

臨床薬理学

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）	0人（0人）
助手（うち病院籍）	2人（0人）
医員	0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）	2人（1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）	2人
その他（技術補佐員等）	2人
合 計	10人

2 教員の異動状況

渡邊 裕司（教授）（H17. 4. 1～現職）

乾 直輝（助手）（H17. 6. 1～現職）

竹内 和彦（助手）（H18. 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）	5編（1編）
そのインパクトファクターの合計	17.83
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	2編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	5編（4編）
そのインパクトファクターの合計	5.28
(4) 著書数（うち邦文のもの）	6編（5編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	2編（2編）
そのインパクトファクターの合計	0

(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. 渡邊裕司：特集／薬物間相互作用 循環器領域，臨床薬理，38(1)，29-33，2007.

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. Suda T, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura K, Inui N, Naito T, Hashimoto D, Sato J, Toyoshima M, Hashizume H, Chida K: Interstitial lung diseases associated with amyopathic dermatomyositis, *European Respiratory Journal*, 28(5), 1005-1012, 2006.
2. Shirai T, Inui N, Suda T, Chida K: Correlation between peripheral blood T-cell profiles and airway inflammation in atopic asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 118(3), 622-626, 2006.
3. Suda T, Hashizume H, Aoshima Y, Yokomura K, Sato J, Inui N, Nakamura Y, Fujisawa T, Enomoto N, Chida K: Management of interleukin-2-induced severe bronchoconstriction, *European Respiratory Journal*, 29, 612-613, 2007.

インパクトファクターの小計 [15.56]

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. Uchida S, Yamada H, Li X D, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T, Watanabe H, Umegaki K, Ohashi K, Yamada S: Effects of Ginkgo Biloba Extract on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tolbutamide and Midazolam in Healthy Volunteers, *J. Clin. Pharmacol*, 46, 1290-1298, 2006.

インパクトファクターの小計 [2.27]

(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. 渡邊裕司：血管内皮保護を考慮した今後の医薬品開発，財団法人 食品農医薬品安全性評価センター研究所報，16，1-26，2006.

C. 筆頭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. 室原豊明，井阪直樹，渡邊裕司，大野三良：大規模臨床試験MEGA Studyの結果から日常診療での活用を考える，*Medical Tribune*，特別企画，2-5，2007.2.1.

(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. 渡邊裕司：PDE-5阻害薬と心保護作用，*循環器科*，56 (6)，585-590，2006.
2. 渡邊裕司：スタチン治療における海外と国内のエビデンスの比較，*循環器専門医*，14 (2)，283-289，2006.
3. 渡邊裕司：HMG-Coa還元酵素阻害薬のpleiotropic effects，*循環器科*，60 (2)，157-164，2006.
4. 渡邊裕司：ヘルシンキ宣言と各種臨床試験倫理指針について，*臨床試験のABC*，135，54-58，2006.

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. Yamada H, Watanabe H: Tea polyphenols in preventing cardiovascular diseases, Cardiovasc Res, 73, 439-440, 2007.

インパクトファクターの小計 [5.28]

(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. 渡邊裕司: Medicae Reseach at the Crossroads: NIH Strategies for the Futur, AHA High-lights 2006, 協和企画, 138-143, 2006.
2. 渡邊裕司: くすりと上手につき合うために、生きているということはいのち健やかに、静岡新聞社, 7, 100-107, 2007.
3. 乾 直輝, 千田金吾: シェーグレン症候群との合併, サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患, 246-247, 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. 内田信也, 山田静雄, 渡邊裕司, 大橋京一: 薬物の体内動態とチトクロームP450 (CYP) 活性変動の解析 - ウルソデオキシコール酸がCYP3A活性に及ぼす影響 -, 臨床薬理の進歩2006 原著, 財団法人臨床薬理研究振興財団, 121-127, 2006.
2. Tran QK, Watanabe H: Calcium Signalling in the Endothelium, Handbook of Experimental Pharmacology, The Vascular Endothelium I, Springer, 176 (I), 145-187, 2006.
3. 内田信也, 渡邊裕司: くすりをつかう エビデンスをつかう, 医師に対する処方支援サービス, 中山書店, 23-31, 2007.

