

内科学第二

1 構成員

	平成18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	6人
研修医	0人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	18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）	9人
合 計	42人

2 教官の異動状況

中村 浩淑（教授）	（H9.4.1～現職）
千田 金吾（助教授）	（H12.2.1～現職）
沖 隆（講師）	（H12.4.1～現職）
佐々木茂和（講師）	（H13.6.1～現職）
小林 良正（助手）	（H5.4.1～現職）
早田 謙一（助手）	（H12.8.1～現職）
須田 隆文（助手）	（H8.10.1～現職）
森田 浩（助手）	（H9.9.1～現職）
伊東 武志（助手）	（H14.1.1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成17年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	20編（4編）
そのインパクトファクターの合計	57.32
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	5編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	23編（23編）
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	12編（12編）

(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	16編 (11編)
そのインパクトファクターの合計	6.18

(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. Miwa S, Uchida C, Kitagawa K, Hattori T, Oda T, Sugimura H, Yasuda H, Nakamura H, Chida K, Kitagawa M: Mdm2-mediated pRB downregulation is involved in carcinogenesis in a p53-independent manner. *Biochem Bioph Res Commun* 340(1): 54-61, 2006.
2. Nakano H, Nagata T, Suda T, Tanaka T, Aoshi T, Uchijima M, Kuwayama S, Kanamaru N, Chida K, Nakamura H, Okada M, Koide Y: Immunization with dendritic cells retrovirally transduced with mycobacterial antigen 85A gene elicits the specific cellular immunity including cytotoxic T-lymphocyte activity specific to an epitope on antigen 85A. *Vaccine* 24(12): 2110-2119, 2006.
3. Sano T, Kitayama Y, Igarashi H, Suzuki M, Tanioka F, Chida K, Okudela K, Sugimura H: Chromosomal numerical abnormalities in early stage lung adenocarcinoma. *Pathol Int* 56(3): 117-125, 2006.
4. Honjo Y, Sasaki S, Kobayashi Y, Misawa H, Nakamura H: 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its receptor inhibit the chenodeoxycholic acid-dependent transactivation by farnesoid X receptor. *J Endocrinol* 188(3): 635-643, 2006.
5. Yokomura K, Suda T, Matsuda H, Hashizume H, Asada K, Suzuki K, Chida K: Suplatast tosilate alters DC1/DC2 balance in peripheral blood in bronchial asthma. *J Asthma* 42: 559-562, 2005.
6. Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K: Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest* 127(5): 1565-1571, 2005.
7. Matsuda H, Suda T, Sato J, Nagata T, Koide Y, Chida K, Nakamura H: Alpha-galactosylceramide, a ligand of natural killer T cells, inhibits allergic airway. *Am J Respir Mol Cell Biol* 33(1): 22-31, 2005.
8. Suzuki K, Suda T, Naito T, Ide K, Chida K, Nakamura H: Impaired toll-like receptor 9 expression in alveolar macrophages with no sensitivity to CpG DNA. *Am J Respir Crit Care Med* 171(7): 707-13, 2005.
9. Shirai T, Shimota H, Chida K, Sano S, Takeuchi Y, Yasueda H: Anaphylaxis to aprotinin in fibrin sealant. *Internal Med* 44(10): 1088-1089, 2005.
10. Kamitsukasa H, Harada H, Tanaka H, Yagura M, Tokita H, Ohbayashi A: Late liver-related mortality from complications of transfusion-acquired hepatitis C. *Hepatology* 41(4): 819-825, 2005.
11. 榎本紀之, 須田隆文, 乾 直輝, 橋本 大, 内藤立暁, 藤澤朋幸, 三輪清一, 中野秀樹, 鈴木研一郎, 横村光司, 井手協太郎, 千田金吾: サルコイドーシスの肉芽腫形成機序におけるCD1分子の検討. *日本呼吸器学会雑誌*43(1): 10-15, 2005.
12. 小澤雄一, 井田雅章, 須田隆文, 藤井雅人, 加藤真人, 長谷川浩嗣, 榎本紀之, 野木村宏,

千田金吾：乳癌患者への放射線照射後に発症したBOOPにおける臨床的検討。日本呼吸器学会雑誌43(2): 71-76, 2005.

13. 中野 豊, 土屋智義, 乾 直輝, 森田 悟, 右藤智啓, 山崎佐和, 柄山正人, 須田隆文, 千田金吾：サルメテロールは喘息発作回復期の短時間作動型 β 2刺激薬の気管支拡張効果を阻害しない。Progress in Medicine 25(2): 542~544, 2005.
14. 藤澤朋幸, 須田隆文, 千田金吾：ニューモシスチス肺炎 (PCP) の診断における定量的なreal time PCRと定性的PCRの有用性の比較。ACCESS 20(3): 27-28, 2005.

