

# 内科学第三

## 1 構 成 員

	平成 24 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
准教授	0 人	
講師（うち病院籍）	2 人	(2 人)
助教（うち病院籍）	6 人	(3 人)
助手（うち病院籍）	0 人	(0 人)
特任教員（特任教授、特任准教授、特任助教を含む）	0 人	
医員	4 人	
研修医	0 人	
特任研究員	0 人	
大学院学生（うち他講座から）	6 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）	9 人	
合計	28 人	

## 2 教員の異動状況

林 秀晴（教授）	（H12.12.1～現職）
佐藤 洋（講師）	（H17. 6.1～現職）
小川 法良（講師）	（H18. 4.1～現職）
加藤 秀樹（助教）	（H13. 6.1～H19.3.31 助手；H19.4.1～現職）
中村 悟己（助教）	（H16. 6.1～H19.3.31 助手；H19.4.1～H24.3.31 辞職）
漆田 毅（助教）	（H16. 7.1～H19.3.31 助手；H19.4.1～現職）
重野 一幸（助教）	（H17. 6.1～H19.3.31 助手；H19.4.1～H24.3.31 辞職）
早乙女雅夫（助教）	（H19.11.1～現職）
鈴木 大介（診療助教）	（H22.10.1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 23 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	15 編	(1 編)
そのインパクトファクターの合計	43.43	
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0 編	
(3) 総説数（うち邦文のもの）	6 編	(5 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)	2 編	(2 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	0.00	
(6) その他 (レター等)	0 編	
そのインパクトファクターの合計	0.00	

(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. Nakamura S, Nagata Y, Tan L, Takemura T, Shibata K, Fujie M, Fujisawa S, Tanaka Y, Toda M, Makita R, Tsunekawa K, Yamada M, Yamaoka M, Yamashita J, Ohnishi K, Yamashita M: Transcriptional Repression of Cdc25B by IER5 Inhibits the Proliferation of Leukemic Progenitor Cells through NF-YB and p300 in Acute Myeloid Leukemia. PLoS One 6:e28011, 2011.
2. Nakamura S, Yokota D, Tan L, Nagata Y, Takemura T, Hirano I, Shigeno K, Shibata K, Fujisawa S, Ohnishi K: Down-regulation of thanatos-associated protein 11 by BCR-ABL promotes CML cell proliferation through c-Myc expression. Int J Cancer 130:1046-59, 2012.
3. Nakamura S, Takemura T, Tan L, Nagata Y, Yokota D, Hirano I, Shigeno K, Shibata K, Fujie M, Fujisawa S, Ohnishi K: Small GTPase RAB45-mediated p38 activation in apoptosis of chronic myeloid leukemia progenitor cells. Carcinogenesis 32:1758-72, 2011.
4. Nakamura S, Yagyu T, Takemura T, Tan L, Nagata Y, Yokota D, Hirano I, Shibata K, Fujie M, Fujisawa S, Ohnishi K: Bcr-Abl-mediated Raf kinase inhibitor protein suppression promotes chronic myeloid leukemia progenitor cells proliferation. Stem Cell Discovery 1:54-66, 2011.
5. 鈴木大介, 木本 理, 澤田 仁, 下山久美子, 河島昌典, 向井知之, 大橋弘幸, 山村昌弘, 小川法良: メトトレキサート (MTX) 治療抵抗例におけるミゾビリン (MZB) 併用療法の有効性と安全性の検討. 日本臨床免疫学会会誌 34(3):149-53, 2011.

インパクトファクターの小計 [19.53]

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. Ogawa M, Nakamura S, Saito Y, Kosugi M, Magata Y: What can be seen by 18F-FDG PET in atherosclerosis imaging? The effect of foam cell formation on 18F-FDG uptake to macrophages in vitro. J Nucl Med 53:55-58, 2012.

