

# 内科学第三

## 1 構成員

	平成18年3月31日現在
教授	1人
助教授	0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	7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）	10人（0人）
研究生	1人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	10人
合 計	37人

## 2 教員の異動状況

林 秀晴（教授）	（H. 12. 12. 1～現職）
大西 一功（助教授）	（H. 13. 4. 1～17. 11. 30）
大橋 弘幸（講師）	（H. 6. 8. 1～18. 3. 31）
寺田 肇（講師）	（H. 13. 4. 1～17. 5. 31）
佐藤 洋（講師）	（H. 17. 6. 1～現職）
加藤 秀樹（助手）	（H. 13. 6. 1～現職）
内藤 健助（助手）	（H. 13. 9. 1～17. 5. 31）
中村 悟己（助手）	（H. 16. 6. 1～現職）
漆田 毅（助手）	（H. 16. 7. 1～現職）
出井 良明（助手）	（H. 17. 6. 1～現職）
重野 一幸（助手）	（H. 17. 6. 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）	14編（2編）
そのインパクトファクターの合計	30.04
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0
(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
(4) 著書数 (うち邦文のもの)	3編 ( 3編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	3編 ( 1編)
そのインパクトファクターの合計	2.21

(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. Satoh H, Terada H, Uehara A, Katoh H, Matsunaga M, Yamazaki K, Matoh F, Hayashi H: Post-challenge hyperinsulinaemia rather than hyperglycaemia is associated with the severity of coronary artery disease in patients without a previous diagnosis of diabetes mellitus. *Heart* 91: 731-736, 2005. 3.16
2. Takeuchi K, Renic M, Bohman QC, Harder DR, Miyata N, Roman RJ: Reversal of delayed vasospasm by an inhibitor of the synthesis of 20-HETE. *Am. J. Physiol.* 289(5): H2203-2211 2005. 3.658
3. Matsunaga M, Saotome M, Satoh H, Katoh H, Terada H, Hayashi H: Different action of cardioprotective agents on mitochondrial Ca<sup>2+</sup> regulation in a Ca<sup>2+</sup> paradox-induced Ca<sup>2+</sup> overload. *Circ. J.* 69: 1132-1140, 2005. 1.183
4. Saotome M, Katoh H, Satoh H, Nagasaka S, Yoshihara S, Terada H, Hayashi H: Mitochondrial membrane potential modulates regulation of mitochondrial Ca<sup>2+</sup> in rat ventricular myocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 288: H1820-H1828, 2005. 3.658
5. Yoshihara S, Satoh H, Saotome M, Katoh H, Terada H, Watanabe H, Hayashi H: Modification of sarcoplasmic reticulum (SR) release by FK506 induces defective excitation-contraction coupling only when SR Ca<sup>2+</sup> recycling is disturbed. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 83: 357-366, 2005. 1.357
6. 大橋弘幸, 坪井声示, 唐橋太郎, 出井良明, 近藤真偉智 — インフリキシマブ投与RA症例におけるHLA-DRB1の遺伝子型とβ-Dグルカンの変動. *中部リウマチ* 36(1): 34-35, 2005.
7. Kobayashi M, Nakamura S, Shibata K, Sahara N, Shigeno K, Shinjo K, Naito K, Ohnishi K, Hayashi H, Takeshita A, Matsui H, Horii T, Shirai N, Maekawa M, Naoe T, Ohno R: Etodolac inhibits EBER expression and induces Bcl-2-regulated apoptosis in Burkitt's lymphoma cells. *Eur J Haematol* 75: 212-20, 2005.
8. Shigeno K, Naito K, Sahara N, Kobayashi M, Nakamura S, Fujisawa S, Shinjo K, Takeshita A, Ohno R, Ohnishi K: Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: updated outcomes of the phase II study and postremission therapies. *Int J Hematol* 82: 224-9, 2005.
9. Shinjo K, Takeshita A, Sahara N, Kobayashi M, Nakamura S, Shigeno K, Naito K, Maekawa M, Ohnishi K, Ohno R, Shibata K, Hayashi H, Matsui H, Horii T, Shirai N, Naoe T: Delayed recovery of normal hematopoiesis in arsenic trioxide treatment of acute promyelocytic leukemia: a comparison to all-trans retinoic acid treatment. *Internal Med* 44: 818-24, 2005.

