

内科学第三

1 構 成 員

	平成11年3月31日現在	平成12年3月31日現在
教授	1人	1人
助教授	0人	0人
講師（うち病院籍）	2人 (2人)	2人 (2人)
助手（うち病院籍）	5人 (2人)	6人 (3人)
医員	8人	6人
研修医	9人	6人
大学院学生（うち他講座から）	14人 (0人)	16人 (0人)
研究生	4人	1人
外国人客員研究員	1人	1人
技官	0人	0人
その他（技術補佐員等）	10人	9人
合計	54人	48人

非常勤講師	8人	10人
-------	----	-----

2 教官の異動状況

- 大野 龍三（教授）（期間中現職）
- 大西 一功（講師）（期間中現職）
- 大橋 弘幸（講師）（期間中現職）
- 寺田 肇（助手）（期間中現職）
- 竹下 明裕（助手）（期間中現職）
- 佐藤 洋（助手）（期間中現職）
- 吉田 均（助手）（H10.8.1より現職）
- 上原 明彦（助手）（H11.4.1より現職）
- 赤嶺 紀子（助手）（H11.10.1より現職）
- 金子 雅則（助手）（H10.5.31退職）
- 渡邊 裕司（助手）（H11.1.1臨床薬理学へ）
- 後藤 吉規（助手）（H11.5.31退職）

[平成11年度]

11 受賞 (学会賞等)

[平成10年度]

[平成11年度]

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 大脳皮質スライス標本を用いたin situでの $[Cl^-]_i$ の光学的測定

Cl^- 感受性蛍光指示薬のMEQ (6-methoxy-N-ethylquinolinium iodide)を負荷した生後0—28日齢の大脳皮質スライス標本から神経細胞を同定し細胞内 Cl^- 濃度 ($[Cl^-]_i$) の記録を行った。nigericin, tributyltinによるin situでの Cl^- 濃度固定法を行い, standard curve (Stern-Volmer Plot) を作成し, 異なる細胞間での $[Cl^-]_i$ 変化を比較した。生後2週齢から3週齢のあいだで, $[Cl^-]_i$ が約25mMから7mMへと激減することが明らかとなった。発達過程での Cl^- 平衡電位の脱分極—過分極へのシフトが示唆された。(福田, 鮫島, 内田)

2. 大脳皮質各層の $[Cl^-]_i$ 調節機構・GABA作動性 $[Cl^-]_i$ 変動の発達過程とその部位差

Cl^- 感受性蛍光指示薬のMEQを負荷した大脳皮質スライスで, Cl^- イメージングにより $[Cl^-]_i$ を測定した大脳皮質各層の $[Cl^-]_i$ 調節機構の発達過程とその部位差を検討するために, furosemide, bumetanide, ethacrynic acid等の Cl^- 輸送体/ポンプ阻害剤により前処置した標本の $[Cl^-]_i$ を算出して無処置の標本の $[Cl^-]_i$ と発達過程の各段階の大脳皮質各層で比較した。また, GABAの投与によって起る $[Cl^-]_i$ 変化を大脳皮質各層で同時測定したところ, 大脳皮質ではその全層においてGABAによる Cl^- の出入りが生後1週齢では流出であるが生後3週齢以降から流入に変わることが明らかになった。このことから, 生後発達の過程で E_{Cl} が静止膜電位よりも脱分極側から過分極側へとシフトしていることが示唆され, メカニズムとして $Na^+, K^+, 2Cl^-$ cotransporterによる Cl^- 取込みと K^+, Cl^- cotransporterによる Cl^- 汲出しの両者が働かなかで, 前者の方が優勢であることが原因であることを明らかにした。(福田, 岡部)

3. Cl^- 輸送体の遺伝子発現の解析

外向き Cl^- 輸送体のKCC1, KCC2及び内向き Cl^- 輸送体のNKCC1, NKCC2のプライマーを合成し, RT-PCRによってこれらの Cl^- 輸送体mRNAの大脳皮質での生後の発現変化をみたところ, NKCC2はラット大脳皮質には発現しておらず, KCC1とNKCC1は生後一定の発現量をしめしたが, KCC2には発達とともにその発現量が増加する傾向がみられた。(福田, 岡部, 西野)¹名古屋市立大学

