

# 臨床薬理学

## 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）	0人（0人）
助手（うち病院籍）	1人（0人）
医員	0人
研修医	0人
特別研究員	1人
大学院学生（うち他講座から）	3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）	2人
合 計	9人

## 2 教官の異動状況

- 大橋 京一（教授）（H5. 10. 1～現職）  
 渡邊 裕司（助教授）（H10. 12. 1～現職）  
 小菅 和仁（助手）（H6. 4. 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）	9編（2編）
そのインパクトファクターの合計	21.34
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	8編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	8編（8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）	5編（5編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	1編（0編）
そのインパクトファクターの合計	1.89

### (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. Ohashi K: The current status and perspective of Clinical Pharmacology in Japan. Jpn Pharmacol Ther 30: 765-766, 2002

2. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, Yamashita K, Yokoyama T, Tran QK, Satoh H, Terada H, Ohashi H, Hayashi H: Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. Clin Pharmacol Ther 71: 398-402, 2002
3. 渡邊裕司, 大橋京一, 竹内和彦, 山下一弘, 横山 拓, 佐藤 洋, 寺田 肇, 大橋弘幸, 林秀晴: 肺高血圧症に対するシルデナフィル治療の臨床的検討. Therapeutic Research 23: 2119-2121, 2002

インパクトファクターの小計 [5.06]

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. Furuta T, Shirai N, Watanabe F, Honda S, Takeuchi K, Iida T, Sato Y, Kajimura M, Futami H, Takayanagi S, Yamada M, Ohashi K, Ishizaki T, Hanai H: Effect of cytochrome P450C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. Clin Pharmacol Ther 72: 453-460, 2002
2. Nomura N, Satoh H, Terada H, Matsunaga M, Watanabe H, Hayashi H: CaMKII-dependent reactivation of SR Ca<sup>2+</sup> uptake and contractile recovery during intracellular acidosis. Am J Physiol Heart Circ. Physiol 283: 193-203, 2002
3. Yamada H, Ohashi K, Atsumi T, Okabe H, Shimizu T, Nishio S, X. D. Li, Kosuge K, Watanabe H, Hara Y: Effects of tea catechin inhalation on methicillin-resistant Staphylococcus aureus in elderly patients in a hospital ward. J Hospital Infect 53: 229-231, 2003
4. Furuta T, Shirai N, Ohashi K, Ishizaki T: Therapeutic impact of CYP2C19 Pharmacogenetics on proton pump inhibitor-based eradication therapy for Helicobacter pylori. Methods Find Exp Clin Pharmacol 25 (2): 131-143, 2003

インパクトファクターの小計 [10.92]

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. Kimura M, Jefferis A M, Watanabe H, Chin-Dusting J. : Insulin inhibits acetylcholine responses in rat isolated mesenteric arteries via a non-nitric oxide, non-prostanoid pathway. Hypertens 39: 35-40, 2002
2. 立石正登, 小林和真, 橋本敏章, 山口淳三, 藤岡ひかる, 井沢邦英, 政田幹夫, 大橋京一: 癌患者における血中モルヒネ濃度と代謝物濃度比率の個人差. 臨床薬理 33 (6): 255-261, 2002

インパクトファクターの小計 [5.36]

(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

1. Ohashi K, Shirai N, Furuta T, Ishizaki T. : Effect of lansoprazole and famotidine on daytime and nocturnal gastric pH in CYP2C19 genotype. Clin Pharmacol Ther 71 (2): p82, 2002
2. Watanabe H, Nishio S, Ohmae E, Oda M, Suzuki T, Kosuge K, Yamashita Y, Ohashi K:

Assessment of forearm reactive hyperemia using near-infrared time resolved spectroscopy: a new tool to evaluate endothelial function. Proceedings of Asian symposium on Biomedical Optics and Photomedicine: 164-165, 2002

3. Watanabe H: A way to good collaboration among Asian countries. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 30 771-783, 2002
4. 大橋京一: モルヒネ経口製剤の癌患者における薬物動態 臨床薬理 34 (2): 295S-296S, 2003
5. 渡邊裕司, 大橋京一, 竹内和彦, 小菅和仁, 西尾信一郎, 上原明彦, 加藤秀樹, 佐藤 洋, 寺田 肇, 林 秀晴: 肺高血圧症に対するシルデナフィル投与の短期および長期有効性の検討 臨床薬理 34 (1): 13S-14S, 2003

