

# 内科学第三

## 1 構成員

	平成19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（1人）
助教（うち病院籍）	5人（2人）
医員	5人
研修医	0人
特別研究員	2人
大学院学生（うち他講座から）	10人（0人）
研究生	0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	35人

## 2 教員の異動状況

- 林 秀晴（教授）（H.12. 12. 1 現職）
- 佐藤 洋（講師）（H.17. 6. 1 現職）
- 小川 法良（講師）（H.18. 4. 1 現職）
- 加藤 秀樹（助教）（H.13. 6. 1 現職）
- 中村 悟己（助教）（H.16. 6. 1 現職）
- 漆田 毅（助教）（H.16. 7.1 現職）
- 出井 良明（助教）（H.17. 6.1 ~19. 3. 31）
- 重野 一幸（助教）（H.17. 6. 1 現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成18年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	12編（0編）
そのインパクトファクターの合計	32.22
(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）	21編（20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）	4編（3編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	6編（4編）

そのインパクトファクターの合計	0.64
-----------------	------

(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. Nakano T, Watanabe H, Ozeki M, Asai M, Katoh H, Satoh H, Hayashi H: Endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> depletion induces endothelial cell apoptosis independently of caspase-12. *Cardiovasc. Res.* 69: 908-915, 2006
2. Niu CF, Satoh H, Urushida T, Katoh H, Terada H, Watanabe Y, Hayashi H: A selective inhibitor of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger, SEA400, preserves cardiac function and high-energy phosphates against ischemia/reperfusion injury. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 47: 263-270, 2006
3. Odagiri K, Wakabayashi Y, Tawarahara K, Kurata C, Urushida T, Katoh H, Satoh H, Hayashi H: Evaluation of right and left ventricular function by quantitative blood-pool SPECT (QBS): Comparison with conventional methods and quantitative gated SPECT (QGS). *Annals of Nuclear Med.* 20: 519-526, 2006
4. Yamazaki K, Terada H, Satoh H, Naito K, Takehita A, Uehara A, Katoh H, Ohnishi K, Hayashi H: Arrhythmogenic effects of arsenic trioxide in patients with acute promyelocytic leukemia and an electrophysiological study in isolated guinea pig papillary muscles. *Circ. J.* 70: 1407-1414, 2006
5. Nakamura S, Kobayashi M, Shibata K, Sahara N, Shigeno K, Shinjo K, Naito K, Hayashi H, Ohnishi K: Etodolac induces apoptosis and inhibits cell adhesion to bone marrow stromal cells in human myeloma cells. *Leukemia Research* 30: 123-135, 2006.
6. Ohnishi K, Sakai F, Kudoh S, Ohno R: Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. *Leukemia* 20: 1162-1164, 2006
7. Sahara N, Ohnishi K, Ono T, Sugimoto Y, Kobayashi M, Takehita K, Shigeno K, Nakamura S, Naito K, Tobita T, Takehita A, Ohno R: Clinicopathological and prognostic characteristics of CD33-positive multiple myeloma. *Eur J Hematol* 77: 14-18, 2006.
8. Sahara N, Takehita A, Ono T, Sugimoto Y, Kobayashi M, Shigeno K, Nakamura S, Shinjo K, Naito K, Shibata K, Otsuki T, Hayashi H, Ohnishi K: Role for interleukin-6 and insulin-like growth factor-I via PI3-K/Akt pathway in the proliferation of CD56<sup>-</sup> and CD56<sup>+</sup> multiple myeloma cells. *Experimental Hematology* 34: 736-744, 2006.

インパクトファクターの小計 [24.36]

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. Yang Y, Luo J, Kazumura K, Takeuchi K, Inui N, Hayashi H, Ohashi K, Watanabe H: Cilostazol suppresses adhesion of human neutrophils to HUVECs stimulated by FMLP and its mechanisms. *Life Sciences* 79: 629-636, 2006
2. Hirose Y, Masaki Y, Sawaki T, Shimoyama K, Karasawa H, Kawabata H, Fukushima T, Ogawa N, Wano Y, Umehara H: Association of Epstein-Barr virus with human immunodeficiencyvirus-negative peripheral T-cell lymphomas in Japan. *Eur J Haematol* 76:

109-118, 2006.