インパクトファクターの小計 [16.92]

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. 間遠文貴, 俵原 敬, 三上 直, 野村紀之, 小田切圭一, 斉藤希一, 竹内泰代, 林 秀晴, 寺田 肇, 佐藤 洋, 上原明彦, 倉田千弘. 運動負荷Thallium-201心筋Single Photon Emission Computed Tomography上の肺野および右室の取り込みによる冠動脈疾患重症度診断の有用性. J Cardiol 46: 131-140, 2005.
2. Takeshita A, Shinjo K, Naito K, Matsui H, Sahara N, Shigeno K, Horii T, Shirai N, Maekawa M, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R: Efficacy of gemtuzumab ozogamicin on ATRA- and arsenic-resistant acute promyelocytic leukemia (APL) cells. Leukemia 19: 1306-11, 2005.
3. Takeshita A, Shinjo K, Naito K, Matsui H, Sahara N, Shigeno K, Suzumura T, Horii T, Shirai N, Maekawa M, Yada Y, Teshima H, Takeuchi J, Ohnishi K, Ohno R: Two patients with all-trans retinoic acid-resistant acute promyelocytic leukemia treated successfully with gemtuzumab ozogamicin as a single agent. Int J Hematol 82: 445-8, 2005.

インパクトファクターの小計 [7.20]

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. Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, Uchida S, Hayashi H, Ohashi K: Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Hypertens. Res. 28: 223-227, 2005.
2. Hasford J, Pffirmann M, Shepherd P, Guilhot J, Hehlmann R, Mahon FX, Kluijn-Nelemans HC, Ohnishi K, Steegmann JL, Thaler J: The impact of the combination of baseline risk group and cytogenetic response on the survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha. Haematologica 90: 335-40, 2005.

インパクトファクターの小計 [5.92]

### (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. 加藤秀樹, 林 秀晴: ミトコンドリア障害とミトコンドリア内Ca<sup>2+</sup>制御機構. 分子心血管病6: 250-254, 2005.
2. 内藤健助, 大西一功: 急性骨髄性白血病治療の現状と新規治療法. 癌と化学療法32(3): 292-296, 2005.
3. 内藤健助, 竹下明裕: 白血病・リンパ腫・骨髄腫 実地医家が知っておくべき最新の診断と治療の実際. 白血病・リンパ腫・骨髄腫・治療 実地医家が知っておくべき最新の治療法とその成果 急性前骨髄球性白血病の治療と実際 ATRAと亜砒酸の使い方. Medical Practice 22(8): 1391-1394, 2005.
4. 大西一功: 慢性骨髄性白血病治療のevidence-based medicine. 血液腫瘍科50: 446-452, 2005.
5. 大西一功: 三酸化ヒ素 (トリセノックス). 日本病院薬剤師会雑誌41: 559-463, 2005.
6. 大西一功: Imatinib mesylate抵抗性CMLに対する新たな治療戦略 — SRC/ABL dual inhibi-

tor BMS-354825を中心に一。血液腫瘍科50: 461-464, 2005.