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. 内田信也, 橋本久邦, 小菅和仁, 渡邊裕司, 大橋京一: 薬物の体内動態および反応性に関連する遺伝子検査実施についての調査. 臨床薬理 34 (1): 127S-128S, 2003
2. 山田 浩, 大橋京一, 立石正登, 原田和博, 清水貴子, 渥美哲至, 李 暁東, 西尾信一郎, 小菅和仁, 渡邊裕司, 原 征彦: MRSA除菌のためのカテキン吸入療法－多施設共同ランダム化比較試験－. 臨床薬理 34 (1): 75S-76S, 2003

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. 立石正登, 小林和真, 橋本敏章, 山口淳三, 藤岡ひかる, 井沢邦英, 政田幹夫, 大橋京一: モルヒネ経口製剤の癌患者における薬物動態. 臨床薬理 34 (2): 295S-296S, 2003

### (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. 大橋京一, 川合眞一: 被験者エントリーの推進と治験ネットワーク作り. 薬理と治療 30 (11): 896-917, 2002
2. 小菅和仁, 大橋京一: 抗アレルギー薬の薬物相互作用. MB Derma 64: 31-35, 2002
3. 渡邊裕司: 有害事象発生時のゲノムスクリーニングと将来へのデータ有効活用. 臨床医薬 19: 244-248, 2003
4. 大橋京一: 遺伝子解析のup to date－CYP2C19－. Surgery Frontier 10 (1): 54-55, 2003
5. 大橋京一: 日中医学大会2002臨床薬理・薬理分科会を共催して 臨床薬理 34 (1): 33-35, 2003  
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. 山田 浩, 姉崎 健, 大橋京一: 浜松医科大学附属病院治験管理センターの活動状況に対する治験依頼者へのアンケート調査. 臨床薬理 33: 131-135, 2002
2. 山田 浩, 大橋京一: 医師から見たプロトコル逸脱とその防止策. Pharm Stage 2 (6): 1-5,

2002

3. 山田 浩, 大橋京一: 肝機能異常が薬効に及ぼす影響 月刊薬事 45 (2): 63-67, 2003  
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

#### (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

1. 大橋京一, 山田浩: 臨床試験の歴史, CRCテキストブック, 日本臨床薬理学会(編), 医学書院, 19-23, 2002
2. 大橋京一: アカデミー・インダストリー・リレーションシップ 産学連携の新しい流れ-創薬から臨床試験まで-, 関水久, 岩崎 甫, 大橋京一, 津谷喜一郎(編), エルゼビア・サイエンス, 11-15, 2002
3. 大橋京一, 石原 理, 中村秀文: 母子の臨床薬理学 母子の健康・生活科学(助産学体系第3版) 青木康子, 加藤尚美, 平澤美恵子(編), 日本看護協会出版会, 171-196, 2002
4. 大橋京一, 立石正登: 薬物血中濃度モニター法 新・図解日常診療手技ガイド, 和田 攻, 大久保昭行, 矢崎義雄, 大内尉義(編), 分光堂, 147-151, 2003
5. 大橋京一: 臨床薬効評価 臨床薬理学(第2版), 日本臨床薬理学会(編), 医学書院, 65-71, 2003

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. Nishio S, Yamada H, Yamada K, Okabe H, Okuya T, Yonekawa O, Ono T, Sahara N, Tamashima S, Ihara M: Severe Neutropenia with Gelatinous Bone Marrow Transformation in Anorexia Nervosa: A Case Report. Int J Eat Disord 33: 360-363, 2003  
インパクトファクターの小計 [1.89]

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	2件（450万円）
(2) 厚生科学研究費	3件（1,450万円）
(3) 他政府機関による研究助成	0件（0万円）
(4) 財団助成金	1件（200万円）
(5) 受託研究または共同研究	3件（555万円）
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	7件（460万円）

##### (1) 文部科学省科学研究費

大橋京一（代表者）モルヒネ疼痛治療におけるUGT遺伝子多型の有用性の検討 210万円（新規）

渡邊裕司（代表者）血管内皮細胞における小胞体ストレス応答のシグナル機構 240万円（新規）

##### (2) 厚生科学研究費

渡邊裕司（代表者）21世紀型医療開発推進研究事業 EBMに基づいた必須医薬品リスト選定のガイドライン作成に関する調査研究 700万円（継続）

大橋京一（代表者）長寿科学総合研究 高齢者の薬物治療における薬物代謝酵素遺伝多型情報のシステム化と有用性の評価 400万円（継続）

大橋京一（分担者）医薬安全総合研究事業 がん患者の痛みに対するモルヒネ適正使用の推進に関する研究「モルヒネ代謝酵素の遺伝子多型に関する研究」350万円（継続）代表者 国立がんセンター中央病院 平賀一陽