インパクトファクターの小計 [7.02]

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. Naruse Y, Sato A, Kasahara K, Makino K, Sano M, Takeuchi Y, Nagasaka S, Wakabayashi Y, Katoh H, Satoh H, Hayash H, Aonuma K.: The clinical impact of late gadolinium enhancement in Takotsubo cardiomyopathy: serial analysis of cardiovascular magnetic resonance images. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2011, 13:67 (1-9), 2011.
2. Ohtani H, Katoh H, Tanaka T, Saotome M, Urushida T, Satoh H, Hayashi H: Effects of nitric oxide on

- mitochondrial permeability transition pore and thiol-mediated responses in cardiac myocytes. Nitric Oxide. 26:95-101, 2012 (Epub 2011 Dec 30).
3. Saitoh T, Satoh H, Nobuhara M, Machii M, Tanaka T, Ohtani H, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Hayashi H: Intravenous glutathione prevents renal oxidative stress after coronary angiography more effectively than oral N-acetylcysteine. Heart and Vessels 2011; 26: 465-472.
  4. Usui N, Takeshita A, Nakaseko C, Dobashi N, Fujita H, Kiyoi H, Kobayashi Y, Sakura T, Yahagi Y, Shigeno K, Ohwada C, Miyazaki Y, Ohtake S, Miyawaki S, Naoe T, Ohnishi K, Japan Adult Leukemia Study Group. Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia (AML): Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study. Cancer Sci 102:1358-65, 2011.
  5. Yoshida M, Akiyama N, Fujita H, Miura K, Miyatake J, Handa H, Kito K, Takahashi M, Shigeno K, Kanda Y, Hatsumi N, Ohtake S, Sakamaki H, Ohnishi K, Miyawaki S, Ohno R, Naoe T: Analysis of bacteremia/fungemia and pneumonia accompanying acute myelogenous leukemia from 1987 to 2001 in the Japan Adult Leukemia Study Group. Int J Hematol 93:66-73, 2011.
  6. Kiyofuji K, Tsunekawa K, Yamashita M, Yamashita J, Fujie M, Asai K, Suyama T, Ito S, Reddy V K, Yamada M, Ogawa K, Ozaki N, Sugiyama M, Yamaoka M, Makita R, Nakamura S, Aoki T, Yu G, Aoshima K, Kamikage N, Takehara Y, Sakahara H, Takayanagi H, Laurent S, Burtea C, Elst L V, Muller R N.: Preparation and evaluation of novel sugar dendritic Gd-DTPA complexes for MRI contrast agents and phospho sugars for anti-tumour agents. Advanced Materials Research 222: 217-220, 2011.
  7. Tsunekawa K, Yamashita M, Fujie M, Niimi T, Suyama T, Asai K, Ito S, Yamashita J, Yamada M, Ozaki N, Nakamura S: Preparation of phospho sugar analogs and their evaluation as novel anticancer agents. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements 186: 936-944,2011.
  8. Yamaoka M, Yamashita M, Yamada M, Fujie M, Kiyofuji K, Ozaki N, Asai K, Niimi T, Suyama T, Yamashita J, Sawada A, Makita R, Sugiyama M, Toda M, Nakamura S, Ohnishi K: Synthesis and evaluation of novel phosphosugar anticancer agents. Pure and Applied Chemistry 84: 37-48, 2012.
  9. Mino Y, Naito T, Shimoyama K, Ogawa N, Kawakami J: Pharmacokinetic variability of mycophenolic acid and its glucuronide in systemic lupus erythematosus patients in remission maintenance phase. Biol.Pharm.Bull 34(5):755-759,2011.

インパクトファクターの小計

[16.88]

### (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. 林秀晴:「巻頭言」若い内科医に何を伝えるべきか. 呼吸と循環 59: 5, 2011.
  2. 加藤秀樹, 林秀晴: 心不全に対する新しい治療に関連するミトコンドリアと核のクロストークの分子機構. Medicament News 第 2044 号: 12-13, 2011.
  3. 加藤秀樹, 大谷速人, 林秀晴: Mitochondrial permeability transition pore and nitric oxide in cardiac myocytes. 適応医学 Vol.15 (No.2): 26-31, 2011.
  4. 重野一幸, 大西一功: “骨髄性白血病” 病気と薬パーフェクトガイド 2011 薬局 3 月増刊号:

1734-1744, 2011

5. 小川法良：関節リウマチにおける分子標的治療の現状と問題点. 適応医学 15(2):20-25,2011.
6. 木本 理、小川法良：一次性シェーグレン症候群に対するリツキシマブの有効性と安全性. リウマチ科 45(1):88-95,2011.