3. Fujisawa S, Tanioka F, Matsuoka T, Ozawa T, Naito K, Kobayashi M: CD7/CD19 double-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia. International Journal of Hematology 83: 324-327, 2006.
4. Naito K, Kobayashi M, Sahara N, Shigeno K, Nakamura S, Shinjo K, Tobita T, Takeshita A, Ohno R, Ohnishi K: Two Cases of Promyelocytic Leukemia Complicated by Torsade de Pointes during Arsenic Trioxide Therapy. International Journal of Hematology 83: 318-323, 2006.

インパクトファクターの小計 [7.86]

### (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. Satoh H, Hayashi H: Resumption of intracellular Ca<sup>2+</sup> cycling as a therapeutic strategy for heart failure. Current Topics in Pharmacology. 2: 29-41, 2006
2. 林 秀晴: ミトコンドリアの膜透過性. 医学のあゆみ. 216: 545, 2006
3. 小川法良: 序. 分子リウマチ 3(2): 1-2, 2006
4. 小川法良: Journal Club. 分子リウマチ 3(1): 90, 2006
5. 下山久美子, 小川法良: シェーグレン症候群国際臨床協力連盟(Sjogren's International Collaborate Clinical Alliance (SICCA)). リウマチ科 35(3): 287-293, 2006.
6. 大西一功: Bcr-Abl変異と耐性. がん分子標的治療 4: 282-289, 2006.
7. 大西一功, 薄井紀子, Hagop Kantarjian: イマチニブで変貌を遂げたCMLの治療体系. 血液・腫瘍科 53, 2006.
8. 大西一功, 山口徹, 北原光夫, 福井次矢: 慢性骨髄性白血病. 今日の治療指針2007版: 476-478, 2006.
9. 大西一功: “Round Table Discussion イマチニブ, この5年の軌跡~CML治療の変革, そして新たな展開へ~.” 血液・腫瘍科 53, 2006.
10. 大西一功: “急性前骨髄球性白血病-序”. 血液フロンティア 16: 129-131, 2006.
11. 大西一功: “座談会 急性前骨髄球性白血病 (APL) の治療戦略”. 血液フロンティア 16: 197-215, 2006.
12. 大西一功: “総説 再発APLの治療指針”. 臨床血液 47: 278-286, 2006.
13. 重野一幸: 血液領域の分子標的療法 b. 合成レチノイド. Mebio 23: 100-107, 2006.
14. 重野一幸, 大西一功: ATRA症候群とその対策. 血液・腫瘍科 53: 17-22, 2006
15. 重野一幸, 大西一功: 亜ヒ酸による再発・難治性APL (前骨髄球性白血病) 治療の実際. 血液フロンティア 16: 1457-1463, 2006.
16. 重野一幸, 大西一功: 注目の新薬 急性前骨髄球性白血病治療薬 トリセノックス注10mg 新薬展望2006. 医薬ジャーナル42, S-1, 341-345, 2006.
17. 重野一幸, 竹下明裕: 血液疾患合併妊娠-血液疾患専門医-. 周産期医学 36: 1101-1104, 2006.

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. 河南崇典, 小川法良, 松崎有未, 下山久美子, 梅原久範: ヒト唾液腺における上皮系細胞の解析. 分子リウマチ 3(2): 25-30, 2006.
2. 河南崇典, 小川法良, 松崎有未, 下山久美子, 梅原久範: 口唇小唾液腺由来の幹細胞の同定. 臨床免疫 45 (5): 544-549, 2006.
3. 大野竜三, 薄井紀子, 木崎昌弘, 陣内逸郎, 田内哲三, 大西一功, 古川達雄, 松村 到, Jorge E. Cortes, Timothy P. Hughes: イマチニブ, この5年の軌跡. Vol.1イマチニブ時代におけるCMLの治療目標. 血液・腫瘍科 52, 2006.
4. 大野竜三, 薄井紀子, 木崎昌弘, 陣内逸郎, 田内哲三, 大西一功, 古川達雄, 松村 到, Jorge E. Cortes, Timothy P. Hughes: イマチニブ, この5年の軌跡. Vol.3イマチニブ投与後5年成績の臨床的意義. 血液・腫瘍科 53, 2006.