4. 化学的虚血時の神経細胞内及びグリア細胞内 Ca^{2+} 濃度の同時測定

ニューロン・グリア共培養を用いて, ミトコンドリア毒素の3-NPA (3-nitropropionic acid)による化学的虚血の実験を行い, fura-2によるニューロン及びグリア細胞内 Ca^{2+} 濃度の同時測定を行った。アストロサイトは Ca^{2+} -overloadに対する脆弱性がニューロンよりも高く, そのメカニズムとしては

- 9 Takeshita A, Shinjo K, Izumi M, Pan L, Nakamura S, Naito K, Ohnishi K, Ohno R (1998) Quantitative expression of thrombopoietin receptor on leukaemia cells from patients with acute myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology* 100: 283-290.
- 10 Zhang W, Ohnishi K, Shigeno K, Fujisawa S, Naito K, Nakamura S, Takeshita K, Takeshita A, Ohno R (1998) The induction of apoptosis and cell cycle arrest by arsenic trioxide in lymphoid neoplasms. *Leukemia* 12: 1383-1391.
- 11 Shibata Y, Hashimoto H, Kurata C, Ohno R, Kazui T, Takinami M. (1998) Influence of physical activity on warfarin therapy. *Thromb Haemost* 80: 203-204.
- 12 Katoh H, Terada H, Iimuro M, Sugiyama S, Qing K, Satoh H, Hayashi H (1998) Heterogeneity and underlying mechanism for inotropic action of endothelin-1 in rat ventricular myocytes. *British Journal of Pharmacology* 123: 1343-1350.
- 13 Satoh H, Katoh H, Velez-Silva P, Fill M, Bers D.M (1998) BayK 8644 increases resting Ca spark frequency in ferret ventricular myocytes independent of Ca influx: contrast with caffeine and ryanodine effects. *Circulation Research* 83 : 1192-1204.
- 14 飯室 優, 金子雅則, 松本有司, 藤瀬 裕, 林 秀晴, 大野竜三 (1998) エンドセリン-1受容体拮抗剤TAK-044の心筋虚血再灌流傷害に対する保護作用に関する検討, 心筋の構造と代謝. 20 : 205-211.
- 15 杉山志保, 佐藤洋, 柯青, 寺田肇, 林秀晴, 山崎昇 (1998) Na⁺/H⁺ 交換機構の調節における解糖系及び酸化的リン酸化の役割 —単一心筋細胞を用いた検討—. 心筋の構造と代謝 Vol. 20: 23-30.
- 16 Watanabe H, Takahashi R, Zhang XX, Goto Y, Hayashi H, Ando J, Isshiki M, Seto M, Hidaka H, Niki I, Ohno R (1998) An essential role of myosin light-chain kinase in the regulation of agonist-and fluid-flow-stimulated Ca²⁺ influx in endothelial cells. *FASEB J* 12: 341-348.

[平成11年度]

- 17 Takeshita A, Shinjo K, Ohno R (1999) Chronic myeloid leukemia complicated with Graves disease after allogeneic bone marrow transplantation from a sibling with anti-thyroid peroxidase antibody. *Ann Internal Med* 131: 157.
- 18 Takeshita A, Shinjo K, Yamashita M, Fujisawa S, Naito K, Ohnishi K, Takahashi K, Matsui H, Ohno R (1999) Extensive Cytogenetic Studies of Clonality Following Interferon- α Therapy in Chronic Myeloid Leukemia Occurring in Monosomic Cells in a Patient with Turner Syndrome Mosaic. *Leukemia* 13: 1749-1753.
- 19 Yanagi M, Shinjo K, Takeshita A, Tobita T, Yano K, Kobayashi M, Terasaki H, Naoe T, Ohnishi K, Ohno R (1999) Simple and reliably sensitive diagnosis and monitoring of Philadelphia chromosome-positive cells in chronic myeloid leukemia by interphase fluorescence in situ hybridization of peripheral blood cells. *Leukemia* 13: 542-552.
- 20 大野竜三, 溝口秀昭, 朝長万左男, 青木伸雄, 高久史麿 (1999) 急性白血病化学療法施行時の好

中球減少症に対する遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子 (KW-2228:ナルトグラスチム) の無作為割付比較試験. *Biotherapy* 13: 701-709.