(5) 症例報告

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. 柄山正人, 乾 直輝, 安井秀樹, 山崎佐和, 村松江里子, 右藤智啓, 森田 悟, 朝田和博, 土屋智義, 中野 豊, 須田隆文, 千田金吾: 肺の末梢側に限局する陰影を呈したオウム病の一例, 日本呼吸器学会雑誌 44(9), 670-673, 2006.
2. 成瀬代士久, 乾 直輝, 安井秀樹, 柄山正人, 山崎佐和, 村松江里子, 右藤智啓, 森田 悟, 土屋智義, 中野 豊, 榎本紀之, 妹川史朗, 須田隆文, 千田金吾: 急速に呼吸不全が進行した原発性シェーグレン症候群に伴った間質性肺炎の1例, 日本呼吸器学会雑誌, 44(10), 721-726, 2006.

インパクトファクターの小計 [0.00]

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	1件 (710万円)
(2) 厚生科学研究費	3件 (951万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	2件 (290万円)
(5) 受託研究または共同研究	5件 (536万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	9件 (756万円)

(1) 文部科学省科学研究費

渡邊裕司 (代表者) 基盤研究B 血管内皮細胞カルシウム流入経路関連遺伝子の網羅的解析と創薬ターゲット遺伝子の探索 710万円 (新規)

(2) 厚生科学研究費

渡邊裕司 (分担者) 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討 30万円 (継続) 代表者 名古屋大学大学院医学系研究科老年科学 井口昭久

渡邊裕司 (代表者) 臨床研究基盤整備推進研究事業 (若手医師・協力者活用に要する研究) 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討 876万円 (継続)

渡邊裕司 (分担者) 医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業 GCPの運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究 45万円 (継続) 代表者 東京慈恵会医科大学 景山茂

(4) 財団助成金

渡邊裕司 (分担者) 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 政策・創薬総合研究事業 臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究 280万円 (継続) 代表者 大阪大学大学院薬学研究科 東純一

平尾晃子 (代表者) 日本循環器学会東海支部医学科応用研究財団 Regenerated endothelial cells produce vasoconstrictive prostanoid(s) rather than vasodilative prostanoid(s) through COX-1 and COX-2 dependent pathways 10万円 (新規)

(5) 受託研究または共同研究

渡邊裕司 (分担者) CS-747S第I相試験-反復経口投与における安全性, 薬力学及び薬物動態の検討 200万円 (継続) 浜松医科大学薬理学講座 梅村和夫

渡邊裕司 (分担者) CS-747S第I相試験-反復経口投与における安全性, 薬力学及び薬物動態の検討 50万円 (新規) 浜松医科大学薬理学講座 梅村和夫

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	1件
(2) シンポジウム発表数	2件	3件
(3) 学会座長回数	2件	10件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	6件
(6) 一般演題発表数	2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. 渡邊裕司：Biomarkers in Cardiovascular Diseases, 第2回臨床薬理学日韓合同シンポジウム, 済州島(韓国), 2006年11月11日.
2. 上村尚人, 内田英二, 熊谷雄治, 小林真一, 野元正弘, 渡邊裕司, 遠藤重厚, 齊藤宏暢, 佐藤敦子, Min Soo Park, Pei Hu, 中村秀文, 岡本純明：－国際共同治験推進に向けて現場は何をすべきか－総合討論 問題点をどう克服すべきか, 国際共同治験推進会議 in Beppu, 別府(日本), 2007年1月13日.

4) 国際学会・会議等での座長

1. 渡邊裕司：第29回心筋代謝研究会 国際心臓生物医学会, 札幌, 2006年7月14日.
2. 小林真一, 渡邊裕司：国際共同治験推進会議 in Beppu, 別府, 2007年1月13日.