##### (4) 財団助成金

渡邊裕司（代表者）臨床薬理研究振興財団学術奨励賞「エビデンスに基づいた医薬品リスト選定の方法論」に関する研究 200万円（新規）

##### (5) 受託研究または共同研究

大橋京一（分担者）長寿医療研究委託費 高齢者のMRSA除菌に対するカテキン吸入療法の有用性の研究「高齢者のMRSA除菌に対するカテキン吸入療法の有用性の研究」90万円（継続）代表者 名古屋大学大学院医学研究科 中島 泉

大橋京一（分担者）受託研究 薬物解毒系及び情報伝達系の遺伝的多型に基づく薬物反応性の個人差解析 400万円（新規）代表者 東京大学大学院薬学系研究科 杉山雄一

大橋京一 受託研究「医薬品の臨床試験の円滑な実施における事例研究その2」65万円 呉羽化学工業株式会社

## 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	20件
(2) シンポジウム発表数	1件	11件
(3) 学会座長回数	0件	11件
(4) 学会開催回数	0件	3件
(5) 学会役員等回数	0件	11件
(6) 一般演題発表数	5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

大橋京一 Asian Clinical Trials, APEC Joint Research, Project on Bridging Study, Tokyo, September, 2002.

#### 4) 国際学会・会議等へ参加し, 発表をした研究者

##### 口頭発表

1. Watanabe H, Nishio S, Ohmae E, Oda M, Suzuki T, Kosuge K, Yamashita Y, Ohashi K: Assessment of forearm reactive hyperemia using near-infrared time resolved spectroscopy: a new tool to evaluate endothelial function. Asian symposium on Biomedical Optics and Photomedicine, Sapporo. October 21-23, 2002
2. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, Uehara A, Katoh H, Satoh H, Terada H, Hayashi H: short- and long-term hemodynamic effects and safety of sildenafil in pulmonary hypertension The 75th Scientific Sessions of American Heart Association, Chicago, USA. November, 17-20, 2002
3. 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, USA. November, 17-19, 2002

##### ポスター発表

1. Ohashi K, Shirai N, Furuta T, Ishizaki T. : Effect of lansoprazole and famotidine on daytime and nocturnal gastric pH in CYP2C19 genotype. 2002 Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Atlanta, USA. 27. Mar, 2002
2. Ohashi K, Watanabe H, Hattori Y. : A novel nonpeptide bradykinin receptor agonist in the regulation of endothelial calcium signaling and coronary artery tone XIVth World Congress of Pharmacology, San Francisco. July 7-12, 2002

(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

1. 大橋京一：臨床薬理試験の充実をめざして，第4回臨床薬理試験研究会，浜松，6月22日，2002
2. 渡邊裕司：Essential Medicinesの考え方と現状．第17回臨床薬理富士五湖カンファレンス，山梨，8月22日，2002
3. 渡邊裕司：NOをめぐる血管病へのアプローチ～from bench to bedside，第3回NO Update in Tokai，名古屋，11月22日，2002
4. 渡邊裕司：心血管病へのアプローチ，山之内製薬株式会社研修会，浜松，5月28日，2002
5. 渡邊裕司：血管病へのアプローチ～from bench to bedside～ 第18回浜松循環器勉強会，浜松，6月3日，2002
6. 渡邊裕司：肺高血圧症に対するシルデナフィル治療の検討，肺高血圧症治療研究会，東京，6月15日，2002
7. 大橋京一：浜松医大におけるトランスレーショナルリサーチの推進，第21回臨床薬理阿蘇九重カンファレンス，大分，7月20日，2002
8. 大橋京一：臨床試験のGlobalization と地域ネットワーク，第17回臨床薬理富士五湖カンファレンス，山梨，8月23日，2002
9. 大橋京一：医療機関におけるモニタリング・監査の実際，平成14年度治験コーディネーター養成研修講義，東京，9月5日，2002
10. 大橋京一：トランスレーショナルリサーチの推進-医師主導による治療法の臨床開発-，第13回大分医科大学 臨床研究セミナー，大分，9月10日，2002
11. 渡邊裕司：NOをめぐる心血管病へのアプローチ，第3回NOフォーラムin Tokai，名古屋，11月22日，2002
12. 大橋京一：臨床研究と治験，第2回愛媛大学医学部臨床研究（治験）セミナー，愛媛，11月30日，2002
13. 渡邊裕司：エビデンスを使う「循環器領域」，第9回臨床薬理学講習会，千里，12月12日，2002
14. 大橋京一：グレープフルーツと薬剤 薬物代謝酵素について，浜松市内科医会例会，浜松，12月12日，2002
15. 大橋京一：治験の普及促進について，第1回治験普及促進研修会，静岡，1月14日，2003
16. 渡邊裕司：心血管病治療をめぐる最近の話題，静岡県病院薬剤師会西部支部講演会，静岡，1月15日，2003
17. 渡邊裕司：エビデンスに基づいた循環器疾患治療，武田薬品工業株式会社研修会，浜松，1月23日，2003
18. 渡邊裕司：血管内皮機能と心血管病治療，三共株式会社研修会，浜松，3月5日，2003
19. 大橋京一：臨床薬物動態試験におけるヒトでのMass Balances試験の実施法，Mass Balance試験，東京，3月26日，2003
20. 大橋京一：治験（臨床試験）の意義，治験（臨床試験）講演会，藤枝，3月31日，2003