- 21 大橋弘幸, 唐橋太郎, 赤嶺紀子, 後藤吉規 (1999) シェーグレン症候群(SS)患者リンパ球のFas抗原, Bcl-2の発現の検討. *中部リウマチ* 30:28-29.
 - 22 Ogawa N, Karahashi T, Akamine N, Goto Y, Ohashi H, Ohno R. (1999) Activation-induced cell death of T lymphocytes from patients with Sjogren's syndrome. *Jpn J Rheumatol* 9:245-258.
 - 23 Nakamura T, Hayashi H, Satoh H, Katoh H, Kaneko M, Terada H (1999) A single cell model of myocardial reperfusion injury: changes in intracellular Na⁺ and Ca²⁺ concentrations in guinea pig ventricular myocytes. *Mol. Cell. Biochem.* 194:147-157.
 - 24 Shouda S, Kurata C, Mikami T, Wakabayashi Y (1999) Effects of extrinsically elevated plasma norepinephrine concentration on myocardial 123I-MIBG kinetics in rats. *J. Nucl. Med.* 40: 2088-2093.
 - 25 Tran QK, Watanabe H, Zhang XX, Takahashi R, Ohno R (1999) Involvement of myosin light-chain kinase in the chloride-sensitive Ca²⁺ influx in porcine aortic endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 44:623-631.
 - 26 Uehara A, Kurata C, Sugi T, Mikami T, Shouda S (1999) Diabetic cardiac autonomic dysfunction: parasympathetic versus sympathetic. *Ann. Nucl. Med.* 13:95-100.
- インパクトファクターの合計 小計 10年度 [51.75] 11年度 [27.33]

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)

[平成10年度]

- 1 鈴木時紀, 鈴木吉成, 松山耐至, 大橋弘幸, 橋本久邦 (1998) RA患者における低用量間欠投与療法のMethotrexateの体内動態. *日本TDM学会* 15: 340-345
- 2 Hayashi H, Iimuro M, Matsumoto Y, Kaneko M (1998) Effects of γ -glutamylcysteine ethyl ester on heart mitochondrial creatine kinase activity: involvement of sulfhydryl groups. *Eur. J. Pharmacol.*
- 3 Shibata Y, Hashimoto H, Kurata C, Ohno R, Kazui T, Takinami M (1998) Influence of physical activity on warfarin therapy. *Thromb Haemost* 80: 203-204.

[平成11年度]

- 1 Kawasaki T, Takeshita A, Souda K, Kobayashi Y, Kikuyama M, Suzuki F, Kageyama F, Sasada Y, Shimizu E, Murohisa G, Koide S, Yoshimi T, Nakamura H, Ohno R (1999) Serum Thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 94: 1918-1922.
- 2 Hayashi H, Terada H, McDonald TF (1999) The relation between the action potential duration, the increase in resting tension, and ATP content during metabolic inhibition in guinea pig ventricular muscles. *Mol. Cell. Biochem.* 194: 193-197.

- 3 Watanabe H, Takahashi R, Tran QK, Takeuchi K, Kosuge K, Satoh H, Uehara A, Terada H, Hayashi H, Ohno R, Ohashi K (1999) Increased cytosolic Ca²⁺ concentration in endothelial cells by calmodulin antagonists. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 265: 697-702.
- 4 向井正明, 寺田肇, 杉山志保, 佐藤洋, 林 秀晴, 大野竜三 (1999) 心筋再酸素化時のCa²⁺過負荷におけるNa⁺/Ca²⁺交換機構の役割 - Na⁺/Ca²⁺交換機構の選択的阻害剤KB-R7943を用いた検討-. *心筋の構造と代謝* vol. 21: 209-214.
インパクトファクターの合計 小計 10年度 [5.72] 11年度 [6.36]