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. 林秀晴、千田金吾（編）：必携 内科検査・手技マニュアル P1-393, 2011. 南江堂  
 【共著者】 早乙女雅夫：静脈採血・静脈注射、中心静脈ルート・エコー下頸静脈穿刺、末梢血管検査、心臓カテーテル検査 佐藤 洋：心嚢穿刺、心臓CT、胸痛 加藤秀樹：心臓核医学、心電図、中心静脈 漆田 毅：循環器救急、心臓カテーテル検査 重野一幸：白血球系検 302-306、蛋白分画 313-314, 小川法良、鈴木大介、下山久美子
2. 下山久美子、小川法良：シェーグレン症候群. 病気と薬 パーフェクト BOOK 2011. 薬局 増刊号 62(4):823-826,2011.

#### (5) 症例報告

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. Kawaguchi Y, Katayama J, Kumazawa A, Sugiyama H, Watanabe T, Wakahara N : Very late stent thrombosis occurring simultaneously in sirolimus-eluting stents and bare-metal stents in three different coronary vessels. Cardiovasc Interv and Ther 26: 64-69, 2011

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 23 年度
特許取得数（出願中含む）	1 件

1. 早乙女雅夫、林 秀晴：心不全の心筋インスリン抵抗性を再現した *ex vivo* 心筋細胞、その作製方法および該心筋細胞を用いたスクリーニング方法 特願2011-155940

### 5 医学研究費取得状況

	平成 23 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	5 件	( 375 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	2 件	( 30 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	25 件	(1,032 万円)

(6) 奨学寄附金その他(民間より)	32件	(2,192万円)
--------------------	-----	-----------

(1) 文部科学省科学研究費

1. 加藤秀樹(代表者) 基盤研究(C)心筋における細胞内レニンと(プロ)レニン受容体の役割 160万円(新規) 早乙女雅夫(分担者) 10万円 佐藤洋(分担者) 10万円 林秀晴(分担者) 10万円 H23年-25年
2. 佐藤洋(代表者) 基盤研究(C)糖尿病心におけるレニン-アンジオテンシン系の細胞内直作用についての研究 45万円(継続) 早乙女雅夫(分担者) 15万円 漆田毅(分担者) 15万円 加藤秀樹(分担者) 15万円 林秀晴(分担者) 10万円 H22年-24年
3. 早乙女雅夫(代表者) 基盤研究(C)インスリン抵抗性心筋細胞における基質代謝変化とトランスポーターの働き 50万円(継続) 加藤秀樹(分担者) 5万円 佐藤洋(分担者) 5万円 林秀晴(分担者) 5万円 漆田毅(分担者) 5万円 H21年-H23年
4. 中村悟己(分担者) 基盤研究(C)造血器腫瘍における癌幹細胞特異的エネルギー代謝に関する基礎的研究 10万円(新規) 代表者 教授 大西一功
5. 中村悟己(分担者) 挑戦的萌芽研究 がんの超早期発見・早期治療を可能にする複合機能化MRI造影剤・抗がん剤の基礎的研究 5万円(継続) 代表者 静岡大学工学部 物質工学科 工学研究科 物質工学専攻 教授 山下光司

(2) 厚生労働科学研究費

1. 小川法良(分担者) 「抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究」30万円(継続) 代表者 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻病態機構学講座 教授 槇野博史
2. 小川法良(分担者) 「抗好中球細胞質抗体関連血管炎関連遺伝子に関する研究」(新規)代表者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学 教授 針谷正祥