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. Tran QK, Watanabe H: Calcium Signalling in the Endothelium, Handbook of Experimental Pharmacology, The Vascular Endothelium I, Salvador Moncada, Annie Higgs, Springer, 176 (I): 145-187, 2006
2. 林秀晴: 再灌流障害. 循環器疾患最新の治療. 2006-2007. 南江堂 p111-114, 2006
3. 林秀晴 他: 器官別 病態生理と治療薬. 第2章 循環器系疾患の病態生理と治療薬. じほう p195-368, 2006

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. 俵原敬, 竹内泰代, 野村紀之, 浮海洋史, 田中隆光, 待井将志, 野中大史: 冠動脈疾患スクリーニングにおける頸動脈エコー上の内膜・中膜複合体肥厚 (IMT) 測定と脈波伝播速度 (PWV) の有用性の比較. 浜松赤十字病院医学雑誌. 2006;7(1): 3-9

(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. Shimoyama K, Ogawa N, Sawaki T, Karasawa H, Masaki Y, Kawabata H, Fukushima T, Wano Y, Hirose Y, Umehara H: A case of Mikulicz's disease complicated with interstitial nephritis successfully treated by high dose corticosteroid. Mod Rheumatol 16: 176-182, 2006.
2. 下山久美子, 小川法良, 澤木俊興, 唐澤博美, 正木康史, 梅原久範: 経過中に重篤なCytomegalovirus感染症を併発したAnti-phospholipid antibody syndrome合併Systemic lupus erythematosusの一例. 中部リウマチ 37(1): 52-53, 2006.

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. Kawabata H, Sawaki T, Kawanami T, Shimoyama K, Karasawa H, Fukushima T, Masaki Y, Ogawa N, Hirose Y, Ozaki K, Shimanaka K, Takase S, Ueno H, Umehara H : Myelodysplastic Syndrome Complicated with Inflammatory Intestinal Ulcers: Significance of Trisomy 8. Internal Medicine 45:1309-1314, 2006.
2. 唐澤博美, 小川法良, 澤木俊興, 下山久美子, 梅原久範: 関節リウマチに致死的経過をたどった血球貧食症候群を合併した一部検例. 中部リウマチ 37(1): 46-47, 2006.
3. 大橋弘幸, 出井良明, 近藤真偉智, 齋藤美和子, 鈴木大介: メトトレキセート投与中にカリニ肺炎を呈した関節リウマチの4症例. 中部リウマチ 37(1): 26-27, 2006.
4. 出井良明, 近藤真偉智, 大橋弘幸, 林 秀晴, 坪井声示: IL-18, IFN- $\gamma$  刺激下におけるRA培養細胞のsTNF $\alpha$ -receptor産生. 中部リウマチ 37(1): 6-7, 2006.

インパクトファクターの小計 [0.64]

#### 4 特許等の出願状況

	平成18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	6件 ( 530万円)
(2) 厚生科学研究費	3件 (3,967.9万円)
(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	3件 ( 70万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	32件 ( 1,881万円)

##### (1) 文部科学省科学研究費

1. 大西一功 (代表者) 基盤研究 (C) 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 70万円 (継続)
2. 竹下 香 (代表者) 基盤研究 (C) 糖鎖結合を利用したリガンドおよびホルモンのビオチン化と非放射性受容体定量法の確立 70万円 (継続)
3. 佐藤 洋 (代表者) 基盤研究 (C) 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 110万円 (継続)
4. 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 (継続)
5. 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) 100万円 (継続)
6. 小川法良 「シェーグレン症候群抹消血および唾液腺上皮細胞における遺伝子発

現のDNAチップ研究」基盤研究(C) (一般) 110万円 (継続)

(2) 厚生科学研究費

1. 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 2,988万円 (継続)
2. 大西一功 (代表者) 臨床研究基盤整備推進研究事業 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 829.9万円 (継続)
3. 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「細胞周期からみた白血病細胞の分化・増殖に関する蛋白質相互作用の解明」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

## 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	3件	0件
(3) 学会座長回数	1件	9件
(4) 学会開催回数	0件	2件
(5) 学会役員等回数	1件	25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. 佐藤 洋 Non-genomic Effects of Aldosterone on Intracellular Ion Regulation and Cell Function in Rat Ventricular Myocytes. ISH symposium for Aldosterone and Hypertension, Tokyo, Japan, 2006.10.
2. 佐藤 洋 Resumption of intracellular Ca<sup>2+</sup> cycling as a novel therapeutic strategy for heart failure The 6<sup>th</sup> Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical symposium, Hamamatsu, Japan, 2006.10.
3. 加藤秀樹 Electrolyte metabolism and electrophysiology (Ion homeostasis in the heart) "The effect of PKA on mitochondrial function in cardiac myocytes. The 2<sup>nd</sup> World Congress 2006. International Academy of Cardiovascular Sciences. Sapporo, Japan, 2006.7.