7. 大西一功：びまん性大細胞型リンパ腫。医学のあゆみ212: 435-440, 2005.
8. 大西一功：臨床医のための新薬の知識2005 — 三酸化ヒ素（トリセノックス注10mg）。クリニカルプラクティス24: 74-76, 2005.
9. 大西一功：臨床医のための新薬の知識2005 — 三酸化ヒ素（トリセノックス注10mg）。クリニカルプラクティス24: 74-76, 2005.
10. 大西一功：骨髄増殖性疾患の診断基準・病型分類・重症度。内科95: 1656-1661, 2005.
11. 大西一功：白血病治療の新展開 — イマチニブと亜ヒ酸 —。明日の臨床17: 1-7, 2005.
12. 大西一功：白血病の分子標的治療。メジカルレビュー3: 212-217, 2005.
13. 大西一功：イマチニブ抵抗性の発生機序とその克服。Front Wave in Hematology 14: 4-7, 2005
14. 佐原直日, 大西一功：リツキシマブ。医学のあゆみ215: 400-403,
15. 佐原直日, 大西一功：Am-80。亜ヒ酸による急性前骨髄性白血病の治療。臨床医31: 1920-1923, 2005.
16. 佐原直日, 重野一幸, 大西一功：亜ヒ酸。血液・腫瘍科50: 22-26, 2005.
17. 重野一幸, 大西一功：「病気のはなし」 — 「慢性骨髄性白血病」。検査と技術33(1): 6-11, 2005.
18. 重野一幸, 大西一功：ATRA耐性急性前骨髄球性白血病に対する亜砒酸療法。総合臨床54(6): 1830-1834, 2005.
19. 重野一幸, 大西一功：Arsenic trioxideとAPL分化症候群。血液腫瘍科51(1): 84-89, 2005.
20. 重野一幸, 竹下明裕：亜砒酸による再発難治性APL治療の実際。血液腫瘍科50(5): 472-476, 2005.
21. 杉本雄哉, 大西一功：慢性骨髄性白血病に対する治療戦略の現状と展望。BIO Clinica 20(13): 1159-1165, 2005.

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. 飛田 規, 大西一功：エピジェネティクスを標的とする薬剤 4.レチノイン酸 2) 合成レチノイド (Am-80)。分子標的治療薬「作用機序と臨床」(元吉和夫, 大野竜三編) メディカルレビュー社1167-72, 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. 大西一功：成人CMLとその再発難治例。大野竜三, 宮脇修一 (編)：みんなに役立つ白血病の基礎と臨床, 医薬ジャーナル社 410-418, 2004.
2. 大西一功：慢性骨髄性白血病 (CML) の薬物療法。大野竜三 (編)：よくわかる白血病のすべて, 永井書店 116-123, 2005.

3. 大野竜三：白血病化学療法中の発熱性好中球減少症. 正岡 徹（編）発熱性好中球減少症  
医薬ジャーナル社 64-73, 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. Saotome M, Satoh H, Uehara A, Katoh H, Terada H, Hayashi H: Coronary ectasia with slow flow related to apical hypertrophic cardiomyopathy. A case report. *Angiology* 56: 103-106, 2005. 0.912
2. 出井良明, 齋藤美和子, 近藤真偉智, 太田策啓, 大橋弘幸, 林 秀晴 — 頸部動脈瘤を呈した大動脈炎症候群の一例. *中部リウマチ*36(1): 50-51, 2005.

インパクトファクターの小計 [1.03]

##### 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. Matoh H, Hayashi H, Terada H, Satoh H, Katoh H, Urushida T, Shiraki K, Asai M, Sakahara H, Takehara Y. Usefulness of delayed enhancement magnetic resonance imaging for detecting cardiac rupture caused by small myocardial infarction in a case of cardiac tamponade. *Circ. J* 69: 1556-1559, 2005. 1.183

インパクトファクターの小計 [1.18]

#### 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18年度
(1) 文部科学省科学研究費	5件 ( 880万円)
(2) 厚生科学研究費	2件 (4,698万円)
(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	8件 ( 386万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	48件 (2,930万円)

##### (1) 文部科学省科学研究費

加藤秀樹「不全心筋におけるミトコンドリア機能 心不全治療のTargetとしてのミトコンドリアの役割」科学研究費補助金 基盤研究 (C) (一般) 70万円

漆田 毅「不全心筋におけるナトリウム利尿ペプチドホルモンによる細胞内カルシウム制御」基盤研究 (C) (一般) 170万円

佐藤 洋「細胞内Ca<sup>2+</sup>調節機構を標的とした心不全の新しい治療戦略」基盤研究 (C) (一般)