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
〔平成10年度〕

- 1 Asou N, Adachi K, Tamura J, Kanamaru A, Kageyama S, Hiraoka A, Omoto E, Akiyama H, Tsubaki K, Saito K, Kuriyama K, Oh H, Kitano K, Miyawaki S, Takeyama K, Yamada O, Nishikawa K, Takahashi M, Matsuda S, Ohtake S, Suzushima H, Emi N, Ohno R, for the Japan Adult Leukemia Study Group (1998) Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 16: 78-85.
- 2 Kawamura S, Ueda R, Ohno R, Masaoka T, Hiraoka A, Dohy H, Kyo T, Toyama K, Kimura Y, Sasaki T, Takami H, Tsubaki K, Mizoguchi H, Hamajima N (1998) Pregnancy among long-term survivors of acute leukemia. A second nationwide survey. *International Journal of Hematology* 67: 37-43.
- 3 Kiyoi H, Naito K, Ohno R, Saito H, Naoe T (1998) Characterization of the immunoglobulin light chain variable region gene expressed in multiple myeloma. *Leukemia* 12: 601-609.
- 4 Kiyoi H, Towatari M, Yokota S, Hamaguchi M, Ohno R, Saito H, Naoe T (1998) Internal tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product. *Leukemia* 12: 1333-1337.
- 5 Oh H, Gale RP, Zhang M-J, Passweg J, Ino T, Murakami H, Ohno R, RowLings PA, Sobocinski KA, Tanimoto M, Tomonaga M, WeisDorf DJ, Horowitz MM (1998) Chemotherapy vs HLA-identical sibling bone marrow transplants for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplantation* 22: 253-257.
- 6 Takeuchi M, Yano T, Omoto E, Takahashi K, Kibata M, Shudo K, Harada M, Ueda R, Ohno R (1998) Relapsed acute promyelocytic leukemia previously treated with All-Trans retinoic acid: Clinical experience with a new synthetic retinoid, Am-80. *Leukemia and Lymphoma* 31: 441-451.
- 7 Tanimoto M, Miyawaki S, Ino T, Kyo T, Sakamaki H, Naoe T, Hiraoka A, Asou N, Ohshima T, Tsubaki K, Kuriyama K, Ueda T, Manamil S, Okabe K, Saito H, Mutakami H, Hirano M, Dohy H, Onozawa Y, Suzuki H, Ohno R (1998) Response-oriented individualized induction therapy followed by intensive consolidation and maintenance for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: The ALL-87 Study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Inter J Hematol* 68: 421-429.

- 8 Ueda T, Miyawaki S, Asou N, Kuraishi Y, Hiraoka A, Kuriyama K, Minami S, Ohshima T, Ino T, Tamura J, Kanamaru A, Nishikawa K, Tanimoto M, Oh H, Saito K, Nagata K, Naoe T, Yamada O, Urasaki Y, Sakura T, Ohno R (1998) Response-oriented individualized induction therapy with six drugs followed by four courses of intensive consolidation, 1 year maintenance and intensification therapy: the ALL90 study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Inter J Hematol* 68: 279-289.
- 9 Yamada M, Komatsu N, Kirito K, Kashii Y, Tomizuka H, Okada K, Endo T, Fukumaki Y, Shinjo K, Abe K, Miura Y (1998) Thrombopoietin supports in vitro erythroid differentiation via its specific receptor c-Mpl in a human leukemia cell line. *Cell Growth & Differ* 9: 487-96.
- 10 宮脇修一, 溝口秀昭, 朝長万左男, 金丸昭久, 塚越 茂, 中村 徹, 大橋康雄, 吉田清一, 大野竜三 (1998) Cytarabine(NS-075) 大量療法による再発・難治性急性白血病に対する臨床第Ⅱ相試験. *癌と化学療法* 25: 2229-2242.
- 11 Kong L., Ogawa N., McGuff H. S., Nakabayashi T., Sakata K., Masago R., Talal N., Dang H. (1998) Bcl-2 family expression in salivary glands from patients with primary Sjogren' s syndrome. Involvement of Bax in salivary gland destruction. *Clin Immunol Immunopathol.* 88 : 133-41.
- 12 M.Itoh, Y.Goto, Y.Ohta, Y.Goto, H.Ohashi. (1998) Relations between surface expression of interleukin-2 receptor and release of the soluble form of the receptor in cultured mononuclear cell from patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clinl Rheumatol* 17:26-30.
- 13 Bers D M, Li L, Satoh H, McCall E (1998) Factors that control sarcoplasmic reticulum calcium release in intact ventricular myocytes. *The Annals of New York Academy of Sciences.* 853:157-177.
- 14 Kurata C, Shouda S, Mikami T, Uehara A, Ishikawa K, Tawarahara K, Nakano T, Matoh F, Takeuchi K (1998) Metaiodobenzylguanidine and heart rate variability in heart failure. *Jpn Circ J* 62: 770-772.
- 15 Kurata C, Mikami T, Uehara A (1998) Treatment of hypertension on the basis of home measurements. *Jpn Circ J* 62: 858-859.