インパクトファクターの小計 [35.27]

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. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, Kudoh S: Dietary fat and meat intake and idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study in Japan. Int J Tuberc Lung Dis 10(3): 333-339, 2006.
2. Tyner JW, Kim EY, Ide K, Pelletier MR, Roswit WT, Morton JD, Battaile JT, Patel AC, Patterson GA, Castro M, Spoor MS, You Y, Brody SL, Holtzman MJ: Blocking airway mucous cell metaplasia by inhibiting EGFR antiapoptosis and IL-13 transdifferentiation signals. J Clin Invest 116(2): 309-21, 2006.
3. Hirotsu C, Oki Y, Ukai K, Okuno T, Kurasaki S, Ohyama T, Doi N, Sasaki K, Ase K: ACTH releasing activity of KP-102 (GHRP-2) in rats is mediated mainly by release of CRF. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 371(1): 54-60, 2005.
4. Tsuchiya K, Minami I, Tateni T, Izumiyama H, Doi M, Nemoto T, Mae S, Kasuga T, Osamura RY, Oki Y, Hirata Y: Malignant gastric carcinoid causing ectopic ACTH syndrome: Discrepancy of plasma ACTH levels measured by different immunoradiometric assay. Endocrine J 52(6): 743-750, 2005.
5. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, Kudoh S, Sakamoto N, Okamoto K, Kobayashi G, Washio M, Inaba Y, Tanaka H: Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. Ann Occup Hyg 49(3): 259-265, 2005.
6. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, Kudoh S, Sakamoto N, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Inaba Y, Tanaka H and The Japan Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group: Case-control study of medical history and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. Respiriology 10: 504-509, 2005.

インパクトファクターの小計 [22.05]

(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. 中村浩淑：甲状腺ホルモン不応症の発症およびその病態に関する研究。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究 平成17年度研究報告: 45-48, 2006.

2. 千田金吾, 中村祐太郎, 須田隆文, 榎本紀之: 膠原病関連間質性肺炎におけるNonspecific interstitial pneumonia (NSIP) の臨床像および予後の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患調査研究班 研究報告書: 128-132, 2005.
3. 千田金吾, 水嶋久乃, 三輪清一, 榎本紀之, 須田隆文: 線維化肺における線維芽細胞の増殖に関わる細胞周期制御因子の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患調査研究班 研究報告書: 81-84, 2005.
4. 千田金吾, 須田隆文, 上甲 剛, 酒井文和, 重野一幸, 大西一功, 吾妻安良太, 工藤翔二: Imatinib (Glivec, Gleevec) による肺障害の臨床・画像的検討. 厚生労働省科学研究 特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究 平成16年度研究報告書: 591-595, 2005.
5. 豊嶋幹生, 千田金吾, 内藤立暁, 須田隆文: ゲフィチニブによる薬剤性肺炎の臨床的検討. 第72回間質性肺炎研究会討議録 2005.

(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. 中村浩淑: バセドウ病の薬物治療 (治療開始・寛解と再燃). Medical Practice 22(4): 639-643, 2005.
2. 中村浩淑: 「バセドウ病薬物治療のガイドライン」作成にむけて. 診断と治療93(7): 1149-1154, 2005.
3. 松下明生, 中村浩淑: 甲状腺・頸部リンパ節の触診. 臨床医 必携診療マニュアル31 (増刊号): 844-847, 2005.
4. 中村浩淑: 甲状腺中毒症の診断基準・病型分類. 内科95(6): 1791-1796, 2005.
5. 中村浩淑: 内分泌代謝疾患の診療に必要なインフォームドコンセントの知識 バセドウ病. ホルモンと臨床53(12): 1209-1212, 2005.
6. 中村浩淑: Basedow病治療のガイドライン. 医学のあゆみ213(5): 349-354, 2005.
7. 中村浩淑: 甲状腺ホルモンシステムの発見と意義. 日本臨床 臨床分子内分泌学3 63 (増刊号): 11-15, 2005.
8. 佐々木茂和, 中村浩淑: 甲状腺ホルモン受容体とシグナル伝達. 日本臨床 臨床分子内分泌学3 63 (増刊号): 41-51, 2005
9. 松下明生, 中村浩淑: 甲状腺ホルモン不応症. 日本臨床 臨床分子内分泌学3 63 (増刊号): 99-104, 2005
10. 沖 隆: 【臨床で出遭う内分泌疾患】 内分泌疾患の内科的マネジメント 手術や検査, 他疾患に罹ったときの対処法. Medicina 42(7): 1230-1232, 2005.
11. 沖 隆: 【内分泌疾患UPDATE】 副腎 Cushing症候群とプレクリニカルCushing症候群の診断と治療. 医学のあゆみ213(5): 417-422, 2005.
12. 沖 隆: 内分泌 視床下部 — 下垂体 ACTHとCRH. Annual Review内分泌・代謝2005: 168-173, 2005.
13. 沖 隆: 【原発性アルドステロン症の最近の動向】 グルココルチコイド奏効性アルドステロン症の病態と治療. ホルモンと臨床54(1): 57-60, 2006