2) シンポジウム発表

1. 竹内和彦, 渡邊裕司, 尾関真理子, 大橋京一, 林 秀晴: ワークショップ「NO・ラジカルと生体反応」内皮依存性血管拡張因子産生に対するNOによる負の調節機構, 第6回日本適応医学会, 6月21日, 2002
2. 大橋京一: 医学教育とP-drugの考え方, 第33回日本医学教育学会, 昭和大学医学部, 7月27日, 2002
3. Ohashi K.: Asian Multi-center trial, APEC Joint Research Project on Bridging Study, 東京大学, 9月18日, 2002
4. 大橋京一: ヒトにおけるMass Balance試験-臨床薬理学の立場から-, 第17回日本薬物動態学会年会, 千葉, 11月22日, 2002
5. 渡邊裕司: 「治験中に報告される有害事象の取り扱い」担当医として-有害事象発生時のゲノムスクリーニングと将来へのデータ有効活用-: 第23回日本臨床薬理学会, 大阪, 12月10日, 2002
6. 渡邊裕司: 「臨床薬理試験における非侵襲的生体機能評価法の位置づけ」血管機能評価-新しい血管機能評価法の確立をめざして-: 第23回日本臨床薬理学会, 大阪, 12月11日, 2002
7. 渡邊裕司: パネルディスカッション「くすりを良く知ろう」: 治験推進のための一般公開講座, 浜松, 1月11日, 2003
8. 大橋京一: 高齢者のMRSA除菌に対するカテキン吸入療法: 多施設共同比較試験 高齢者の感染制御のための介入的治療法に関する研究会 大府 1月17日, 2003
9. 大橋京一: 臨床研究の倫理性と治験審査委員会の役割: 第2回治験推進セミナー, 浜松, 3月14日, 2003
10. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, Yoshihara S, Katoh H, Uehara A, Satoh H, Terada H, Hayashi H: Progress in the Pathophysiology and Treatment of pulmonary Hypertension: Inhibition of Type 5 Phosphodiesterase: Promising Therapy for Pulmonary Hypertension 「肺高血圧症の病態解明と治療の進歩」: 第67回日本循環器学会総会, 福岡, 3月28日, 2003
11. Uehara A, Kurata C, Hayashi H, Terada H, Satoh H, Katoh H, Sugi T, Takeuchi K, Nakano T, Yoshihara S, Matoh F, Watanabe H: Role of nuclear cardiology in clinical decision making: Is SPECT cost-effective in managing ischemic heart disease (IHD) in Japan? Comparison with exercise ECG-testing (EET) and coronary angiography (CAG). 第67回日本循環器学会総会, 福岡, 3月28日, 2003

3) 座長をした学会名

- 大橋京一 第23回日本臨床薬理学会  
渡邊裕司 第66回日本循環器学会総会・学術集会  
大橋京一 第66回日本循環器学会総会・学術集会  
大橋京一 第19回日本TDM学会  
渡邊裕司 第8回中部脂質代謝研究会  
渡邊裕司 第67回日本循環器学会総会



渡邊裕司 第4回臨床薬理試験研究会  
 大橋京一 第3回抗不整脈薬TDM研究会  
 大橋京一 日中医学大会2002臨床薬理・薬理分科会  
 大橋京一 Evidence Based Medicine と臨床薬理学  
 大橋京一 治験推進のための一般公開講座

