita A, Ohno R, Ohnishi K. Phenylarsine Oxide (PAO) More Intensely Induces Apoptosis in ATRA-and As_2O_3 -Resistant APL Cell Lines Than As_2O_3 by Activating the Mitochondrial Pathway. The American Society of Hematology. 2002. 12. Philadelphia, USA.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 学会における特別講演・招待講演

林 秀晴：慢性心不全の病態と治療。日本内科学会東海支部第28回生涯教育講演。平成14年6月。浜松。

林 秀晴：教育講演「細胞内Ca動態と循環器疾患」。第50回日本心臓病学会学術集会。平成14年9月。

2) シンポジウム発表

加藤秀樹, 佐藤 洋, 寺田 肇, 林 秀晴：ミトコンドリアのpermeability transition pore と細胞内カルシウム調節機構に対する diazoxide の作用。第75回日本薬理学会年会シンポジウム「心筋虚血・再灌流障害におけるミトコンドリアの役割」。平成14年3月 熊本。

上原明彦, 杉敏彦, 仲野友康, 吉原 修, 竹内和彦, 加藤秀樹, 佐藤 洋, 寺田 肇, 林 秀晴, 倉田千弘, 渡辺裕司：心筋血流シンチグラフィによる重症度評価と費用対効果。第50回日本心臓病学会学術集会ビジュアルワークショップ。平成14年9月 名古屋。

大西一功：「分子標的療法の基礎と臨床」－慢性骨髄性白血病のSTI571による分子標的治療－。第61回日本癌学会総会（シンポジウム）2002. 10. 東京

大西一功：臨床試験のグローバル化-注目したい治験薬の現状-STI571。第15回日本臨床腫瘍研究会。（シンポジウム）2002. 3. 徳島

3) 座長をした学会名

寺田 肇：第187回日本内科学会東海地方会 2002年6月 浜松
 大橋弘幸：リウマチ性疾患の合併症と対策2. 第14回中部リウマチ学会 2002年9月 山梨.
 太田策啓：免疫・アレルギー・膠原病. 第188回日本内科学会東海地方会 2002年10月 名古屋
 佐藤 洋：第120回日本循環器学会東海地方会 2003年3月 名古屋

5) 役職についている学会名とその役割

林 秀晴 日本循環器学会 評議員
 林 秀晴 日本内科学会 評議員
 林 秀晴 The Japan Section Council of the International Academy of Cardiovascular Sciences
 林 秀晴 日本生理学会 評議員
 林 秀晴 国際心臓研究学会 評議員
 林 秀晴 日本適応医学会 評議員
 林 秀晴 日本病態生理学会 評議員
 林 秀晴 心筋代謝研究会 評議員
 大西一功 日本血液学会 評議員
 大西一功 日本臨床血液学会 評議員
 大西一功 日本臨床血液学会 幹事
 大西一功 日本網内系学会 評議員
 大橋弘幸 日本リウマチ学会 評議員
 大橋弘幸 日本甲状腺学会 評議員
 寺田 肇 日本循環器学会 評議員
 太田策啓 日本リウマチ学会 評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

林 秀晴 1回 Mol Cell Biochem (Canada)
 林 秀晴 1回 Circ J (日本)
 大西一功 5回 Int J Hemato (日本)

9 共同研究の実施状況

	平成14年度
(1) 国際共同研究	1件
(2) 国内共同研究	2件
(3) 学内共同研究	1件

(1) 国際共同研究

D. M. Bers (ロヨラ大学) 興奮-収縮連関に関する研究

(2) 国内共同研究

JALSGにおける多施設共同臨床研究と随伴研究

JCOGにおける多施設共同臨床研究と随伴研究

(3) 学内共同研究

渡辺裕司 (臨床薬理学) 血管内皮細胞の細胞内Ca濃度調節機構に関する研究

10 産学共同研究

	平成14年度
産学共同研究	0件

11 受賞

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 共焦点レーザー顕微鏡を用いて単一心筋細胞におけるミトコンドリアの膜電位やミトコンドリア内Ca濃度の測定法を開発して細胞生理学的研究を進めた。

2. 慢性骨髄性白血病 (CML) に対しイマチニブによる多施設共同臨床試験を行っているが、それに随伴してイマチニブ治療による微小残存病変 (BCR-ABL) の測定をRQ-PCR法を用いて共同研究している。その結果、3-6ヶ月でBCR-ABLの著減を認め分子生物学的寛解例も認められている。

3. シェーグレン症候群における唾液腺上皮の補助分子発現の検討

シェーグレン症候群 (SS) 患者では、多クローン性B細胞機能亢進がみられるが、この原因はいまだ不明である。我々は、この原因を究明するため、抗体産生に必要な補助分子CD40-CD40L系について検討している。唾液腺浸潤CD4陽性T細胞は、CD40Lを蛋白レベルでもmRNAレベルでも発現しており、唾液腺がシェーグレン症候群の自己免疫反応の場であることは確かである。一方、soluble CD40LはSS患者では有意に高値であり、このCD40Lを含めた液性因子がSSにおける多クローン性B細胞機能亢進や臓器障害を引き起こす可能性を示唆する。さらに初代唾液腺培養細胞を用いて、CD40の発現に及ぼす各種のサイトカインを明らかにすると共に、上皮細胞内のsignal transductionを検討している。