150万円

大西一功「慢性骨髄性白血病における分子標的薬耐性の白血病前駆細胞除去に関する研究」基盤研究 (C) (一般) 280万円

竹下 香「糖鎖結合を利用したリガンド及びホルモンのピオチン化と非放射性受容体定量法の確率」基盤研究 (C) (一般) 210万円

(2) 厚生科学研究費

大西一功 (代表者) がん臨床研究事業 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 4,548万円 (新規)

大西一功 (分担者) 厚生労働省がん研究助成金 成人難治性白血病の分子生物学的特徴に基づく治療法に関する研究班「白血病におけるG蛋白質共役型受容体 (GPCR) の機能解析及び新規抗腫瘍薬の開発に関する基礎的研究」150万円 (継続)  
代表者 名古屋大学大学院医学系研究科 直江知樹

(5) 受託研究または共同研究

林 秀晴「コレステロール錠使用成績調査フォローアップのための特定使用成績調査」3万円

林 秀晴「コレステロール錠使用成績調査」10万円

林 秀晴「クリアクター注 特定使用成績調査 ― 急性肺塞栓症に対する全例調査 (第一期) ―」6万円

大西一功「BMS-354825のPhiladelphiaの染色体陽性慢性骨髄性白血病及びリンパ性白血病に対する臨床第I/II相試験」84.6万円

大橋弘幸「プログラフカプセル使用成績調査 (関節リウマチ)」20万円

大橋弘幸「KPT220の関節リウマチによる関節疼痛に対する検証的試験」134.4万円

大橋弘幸「TA-650の関節リウマチを対象とした増量試験」108万円

大橋弘幸「エンブレル (完全ヒト型可溶性TNF $\alpha$ /LTのレセプター製剤) の使用成績調査 (全例調査) 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	0件	1件
(3) 学会座長回数	1件	8件
(4) 学会開催回数	1件	1件
(5) 学会役員等回数	1件	23件
(6) 一般演題発表数	13件	

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

Hayashi H (Director) International Society for Heart Research. The 22<sup>th</sup> Annual Meeting of



the Japanese Section. Osaka Japan.

4) 国際学会・会議等での座長

佐藤 洋：International Society of Cardiovascular Research 22th Japanese Section, Osaka, 12/2006.

5) 一般発表

口頭発表

1. Asai M, Tran QK, Nakano T, Hayashi H, Watanabe H: A novel property of amlodipine to improve disturbed endothelial barrier function by mechanisms other than the effect on voltage-dependent calcium channel. The 78<sup>th</sup> Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas, USA, 2005.11.
2. Shigeno K, Tobita T, Ono T, Sugimoto Y, Kobayashi M, Sahara N, Nakamura S, Shinjo K, Takeshita A, Ohno R, Ohnishi K: Remission induction therapy with a new synthetic retinoid, Am-80, for newly diagnosed and relapsed patients with acute promyelocytic leukemia. The 5th Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical Symposium 2005.9.23 Korea, kyungpook University, Taegu, Korea

ポスター発表

1. Katoh H, Saotome M, Yaguchi Y, Satoh H, Terada H, Hayashi H: Opening of mitochondrial permeability transition pore by reactive oxygen species contributes to the cardioprotection against ischemia/reperfusion injury. 49th Annual Meeting of Biophysical Society, Long Beach, Los Angeles, USA, 2005.2.
2. Nagasaka S, Katoh H, Saotome M, Matsui S, Yoshihara S, Urushida T, Satoh H, Terada H, Hayashi H: Direct effects of protein kinase A on mitochondrial membrane potential and redox state are mediated by reactive oxygen species in rat cardiac myocytes. 49th Annual Meeting of Biophysical Society, Long Beach, Los Angeles, USA, 2005.2.
3. Niu C, Satoh H, Urushida T, Katoh H, Hayashi H: A selective inhibitor of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger, SEA0400, preserves cardiac function and high-energy phosphates against ischemia/reperfusion injury. The 78<sup>th</sup> Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas, USA, 2005.11.
4. Niu CF, Satoh H, Urushida T, Katoh H, Hayashi H: A selective inhibitor of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger, SEA0400, preserves cardiac function and high-energy phosphates against ischemia/reperfusion injury. The 22<sup>nd</sup> Annual Meeting of Japanese Section of the International Society for Heart Research. 2005.12. Osaka
5. Urushida T, Satoh H, Katoh H, Terada H, Hayashi H: The extensive epicardial delayed potential relates to the induction of ventricular fibrillation in asymptomatic patients with Brugada syndrome. The 78<sup>th</sup> Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas.