4) 主催する学会名

第4回臨床薬理試験研究会  
 第9回浜名湖臨床薬理セミナー  
 治験推進のための一般公開講座「くすりを良く知ろう」

5) 役職についている学会名とその役割

大橋京一 日本臨床薬理学会 理事  
 大橋京一 日本薬理学会 評議員  
 大橋京一 日本TDM学会 評議員  
 大橋京一 日本循環器学会東海地方会 評議員  
 大橋京一 日本医学会 用語委員  
 大橋京一 共用試験実施機構 医系問題作成分科会委員  
 渡邊裕司 日本循環器学会，東海地方会 評議員 代表正会員  
 渡邊裕司 日本臨床薬理学会 学術委員  
 渡邊裕司 日本薬理学会 評議員  
 渡邊裕司 日本適応医学会 評議員  
 小菅和仁 日本臨床薬理学会 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（レフリース数は除く）	2件	2件

(1) 国内の英文雑誌の編集

International Journal of Urology, Editorial board, 有り, impact factor無し  
 臨床薬理 編集委員 impact factor無し

(2) 外国の学術雑誌の編集

Life Sciences, Editorial Advisory Board, 有り, impact factor 1.808 (2000年)  
 Cardiovascular Research, Editorial Board, <http://www.elsevier.com/inca/homepage/sab/cardio/menu.htm>, impact factor 4.7 (2001年)

(3) 国内外の英文雑誌のレフリース

3件, 臨床薬理  
 1件, TDM

5件, Life Sciences, Pharmacogenetics, Cardiovascular research, FASEB Journal, Biochemical Journal

## 9 共同研究の実施状況

	平成14年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	0件
(3) 学内共同研究	0件

## 10 産学共同研究

	平成14年度
産学共同研究	3件

1. 近赤外光を用いた新規内皮機能を評価法の開発
2. 血球系細胞におけるCaイオンとスーパーオキシド同時測定 of 共同開発
3. FRETを利用した微量DNA検体でのSNP測定

## 11 受賞

渡邊裕司 第13回日本臨床薬理学会臨床薬理研究振興財団学術奨励賞 平成14年12月11日

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. ミオシン軽鎖キナーゼにより調節される内皮依存性血管拡張機構の検討

血管内皮細胞は血管透過性や血管トーンを調節し、抗血栓、血管新生、種々の炎症反応にも関与する多機能細胞として循環系のホメオスタシスを維持するうえできわめて重要な役割を果たしている。これら内皮機能の発現・調節に細胞内カルシウムイオン (Ca<sup>2+</sup>) 濃度の変化が関与し、とくに細胞外からのCa<sup>2+</sup>流入が重要であることが注目されている。最近我々はミオシン軽鎖キナーゼが、アゴニスト刺激時および機械的刺激であるシェアストレス時に生じる内皮細胞内へのCa<sup>2+</sup>流入を調節することを認め報告した。ミオシン軽鎖キナーゼはこれまで平滑筋細胞において収縮調節に関与することが報告されているが、上記の知見はミオシン軽鎖キナーゼの新たな役割として、内皮細胞において細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を調節し内皮機能調節に関与する可能性を示唆している。そこで我々は、ミオシン軽鎖キナーゼの阻害剤とともにアンチセンス法を用い、内皮依存性NO産生および内皮依存性化分極反応におけるミオシン軽鎖キナーゼの役割を検討したところ、アゴニスト刺激時の内皮依存性NO産生は、ミオシン軽鎖キナーゼの阻害によりほぼ完全に抑制され、アセチルコリンによる内皮依存性化分極反応もミオシン軽鎖キナーゼ阻害により抑制されることを認めた。

ミオシン軽鎖キナーゼの活性化は、平滑筋細胞では収縮に関与するが、内皮細胞では内皮依存性血管拡張因子の産生を促し、血管拡張性に作用する。この結果は、生体循環系のホメオスタシス維持に関与するミオシン軽鎖キナーゼを中心としたあらたな心血管系調節機構の存在を示唆している。

(渡邊裕司, トラン キムクアン, リ ホンイエン, 楊 軍, 寺田 肇, 大橋京一)

## 2. ミオシン軽鎖キナーゼにより調節される細胞内Ca<sup>2+</sup>流入機構の分子生物学的検討

【目的】非興奮性細胞において細胞内Ca<sup>2+</sup>ストアにより調節される容量依存性Ca<sup>2+</sup>流入機構が存在するがそのメカニズムは明らかではない。本研究では、ヒトマクロファージの容量依存性Ca<sup>2+</sup>流入機構におけるミオシン軽鎖キナーゼ (MLCK) の役割について検討した。