14. 沖 隆：広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査 その数値をどう読むか 内分泌学的検査 性腺・胎盤関係 プロゲステロン. 日本臨床 (63(増刊8): 439-442, 2005
15. 沖 隆：【内科医が知っておくべきがん治療】病態に応じた対処法 電解質異常とその対策. Medicina 42(11): 2002-2004, 2005
16. 沖 隆：ACTH測定値の解釈. 内分泌・糖尿病科21(5): 552-557, 2005
17. 須田隆文, 千田金吾：住宅関連過敏性肺炎 (夏型以外). 日本胸部臨床64(7): 625-633, 2005.
18. 豊嶋幹生, 千田金吾, 松山 泰, 佐藤 潤, 須田隆文, 早川啓史：アスピリン喘息における副鼻腔気管支外病変. アレルギーの臨床25(337): 897-901, 2005.
19. 豊嶋幹生, 千田金吾：特集「呼吸器疾患管理におけるモニタリング」間質性肺炎. 呼吸24(2): 145-148, 2005.
20. 横村光司, 千田金吾：特発性間質性肺炎の診断におけるTBLBと胸腔鏡下肺生検. 気管支学27(1): 26-31, 2005.
21. 千田金吾, 乾 直輝：酸素療法と人工呼吸. 日本内科学会雑誌94(6): 1082~1087, 2005.
22. 千田金吾：特集 呼吸器疾患治療の新しい展開(1)特発性間質性肺炎 治療の実際～特に特発性肺線維症を中心に. 医学と薬学54(2): 139-146, 2005.
23. 菅沼秀基, 八木健, 中島幹男, 岩嶋大介, 匂坂伸也, 千田金吾：特発性肺線維症の急性増悪をめぐる 急性増悪の臨床と治療に関して. 日本胸部臨床64(12): 1076-1083, 2005.

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

1. 中村浩淑：甲状腺機能亢進症. 今日の治療指針2006 山口徹, 北原光夫 (編) 医学書院 p550-551, 2006
2. 中村浩淑：Basedow 病薬物治療の問題点. Annual Review糖尿病・代謝・内分泌2006 金澤, 武谷, 関原, 山田 (編) 中外医学社 p220-226, 2006
3. 中村浩淑：甲状腺機能低下症. 講義録 内分泌・代謝学 寺本民生, 片山茂裕 (編) MEDICAL VIEW 2005: 85-90, 2005.
4. 中村浩淑：甲状腺炎. 講義録 内分泌・代謝学 寺本民生, 片山茂裕 (編) MEDICAL VIEW 2005: 91-96, 2005.
5. 中村浩淑：下痢・便秘. 講義録 内分泌・代謝学 寺本民生, 片山茂裕 (編) MEDICAL VIEW 2005: 421-423, 2005.
6. 千田金吾, 土屋智義：気管支鏡検査. 看護のための最新医学講座 (第2巻) 呼吸器疾患: 159-172, 2005.
7. 豊嶋幹生, 千田金吾：好酸球性肺炎. 疾患別最新処方 第4版 矢崎義雄, 菅野健太郎 (編) メジカルビュー社: 218-219, 2005.
8. 千田金吾：胸部単純X線写真の所見からみた胸痛の鑑別. 胸部診療のコツと落とし穴 野々木宏 (編) 中山書店: 146-147, 2005.
9. 千田金吾：薬剤誘起性好酸球性肺炎. 薬剤による呼吸器障害 吉澤靖之 (編) 克誠堂出版: 83-

89, 2005.

10. 千田金吾：特発性肺線維症。副腎皮質ステロイド。呼吸器疾患治療のエビデンス 文光堂: 56-57, 2005.
11. 小林良正：膵・胆道疾患の病態生理と治療薬。器官別病態生理と治療薬 第2版 中島光好, 橋本久邦 (編) じほう: 807-819, 2005

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. 橋本久邦, 小林良正：肝炎の病態生理と治療薬。器官別病態生理と治療薬 第2版 中島光好, 橋本久邦 (編) じほう: 765-803, 2005

(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. Matsushita M, Kobayashi Y, Kobayashi H, Nagasawa M, Sato Y, Nakamura H: A case of gastrointestinal stromal tumour of the ampulla of Vater. Digest Liver Dis 37(4): 275-277, 2005.
2. Sumiyoshi S, Kobayashi Y, Souda K, Takehara Y, Nakamura H: Hepatobiliary and pancreatic insulinoma metastases with focal hepatic steatosis. J Gastroen Hepatol 20(4): 650, 2005.
3. Kikuyama M, Matsubayashi Y, Kageyama F, Sumiyoshi S, Kobayashi Y: Oblique-viewing endoscope facilitates endoscopic retrograde cholangiopancreatography and associated procedures in post-Billroth II gastrectomy patients. Digestive Endoscopy 17(1): 9-12, 2005.
4. Matsushita M, Nagasawa M, Sato Y, Souda K, Kobayashi Y: Primary sclerosing cholangitis associated with limy bile and acute pancreatitis. Pancreatology 5(6): 466-469, 2005.
5. Matsushita M, Shimizu S, Nagasawa M, Katayama M, Masui T, Souda K, Kobayashi Y, Nakamura H: Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: imaging diagnosis of a rare hepatic tumor. Digest Surg. 22(6): 416-8, 2005.
6. 影山富士人, 竹平安則, 山田正美, 室久 剛, 片岡英樹, 佐野宗孝, 岩岡泰志, 川田一仁, 高橋百合美, 池谷真苗, 寺井智宏, 則武秀尚, 渡辺晋也, 大菊正人, 西脇由朗, 小澤享史, 安見和彦：CA199高値を示し膵生検が必要であった自己免疫性膵炎の1例。日本消化器病学会雑誌 103(1): 57-63, 2006
7. 中野桂子, 原田雅教, 伊東武志, 西山孝三, 森田 浩, 佐々木茂和, 沖 隆, 中村浩淑：2型糖尿病患者に発症したFournier症候群の1例。日本内科学会雑誌94(8): 1603-1605, 2005.
8. 林 千雅, 沖 隆, 飯野和美, 松下文枝, 山下美保, 中村浩淑, 西澤 茂, 小粥正博：著明な精神症状に苦慮したCushing症候群の一例。日本内分泌学会雑誌81(suppl), 2005.
9. 豊嶋幹生, 千田金吾, 須田隆文：喘息症状改善後に好酸球性肺炎を合併したアスピリン喘息の1例。呼吸24(3): 268~271, 2005.
10. 豊嶋幹生, 千田金吾, 松山 泰, 須田隆文：高用量HFA-BDP投与中の気管支喘息患者に発症した慢性好酸球性肺炎の1例。日本胸部臨床64(6): 567~571, 2005.