4) 国際学会・会議等での座長

- 林 秀晴 (座長) : Electrolyte metabolism and electrophysiology (Ion homeostasis in the heart) "The effect of PKA on mitochondrial function in cardiac myocytes. The 2<sup>nd</sup> World Congress 2006. International Academy of Cardiovascular Sciences. Sapporo, Japan, 2006.7.

5) 一般発表

ポスター発表

1. Ogawa N, Shimoyama K, Suzuki D, Saito M, Dei Y, Hayashi H : DNA Microarray Analysis of Gene Expression of Peripheral Blood From Patients with Sjogren's Syndrome. American College of Rheumatology 70th Annual Scientific Meeting. Washington,DC, 2006.11.
2. Shimoyama K, Ogawa N, Kawanami T, Dei Y, Suzuki D, Saito M, Hayashi H : Analysis of Inducible Nitric Oxide Synthase and Nitric Oxide in the Salivary Gland of Sjogren's Syndrome. American College of Rheumatology 70th Annual Scientific Meeting. Washington,DC, 2006.11.
3. Sugimoto Y, Nakamura S, Kobayashi M, Ono T, Sahara N, Shigeno K, Shinjo K, Ohnishi K: Bcr-Abl Inhibitors Induce Expression of HoxA10, Playing a Role as an Inhibitor of the Proliferation through PI3K/PKB Pathway in Chronic Myelogenous Leukemia Cells. The 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology , 2006.
4. Matsui S, Satoh H, Nagasaka S, Niu CF, Urushida T, Katoh H, Watanabe Y, Hayashi H. Non-genomic effects of aldosterone on intracellular ion regulation and cell function in rat ventricular myocytes. 50<sup>th</sup> Annual Meeting of Biophysical Society, Salt Lake City, USA, 2006.2.
5. Niu CF, Watanabe Y, Iwamoto T, Satoh H, Urushida T, Hayashi H, Kimura J. Inhibitory effect of SN-6, a novel benzyloxyphenyl derivative, on cardiac Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange current. 50<sup>th</sup> Annual Meeting of Biophysical Society, Salt Lake City, USA, 2006.2.
6. Niu CF, Watanabe Y, Iwamoto T, Yamashita K, Satoh H, Urushida T, Hayashi H, Kimura J. Effect of SN-6, a novel benzyloxyphenyl derivative NCX inhibitor in cardiac ventricular myocytes. The 15<sup>th</sup> World Congress of Pharmacology. Beijing, China, 2006.7.
7. Watanabe Y, Niu CF, Iwamoto T, Yamashita K, Satoh H, Urushida T, Hayashi H, Kimura J. Characterization of SN-6, a novel benzyloxyphenyl derivative NCX inhibitor in guinea pig single cardiac ventricular cells. 5<sup>th</sup> International Conference on Na/Ca exchange. Brussels, Belgium, 2006.8.
8. Watanabe Y, Niu CF, Iwamoto T, Yamashita K, Satoh H, Urushida T, Hayashi H, Kimura J. Effects of SN-6, a Novel NCX Inhibitor on Membrane Currents in Guinea Pig Cardiac Ventricular Myocytes. The 23<sup>th</sup> Meeting of the Japanese Section of the International Society for Heart Research, Chiba, Japan, 2006.12.
9. Kobayashi M, Nakamura S, Ono T, Sugimoto Y, Sahara N, Shinjo K, Ohnishi K: Analysis of Aurora Kinase Expressions and Cell Cycle Regulation by Aurora-C in Leukemia Cells. The 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology. 2006.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