(5) 受託研究または共同研究

林 秀晴	製販後	サノフィアベンティス 345	40万円
林 秀晴	製販後	第一三共 434	45万円
林 秀晴	製販後	アステラス製薬 467	60万円
林 秀晴	製販後	日本ベーリンガー539	60万円
佐藤 洋	製販後	大日本住友製薬 416	33万円
佐藤 洋	製販後	武田薬品工業 486	30万円
漆田 毅	製販後	第一三共 405	9万円
受託事業(心音心電図・心電図判読)			114万円
小川法良	治 験	田辺三菱製薬 461	29万円
小川法良	治 験	ファイザー490	90万円
小川法良	治 験	中外製薬 492	180万円
小川法良	治 験	田辺三菱製薬 494	36万円
小川法良	製販後	中外製薬 353	45万円

小川法良	製販後	中外製薬 354	81 万円
小川法良	製販後	アボットジャパン 357	11 万円
小川法良	製販後	アステラス製薬 361	6 万円
小川法良	製販後	田辺三菱製薬 427	9 万円
小川法良	製販後	中外製薬 438	36 万円
小川法良	製販後	田辺三菱製薬 453	18 万円
小川法良	製販後	アボットジャパン 454	18 万円
小川法良	製販後	ブリストルマイヤーズ 474	10 万円
小川法良	製販後	帝人ファーマ 492	16 万円
小川法良	製販後	旭化成ファーマ 505	18 万円
小川法良	製販後	ベネシス 511	18 万円
重野一幸	製販後	ジェンザイム・ジャパン 522	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	0 件
(3) 学会座長回数	2 件	5 件
(4) 学会開催回数	0 件	1 件
(5) 学会役員等回数	2 件	22 件
(6) 一般演題発表数	9 件	

(1) 国際学会等開催・参加

4) 国際学会・会議等での座長

1. Hayashi H: The 76<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Circulation Society. 2012.3 Fukuoka.
2. Satoh H: The 76<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Circulation Society. 2012.3 Fukuoka.

5) 一般発表

口頭発表

1. Sano M, Satoh H, Shiraki K, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Hayashi H: Characteristic patterns of Late Gadolinium Enhancement (LGE) Distribution in Patients with Cardiac Sarcoidosis –Comparison with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy- The 76<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Circulation Society. 2012.3 Fukuoka.
2. Suwa K, Satoh H, Shiraki K, Sano M, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Hayashi H: QRS Fragmentation as an Index of Myocardial Damage in Patients with Apical Hypertrophy and Apical Aneurysm in Hypertrophic Cardiomyopathy. The 76<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Circulation Society. 2012.3 Fukuoka.

ポスター発表

1. Kumazawa A, Katoh H, Nonaka D, Saotome M, Urushida T, Satoh H, Hayashi H: Microtubule Stability is related to Mitochondrial Function in Rat Ventricular Myocytes. The Third Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine. American Heart Association Scientific Sessions 2011. Orange County Convention Center, Orlando, Florida, USA. 2011. 11.
2. Satoh H, Sano M, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Hayashi H: Serum Malondialdehyde-modified LDL (MDA-LDL) Level in Diabetic Patients with Coronary Artery Disease (CAD). The 76<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Circulation Society. 2012.3 Fukuoka.
3. Kumazawa A, Katoh H, Tanaka T, Nonaka D, Saotome M, Urushida T, Satoh H, Hayashi H: Microtubule Stability Affects Mitochondrial Function in Rat Ventricular Myocytes. The 75<sup>th</sup> Meeting of Japanese Circulation Society, 2011.8. Yokohama.
4. Machii M, Satoh H, Shiraki K, Saitoh T, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Hayashi H: Clinical implications of the different patterns of late gadolinium enhancement (LGE) in cardiac magnetic resonance (CMR) in non-ischemic cardiomyopathy. The 75<sup>th</sup> Meeting of Japanese Circulation Society, 2011.8. Yokohama.
5. Nobuhara M, Saotome M, Watanabe T, Urushida T, Katoh K, Satoh H, Hayashi H: Saturated Fatty Acid Impairs Glucose Uptake and Accelerated FAT/CD36 Retention at Plasma Membrane in Differentiated H9c2 Cardiomyocytes. The 75<sup>th</sup> Meeting of Japanese Circulation Society, 2011.8. Yokohama.
6. Shiraki K, Satoh H, Machii M, Saitoh T, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Hayashi H: Difference in the mechanism of left ventricular (LV) diastolic dysfunction between ischemic (ICM) and non-ischemic (DCM) dilated cardiomyopathy. The 75<sup>th</sup> Meeting of Japanese Circulation Society, 2011.8. Yokohama.
7. Nobuhara M, Saotome M, Watanabe T, Urushida T, Katoh K, Satoh H, Hayashi H: A Novel *ex vivo* Cardiac Insulin Resistance Model Using Differentiated H9c2 Cell and Saturated Fatty Acids: The 28<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society of Heart Research, Japanese Section. 2011.11. Tokyo.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