(齋藤美和子, 太田策啓, 大橋弘幸)

4. 膠原病における薬物代謝酵素の遺伝子型を利用した薬剤の有効性と安全性の検討

シクロフォスミド (CPM) パルス療法時に、個々の患者で予期せぬ副作用を引き起こしたり、逆に全く効果があがらなかったりすることが临床上経験される。この原因の一つは、特定の薬物代謝

酵素の活性の欠損または著しく減弱した個人差（遺伝的多形成性）によると考えられる。従って、あらかじめこれらの遺伝子型がわかれば、患者の薬物代謝能力が予測でき、合理的な個々の患者に対する薬物処方が可能になる。そこで、CPMのパルス療法時の血中濃度や尿中での薬物代謝の検討とともに、血液中の薬剤代謝酵素の遺伝子型（Cytochrome P450 (CYP) 2C19, 2C9）をPCR-RFLP法にて解析し、個々の患者での副作用発現との関連を検討している。

（鈴木時紀，近藤真偉智，大橋弘幸）

5. 慢性関節リウマチ患者におけるインスリン抵抗性の検討

近年、インスリン抵抗性の主要な役割をTNF- α が果たしており、筋肉・肝・脂肪組織において、TNF- α の過剰がインスリン抵抗性をきたすことが報告されている。慢性関節リウマチ患者においては、関節液中や滑膜のみならず、血清中でも過剰のTNF- α が検出される。そこで、関節置換術時に血清、脂肪組織、関節液等を採取し、TNF- α 、soluble TNF- α receptorを同定し、組織のインスリンレセプターのリン酸化を検討している。TNF- α 、soluble TNF- α receptorとも血清に比し著明な高値を呈していた。インスリンレセプターのリン酸化についてさらに検討中である。

（鈴木時紀，大橋弘幸）

6. 慢性関節リウマチにおけるサイトカインネットワークの検討

関節リウマチの主病変である滑膜炎は、関節軟骨を障害し関節破壊をもたらす主要因子である。我々は、この関節破壊の機序を解明する目的で関節液中のサイトカインを測定し、TNF- α 、soluble TNF- α receptor (p55, p75), IF- γ , IL-1 β , IL-6, IL-18, IL-12, IL-10が滑液中で増加している事をみいだした。すなわち、炎症性サイトカインのみならずTH1サイトカインや抑制性サイトカインも増加していた。さらに滑膜細胞内でのmRNAの発現をRT-PCR法で測定し、上述したサイトカインのmRNAの発現がみられた。現在、滑膜細胞中の蛋白レベルと滑膜の初代培養系を用いてIL-18の発現刺激系と抑制系について検討している

（出井良明，太田策啓，大橋弘幸）

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

1. CMLに対するイマチニブによる分子標的治療は、国際的に行われている。測定結果の比較に必要な標準化を進めると共に、他の測定法との比較を行ない相関を確認した。

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

1. シェーグレン症候群（SS）は、慢性難治性自己免疫疾患にもかかわらず、臨床的にも基礎的にも十分に検討されているとは言い難く、治療に関しても対症療法のみである。実際、糖質グルココルチコイドや免疫抑制剤の使用がSSの病態を改善するかどうかに関しても、議論が絶えない。また、SSは、単に外分泌腺炎が主と考えられる患者から重篤な合併症（間質性肺炎、原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性血小板減少性紫斑病など）を呈するものまで個々の患者で著しく病態が異なる。また、唾液腺で引き起こされた自己免疫反応が、どのような機序で全身的な反応を獲得するかは不明

である。従って、臓器障害を引き起こす補助因子やサイトカインとの関連あるいは唾液腺内での自己免疫現象がどのように全身性の性格をもつにいたるかを検討することは、SSの新しい治療戦略上特に有意義である。

また、関節リウマチ（RA）の病因に関わる関節破壊に及ぼすIL-18を中心としたサイトカインの研究は、RAの抗サイトカイン療法の根拠となり、新しい治療法（IL-18BPなど）の臨床応用につながり、本疾患の治療戦略上有意義である。

難治性膠原病の薬物療法の際に、個々の患者で作用と副作用を前もって予測し、合理的な治療法を確立するため、血液中の薬剤代謝酵素の遺伝子型（遺伝的多形成性）を検討することは、個々の患者にあった薬物投与に有用である。

15 新聞、雑誌等による報道

1. 大西一功：最新の治療薬－グリベックとリツキシマブ，月刊がん－もっといい日，22-25, 2002. 9.
2. 大西一功：慢性骨髄性白血病－分子標的薬グリベックが登場IFNに代わる第一選択薬に．Nikkei Medical 34-35, 2002. 2.
3. 大西一功：女性の医学最前線－慢性骨髄性白血病，婦人公論 74-76, 2002. 3. 22.