林秀晴（会長） 第199回日本内科学会東海地方会 2006/6

林秀晴（会長） 第38回日本内科学会東海支部生涯教育講演会 2006/6

4) 座長をした学会名

小川法良 第50回日本リウマチ学会 2006年4月, 長崎  
小川法良 第27回日本炎症再生医学会 2006年7月, 東京  
小川法良 第18回中部リウマチ学会 2006年9月, 三重  
小川法良 第15回日本シェーグレン症候群研究会 2006年9月, 横浜  
佐藤 洋 第70回日本循環器学会総会 2006年3月 名古屋  
佐藤 洋 第127回日本循環器学会東海地方会 2006年11月 名古屋  
佐藤 洋 第54回日本心臓病学会 2006年9月 鹿児島  
佐藤 洋 第128回日本循環器学会東海第113回北陸合同地方会 2006年11月 名古屋  
大西一功 日本血液学会・臨床血液学会合同総会

(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  
林 秀晴 日本高血圧学会評議員  
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, プログラム委員  
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  
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  
小川法良 日本リウマチ学会評議員  
小川法良 中部リウマチ学会評議員  
小川法良 日本臨床免疫学会評議員  
小川法良 日本リウマチ学会専門医資格認定試験問題作成委員  
小川法良 日本リウマチ学会エタネルセプト市販後調査小委員会委員



## 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	2件

### (2) 外国の学術雑誌の編集

林 秀晴 Associate Editor of Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, Canada.  
(インパクトファクター：1.357)

林 秀晴 Editorial Board of Experimental and Clinical Cardiology, The Journal of International Academy of Cardiovascular Sciences, Canada.

### (3) 国内外の英文雑誌のレフリー

林 秀晴 Internal Medicine, Japan 1回

Circulation Journal, Japan 1回

佐藤 洋 Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, Canada 1回

Atherosclerosis, Japan 1回

Circulation Journal, Japan 1回

大西一功 IJH 3回

臨床血液 3回

小川法良 Modern Rheumatology 2回

## 9 共同研究の実施状況

	平成18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	0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

## 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>ホメオスタシス機構の画像解析

心不全における心臓の収縮・拡張機能障害の原因として、心筋細胞のCa<sup>2+</sup>代謝の異常が提唱されている。不全心筋では、(1) SR Ca<sup>2+</sup> ATPase (SERCA) によるCa<sup>2+</sup>取込みの低下、(2) SR Ca<sup>2+</sup>放出channelからのFK506-binding protein (FKBP) の解離によるCa<sup>2+</sup>漏出の増加、及び(3) Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交換を介するCa<sup>2+</sup>排出の代償的増加が示されている。最近、SERCAの活性化薬であるMCC-135が心筋の収縮・拡張能を改善すること (Sato, 2001) が報告された。また、Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交換の不完全抑制が心不全細胞のCa<sup>2+</sup>代謝を改善すること (Hobai, 2004) も報告され、最近の

KB-R7943, SEA0400, SN-6など,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換に特異的な阻害薬の開発とあわせて, 心不全治療への応用が期待される。

正常ラット心筋細胞において, SERCA活性化薬であるMCC-135の細胞内 $\text{Ca}^{2+}$  transientと収縮に及ぼす効果を検討したが, 残念ながら期待した陽性変力作用は認められなかった。一方, SN-6はモルモット心筋細胞において特異的に $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換の $\text{Ca}^{2+}$ 流入モードを阻害して,  $\text{Ca}^{2+}$ 過負荷の予防に有用であることが示された。また, 他の $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換阻害薬であるSEA0400は, ラット虚血/再灌流心において, 収縮力, エネルギー代謝の回復を促進させる効果が認められた。MCC-135にかわる治療として, 最近, 蛋白脱リン酸化酵素の阻害薬であるInhibitor-I, Inhibitor-IIがSERCAにおけるphospholambanのリン酸化を介してSR  $\text{Ca}^{2+}$ 取り込みを選択的に活性化することが報告されている。サポニンにて処理したスキンド心筋細胞を使用し, Inhibitor-Iがprotein kinase A投与時のSERCAによるSR  $\text{Ca}^{2+}$ 取り込みを増大させるが,  $\text{Ca}^{2+}$  sparkにより評価されるSRからの $\text{Ca}^{2+}$ 放出を促進せず, 結果としてSR  $\text{Ca}^{2+}$ 含量を増加させることを示した。