[平成11年度]

- 1 Kagami Y, Suzuki R, Taji H, Yatabe Y, Takeuchi T, Maeda S, Kondo E, Kojima M, Motoori T, Mizoguchi Y, Okamoto M, Ohnishi K, Yamabe H, Seto M, Ogura M, Koshikawa T, Takahashi T, Kurita S, Morishima Y, Suchi T, Nakamura S (1999) Nodal cytotoxic lymphoma spectrum: a clinicopathologic study of 66 patients. *Am J Surg Pathol* 23: 1184-1200.
- 2 Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, Yokota S, Minami S, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Jinnai I, Shimazaki C, Akiyama H, Saito K, Oh H, Motoji T, Omoto E, Saito H, Ohno R, Ueda R (1999) Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 93: 3074-3080.

- 3 Miyawaki S, Kobayashi T, Tanimoto M, Kuriyama K, Murakami H, Yoshida M, Minami S, Minato K, Tsubaki K, Omoto E, Oh H, Jinnai I, Sakamaki H, Hiraoka A, Kanamaru A, Takahashi I, Saito K, Naoe T, Yamada O, Asou N, Kageyama S, Emi N, Ueda T, Tomonaga M, Saito H, Ueda R, Ohno R (1999) Comparison of leukopenia between cytarabine and behenoyl cytarabine in JALSG AML-89 consolidation therapy. *Int J Hematol* 70: 56-57.
 - 4 Miyawaki S, Tanimoto M, Kobayashi T, Minami S, Tamura J, Omoto E, Kuriyama K, Hatake K, Saito K, Kanamaru A, Oh H, Ohtake S, Asou N, Sakamaki H, Yamada O, Jinnai I, Tsubaki K, Takeyama K, Hiraoka A, Matsuda S, Takahashi M, Shimazaki C, Adachi K, Kageyama S, Sakura T, Ohno R (1999) No beneficial effect from addition of etoposide to daunorubicin, cytarabine, and 6- mercaptopurine in individualized induction therapy of adult acute myeloid leukemia: the JALSG-AML92 study. *Int J Hematol* 70: 97-104.
 - 5 Nakano Y, Kiyoi H, Miyawaki S, Asou N, Ohno R, Saito H, Naoe T (1999) Molecular evolution of acute myeloid leukaemia in relapse: unstable N-ras and FLT3 genes compared with p53 gene. *Br J Haematol* 104: 659-664.
 - 6 Yoshida M, Tsubaki K, Kobayashi T, Tanimoto M, Kuriyama K, Murakami H, Minami S, Hiraoka A, Takahashi I, Naoe T, Asou N, Kageyama S, Tomonaga M, Saito H, Ohno R, for the Japan Adult Leukemia Study Group (1999) Infectious complications during remission induction therapy in 577 patients with acute myeloid leukemia in the Japan Adult Leukemia Study Group studies between 1987 and 1991. *Int J Hematol* 70: 261-267.
 - 7 有馬直道, 溝口秀昭, 白川 茂, 朝長万左男, 高月 清, 大野竜三 (1999) 慢性リンパ性白血病ならびに成人T細胞白血病・リンパ腫に対するSHL 573(fludarabine phosphate)の第I相臨床試験. *癌と化学療法* 26: 619-629.
 - 8 浦部晶夫, 大野竜三, 倉石安庸, 正岡 徹, 大橋靖雄, 小川一誠 (1999) Idarubicin の悪性リンパ腫に対する臨床効果の検討. *癌と化学療法* 26: 1275-1282.
 - 9 平井久丸, 池田康夫, 上田龍三, 大野竜三, 大屋敷一馬, 押味和夫, 小寺良尚, 齋藤英彦, 杉山治夫, 平岡 諱, 溝口秀昭, 高久史磨 (1999) 競合的RT-PCR法によるWT1 mRNA定量の造血器腫瘍における臨床的評価. *医学のあゆみ* 190: 1133-1137.
 - 10 宮脇修一, 今村雅寛, 小林祥子, 大西一功, 程原佳子, 溝口秀昭, 朝長万左男, 丹後俊郎, 大野竜三 (1999) 慢性リンパ性白血病に対するSHL 573 (fludarabine phosphate) の第II相臨床試験. *臨床血液* 40: 1236-1244.
 - 11 Fukao M, Hattori Y, Sato A, Liu M.Y, Watanabe H, Kim T.Q, Kanno M (1999) Relationship between NaF- and thapsigargin-induced endothelium- dependent hyperpolarization in rat mesenteric artery. *Br. J. Pharmacol.* 126: 1567-1574
- インパクトファクターの合計 小計 10年度 [29.01] 11年度 [22.39]