【方法】Ficoll-Paqueを用い遠心分離したヒトマクロファージを用い、細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の変化はfura-2/AMによる蛍光強度比より評価した。ミオシン軽鎖 (MLC) リン酸化は、Stullの方法に準じUrea Gel Electrophoresisを用いたWestern Blottingにより定量化した。

【結果】(1) MLCK阻害剤であるML-9 (100 μM) およびwortmannin (100 μM) は、サブシガーゲン (TG) およびcyclopiazonmic acid (CPA) 刺激時の細胞外からのCa<sup>2+</sup>流入をほぼ完全に抑制したが、細胞内貯蔵部位からのCa<sup>2+</sup>動員には影響を及ぼさなかった。(2) TG投与によりMLCリン酸化が促進したが、ML-9およびwortmanninはこのリン酸化をほぼ完全に抑制した。

【総括】ヒトマクロファージにおいても血管内皮細胞と同様にMLCKにより調節される容量依存性Ca<sup>2+</sup>流入機構が存在した。非興奮性細胞における容量依存性Ca<sup>2+</sup>流入調節にMLCKが中心的な役割をはたすことが示唆された。

(渡辺裕司, トラン キムクアン, リ ホンイエン, 楊軍, 寺田肇, 大橋京一)

## 3. 薬物代謝酵素CYP3A4を介した薬物相互作用の検討

【目的】ジルチアゼム, シンバスタチン併用が薬物効果に及ぼす影響を薬物動態の変化とともに検討した。

【方法】高血圧と高脂血症を合併する患者を対象とし, 4週間のシンバスタチン (5mg/日) 投与の後, ジルチアゼム (90mg/日) を4週間併用し, さらに4週間ジルチアゼムを単独投与した。投与最終日に薬物動態変化とともに血圧値, 血清脂質, 肝機能, 筋逸脱酵素を測定した。

【結果】ジルチアゼム併用により, シンバスタチンのHMG-CoA還元酵素阻害活性は有意に増大し, 総コレステロールは有意に低下したが, 他の脂質値, 肝機能, 筋逸脱酵素値に有意な変化を認めなかった。血圧値はジルチアゼム単独と, ジルチアゼムとシンバスタチン併用で有意な変化を認めなかった。

【結論】ジルチアゼム併用はCYP3A4を介する薬物相互作用によりシンバスタチンの脂質低下作用を増強し, TCを低下させた。

(渡辺裕司, 小菅和仁, 大橋京一)

## 4. 新規蛍光偏光度法DNAチップによる薬物代謝酵素遺伝子多型情報から薬物治療への応用

本研究では, 1) 蛍光偏光度変化検出法を用いた次世代DNAチップの開発と, 2) 蛍光偏光度変化検出法DNAチップの薬物治療計画への臨床応用の検討を行う。

【概要】5' 末端をビオチン化, 3' 末端を蛍光標識した合成オリゴヌクレオチドプローブを調整し, ストレプトアビジンを介してシリレイト化されたスライドガラスに結合させ, この固相に合成オリゴヌクレオチドを反応させ, 偏光光学素子を備えた落射蛍光顕微鏡にて蛍光異方性画像を解析した。DNAチップはマイクロアレイ作成装置PixSys5500を用いて作成した。蛍光偏光度変化検出法を用いた次世代DNAチップは, 従来のPCR法に比しても高精度であることが認められた。

蛍光偏光度法は分子バイオホトニクス研究所（基盤技術研究促進センター，浜松ホトニクス等が出資）で開発された技術である。従来のDNAチップに比し簡便かつ高精度であるが，現段階ではチップ上へ高密度にオリゴヌクレオチドを固定することは困難であり，実用化に向けての問題と考えられる。また，薬物治療における遺伝子多型情報は薬物有害反応，薬物相互作用を回避する上で極めて重要であるが，最も多くの薬物を基質とするCYP3A4の多型性に関しては，まだ未解明の部分が多く，さらなる研究が必要である。

（渡邊裕司，小菅和仁，西尾信一郎，大橋京一）

## 5. ホスホジエステラーゼ5型阻害薬クエン酸シルデナフィルの肺高血圧症治療に対する有効性の検討

肺高血圧症には基礎となる心臓や肺の疾患により生じる二次性肺高血圧症と，いまだ原因不明の原発性肺高血圧症があるが，いずれも進行性の経過をたどり極めて予後不良な疾患である。治療法は内科的にはカルシウム拮抗薬，経口プロスタサイクリン（PGI<sub>2</sub>），PGI<sub>2</sub>注射製剤の静脈内持続注入療法等が選択されるが，無効例の存在や，最終的な内科的治療法とされるPGI<sub>2</sub>持続静注療法では投与方法による患者の負担は大きく，さらに医療費は年間1千万以上を要し医療経済的な問題も大きい。この為，肺血圧を選択的に低下させ，安全性が高くかつ経口投与可能な薬物による新しい治療法が待ち望まれている。