今回の研究により, 心不全細胞における $\text{Ca}^{2+}$ 代謝異常に対して,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換阻害薬および蛋白脱リン酸化酵素阻害薬が有効である可能性が示された。今後は, より生理的な条件でこれらの阻害薬を試み, 臨床応用への可能性を検討する予定である。

## 2. 心室筋細胞におけるミトコンドリア機能の画像的解析

ミトコンドリア内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度 ( $[\text{Ca}^{2+}]_m$ ) は, ミトコンドリア機能の調節だけでなく, 細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 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。 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 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 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ の役割の一つとして注目されている。これまでの $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 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 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ の測定を行ったものであるが, より生理的な条件で $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 動態を観察するためには, 細胞レベルでの $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 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 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 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,  $[\text{Ca}^{2+}]_m$ とmPTPとの関係について報告した。この研究により,  $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 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 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 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 $\text{Ca}^{2+}$ 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 $\text{Ca}^{2+}$ 調節機構に関する研究において成果を挙げている。

## 3. 心室筋細胞におけるナトリウム濃度, $\text{Na}/\text{Ca}$ 電流の解析と, 病態生理学的役割の研究

i)  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構 (NCX) は、細胞膜の両方向性のイオン輸送蛋白であり、細胞膜内外の  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度勾配および膜電位により輸送様式が変化する。心筋細胞の興奮収縮連関において NCXは、生理的には主に  $\text{Ca}^{2+}$ 排出に働くが、虚血/再灌流などの病態においては、NCXを介する  $\text{Ca}^{2+}$ 流入の増加が  $\text{Ca}^{2+}$ 過負荷をきたす原因となる。近年、ベンジルオキシフェニール構造を有する NCX の選択的阻害薬が数種類開発されたが、我々は NCX に最も選択性が強いとされる SEA0400 を用いて、虚血/再灌流心モデルにおける機能的および代謝的保護効果を検討した。その結果、(1) SEA0400 が、心筋の活動電位に影響することなく、NCX 電流を両方向性に抑制する、(2) SEA0400 は、基礎心機能には影響しないが、虚血/再灌流後の心機能およびエネルギー代謝の回復を改善し、これらの回復には相関がある、(3) SEA0400 は、再灌流時のみの投与でも心機能とエネルギー代謝の改善に有効である、(4) SEA0400 の前投与は、再灌流不整脈を増加させる可能性がある。以上より、SEA0400 を含む NCX の選択的阻害薬は、虚血/再灌流後の心機能とエネルギー代謝の改善に有効である。しかし、頻拍性再灌流不整脈を増加させる可能性を考慮する必要がある。

ii) アルドステロンの作用には、レセプターと結合して核内に移動し、DNA と結合して情報伝達計の蛋白合成を行うゲノム作用と、蛋白合成を介さない迅速な反応を引き起こす非ゲノム作用がある。我々は、蛍光色素と共焦点レーザー顕微鏡を用いた研究で、ラット心室筋細胞において、(1) アルドステロンが5分以内の短時間で  $[\text{Na}^+]_i$  を増加させる (非ゲノム作用)、(2) その経路として  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  共輸送機構と  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換機構が関与する、(3) アルドステロンによる  $[\text{Na}^+]_i$  の上昇が、 $\text{Ca}^{2+}$  transient の上昇或いは収縮力増強をきたさず、むしろ細胞容積を増大させ細胞腫大と関係する、という結果を得ている。

#### 4. 心筋症の鑑別、重症度評価における心臓核磁器共鳴 (MRI) の有用性

肥大型心筋症 (HCM) は種々な形態、機能、臨床像をきたす疾患群である。HCM の中で、左室の拡張と収縮障害をきたす拡張相 HCM は、組織障害が強く、心不全や致死的不整脈を合併して予後不良である。また、拡張相 HCM の臨床像および形態は拡張型心筋症 (DCM) と類似しているため、鑑別が困難であることが多い。遅延造影磁気共鳴画像 (DE: delayed enhancement -MRI) により心筋病変を詳細かつ非侵襲的に描出することが可能となり、種々の心疾患に応用されている。我々は、(1) HCM では DCM に比較して DE を生じた症例が多く、DE が生じた部位としては左室前壁中隔領域が多い、(2) HCM においては、左室機能低下例で DE 量が大きく、DE 量と左室の拡大、収縮能低下に有意な相関がある、(3) DE が HCM における将来の左室機能低下の予測に有用であることを示した。DE-MRI は、HCM の心機能評価、拡張相 HCM への進行度評価、および拡張相 HCM と DCM の鑑別に有用である。今後、HCM および DCM の心事故リスクの階層化への応用が期待される。