- USA, 2005.11.
6. Kobayashi M, Ohnishi K: Etodolac Inhibits EBER Expression and Induces Bcl-2-Regulated Apoptosis in Burkitt's Lymphoma Cells. American Society of Hematology 47th Annual Meeting, 2005
  7. Miyamura K, Ohnishi K: Triphasic Exponential Decline of BCR-ABL Transcripts during Imatinib Therapy for Chronic Myelogenous Leukemia. American Society of Hematology 47th Annual Meeting, 2005 atranta, USA
  8. Nakamura S, Ohnishi K: Elevation of Kinase Interacting with Stathmin (KIS) and Promotion of Cellcycle Progression by KIS in Leukemia Cells. American Society of Hematology 47th Annual Meeting, 2005
  9. Nakamura S, Ono T, Sugimoto Y, Kobayashi M, Shibata K, Sahara N, Shigeno K, Shinjo K, Ohnishi K: Elevation of Kinase Interacting with Stathmin (KIS) and Promotion of Cellcycle Progression by KIS in Leukemia Cells. The American Society of Hematology, 47th Annual Meeting, December 10-13, 2005, Atlanta, Georgia, USA
  10. Sahara N, Ohnishi K, Ono T, Sugimoto Y, Kobaysahi M, Takeshita K, Shigeno K, Nakamura S, Naito K, Takeshita A, Ohno R: Clinicopathological and Prognostic Characteristics of CD33-Positive Multiple Myeloma. American Society of Hematology, 47<sup>th</sup> annual meeting, December 12, 2005, poster presentation in Atlanta.
  11. Shigeno K, Kobayashi M, Sahara N, Nakamura S, Shinjo K, Takeshita A, Ohno R, Kinoshita K, Shimoya M, Kaise T, Ohnishi K: Pharmacokinetics of Arsenic Species with Relapsed or Refractory Acute Promyelocytic Leukemia (APL) Treated with Arsenic Trioxide (ATO) in Japanese Patients. ASH2005 atranta, USA abstract only

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

林 秀晴 第28回心筋代謝研究会 2005.7.浜松

3) シンポジウム発表

1. Katoh H, Saotome M, Yaguchi Y, Satoh H, Urushida T, Terada H, Hayashi H: Hydrogen peroxide opens mitochondrial permeability transition pore without changing membrane potential and releases Ca<sup>2+</sup> from mitochondrial matrix. 第28回 心筋代謝研究会 2005, 7 浜松

4) 座長をした学会名

林 秀晴 The 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.

林 秀晴 第28回心筋代謝研究会

林 秀晴 第102回日本内科学会

佐藤 洋 日本循環器学会第126回東海・第111回北陸合同地方会



佐藤 洋 日本循環器学会第125回東海地方会  
 佐藤 洋 第28回心筋代謝研究会  
 大橋弘幸 日本内科学会東海地方会，中部リウマチ学会  
 大西一功 第67回日本血液学会・第47回日本臨床血液学会合同総会．M3白血病－ワーク  
 ショップ19