5) 一般発表

口頭発表

1. Takeuchi K, Nakamura R, Kageyama M, Watanabe H : Assessment of Posture Related Dynamic Changes in Cerebral Blood Flow Using Near-Infrared Time-Resolved Spectroscopy: A New Tool To Evaluate Effects of Antihypertensives on Cerebral Circulation, The 79th Scientific Sessions of American Heart Association, Nov 13, 2006, Chicago(USA).
2. Hirao A, Kondo K, Takeuchi K, Umemura K, Watanabe H : Regenerated endothelial cells produce vasoconstrictive prostanoid(s) rather than vasodilative prostanoid(s) through COX-1 and COX-2 dependent pathways, The 79th Scientific Sessions of American Heart Association, Nov 14, 2006, Chicago(USA).

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 第13回浜名湖セミナー

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 渡邊裕司：大学からみた治験の現状と問題点, 第4回産学連携学会, 2006年6月15日.

3) シンポジウム発表

1. 乾 直輝：難治性サルコイドーシスの定義をめぐって，第26回日本サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会総会，東京，2006年10月7日。
2. 渡邊裕司：「循環器疾患と臨床薬理－臨床試験の経験から見た今後の課題－」循環器疾患治療薬のエビデンス：臨床試験の現状と将来，第27回日本臨床薬理学会年会，東京，2006年11月29日。
3. 渡邊裕司，大橋京一，景山 茂，立石智則，津谷喜一郎，野元正弘，橋本久邦，林登志雄：「高齢者に対する薬物治療の最前線」高齢者薬物治療の現状と将来，第27回日本臨床薬理学会年会，東京，2006年11月30日。

4) 座長をした学会名

1. 渡邊裕司：創薬育薬医学講座開講記念講演会，大分，2006年5月19日。
2. 渡邊裕司：第8回臨床薬理試験研究会，東京，2006年6月10日。
3. 渡邊裕司：第10回日本適応医学会学術集会，東京，2006年6月23日。
4. 渡邊裕司：第4回東海Vascular Medicine研究会，名古屋，2006年9月30日。
5. Kyoung-ho. S Watanabe H：第6回慶北シンポジウム，浜松，2006年10月27日。
6. 渡邊裕司，景山茂：第27回日本臨床薬理学会年会，東京，2006年11月30日。
7. 渡邊裕司：医薬品開発支援機構 APDDキックオフシンポジウム－マイクロドーズ(MD)試験，探索的臨床試験による医薬品開発の促進をめざして－，東京，2007年2月16日。
8. 渡邊裕司：臨床薬理学講演会，浜松，2007年3月1日。
9. 渡邊裕司：The71st Annual Scientific Meeting the Japanese Circulation Society，神戸，2007年3月17日。
10. 渡邊裕司：第1回抗加齢医学研究会，浜松，2007年3月31日。

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

渡邊裕司 日本臨床薬理学会 評議員・監事
渡邊裕司 日本循環器学会 東海地方会評議員
渡邊裕司 日本薬理学会 評議員
渡邊裕司 日本老年医学会 評議員
渡邊裕司 日本適応医学会 評議員
渡邊裕司 心筋代謝研究会 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）	1件	1件

(2) 外国の学術雑誌の編集

渡邊裕司 Cardiovascular Research (Europe心臓病学会) Editorial Board PubMed/Medline
登録有 インパクトファクター 5.28

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

渡邊裕司 10回, Cardiovascular Research (Europe)

3回, Circulation Journal (日本)

2回, 心臓 (日本)

各 1回, Clin Pharmacol Ther(USA), FASEB J(USA), Life Science(USA), Br J

Clin Pharmacol(UK), Diabetologia(UK), 臨床薬理(日本)

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	3件
(3) 学内共同研究	2件

(2) 国内共同研究

1. 景山茂 (東京慈恵会医科大学薬物治療学) GCPの運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究
2. 井口昭久 (名古屋大学大学院医学系研究科老年科学) 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討
3. 東純一 (大阪大学大学院薬学研究科) 臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究

(3) 学内共同研究

1. 特発性間質性肺炎における抗血管内皮細胞抗体の検討 (第2内科)
2. 甲状腺ホルモンにより調節される薬物代謝酵素活性の変化 (第2内科)

10 産学共同研究

	平成18年度
産学共同研究	5件

1. 三共 CS-747S第I相試験-反復経口投与における安全性, 薬力学及び薬物動態の検討
2. 三共 CS-747S第I相試験-反復経口投与における安全性, 薬力学及び薬物動態の検討