林 秀晴 第15回日本適応医学会総会

4) 座長をした学会名

小川法良 第15回日本適応医学会学術集会 浜松 2011年6月24-25日.

小川法良 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸 2011年7月17-20日.

小川法良 第18回静岡リウマチ治療研究会 静岡市 2011年9月24日.

小川法良 第26回日本臨床リウマチ学会 横浜 2011年12月3-4日.

小川法良 第16回静岡県血液・免疫疾患治療研究会 浜松市 2012年2月18日

(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 評議員  
 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 理事  
 林 秀晴 日本心臓病学会特別正会員 (FJCC)  
 林 秀晴 日本高血圧学会 評議員  
 林 秀晴 心筋代謝研究会 評議員  
 林 秀晴 日本高血圧学会 評議員  
 林 秀晴 日本循環器学会東海支部 幹事  
 佐藤 洋 日本循環器学会東海支部 幹事  
 佐藤 洋 日本循環器学会 評議員  
 佐藤 洋 日本内科学会認定専門医試験作成委員  
 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 日本炎症再生医学会評議員  
 小川法良 日本臨床リウマチ学会評議員  
 小川法良 分子リウマチ治療編集委員  
 小川法良 日本シェーグレン症候群学会理事  
 小川法良 中部リウマチ編集委員

## 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）	1件	4件

### (1) 国内の英文雑誌の編集

1. 林秀晴：Editorial Board of Circulation Journal, Japan. (インパクトファクター：3.225)

### (2) 外国の学術雑誌の編集

1. 林秀晴：Associate Editor of Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, Canada.  
(インパクトファクター：1.849)
2. 林秀晴：Editorial Board of Experimental and Clinical Cardiology, The Journal of International Academy of Cardiovascular Sciences, Canada
3. 中村悟己 Stem Cell Discovery (Scientific Research Group, USA) Associated Editor
4. 中村悟己 International Journal of Hematologic Oncology (Future Science Group, UK), Associated



## Editor

### (3) 国内外の英文雑誌のレフリー

1. 林秀晴 Circ J (日本):1 回
2. 中村悟己 PLoS One (USA):2 回,
3. 中村悟己 Carcinogenesis(USA): 2 回
4. 中村悟己 Hematologica (Italy): 1 回
5. 中村悟己 Cancer Science(JAPAN): 1 回
6. 小川法良 Modern Rheumatology(Japan)3 回、日本臨床免疫学会会誌 (Japan) 2 回、
7. 小川法良 日本臨床リウマチ学会(Japan)2 回

## 9 共同研究の実施状況

	平成 23 年度
(1) 国際共同研究	1 件
(2) 国内共同研究	3 件
(3) 学内共同研究	3 件

### (1) 国際共同研究

中村悟己 テーマ：脳腫瘍における転写因子 FOXM1 の発現解析 相手機関：Department of Neurological Surgery, James Comprehensive Cancer Center, The Ohio State University, OH, USA Ichiro Nakano, MD, PhD Associate Professor, Director of Neural Cancer Stem Cell Program,  
期間：平成 23 年 4 月～平成 24 年 3 月 様式：抗体の提供及び資料交換