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

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 国際心臓研究学会日本部会 理事  
 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 日本心不全学会 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 日本心臓病学会特別正会員 (FJCC)  
 林 秀晴 心筋代謝研究会 評議員  
 林 秀晴 日本循環器学会東海支部 幹事  
 大西一功 日本血液学会 評議員・幹事  
 大西一功 日本臨床血液学会 評議員  
 大西一功 日本網内系学会 評議員  
 佐藤 洋 日本循環器学会 代表会員  
 佐藤 洋 日本循環器学会東海支部 幹事  
 竹下 香 日本血液学会 評議員  
 加藤秀樹 日本循環器学会東海支部 幹事  
 大西一功 日本血液学会 代議員  
 大西一功 日本臨床血液学会 評議員  
 大西一功 日本網内系学会 評議員  
 竹下 香 日本血液学会 代議員  
 竹下 香 日本臨床血液学会 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	1件

(2) 外国の学術雑誌の編集

林 秀晴 Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, Editorial Board

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

- 林 秀晴 Canadian J of Physiology and Pharmacology, 2回 カナダ  
Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 1回, カナダ  
International Journal of Cardiology, 1回, アメリカ  
Circulation Journal, 1回, 日本
- 佐藤 洋 Circulation アメリカ合衆国 1回  
Internal Medicine アメリカ合衆国 1回  
Journal of Molecular and Cell Cardiology アメリカ合衆国 1回  
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology カナダ 1回  
Heart and Vessel 日本 1回
- 大西一功 Int J Hematol, 4回, 日本  
J Clin Oncol, 3回, 日本

## 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	2件
(3) 学内共同研究	1件

(2) 国内共同研究

- JALSGにおける多施設共同臨床試験と随伴研究  
JCOGにおける多施設共同臨床試験

(3) 学内共同研究

- 難波宏樹 (脳神経外科学) 幹細胞をベクターとするグリオーマ遺伝子治療の臨床応用への研究

## 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. 心筋細胞内Ca<sup>2+</sup>ホメオスターシス機構の画像解析

共焦点レーザー顕微鏡により、筋小胞体からのCa<sup>2+</sup>放出を示す心筋細胞内の微小なCa<sup>2+</sup>信号 (Ca<sup>2+</sup> spark) を検出して、心筋の興奮-収縮連関の研究を進めた。不全心筋においてCa<sup>2+</sup> transientのpeakが減少し、その減退速度が著明に緩徐になっていることが、心不全における収縮障害と拡張障害の原因となっている。このCa<sup>2+</sup> transientの変化をきたす原因として重要と考えられている筋小胞体 (SR) のCa<sup>2+</sup>-ATPase (SERCA) の発現および活性の低下と、Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交換のup regulationを心筋細胞で作成することにより、正常心筋細胞において不全心におけるCa<sup>2+</sup>調節機構異常を再現できることを示した (薬理学的心不全モデルの作成)。最近Marksらにより、不全心筋

においてはカテコラミンによるSRのリアノジンレセプター (RyR：またはCa<sup>2+</sup>放出チャネル) のリン酸化によりFK-binding protein (FKBP-12.6) がRyRから解離して、RyRの非協調的放出 (uncoupled gating) が起こっていると報告された。この報告は、β遮断薬が心不全患者で心収縮力を回復させる機構として注目される。我々は、FKBPを解離する薬剤であるFK506が、薬理的な心不全モデルにおいてCa<sup>2+</sup> sparkの開口時間を長くして、RyRの非協調的放出を引き起こすことを、生理学的に初めて立証した。