#### 5. 細胞周期からみた白血病細胞の分化・増殖に関する蛋白質相互作用の解明

Forkhead box (Fox) ファミリーは約50個の転写因子群で、winged-helix DNA 結合ドメインを共有している蛋白質である。その中の FoxM1 転写因子は G1 期に発現が誘導され、S 期と M 期に持続的発現が認められ、G1 期から S 期への移行や分裂促進する細胞周期制御の重要な転写因子であ

る。転写因子FoxM1について、これまで固形腫瘍における癌細胞での機能解析が行われ、いくつかの癌細胞で発癌や腫瘍進展に関与していることが解明されてきているが、造血器腫瘍におけるFoxM1の発現や機能についての検討は行われていない。今回、我々はFoxM1が造血器腫瘍、主に白血病において白血病細胞の細胞周期をどのように制御しているのか、また、白血病細胞の増殖にどのように影響を及ぼしているのかを検討した。用いた細胞は白血病細胞株 K562, HL60, U937と健常人から得られた末梢血単核球Normal Mononuclear cells (NMCs) である。FoxM1の発現はRT-PCRとRQ-PCRにて評価、FoxM1の機能解析のためsiRNA FoxM1を作成し、白血病細胞へ導入することにより細胞増殖解析 (MTT assays), 細部内各種蛋白質解析 (MTT assays), 細胞周期解析を行なった。今回用いた白血病細胞株K562, HL60, U937細胞では、正常単核球と比較してFoxM1遺伝子の発現の亢進が認められた。FoxM1遺伝子に対するsiRNAを作製し、K562, HL60, U937細胞にそれぞれ遺伝子導入したところ、FoxM1遺伝子ノックダウンすることが可能であった。FoxM1転写因子はこれまで報告された固形腫瘍のみならず、白血病においても発現の亢進が認められ、FoxM1遺伝子のノックダウンにより、細胞周期におけるG2/M期での停止が観察された。このことは、白血病細胞においても細胞増殖において、FoxM1が深く関与していることを示唆すると考えられた。

#### 6. 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

Ablキナーゼ阻害剤を用いた慢性骨髄性白血病 (CML) の白血病前駆細胞除去による根治療法開発のための基礎的研究を行なうことを目的とした。方法はCML患者と正常健常人から採取した骨髄細胞からALDH活性を指標にFACSにより、未分化造血細胞を分離、採取し、メチルセルロース培地にて、コロニーアッセイを行なった。さらにそれぞれのコロニーからRT-PCRにてBcr-Abl遺伝子の発現量を評価した。また、Ablキナーゼ阻害剤とLY294002 (PI3K阻害剤), PP2 (Src kinase阻害剤), SB203580 (p38 MAP kinase阻害剤) の各種組み合わせにてコロニーアッセイを行なった。未治療CML患者と健常人から得られた未分化造血細胞はそれぞれ $2.34 \pm 0.12\%$ と $2.02 \pm 0.22\%$ であった。コロニーアッセイではCFU-GEMMコロニーは $37 \pm 3$ 個と $21 \pm 4$ 個, CFU-GMコロニーは $282 \pm 11$ 個と $226 \pm 21$ 個, BFU-Eコロニーは $152 \pm 8$ 個と $142 \pm 15$ 個であり、両者に有意差はなかった。CML未分化造血細胞からのCFU-GEMM, CFU-GM, BFU-EコロニーでのBcr-Abl遺伝子発現はそれぞれ $78 \pm 1.3\%$ ,  $56.1 \pm 4.8\%$ ,  $42 \pm 6.2\%$ が陽性コロニーであった。Ablキナーゼ阻害剤 (STI571, AMN107, BMS354825) とLY294002, PP2, SB203580の各種組み合わせによるCFU-GEMM, CFU-GM, BFU-Eのコロニー数はBMS354825とLY294002の組み合わせで最もコロニー数が抑制され、それぞれ、0個,  $76 \pm 16$ 個,  $35 \pm 10$ 個であった。CML未分化造血細胞において、Ablキナーゼ阻害剤とPI3K阻害剤の組み合わせにより最も効率よくコロニー形成を抑制することがあきらかとなった。