11. 豊嶋幹生, 千田金吾, 榎本紀之, 中村祐太郎, 妹川史朗, 須田隆文: 全身性強皮症に伴う間質性肺炎に合併した肺胞出血の1例. 日本呼吸器学会雑誌43(7): 437-441, 2005.
12. 豊嶋幹生, 千田金吾, 須田隆文: クラリスロマイシンとブデソニドが有効であった好酸球性気道疾患を合併した黄色爪症候群の1例. 日本呼吸器学会雑誌43(9): 508-512, 2005.
13. 横村光司, 千田金吾, 須田隆文, 黒石重城, 宮崎洋生, 水嶋久乃, 榎本紀之, 藤澤朋幸, 三輪清一, 中野秀樹, 鈴木研一郎, 佐藤 潤: 間質性肺炎の発症を契機に診断された先天性気管狭窄症の成人例. 日本呼吸器学会雑誌11(43): 673-677, 2005.
14. 松下雅広, 小林良正, 早田謙一, 木田栄郎, 小澤享史, 竹平安則: 稀な十二指腸乳頭部疾患: 乳頭部カルチノイド. 消化器内視鏡17(1): 106-701, 2005.
15. 笹田雄三, 菊山正隆, 岩本 諭, 芳澤 社, 金子 猛, 井出良浩, 小澤享史, 小林良正: 術前診断しえた膵管内乳頭粘液性腫瘍由来の粘液癌を主体とした浸潤癌の1例. 膵臓20(1): 31-38, 2005.
16. 松下雅広, 早田謙一, 渡邊晋也, 則武秀尚, 安井秀樹, 住吉信一, 川村欣也, 本城裕美子, 熊岡浩子, 小林良正, 中村浩淑: MRSAが起炎菌となった肝膿瘍の1例. 消化器の臨床8(4): 499-501, 2005.

インパクトファクターの小計 [6.18]

4 特許等の出願状況

	平成17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17年度
(1) 文部科学省科学研究費	1件 (200万円)
(2) 厚生科学研究費	3件 (250万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	11件 (583万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	57件 (3,555万円)

(1) 文部科学省科学研究費

須田隆文 (代表者) 基盤研究 (C) 「肺結核感染症に対する次世代粘膜ワクチンの開発」 200万円

(2) 厚生科学研究費

中村浩淑: 難治性疾患克服研究事業「ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」 190万円

千田金吾: 難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究班」 40万円

千田金吾: 難治性疾患克服研究事業「突発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究班」 20万円

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	0件
(2) シンポジウム発表数	2件	7件
(3) 学会座長回数	0件	9件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	17件
(6) 一般演題発表数	9件	

(1) 国際学会等開催・参加

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Nakamura H, Sasaki S: Negative regulation of TSH β gene by T3 and thyroid hormone receptor. 13th International Thyroid Congress. 2005.11. Buenos Aires (Argentina)
2. Sasaki S, Nakamura H.: The negative regulation of thyrotropin promoters by thyroid hormone and its receptors. International Workshop on Resistance to Thyroid hormone. 2005.9. Lyon (France)