D. 筆頭著者, 共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが, 当該教室に所属する者が含まれるもの)

- 1 Yoshida H, Kondou M, Ichihashi., Hashimoto N, Inazawa J, Ohno R, Naoe T (1998) A novel

myeloid cell line, marimo, derived from therapy-related acute myeloid leukemia during treatment of essential thrombocythemia: consistent chromosomal abnormalities and temporary C-MYC gene amplification. *Cancer Genet Cytogenet* 100: 21-24.

- 2 Kudou K, Yoshida H, Kiyoi H, Numat S, Horibe K, Naoe T (1998) Etoposide-related acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 12: 1171-1175.

インパクトファクターの合計 小計 10年度 [4.72] 11年度 [0]

(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 Goto Y, Hamada E., Yonekawa O., Ohashi H, Kondo A., Kanno T., Ohno R. (1998) A unique IgM type lupus anticoagulant from a patient with antiphospholipid antibody syndrome and Evans' syndrome. *Lupus* 7 (Supplement 2), S198.
- 2 正田 栄, 三上直, 上原明彦, 寺田 肇, 倉田千弘, 若林 康 (1998) 運動負荷タリウム心筋シンチグラフィ (TI-ECT) における欠損重症度の予後への関与. 東海循環器核医学研究会記録集 27:9-10.
- 3 上原明彦, 杉 敏彦, 三上直, 寺田 肇, 倉田千弘 (1998) 運動負荷における高度ST下降群での虚血重症度の検討. 東海循環器核医学研究会記録集 28:11-12.
- 4 杉 敏彦, 三上直, 上原明彦, 倉田千弘, 安藤晃禎 (1999) I型CD36欠損症を呈した123I-BMIPP心筋シンチ無集積の6症例. 東海循環器核医学研究会記録集 29:13-14.
- 5 上原明彦, 倉田千弘, 杉 敏彦, 三上直 (1999) 運動負荷で高度ST下降を示すが心筋シンチでは軽症虚血である症例の臨床的特徴. *心臓* 31 (Suppl.2): 79-80.
- 6 上原明彦, 山崎慶介, 杉 敏彦, 三上直, 寺田 肇, 倉田千弘, 坂本眞次, 阪原晴海 (1999) BMIPP心筋SPECT画像への心プールの影響について. 東海循環器核医学研究会記録集 30: 9-10.