ミトコンドリア内Ca<sup>2+</sup>濃度 ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>m</sub>) は、ミトコンドリア機能の調節だけでなく、細胞内Ca<sup>2+</sup>動態や細胞のhomeostasisの調節においても重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。一方、ミトコンドリア内膜に存在するpermeability transition pore (mPTP) の開口は、内膜の透過性を一過性に亢進させることにより、細胞のapoptosisやnecrosisと関連していることが報告され、虚血・再灌流障害時の細胞障害の機構としても重用である。[Ca<sup>2+</sup>]<sub>m</sub>はmPTPの開口促進因子として知られており、病態生理時における [Ca<sup>2+</sup>]<sub>m</sub>の役割の一つとして注目されている。これまでの [Ca<sup>2+</sup>]<sub>m</sub>に関する研究の多くは、単離ミトコンドリアを用いた生化学的手法によって [Ca<sup>2+</sup>]<sub>m</sub>の測定を行ったものであるが、より生理的な条件で [Ca<sup>2+</sup>]<sub>m</sub>動態を観察するためには、細胞レベルでの [Ca<sup>2+</sup>]<sub>m</sub>の測定法を確立する必要がある。我々は、カルシウム感受性蛍光色素であるrhod-2をラット心室筋細胞に負荷した後に、細胞膜をサポニンにより化学的に除去 (permeabilize) してミトコンドリアを選択的にloadingし、共焦点レーザー顕微鏡を用いて蛍光強度を測定することにより [Ca<sup>2+</sup>]<sub>m</sub>の測定方法を確立した。また、我々は心筋細胞において、蛍光色素のcalceinを用いてmPTPの開口を画像法で評価する方法を報告しており、この方法をskinned myocyteに応用することで、ミトコンドリア内膜の膜電位、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>m</sub>とmPTPとの関係について報告した。この研究により、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>m</sub>の動態とその調節機構について細胞レベルでの解析が可能となり、さらに [Ca<sup>2+</sup>]<sub>m</sub>とmPTPとの関係を明らかにした。これらの研究は世界で始めて可能となったものである。

その他、培養血管内皮細胞のCa<sup>2+</sup>調節機構における細胞内情報伝達系や、気管平滑筋における収縮とCa<sup>2+</sup>調節機構に関する研究において成果を挙げている。

## 2. 心室筋細胞におけるナトリウム・トランジェントの検出と、病態生理学的役割の研究

心筋細胞の興奮収縮連関において中心的な役割を果たしているCa<sup>2+</sup> transient (CaT) は、細胞膜のL型Ca<sup>2+</sup> channelを介するCa<sup>2+</sup>流入と、筋小胞体 (SR) からのCa<sup>2+</sup>放出により決定される。これまでの興奮収縮連関の研究は、Ca<sup>2+</sup> channelとSRの機能連関を中心に進められてきた。しかし心筋細胞では、細胞膜のNa<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交換機構 (NCX) が発達し、NCXは細胞膜電位と [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub>の変化によりCa<sup>2+</sup>流入、排出の両方向に働くため、[Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub>は、CaTの振幅や動態に重要な影響を及ぼす。従って、種々の刺激による [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub>の変化を捕らえて、CaT、活動電位との関係を検討することは、興奮収縮連関を理解する上で非常に重要である。I群抗不整脈薬の中には、陰性変力作用が強いものがあり、心筋梗塞患者の予後をかえって悪化させる。陰性変力作用の機序としては、Na<sup>+</sup> channelとの解離が遅い薬剤では、[Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub>低下作用が重要と思われるが、現在まで解明されていない。蛍光色素法を用いて、モルモット心室筋細胞の細胞収縮とCaTを測定し、(1) I群抗不整脈薬のPilsicainide (Pil) が0.5~2Hzの刺激頻度で用量依存性に細胞収縮とCaTを低下させること、(2) NCXのCa<sup>2+</sup>流入モードの阻害薬であるKB-R7943は、2Hzでの刺激時のみ細胞収縮とCaTを低下さ

せること、(3) KB-R7943を作用させた後では、Pilの陰性変力作用は消失することを示した。さらに、レーザー顕微鏡とNa<sup>+</sup>感受性色素のsodium-greenを用いて [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub>の数ミリ秒での変化の可視化に成功した。結果、(1) [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub>は、高頻度刺激でのみ増加すること、(2) [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub>の増加は、ジギタリス剤により増強し、Pillにより用量依存性に低下することが示された。

一心拍ごとの [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub>の変化を捕らえることを試みたが、有意な変化は認めなかった。しかし、ラットの心筋細胞にアルドステロンを灌流すると、用量依存性に [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub>のわずかな上昇が数分以内におこり、bumetanideにより抑制されることから、アルドステロンのnon-genomic作用として、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>チャネルを介するNa<sup>+</sup>流入が証明された。今後、CaTや細胞容積への影響を検討する予定である。