11 受賞

(3) 国内での受賞

石代真貴子 日本臨床薬理学会優秀演題賞 2006年11月29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. GCPの運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究

CROおよびSMOの現状に関する調査

平成9年の新GCP施行により, 開発業務受託機関 (Contract Research Organization: CRO)

(GCP第12条および第15条の8) および治験施設支援機関 (Site Management Organization: SMO) (GCP第39条の2) が認可された。新GCP施行以来、日本の治験は着実にその倫理性・科学性を高め、信頼性において十分世界にエビデンスを発することが出来るレベルに達してきたと思われるが、CROやSMOが果たしてきた役割も大きい。今後も治験を円滑に推進するためのパートナーとして、CROとSMOの健全な発展が望まれるが、CROとSMOの設置数や活動内容などの把握はいまだ不十分である。本研究班では日本CRO協会および日本SMO協会の協力を得て、CROおよびSMOの現状を把握することを目的として、調査解析を行った。

(渡邊裕司, 植松尚, 一木龍彦, 天本敏昭)

2. HMG-CoA還元酵素阻害薬 (スタチン) に関する臨床薬理学的検討：スタチン治療応答性の個体間変動要因の解析とスタチンが薬物代謝酵素CYP3A4活性に及ぼす影響に関する研究

HMG-CoA還元酵素阻害薬 (スタチン) の脂質低下作用には個体間差が大きい事が知られている。薬物応答性を規定する要因として、薬物代謝酵素、薬物トランスポーターおよび薬物受容体の遺伝子多型といった内的要因とともに併用薬や服薬コンプライアンス等の外的要因が関与している。しかし、スタチン治療に対する個体間の応答性相違に関連した因子の解析検討は十分でなく、治療抵抗性患者を対象とした研究報告はほとんどない。本研究では臨床薬理学的にスタチンの作用を検討するため、スタチン治療応答性の個体間変動要因の解析 (研究1) とスタチンが薬物代謝酵素CYP3A4活性に及ぼす影響の検討 (研究2) を行った。

その結果、スタチンの治療抵抗性要因として、ステロイド併用が示唆された。また、ステロイド併用という治療抵抗性要因はスタチンの種類により関与が異なることも明らかとなった。一方、スタチンのCYP3A活性変化への影響は小さく、臨床の場でCYP3A基質薬物とスタチンを併用してもスタチンが原因薬物となり薬物間相互作用を生じる危険性は少ないことが示唆された。

今後、スタチン治療抵抗性患者でのスタチン血中濃度測定、スタチン代謝に関与する薬物トランスポーターや薬物受容体などの遺伝子多型の解析を進めていくことにより、治療応答性の個体間変動要因がさらに明らかとなり、スタチン治療の個別化が可能となる事が期待される。

(渡邊裕司, 石代真貴子, 乾直輝, 影山美智代, 竹内和彦)

3. 薬物誘発性肝障害と関連遺伝子多型の検討

高尿酸血症の治療薬として、尿酸産生過剰型にはキサンチンオキシダーゼ阻害により尿酸産生を阻害するアロプリノールが、また排泄低下型には尿細管における尿酸の再吸収を阻害しその排泄を促進するベンズブロマロンやプロベネシドが選択される。ベンズブロマロンは強力な尿酸排泄促進作用を有し、30年以上臨床適用されているにもかかわらず、2002年にはじめて尿酸の再吸収を担うトランスポーターであるurate transporter 1 (URAT1) を強力に阻害するという薬理作用が明らかにされた。さらにベンズブロマロンは代謝されて脱臭素体のベンザロンやプロモベンザロンが生成し、これらの代謝物が近年問題となっている重篤な肝障害発生の原因となると考えられている。平成18年度研究では、前年度研究に引き続き浜松医科大学倫理委員会の承認の下、健康成人を対象とした臨床薬理試験を実施した。被験者にベンズブロマロン100mgの単回経口投与試験を行い、CYP2C9およびURAT1の遺伝子多型がベンズブロマロンの体内動態および尿酸排泄