### (2) 国内共同研究

1. 中村悟己、曾我朋義（慶応大学生命先端科学研究所）：白血病癌幹細胞のメタボローム解析 平成 23 年 4 月～平成 24 年 3 月，研究資料提供及び解析
2. 中村悟己、山下光司（静岡大学工学部）：リン糖誘導体の合成及びその抗腫瘍効果 平成 23 年 4 月～平成 24 年 3 月，化合物の解析と抗腫瘍効果の評価
3. 小川法良：関節リウマチ患者におけるアバタセプトの臨床的有用性に関する多施設共同研究

### (3) 学内共同研究

1. 中村悟己、北川雅敏、北川恭子（生化学第一）：リンパ系腫瘍の分化・増殖機構の解明，平成 23 年 4 月から 平成 24 年 3 月，研究資料の解析
2. 中村悟己、相村春彦（第一病理学）：胃がん組織における CrkL 発現解析と CrkL 標的ペプチド開発，平成 23 年 4 月～平成 24 年 3 月，研究資料の解析
3. 中村悟己、小川美香子（光量子医学研究センター；ゲノムバイオフィotonics 研究分野）：Effect of macrophage foam cell formation on [18F]FDG uptake in atherosclerotic plaques 平成 23 年 4 月～平成 24 年 3 月，研究の補助

## 10 産学共同研究

	平成 23 年度
産学共同研究	8 件

1. 持田製薬 高血圧におけるアテレックの安全性と効果（市販後調査）
2. 武田薬品 タケプロンの安全性と効果（市販後調査）
3. 三共製薬 高血圧におけるオルメテックの安全性と効果（市販後調査）
4. 興和創薬 冠動脈疾患患者に対する HMG-CoA 阻害薬（ピタバスタチン）の効果
5. 日本ベーリンガー（市販後調査）
6. アステラス製薬（市販後調査）
7. サノフィアベンティス（市販後調査）
8. 第一三共（市販後調査）

## 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 $\text{Ca}^{2+}$ ホメオスター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  $\text{Ca}^{2+}$ 代謝の異常が提唱されている。不全心筋では、(1) SR  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase (SERCA)による  $\text{Ca}^{2+}$ 取込みの低下、(2) SR  $\text{Ca}^{2+}$ 放出 channel からの FK506-binding protein (FKBP)の解離による  $\text{Ca}^{2+}$ 漏出の増加、及び(3)  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換を介する  $\text{Ca}^{2+}$ 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(Satoh, 2001)が報告された。また、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換の不完全抑制が心不全細胞の  $\text{Ca}^{2+}$ 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。 $[Ca^{2+}]_m$  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  $[Ca^{2+}]_m$  の役割の一つとして注目されている。これまでの  $[Ca^{2+}]_m$  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  $[Ca^{2+}]_m$  の測定を行ったものであるが、より生理的な条件で  $[Ca^{2+}]_m$  動態を観察するためには、細胞レベルでの  $[Ca^{2+}]_m$  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  $[Ca^{2+}]_m$  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、 $[Ca^{2+}]_m$  と mPTP との関係について報告した。この研究により、 $[Ca^{2+}]_m$  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  $[Ca^{2+}]_m$  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  $Ca^{2+}$  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  $Ca^{2+}$  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、Na/Ca 電流の解析と、病態生理学的役割の研究

i)  $Na^+/Ca^{2+}$  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  $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$  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  $Ca^{2+}$  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  $Ca^{2+}$  流入の増加が  $Ca^{2+}$  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  $[Na^+]_i$  を増加させる(非ゲノム作用)、(2)その経路として  $Na^+/K^+/2Cl^-$  共輸送機構と  $Na^+/H^+$  交換機構が関与する、(3)アルドステロンによる  $[Na^+]_i$  の上昇が、 $Ca^{2+}$  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。