5) 一般発表

ポスター発表

1. Yamashita M, Oki Y, Iino K, Hayashi C, Nakamura H: The role of ERG-K+ channels on the fast inhibitory effect of glucocorticoid on adrenocorticotropin (ACTH) release by normal rat anterior pituitary cells. The Endocrine Meeting. 2005.5. San Diego (U.S.A.)
2. Koide Y, Nakamura Y, Nakano H, Aoshi T, Suda T, Uchijima M, Chida K, Nagata T: Introduction of protective cell-mediated immunity against intercellular bacteria with dendritic cells retrovirally transduced with bacterial genes. Dendritic cells at the center of innate and adaptive immunity. 2005.1. Vancouver (Canada)
3. Shirai T, Inui N, Suda T, Chida K: Correlation between peripheral blood Th1/Th2 and Tc1/Tc2 profiles and airway inflammation in patients with atopic asthma. American Thoracic Society. 2005.5. San Diego (U.S.A.)
4. Kuroishi S, Fujii M, Gemma H, Ida M, Ide K, Hayakawa H, Masuda M, Matsuda H, Nagayama M, Nakano Y, Shirai T, Toyoshima M, Tamura R, Yagi T, Yasuda K, Sato J, Suda T, Chida K: The study of clinical effect of neutrophil elastase inhibitor, Sivelestat (ONO-5046) on acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. American Thoracic Society. 2005.5. San Diego (U.S.A.)
5. Miwa S, Suda T, Morita S, Inui N, Chida K: Clinical analysis of cardiac sarcoidosis presenting with heterochronic exacerbation. American Thoracic Society. 2005.5. San Diego (U.S.A.)
6. Naito T, Suda T, Asada K, Hasegawa J, Ide K, Hayakawa H, Matsuda H, Gemma H, Yasuda K, Ida M, Masuda M, Nagayama M, Toyoshima M, Tamura R, Imokawa S, Yagi T, Sano T, Shirai T, Nakano Y, Chida K: Efficacy of gefitinib in previously treated and

- chemo-naive patients with adenocarcinoma of the lung: special reference to predicting factors of response and survival. American Thoracic Society. 2005.5. San Diego (U.S.A.)
7. Enomoto N, Kato M, Suda T, Chida K: Objective and quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: Comparison between idiopathic pulmonary fibrosis and collagen vascular Disease. American Thoracic Society. 2005.6. San Diego (U.S.A.)
 8. Kageyama F, Takehira Y, Yamamda M, Kobayashi Y: Effectiveness and longterm result of lamivudine treatment for severe acute hepatitis B. The VIth Sino-Japan Hepato-pancreato-biliary symposium. 2005.4. Peijin, (China)
 9. Honjo Y, Kobayashi Y, Misawa H, Sasaki S, Nakamura H: Inhibition of farnesoid X receptor-induced gene expression by ligand-activated vitamin D. American association for the study of liver diseases. 2005.10 San Francisco (U.S.A.)

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

- 中村浩淑：第78回日本内分泌学会学術総会
沖 隆：第78回日本内分泌学会学術総会
沖 隆：第78回日本内分泌学会学術総会
沖 隆：第78回日本内分泌学会学術総会
沖 隆：第9回日本内分泌病理学会
須田隆文：第55回日本アレルギー学会秋季大会
三輪清一：第25回日本サルコイドーシス学会総会

4) 座長をした学会名

- 中村浩淑：第78回日本内分泌学会総会
中村浩淑：第48回日本甲状腺学会総会
中村浩淑：第16回日本内分泌学会
沖 隆：第196, 197, 198回日本内科学会東海地方会
森田 浩：第72回日本糖尿病学会中部地方会
千田金吾：第44回日本呼吸器学会総会
千田金吾：第55回日本アレルギー学会秋季大会
千田金吾：第28回日本呼吸器内視鏡学会総会
千田金吾：第25回日本サルコイドーシス学会総

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

- 中村浩淑：日本内科学会 評議員
中村浩淑：日本甲状腺学会 監事
中村浩淑：日本内分泌学会 代議員
中村浩淑：日本臨床代謝学会 評議員

中村浩淑：日本ステロイド学会 評議員
 沖 隆：日本内分泌学会 代議員
 沖 隆：日本神経内分泌学会 評議員
 沖 隆：日本ステロイド学会 評議員
 佐々木茂和：日本甲状腺学会 評議員
 佐々木茂和：日本内分泌学会 代議員
 森田 浩：日本糖尿病学会 学術評議員
 千田金吾：日本呼吸器学会 代議員
 千田金吾：日本肺癌学会 評議員
 千田金吾：日本サルコイドーシス学会 理事
 千田金吾：気管支内視鏡学会 評議員
 須田隆文：気管支内視鏡学会 評議員
 小林良正：日本肝臓学会東部会 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）	1件	0件

(1) 国内の英文雑誌の編集

中村浩淑：Endocrine Journal（日本内分泌学会英文誌），Editor，PubMed/Medline登録有，インパクトファクター有

(3) 国内外の英文雑誌のレフリース

沖 隆：Endocrine J 日本 5回
 沖 隆：BBRC 米国 1回
 沖 隆：Neuroscience Lett 米国 1回
 沖 隆：Neuroendocrinology 米国 1回
 沖 隆：J Physiol 英国 1回

9 共同研究の実施状況

	平成17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	2件

(3) 学内共同研究

1. 樹状細胞を用いた細胞内寄生菌に対するワクチンの開発（微生物学）
2. レンチウイルスを用いた結核感染症に対する経気道的粘膜ワクチンの開発（微生物）

10 産学共同研究

	平成17年度
産学共同研究	0件

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 甲状腺ホルモン受容体によるTSH遺伝子の転写抑制機構の解明