促進作用に及ぼす影響を検討した。本研究の結果、ベンズプロマロン経口投与後における血漿中薬物濃度は、CYP2C9*3/*3被験者においてCYP2C9*1/*1群に比べ著しく高値を示した。一方、尿酸排泄にベンザロンやプロモベンザロンなどの脱臭素代謝物は、今回の研究では検出されず、それらの物質が劇症肝炎の原因となる可能性は低いと考えられた。CYP2C9およびURAT1の遺伝子多型により、尿酸排泄促進作用は変化しなかった。CYP2C9*3保有者はベンズプロマロンの血漿中濃度の上昇による副作用発現リスクの増加が懸念され、今後、副作用とCYP2C9遺伝子型との関連を明らかにする大規模な検討が必要である。

(渡邊裕司)

4. 血管内皮細胞カルシウム流入経路関連遺伝子の網羅的解析と創薬ターゲット遺伝子の探索

血管トーンや透過性調節など多くの内皮機能の発現・調節に細胞内カルシウムイオン (Ca^{2+}) 濃度の変化が関与し、とくに細胞外からの容量性 Ca^{2+} 流入が重要であることが注目されている。

本研究では、血管内皮細胞における容量性 Ca^{2+} 流入経路に関連する遺伝子群を網羅的に解析し、創薬ターゲットとなる候補遺伝子を探索することを目的とする。

平成18年度研究では、DNAマイクロビーズアレイ技術を用い容量性 Ca^{2+} 流入を保持した培養血管内皮細胞系と、容量性 Ca^{2+} 流入が失活した細胞系とで発現量に変化する遺伝子群を網羅的に取得し、得られたcDNAをPCR増幅、クローニングした後に、それぞれの遺伝子配列を決定した。

(渡邊裕司)

15 新聞、雑誌等による報道

1. 渡邊裕司：MEDICAMENT NEWS Clinical Evidence in Statin Treatment for Primary Prevention of Coronary Heart Disease in Japan and Western Countries 2006年5月25日.
2. 渡邊裕司：Medical Tribune 第70回記念日本循環器学会総会・学術集会 スタチン系薬剤の最新トピックス－基礎と臨床における最新知見－日本と欧米におけるスタチン系薬剤の冠動脈疾患一次予防エビデンス－L'Abbe Plotにより明らかにされたMEGA Studyの独自性 2006年7月13日.
3. 渡邊裕司：岡崎医報 エビデンスに基づく高脂血症治療－MEGA Studyから学ぶもの－ 2006年7月15日.
4. 渡邊裕司：Medical View Point 座談会 臨床医が知っておきたいスタチンの薬物相互作用 2006年10月10日.
5. 渡邊裕司：静岡新聞 浜松医大公開講座が最終回 内臓脂肪症候群を解説・正しい薬の使い方を紹介 2006年11月5日.
6. 渡邊裕司：読売新聞 (夕刊) 先生、このクスリは大丈夫でしょうか？－ヒトとクスリの相性について－ 2006年11月16日.
7. 渡邊裕司：静岡新聞 浜松医大公開講座2006 くすりと上手につき合うために 2006年11月19日.
8. 渡邊裕司：薬事日報 高齢者に対する薬物治療の最前線 2006年11月24日.
9. 渡邊裕司：大分合同新聞 薬との上手な付き合い方は 大分市で講演会 2007年1月15日.

10. 渡邊裕司：静岡新聞後援事業 浜松医科大学臨床薬理学講座「くすりと上手につき合うために」 2007年2月16日.
11. 渡邊裕司：中日新聞本社後援：講演会 浜松医科大シンポジウム「くすりと上手につき合うために」 2007年2月16日.
12. 渡邊裕司：静岡新聞 「薬は簡単な処方を」浜松医大シンポ 服用上の注意点など解説 2007年2月17日.
13. 渡邊裕司：中日新聞 効果的に「薬」使って 浜松医大講座服用法アドバイス 2007年2月17日.
14. 渡邊裕司：Medical Tribune 第27回日本臨床薬理学会 高齢者に対する薬物治療の最前線－特に後期高齢者では治療反応性が異なる 2007年3月1日.