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

#### 1. 造血器腫瘍における新規分子標的治療薬の開発

我々は初めて糖のヘミアセタール環内酸素残基をリン残基で置き換えたリン糖誘導体を化学合成し、約 500 種類の非天然化合物の中から優位に白血病細胞増殖を抑制した TMPP; 2,3,4-tribromo-3-methyl-1-phenyl phospholane 1-oxide と DMPP; 2,3-bibromo-3-methyl-1-phenyl phospholane 1-oxide の生理活性を明らかにしました。これらの化合物は(1)白血病細胞において 10 ~50 $\mu$ M の濃度で細胞増殖抑制効果を示しました。(2)白血病細胞にアポトーシスを高率に誘導しました。(3)正常単核球に対する細胞毒性は軽度でした。また、標的蛋白質との立体構造上での結合能をコンピューター上でシュミレーションを行い、細胞周期蛋白質である Aurora kinase B、細胞生存に関与する Survivin との優位な結合が示されました。(Nakamura S, et al: Invest New Drugs)

#### 2. 慢性骨髄性白血病における Bcr-Abl キメラ蛋白質の新規制御タンパク質の解析

THAP11 (thanatos-associated protein 11)は c-Myc の発現を制御する転写因子の一つである。一方、慢性骨髄性白血病(CML)においては c-Myc の高発現を認めており、c-Myc は細胞増殖、アポトーシス、細胞周期制御に関与しているが、白血病細胞におけるその発現制御機構は不明である。我々は BCR/ABL キメラタンパク質の発現が THAP11 の発現抑制を介して、c-Myc の過剰発現に寄与していることを明らかにした。CML 細胞では THAP11 の発現抑制が認められ、ABL キナーゼ阻害剤処理や BCR/ABL のノックダウンにより、THAP11 mRNA の発現増加が認められた。また、THAP11 ノックダウンにより ABL キナーゼ阻害剤による CML 細胞増殖抑制効果は減弱した。逆に THAP11 過剰発現により c-Myc の発現の減少が認められ、CML 細胞増殖が抑制された。CML 由来 ALDH<sup>hi</sup>/CD34<sup>+</sup>細胞でも BCR/ABL ノックダウンや ABL キナーゼ阻害剤処理により THAP11 mRNA の発現が亢進し、コロニー形成も抑制された。CML 細胞において、BCR/ABL は THAP11 の発現を抑制することにより c-Myc による細胞周期促進、細胞増殖シグナルが亢進させることが

示唆された。また、THAP11 の発現誘導が CML 由来 ALDH<sup>hi</sup>/CD34<sup>+</sup>細胞の増殖制御にも有効であると考えられた。(Nakamura S, et al: Int J Cancer)

### 3. 急性白血病細胞における転写因子 FOXM1 による細胞周期制御機構の解明

転写因子 FOXM1 は細胞周期制御や細胞増殖、転移に重要な役割を果たしていることは、様々な悪性腫瘍で報告されている。しかしながら、白血病細胞における FOXM1 の発現やその機能についての報告はなかった。我々は種々の急性白血病細胞株と急性白血病 127 症例における FOXM1 の発現の解析と ALDH<sup>hi</sup>急性白血病前駆細胞において FOXM1 のアイソフォームの一つ、FOXM1B の過剰発現を明らかにした。また、FOXM1B のノックダウンは白血病細胞の細胞周期での G2/M 期停止を誘導し、それは Aurora kinase B、Survivin、Cyclin B1、Skp2、Cdc25B の発現減少と p21<sup>Cip1</sup> と p27<sup>Kip1</sup> の蓄積によることを明らかにした。ALDH<sup>hi</sup>急性白血病前駆細胞においても FOXM1B のノックダウンは白血病細胞のコロニー形成能の抑制と Cyclin B1 と Cdc25B の発現減少を認め、急性白血病細胞での FOXM1B の役割が明らかとなり、白血病治療において標的分子となりうることを示した。(Nakamura S, et al: Carcinogenesis)