甲状腺ホルモン受容体 (TR) がホルモン (T3) 依存性に甲状腺刺激ホルモン (TSH) 遺伝子の転写を抑制するステップは、甲状腺ホルモンの恒常性におけるもっとも重要な制御機構であり、その異常は甲状腺ホルモン不応症を引き起こす。また、転写抑制機構の研究は、内分泌腫瘍におけるホルモン過剰分泌のメカニズムにもつながるため、内分泌グループのメインテーマとして精力を注いでいる。これまでに、TSH β 遺伝子の転写活性化因子が下垂体TSH産生細胞の分化に必須の転写因子であるGATA2であることを明らかにしてきた (Biochem J 2004)。その後さらに以下の知見を得てきている。①従来提唱されてきたTSH β 遺伝子プロモーター上のT3/TRによる負調節に必要なDNA配列 (negative TRE) は、実はまったく不要である。②TRはT3非依存性にGATA2に直接結合して複合体をなし、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC3) をリクルートする。またRNAポリメラーゼIIの機能を調節するTRAP220が複合体に会合し、負調節に重要な働きをしている。③HDAC3とTRAP220は異なる時相で作用しており、T3がTRに結合した後、HDAC3によるヒストン脱アセチル化が生じ、その後TRAP220が複合体から離脱する。④TSH β プロモーター上にはGATA2の作用を阻害する未知の因子が結合している。Pit1はGATA2と結合し複合体をなすことにより、この阻害因子からGATA2を保護している。Pit1によるGATA2の保護作用が発揮されるには、両者の相対的な位置関係が重要で、極めて厳密に規定されている。

T3/TRがTSH α 遺伝子を抑制する機構についても、TSH α プロモーターを組み込んだレポーター遺伝子をCV1細胞に導入し、解析を進め、以下の結論を得た。①Ptx1, Lhx3a, CREB, GATA2はTSH α プロモーター活性を刺激するが、T3/TRによる負調節が見られるのはGATA2のみである。②TSH α プロモーター上のGATA2結合部位を破壊すると転写活性化能は減弱する。③ForskolinはGATA2によるTSH α プロモーター活性刺激作用を増強するが、T3/TRによる負調節には関係しない。④従来提唱されてきたTSH α プロモーター上のnegative TREは、やはり不要である。以上、TSH α 遺伝子においてもTSH β 遺伝子ときわめて類似の負調節機構が働いており、T3/TRはGATA2の転写活性化能を阻害することで負調節を発揮すると考えられた。

(佐々木茂和, 松下明生, 中野桂子, 柏原裕美子, 長山浩士, 三澤啓子, 中村浩淑)

2. TSH β 遺伝子の発現制御におけるエストロゲン/エストロゲン受容体の作用

TSH β 遺伝子の転写抑制機構を調べる中で、エストロゲン (E2) とエストロゲン受容体 (ER α) が有意にTSH β を抑制することを見出したことから、その抑制機構と意義を調べた。TSH β 遺伝子の活性化にはPit1とGATA2の共発現が必要であるが、GATA2応答配列の下流約30bpを欠失するとGATA2単独で転写は活性化される。T3/TR同様、E2/ERによってもGATA2依存性転写活性化能は抑制され、またPit1の過剰発現によりE2/ERによる抑制は減弱した。ERにはER α と β があるが、ER α が作用している。またTSH α プロモーターでもE2依存性の転写抑制が観察された。培養TSH

産生細胞株であるT α T1細胞においてTSH β mRNA量をRT-PCRで検討すると、T3の2/3程度の抑制がE2によって観察された。E2/ERによるTSH遺伝子抑制の臨床的意義を検討するため、甲状腺自己抗体陰性単純性甲状腺腫の女性患者134人の血清TSHレベルを閉経前後で測定した。fT4の変化はなく、TSHは閉経後有意に上昇していた。このことはE2が女性においてTSH分泌動態に関与している可能性を示唆する。

(長山浩士, 佐々木茂和, 松下明生, 三澤啓子, 中村浩淑)

3. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) によるTSH β 遺伝子の転写活性化機構

TRHは下垂体TSH産生細胞のTRH受容体に結合し、プロテインキナーゼC (PKC) を活性化することでTSH産生を刺激する。TSH β プロモーターレポーター遺伝子をPit1, GATA2, TRH受容体の発現プラスミドと共にCV1細胞に導入しTRHを添加したところ、TSH β 転写活性は約5倍上昇、TPAを添加した場合も約5-10倍上昇した。またGATA2単独で活性化されるTSH α プロモーターもTRHやTPO添加により転写活性がさらに約2倍増強した。このTRHによるTSH α , β の活性化機構を検討している。これまでに①GATA2が中心的な役割を果たしている、②しかしTRH, TPAは直接GATA2をリン酸化してGATA2の活性化能を増強するものではない、③また、TRAP220のC端リン酸化部位に作用するものではない、ことを明らかにした。

(佐々木茂和, 三澤啓子, 中村浩淑)

4. 糖代謝, 脂質代謝: PPAR- γ のfull agonistおよびpartial agonistの相互作用

脂肪細胞分化およびインスリン抵抗性に関与する転写因子PPAR- γ のリガンドであるチアゾリジン誘導体とそのpartial agonistとして最近報告されているアンギオテンシン受容体拮抗薬のtelmisartanや抗糖尿病薬であるglimepirideのPPAR- γ 活性化における相互作用について検討中である。これらの薬剤は実際の臨床で用いられているが、同時に投与されたときには相乗作用や一部拮抗作用を有する可能性がある。これらの相互作用におけるPPAR- γ のコファクターやリガンド結合性についての詳細な検討は、インスリン抵抗性や脂肪細胞の分化を考える上で臨床上有用と考えられ現在検討を進めている。