③本研究の背景：本研究に用いるクエン酸シルデナフィル（バイアグラ）は，ホスホジエステラーゼ5型を特異的に阻害し，cGMPを有効に蓄積する作用によりこれまで勃起不全の治療薬として世界的に使用されてきた。しかし，ホスホジエステラーゼ5型は陰茎海綿体とともに肺血管に選択的に分布することが知られており，クエン酸シルデナフィルが肺血管を拡張させ肺高血圧治療にも有効であることが予想される。

我々は，国内外においてはじめて原発性高血圧症と膠原病に合併した二次性肺高血圧症例に対するクエン酸シルデナフィルの短期および長期（3ヶ月）の効果について心臓カテーテル検査を用いてその有効性を確認した（Clin Pharmacol Ther, 71: 398-402, 2002）。浜松医科大学医の倫理委員会の承認を得た後，患者の文書同意の下，原発性肺高血圧症および膠原病に合併した二次性肺高血圧症の症例に対してクエン酸シルデナフィルを投与し，自覚症状の劇的な改善とともに，体血圧には変化を認めず，肺動脈圧および肺血管抵抗の著明な低下を得ている。本研究の特色・新規性は，クエン酸シルデナフィルの薬物作用に注目し，難治性疾患である肺高血圧症に対する新たな治療法を開発することにある。クエン酸シルデナフィルの肺高血圧症に対する有効性が実証された場合には，患者のQOLおよび生命予後を改善するのみならず，これまでの治療薬に比べ，経口薬である点から，負担も軽減され，さらに医療経済的にも貢献することが期待される。

（渡邊裕司，大橋京一（臨床薬理），上原明彦，加藤秀樹，佐藤洋，寺田肇，林秀晴（第三内科））

## 6. 新しい血管機能評価法の確立

血管内皮機能はこれまで主に，反応性充血時の前腕部周囲長の変化をプレチスモグラフィで計測したり，ドップラーエコー法により血管径の変化や血流変化を観察することにより評価されてき

た。我々もヒト手背静脈でLVDT (Linear Variable Differential Transformer) 法により、病態時の血管機能の変化を検討してきたが、これらの測定法は変動幅や検者間の差が大きく、微細な筋肉運動によっても測定値が変化するなどの問題点が指摘されている。本研究は全ヘモグロビン量が血液量に相関することを利用し血流評価を試みるものであり、測定プローブ (3×5cm, 重さ30g) を体表に装着するのみで前腕血流や脳血流の変化が、体動時にもリアルタイムで測定可能である。本法による血管内皮機能評価の試みは国内外でいまだなく、さらに、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、全ヘモグロビン量の絶対量変化が1秒毎に測定可能 (参考データ添付) である点は、優れた特徴と考えられる。検者間の測定誤差は発生せず、簡便で信頼性の高い血管機能評価法であり、現在その臨床応用に向けて、種々の血管拡張薬が内皮依存性血管拡張反応や、体動時の脳血流に及ぼす影響について検討中である。本法は、血管機能の客観的な検証を可能とし、臨床薬理試験における有用な評価法の一つとなることが示唆される。

(渡邊裕司, 西尾信一郎, 小菅和仁, 大橋京一 (臨床薬理), 山下豊, 大前悦子, 小田元樹, 鈴木俊彦 (浜松ホトニクス))

#### 7. プロトンポンプ阻害薬の遺伝子多型による薬物動態, 薬力学の検討

CYP2C19には遺伝子多型が認められており, poor metabolizer (PM) が日本人では約15-20%と, 欧米の2-4%に比較し, 10倍程度その頻度は大である。このため, CYP2C19遺伝子多型情報の臨床的有用性について検討するのが本研究の目的である。対照薬はプロトンポンプ阻害薬のomeprazole (OPZ) はCYP2C19の基質であり, *H. pylori*除菌治療の中心薬剤である。胃内pHはOPZ投与後PM群で, 著しい上昇が認められ, hetEM群, homEM群の順に胃酸分泌抑制作用を認めた。血清gastrin値も同様にPM群で有意の上昇を認めた。血中OPZ濃度はPM群, hetEM群, homEM群の順に高値を示し血中OPZ濃度一時間曲線下面積 (AUC) とOPZ投与後の平均胃内pH値とは有意の相関を示した。本研究よりOPZの薬物動態及び薬力学は遺伝子多型に依存することが認められた。