### 3. 白血病細胞におけるG蛋白質共役型受容体 (GPR105) の機能解析

G蛋白質共役型受容体 (G-protein coupled receptor ; GPCR) は、細胞膜上において細胞情報伝達受容体として働いており、そのリガンドはホルモン、神経伝達物質等幅広いレパートリーを持ち、多くの医薬品もGPCRを標的としている。GPCRの中でヌクレオチドをリガンドに持つ一群はP2Yと呼ばれており、さらにその中でピリミジンヌクレオチド (ウリジン) をリガンドとするP2Y<sub>14</sub> (GPR105) は神経細胞での情報伝達や血管平滑筋の制御、血液の単核球の免疫反応に関与していることが知られている。最近になり、GPR105は造血幹細胞の制御にも関与することが報告され、造血幹細胞の同定や幹細胞の走化性に働いている事が解明された。我々はGPR105が白血病細胞において高発現していることを確認したため、白血病細胞におけるGPR105の役割について検討した。

白血病細胞株K562, CEM, MOLT4, SUP-B15細胞において、GPR105遺伝子の発現が認められた。GPR105の白血病細胞における役割を明らかにするために、GPR105をノックダウンさせるsiRNAを設計し、レンチウイルスベクターに組み込む事により高効率に白血病細胞に遺伝子導入を行う事ができ、GPR105の発現を抑制する事ができた。GPR105遺伝子をsiRNAでノックダウンすることにより、(1) 本研究で用いた白血病細胞株すべてで、細胞増殖抑制が認められ、(2) 細胞周期においてG0/G1停止が認められ、(3) 細胞周期の進行に抑制的に働くCDK inhibitorの p27蛋白の増加とp27蛋白の分解に働くユビキチンライゲースのSkp2 (p45) 蛋白の減少が認められた。以上の結果から、siRNAによりGPR105をノックダウンすることによりGPR105の白血病細胞における機能は細胞増殖、細胞周期促進に関与していることが推測された。

## 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. 共焦点レーザー顕微鏡により、心筋細胞内の微小なCa信号 (Ca spark), Na信号、細胞容積とミトコンドリアの膜電位の測定ができるようになり、細胞機能への筋小胞体やミトコンドリアの関与が明らかになった。また、生きた細胞を用いてのミトコンドリア内のCa<sup>2+</sup>濃度の測定を世界で初めて可能とした。また、ミトコンドリアのpermeability transition poreの画像化も確立したため、細胞障害におけるミトコンドリア内Ca濃度、細胞内代謝レベルとアポトーシスの関係も検討中である。この研究は世界でも始めて可能となったものである。

2. G蛋白質共役型受容体 (GPR105) の白血病細胞における機能が細胞増殖, 細胞周期促進に関与している事はGPR105が分子標的治療の標的となり得る事を示している。今後他の白血病細胞におけるGPR105の発現, 機能についても検討を行い, GPR105を標的とした治療の可能性について検討していく予定である。

## 15 新聞, 雑誌等による報道

1. 大西一功. 急性骨髄性白血病の病態と治療. Clinician Journal, 2005
2. 大西一功. イマチニブで高い有効性と忍容性が持続: IRIS試験の最新成績. Special Congress Report 2-ASH 2004: 1-2, 2005
3. 大西一功. 初期末治療慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) 症例に対するイマチニブ治療 — IRIS試験の42ヶ月追跡結果報告. Glivec News, 2005.4
4. 大西一功. 浜医大, 化学療法で成果: 白血病に重ヒ酸: 治療薬承認受ける, 静岡新聞. 朝刊, 2005.6.10
5. 大西一功. がんのリスク: 分子を狙う: 増殖抑えるグリベック: 耐性化対策「次世代に期待」, 朝日新聞, 朝刊2005.10.10
6. 大西一功. 急性骨髄性白血病に新薬: がん細胞狙い撃ち, 読売新聞, 夕刊 2005.11.28