(森田 浩, 伊東武志, 釣谷大輔, 高橋典男, 中村浩淑)

5. Cushing病下垂体腺腫 (CD) およびsilent corticotroph adenoma (SCA) におけるPC1/3の発現とACTH分泌能

CDとSCAは、いずれも腫瘍細胞内にACTH前駆物質 (POMC) の発現を認めるが、CDはACTHを過剰に分泌しCushing症候群をきたし、SCAはACTHを分泌せず非機能性下垂体腺腫として見いだされる。ACTH分泌能獲得の有無に関する基礎的知見は少ない。POMCからACTHへの分化には、プロセッシング酵素 (prohormone convertase 1/3: PC1/3) が必要であり、PC1/3発現の差異がCDとSCAの相違となっている可能性について、ヒト下垂体線腫の免疫組織化学的解析を用いて検討を行っている。

(飯野和美, 沖 隆, 中村浩淑)

6. 下垂体および副腎皮質におけるstore-operated calcium channel (SOC) の役割

下垂体からのACTH分泌促進物質の一つであるバゾプレッシン (AVP) は、下垂体に存在するV1b受容体に結合し、イノシトール3リン酸 (IP3) ・ジアシルグリセロール・プロテインキナーゼC系を活性化する。IP3は細胞内カルシウムの誘導によりACTH分泌を促進する。細胞内カルシウム誘導後のカルシウム補充に、SOCが関与する可能性を考え、ラット下垂体細胞のマイクロペリフュージョン法を用いて検討を行っている。

(山下美保, 沖 隆, 中村浩淑)

一方、副腎皮質束状層細胞からのグルココルチコイド分泌は、ACTH受容体の活性化と細胞内cAMPの上昇を介し、細胞内カルシウムの増加が必要である。これまで、細胞内カルシウムの増加はT型あるいはL型電位依存性カルシウムチャンネル (VDCC) を介して生じるものと考えられていた。偶然ではあるが、VDCC以外にSOCチャンネル阻害薬がACTHによるグルココルチコイド分泌を強く抑制することを発見し、ラット副腎皮質細胞培養系を用いてグルココルチコイド分泌におけるSOCの役割について検討を行っている。

(林 千雅, 飯野和美, 沖 隆, 中村浩淑)

7. レトロウイルスベクターによって遺伝子導入した樹状細胞を用いた結核菌感染症に対するワクチンの開発

結核やリステリア菌などの細胞内寄生菌感染症に対しては、BCGなどの生菌免疫でしか有効な感染防御能が獲得できないことが知られており、生菌を用いない安全でかつ有効なワクチンの開発が切望されている。そこで、昨年度は、リステリア菌感染症に対して細胞障害性T細胞を誘導するepitopeをレトロウイルスを用いて遺伝子導入した樹状細胞のワクチンとしての有用性を検討し、リステリア菌のlysteriolysin O由来のLLO91-99を遺伝子導入した樹状細胞を用いてDNAワクチンよりもはるかに強いprotective immunityを誘導することに成功した。さらに、同じ細胞内寄生菌である結核菌に対する樹状細胞ワクチンを開発中である。結核菌由来の抗原タンパクAg85A, Ag85Bなどを遺伝子導入した樹状細胞を接種することによって、抗原特異的なIFN-gammaの産生とT cellの増殖と共に、結核感染症に対する防御免疫が誘導されることを明らかにした。

(中野秀樹¹, 須田隆文¹, 千田金吾¹, 永田 年², 小出幸夫²) ¹第二内科, ²微生物

8. 肺内樹状細胞の特異的IgA誘導能

粘膜面に存在する樹状細胞 (mucosal DC) は、粘膜免疫の主要な防御抗体である抗原特異的IgA抗体の誘導能が優れていることが腸管などの研究で明らかにされている。しかし、肺において肺内樹状細胞が強いIgA抗体誘導能を持つかどうかはわかっていない。そこで、OVA-transgenic mouse由来のT細胞をもちいて、naïve B細胞と、肺内樹状細胞、または脾樹状細胞と共培養することによって、OVA特異的なIgA抗体の誘導能を検討したところ、肺内樹状細胞はIgA抗体の誘導能が強いことが明らかとなった。肺内の抗原提示細胞である肺胞マクロファージはほとんどIgA抗体の産生を誘導できなかった。以上より、肺内樹状細胞は肺内にIgA抗体を誘導する主要な抗原提示細胞であることが明らかになった。

(内藤立暁, 須田隆文)

9. Alpha-GalCerを用いた樹状細胞ワクチンの効果の増強

NKT細胞のligandであるalpha-GalCerを樹状細胞ワクチンに添加することによって、NKT細胞の活性化を介して、そのワクチン効果が増強されることをリステリア感染モデルで明らかにした。

(榎本紀之, 千田金吾)