### 4. 脳腫瘍における転写因子 FOXM1 の発現と FOXM1 を標的とした治療法開発の研究

FOXM1 は上述したように多くの固形腫瘍において癌の悪性度や進行に関係しています。我々の発表した論文(Carcinogenesis (2010) 31 (11): 2012-2021)等でも FOXM1 を標的とした分子標的治療薬を開発しようとされています。オハイオ州立大学脳外科の中野伊知郎先生は脳腫瘍に対する治療法開発の研究を行っております。取り組んでいる分子標的のひとつが FOXM1 であります。これまでの研究成果をまとめ、FOXM1 を標的とした治療薬開発を共同で行っています。(中村悟己)

### 5. マクロファージの [<sup>18</sup>F]FDG 取り込みにおける foam cell formation の効果研究

マクロファージ浸潤依存的なプラークを [<sup>18</sup>F]FDG-PET を用いて検出する研究を光量子医学研究センターとの共同研究で行い、動脈硬化における foam cell formation を [<sup>18</sup>F]FDG-PET を用いて検出可能であることを、国際動脈硬化学会等で報告してきた。(中村悟己)

### 6. がん幹細胞におけるメタボローム解析と代謝阻害剤の開発

キャピラリー電気泳動質量分析装置によるメタボローム解析により細胞内でのエネルギー代謝を網羅的に解析する技術が確立され、癌細胞におけるメタボローム解析から代謝経路を阻害する治療薬が今後行われていくことが予想される。白血病細胞における治療標的として、Bcr-Abl に代表される、白血病細胞における増殖シグナル制御因子、表面抗原、転写因子などを標的とした治療薬の開発が盛んにおこなわれている。我々は白血病幹細胞を特異的な標的とし、副作用の少ない治療薬の開発を目指している。これまで行われていない、白血病幹細胞のエネルギー代謝をメタボロミクス解析技術により解析し、エネルギー代謝から白血病幹細胞特異的な代謝経路を同定し、新たな治療標的、治療薬剤の開発を行うことを目的とする。(中村悟己)

#### 7. T リンパ球分化機構における Myb の機能解析

がん遺伝子 c-Myb は造血と造血器悪性腫瘍の両者に深く関与している。その発現は転写制御のみならずユビキチン-プロテアソーム経路により制御されているが、詳細は不明である。この研究で、F ボックス蛋白質である Fbw7 が c-Myb と結合し、ユビキチン化と分解を促進することを見出しました。また、c-Myb の Thr-572 のリン酸化が Fbw7 によるユビキチン化に必須であることも明らかにしました。さらに GSK3 が c-Myb の転写抑制することを見出し、c-Myb の発現は異なる経路により制御させていることが明らかとなりました。(Kitagawa K, et al; Cell Div) また、T リンパ球の分化への関与も示唆され、今後解析していく予定である。(中村悟己)

#### 8. 胃がん細胞における CrkL の機能解析

CrkL は増殖シグナル経路におけるアダプター因子の一つであり、慢性骨髄性白血病にお BCR/ABL を介した増殖シグナル経路においても重要な働きを担っている。第一病理学の相村教授グループと CrkL 胃がん細胞におけるシグナル経路の解析を行い、CrkL の抑制が胃がん細胞増殖抑制に有効であることが示され、その結果から CrkL に対するペプチド合成を行い、その増殖抑制効果を明らかにした。今後、CrkL に対する分子標的治療薬開発につながる可能性が示唆された。(中村悟己)

### 15 新聞、雑誌等による報道

1. 林 秀晴 心の問題やケア テーマに講演会.中日新聞 2011.6.17
2. 佐藤 洋「カテーテル治療の実演」メディメッセージ 2011. 中日新聞 2011.10.2
3. 中村悟己、山下光司：「リン糖」利用し培養実験 がん増殖抑制効果」  
中日新聞 (2011 年 11 月 25 日、朝刊)、静岡新聞、読売新聞、他
4. 小川法良：リウマチ治療法紹介の市民講座 静岡新聞 (朝刊) 2011 年 6 月 11 日.