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)

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

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

(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

[平成10年度]

- 1 大野竜三 (1998) 現大学生気質と健康管理センターの役割. 翔 第2号:3.
- 2 大野竜三 (1998) 序～白血病の治療理念～. *Practical Hematology* 8(1): 7-10.

- 3 大野竜三 (1998) レチノイン酸による急性前骨髄球性白血病の分化誘導療法 医学のあゆみ 184 (5) :424-427.
- 4 大野竜三 (1998) 急性骨髄白血病. 総合医学社 :139-145.
- 5 大野竜三 (1998) 白血病へのアプローチ その2, 急性白血病の治療戦略 理念と実際. Medical Practice 15(3): 398-403.
- 6 大野竜三 (司会) (1998) レイノー現象と四肢近位筋痛を呈した41歳の女性. (medicina Conference 第25回). 医学書院 35(4):784-795.
- 7 大野竜三 (1998) 急性白血病における難反応例のQOLとインフォームドコンセント. 特集: 血液病の告知とインフォームドコンセント (1) 医薬ジャーナル社 8(4):21-24.
- 8 大野竜三 (1998) 2. 白血病のQOL治療. [癌のQOL治療] II 治療の実際 臨床科学 34(5):620-626.
- 9 大野竜三 (1998) 生存率から見た癌治療. 急性白血病の薬物療法 診療手帖 139:5-10.
- 10 大野竜三 (1998) 白血病の分化誘導療法. 癌Palliative Therapy 4(3) :387-390.
- 11 大野竜三, 坂巻壽, 岡本真一郎 (1998) 座談会—白血病における造血幹細胞移植療法の施行時期— カレントセラピー 16(9):130-141.
- 12 大野竜三 (1998) 急性白血病 医学と薬学 40(2):213-218.
- 13 大野竜三 (1998) 白血病は遺伝しますか。けんぽニュース' 99 冬号.14.
- 14 大野竜三 (1998) 化学療法と造血幹細胞移植療法の現状からみた治療率向上のための課題. 血液・免疫・腫瘍. BIG Forum 3(4):855-859.
- 15 大野竜三 (1998) がん化学療法による好中球減少症に対する治療. 白血病2) 成人. 医薬ジャーナル 34(11):2809-2813.
- 16 大野竜三 (1998) 多施設共同臨床研究の必要性と体制の確立. 薬理と治療 26: S521-S524.
- 17 大西一功 (1998) 慢性骨髄性白血病の治療. 日常診療と血液 8:61-65.
- 18 大西一功 (1998) CMLの最適化治療法-治療方針の確立へ向けて—. Medical Practice 15:455-459.
- 19 大西一功 (1998) ワークショップ・慢性骨髄性白血病の病期分類と治療法. Medical Practice 15:455-459.
- 20 大西一功 (1998) 急性リンパ性白血病. 毎日ライフ 9:64-67.
- 21 大西一功 (1998) マントル細胞リンパ腫. カレントセラピー 16:108-112.
- 22 大西一功, 大野竜三 (1998) Fludarabine. 血液・腫瘍科 36:412-416.
- 23 大西一功, 大野竜三 (1998) 新抗癌剤. 癌と化学療法 25:2223-2228.
- 24 大西一功, 大野竜三 (1998) APLにおけるArsenic trioxide療法. 血液・腫瘍科 36:157-160.
- 25 大西一功, 大野竜三 (1998) 造血器腫瘍に対する新しい抗がん剤の臨床導入. 血液・腫瘍科 36 (5) :412-416.
- 26 新庄香, 大野竜三 (1998) 血液症候群 -その他の血液疾患を含めて-Pelger-Huet anomaly-. 日本臨床 領域別症候群シリーズ 21:53-55.
- 27 新庄香, 大野竜三 (1998) 血液症候群 -その他の血液疾患を含めて-May-Hegglin anomaly-. 日本臨床 領域別症候群シリーズ 21:56-58.