10. CYP2A6遺伝子多型がテガフルール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (TS-1) の薬物作用に及ぼす影響の検討

CYP2A6には20以上の遺伝子多型があり、薬物代謝酵素活性が低下、欠損する型が存在する。TS-1は5-FUのプロドラッグであるテガフルールにギメラシルおよびオテラシルカリウムを配合することにより血中及び腫瘍内5-FU濃度を高めて、抗腫瘍効果を増強した薬剤である。テガフルールは主としてCYP2A6の作用により5-FUに変換されるため、CYP2A6の遺伝子多型とテガフルールの薬物代謝の関係を理解することは本剤を用いたテーラーメイド治療の助けになる。そこで、肺癌症例を対象として、TS-1を投与し、血中テガフルール及び5-FU濃度を測定し、遺伝子多型とTS-1の薬物動態、臨床効果との関連を明らかにする。

(貝田勇介, 乾 直輝)

11. IL-13による気道リモデリングの研究

気管支喘息の主たる病態である気道リモデリングが形成される機序を、IL-13を用いて検討した。マウス気道上皮細胞を、より生理的な培養条件であるair-liquid interface法を用いて培養し、IL-13添加による杯細胞過形成、MUC5ACの発現誘導を確認した。さらに、この過程に関与する細胞内シグナル (MAP kinase, ERKなど) を解明し、これらの阻害剤が気道リモデリングを抑制することを証明し、ヒトの気管支喘息の気道リモデリングの治療薬として有望であることを明らかにした。

(藤澤朋幸, 井手協太郎)

12. 胆汁酸代謝と核内受容体の研究

消化管における脂溶性ビタミンやコレステロールの吸収に重要な役割を果たしている胆汁酸の生体内ホメオスタシスは、肝細胞における胆汁酸の合成と分泌および肝細胞と腸管細胞における胆汁酸の再吸収により維持されている。肝細胞における胆汁酸の合成では、コレステロールから胆汁酸を合成する過程の律速酵素である7 α -hydroxylaseの発現を転写レベルで抑制するDNA結合性蛋白SHP、肝細胞における胆汁酸の分泌では、毛細胆管膜に存在する胆汁酸の輸送蛋白BSEP、腸管細胞における胆汁酸の再吸収では、胆汁酸の細胞内輸送担体I-BABPの発現が、核内受容体型転写因子の一つであるfarnesoid X受容体 (FXR) によりその発現を調節されている。FXRは、胆汁酸受容体として機能し、レチノイドX受容体 (RXR) とヘテロダイマーを形成してBSEPのプロモーター領域にある特殊な配列IR-1に結合し、胆汁酸依存性にその転写を活性化させる。一方、RXRとヘテロダイマーを形成する核内受容体型転写因子であるRAR, TR, VDR, PPAR γ , LXRは、その相互作用により転写活性が修飾されることが知られている。そこで、今回、各種核内受容体とそのリガンドがFXRによるSHP, BSEP, I-BABPの発現に及ぼす影響につ

いて検討したところ、ビタミンD3 (Vit.D) が、VDRを介して、FXRによるSHP, BSEP, I-BABPの発現を転写レベルで抑制することを見出した。このことは、VitDが胆汁酸の生体内ホメオスタシスに影響を及ぼす可能性を示唆している。

(本城裕美子, 小林良正, 佐々木茂和, 中村浩淑)

13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

T3/TRがTSH遺伝子の転写活性を抑制する機構を検討し, TSH α , β 遺伝子ともに中心的活性因子はGATA2であること, T3/TRはGATA2の作用を阻害することにより, 転写を抑制することを明らかにした。またGATA2との相互作用におけるpit 1の作用機構を初めて明らかにした。さらにエストロゲン系もTSH遺伝子制御に関与しており, 女性で閉経後TSHがやや上昇する事実の一因をなしている可能性を見出した。

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

1. T3/TRによるTSH遺伝子転写抑制機構の研究は, きわめて重要であるにもかかわらず, 実験系の困難さからこれまでほとんど進展の見られなかった領域である。我々は, 転写因子pit 1, GATA2を導入することにより, CV1細胞でTSH遺伝子活性を発現させ, 非常に高感度に転写抑制を調べることが出来る実験系を組み立てることに成功した。この系を用いてあらたな知見をいくつか得ることが出来た。現在, TSHの転写抑制機構の研究では, 世界において我々が完全に先駆けている。一方, TR異常症としてとらえられている甲状腺ホルモン不応症に関しては, 私どもの研究室が日本における中心的機関として機能しており, 全国から疑わしい症例の臨床データの相談, TR遺伝子検索の依頼を受けている。また中村浩淑は, 厚生労働省難病情報センターの甲状腺ホルモン不応症に関する情報企画委員を担当している。

2. 当教室では気道の粘膜免疫の研究を積極的に行っており, 特に, 生体において最も強力な抗原提示細胞である樹状細胞に着目し, 肺の免疫応答における肺内樹状細胞の役割を解明するための研究を積極的に行っている。また, 遺伝子導入した樹状細胞を用いて結核などの肺感染症に対する次世代ワクチンとしての有用性も検討している。肺におけるこの分野の研究は国際的にも限られた施設でしか行われていないが, 将来的に各種感染症やアレルギー性肺疾患の治療としての応用が期待でき, 意義のある研究テーマと考えられる。