(大橋京一, 古田隆久, 小菅和仁, 石崎高志)

#### 8. *H. pylori*除菌におけるCYP2C19遺伝子多型の意義

*H. pylori*除菌に対するCYP2C19遺伝子多型の有用性について検討した。対象は*H. pylori*陽性で*H. pylori*除菌が治療上有効であると考えられた上部消化管潰瘍患者について検討した。OPZ 20mgを胃潰瘍では8週間にわたり, 十二指腸潰瘍では6週間にわたり投与し, 同時にamoxicillin 2000mg/日を2週間にわたり投与した。治療終了後に尿素呼気試験等により*H. pylori*の除菌判定を行った。結果はPM群では100%の除菌率に達したが, hetEM群では60.0%, homEM群では28.6%とOPZとamoxicillinの除菌結果は明らかにCYP2C19遺伝子多型に依存していた。この機序は遺伝子多型に従ってOPZの血中濃度の上昇が起こり, 著明な胃酸分泌抑制作用によると考えられた。

(古田隆久, 大橋京一, 白井直人, 小菅和仁, 石崎高志)

#### 9. 遺伝子多型における薬物相互作用の検討

薬物代謝酵素 (チトクロームP450: CYP) が遺伝子的に同定されるようになり, 個々の酵素ごと

に焦点を絞って研究を進める事が可能になってきている。その中でCYP3A4は最も存在量があり、多数の薬物の代謝に関与している。また、CYP2C19は遺伝子多型が存在し、アジア人種の2割程度に低活性群が存在するため、薬物の血中濃度を上昇させる。これら代謝酵素は、それぞれ薬物間相互作用が多数報告されている。

ベンゾジアゼピン系のジアゼパムは、主にCYP2C19により代謝を受けること、さらにCYP3A4も関与していることが報告されている。しかし、CYP2C19の活性が遺伝的に低い群におけるCYP3A4の重要性について検討は行われてはいない。そこで、CYP2C19のそれぞれの群に対してCYP3A4の阻害薬物を投与する事で両代謝酵素のジアゼパムの代謝に対する影響の程度を検討した。その結果、低活性群においてCYP3A4の代謝活性が増強していることは観察されなかったが、CYP3A4の阻害による影響はCYP2C19の遺伝子型による体内動態の変化と同等であり、臨床的にも併用に注意が必要であることが判明した。

(小菅和仁, 渡辺裕司, 李曉東, 大橋京一)

#### 10. 食物の薬物代謝酵素に対する影響

各種薬物の相互作用として、肝臓における薬物代謝酵素への阻害作用が報告されており、新薬の開発には代謝酵素群の同定が欠かせないものとなっている。さらに食品からの代謝酵素への影響も薬物相互作用の観点から考慮する必要が出てきている。そこで、日常に摂取されることのあるグレープフルーツジュースに注目し、その酵素阻害作用について検討することを計画した。

グレープフルーツジュースは、薬物代謝酵素CYP3A4の阻害活性を持ち、腸管に発現している本酵素を阻害することで、薬物の吸収率を増加させることが報告されている。阻害活性の原因化合物の候補であるフラノクマリン類の含有量の異なるグレープフルーツジュースを選択し、健常成人健常成人を対象に阻害作用に差があることを薬物動態・薬力学的に見いだした。この結果から、in vivoにおけるフラノクマリン類由来の阻害効果が確認され、臨床上考慮を要する場合があることが示された。

(小菅和仁, 渡辺裕司, 李曉東, 大橋京一)

#### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

#### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

#### 15 新聞、雑誌等による報道

1. 渡邊裕司 (2002) シルデナフィルによる肺高血圧症治療の可能性 ラジオたんぱ「医学の焦点」  
11月4日21:15-21:30
2. 大橋京一 (2002) 臨床薬理試験における非侵襲的生体機能評価法の位置づけ Japan Medicine  
12月4日
3. 渡邊裕司 (2003) 新薬開発に理解を 静岡新聞 1月12日
4. 大橋京一 (2003) 医薬品の臨床試験 静岡新聞 1月25日
5. 大橋京一 (2003) サリドマイド末期がんで使用 静岡新聞 2月8日