#### 7. シェーグレン症候群抹消血および唾液腺上皮細胞における遺伝子発現のDNAチップ研究

シェーグレン症候群 (SS) は悪性リンパ腫の発症頻度が健常人と比較して有意に高い。特に粘膜関連組織由来のリンパ腫 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: MALTリンパ腫) の合併が多い事が報告されている。今回、2例のMALTリンパ腫合併SS症例の末梢血の遺伝

子発現をDNA microarray法を用いて解析し、リンパ腫非合併SS症例と比較検討する事により、リンパ腫合併群に特徴的な遺伝子発現パターンの有無を解析した。リンパ腫非合併一次性SS14例（全例女性，59.3±13.8歳），MALTリンパ腫合併一次性SS2例（全例女性，69および80歳）の末梢血の遺伝子発現をJapan Genome Solution（JGS）社のDNA microarray（778遺伝子）を用いて解析した。またリンパ腫合併例2例中1例においては，化学療法前後での遺伝子発現について解析した。末梢血の正常対照はJGS社のレファレンスRNA（男性5名，女性5名，平均年齢39.3歳）を用いた。1）MALTリンパ腫合併SS2例の末梢血ではリンパ腫非合併SSと同様にインターフェロン（IFN）により誘導される遺伝子群が高発現していた。2）MALTリンパ腫合併SS2例の末梢血ではリンパ腫非合併SSと比較すると多数のribosomal protein遺伝子の発現が亢進していた。3）化学療法の前後で遺伝子発現解析を施行したMALTリンパ腫合併SS1例において，ribosomal protein S29およびS27の発現レベルがそれぞれ53%および54%に低下していた。MALTリンパ腫合併SSでは末梢血においてリンパ腫非合併SSと同様のインターフェロン誘導遺伝子の発現亢進を認める一方，ribosomal protein遺伝子の発現亢進を主体とする特有の遺伝子発現パターンの存在が示唆された。

#### 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. FoxM1遺伝子が細胞周期の司令塔としての役割を担っていることが予想され，白血病細胞を含めた癌細胞の増殖抑制のための標的分子になる可能性も考えられる。今後，臨床検体におけるFoxM1遺伝子の発現を検討すると共に，その発現量と白血病の治療効果予測や予後との関連性なども検討する予定である。また，癌細胞におけるFoxM1c，FoxM1aなどの機能についても検討していく必要があると考えられる
3. Ablキナーゼ阻害剤はK562細胞においてSkp2とPirh2発現抑制と，p27蛋白質の核内及び細胞質内での蓄積をもたらす増殖抑制を誘導した。このことは細胞周期が促進しているCML細胞においてはBMS-354825とAMN107は単独でも治療薬として非常に有効である事が示された。さらにCML未分化造血細胞において，Ablキナーゼ阻害剤とPI3K阻害剤の組み合わせにより最も効率よくコロニー形成を抑制することが明らかとなり，白血病幹細胞／前駆細胞除去の治療法の開発に役立つと考えられた。
4. シェーグレン症候群は悪性リンパ腫の発症が健常者に比べて有意に高率である。リンパ腫発症と関連して発現する遺伝子を特定することができれば，発症メカニズムの解明および早期

発見，早期治療につながる。今回の研究では患者末梢血中のribosomal protein遺伝子群がリンパ腫合併群で高発現していることが明らかとなった。シェーグレン症候群において，DNA microarray法を用いたこれら遺伝子の発現の意義に関する報告はこれが世界で初めてである。シェーグレン症候群においてこれらの遺伝子発現レベルを解析することにより，リンパ腫合併高危険群の同定やリンパ腫の早期発見などが可能となるかもしれない。これは自己免疫疾患と悪性リンパ腫との関連を解明する研究につながる貴重なものである。

## 15 新聞，雑誌等による報道

1. 「浜松医科大学公開講座2006 生きるということは～いのち健やかにNo.2 血液のがん」静岡新聞 2006年5月28日
2. 林秀晴 心臓病について．浜松医科大学公開講座2006 「生きているということは～いのち健やかに」．平成18年8月．