- 28 新庄香, 大野竜三 (1998) 血液症候群 -その他の血液疾患を含めて-Alder-Reilly anomaly.. 日本臨床 領域別症候群シリーズ 21:59-60.
- 29 新庄香, 大野竜三 (1998) 血液症候群 -その他の血液疾患を含めて-Chediak-Higgas 症候群. 日本臨床 領域別症候群シリーズ 21:61-63.
- 30 竹下明裕, 大野竜三 (1998) 急性白血病. 内科 81(6):1144-1146.
- 31 竹下明裕, 大野竜三 (1998) 急性骨髄性白血病におけるG-CSF の適応—③地固め療法. 血液・免疫・腫瘍 3(1) :505-511.
- 32 竹下明裕, 大野竜三 (1998) 白血病における薬剤耐性と克服. カレントセラピー 16(9): 36(1562)-41(1567).
- 33 飛田規 (1998) レチノイン酸耐性急性前骨髄球白血病の治療. カレントセラピー 16 (9) :60-63.
- 34 飛田規, 北村邦朗, 大野竜三 (1998) Am80, a new sythetic retinoid. 血液腫瘍科 36 (5) :428-432.
- 35 内藤健助, 大野竜三 (1998) 慢性骨髄性白血病の急性転化. 日常診療と血液 8(11):57-65.
- 36 大橋弘幸, 小川法良, 後藤吉規, 赤嶺紀子, 唐橋太郎 (1998) シェーグレン症候群における自己免疫性甲状腺疾患の合併について. 診療と新薬 35 : 360-361.
- 37 佐藤洋, 林秀晴 (1998) 心筋の興奮収縮連関に関する最近の話題 -Ca依存性Ca放出を中心に-呼吸と循環 46 (4): 371-378.

[平成11年度]

- 1 大野竜三 (1999) 急性白血病の治療戦略 序論. 最新医学 54:187-188.
- 2 大野竜三 (1999) 急性白血病の治療戦略 治癒率向上のための工夫. 最新医学 54:189-194.
- 3 大野竜三 (1999) 白血病の治療—最近の進歩—. 総合臨床 48:365-366.
- 4 大野竜三 (1999) 急性骨髄白血病に対する顆粒球コロニー刺激因子の対応. 内科 83:292-295.
- 5 大野竜三 (1999) EBM(evidence based medicine)2～造血器腫瘍～ 2. 成人急性リンパ性白血病の治療. 血液フロンティア 9:377-384.
- 6 大野竜三 (1999) 抗白血病薬の開発と臨床試験. 臨床血液 40:168-171.
- 7 大野竜三 (1999) 造血器腫瘍の分化誘導療法. 医学書院 36:658-659.
- 8 大野竜三 (1999) 薬をつくる・薬を知る・そして薬物動態「All-trans レチノイン酸(ATRA)」. 血液・免疫・腫瘍 BIC Forum. 4:230-235.
- 9 大野竜三 (1999) 亜砒酸による急性前骨髄球性白血病の治療. 血液フロンティア. 9:108-111,1999.
- 10 大野竜三 (1999) 白血病の薬物療法. Sysmex Journal. 22(suppl I):33-41.
- 11 大野竜三 (1999) 急性前骨髄球性白血病の治療における最近の知見. The world on Hematology. 4:2-3.
- 12 大野竜三 (1999) AML化学療法の現状 国際的見地からの報告. 造血器腫瘍シンポジウム記録誌. 31-37.
- 13 大野竜三 (1999) 急性前骨髄球性白血病の治療. 医学のあゆみ. 190:470-473.

- 14 大野竜三 (1999) 血小板減少症と増加症の臨床. 岐阜県医師会医学雑誌. 12:57-61.
- 15 大野竜三 (1999) 無作為比較研究に基づく急性白血病の治療戦略. 内科. 84:454-459.
- 16 大西一功 (1999) 新抗癌剤. 癌と化学療法. 25:2223-2228.
- 17 大西一功 (1999) 造血器腫瘍. 癌と化学療法. 26:295-300.
- 18 大西一功 (1999) Burkittリンパ腫. 医学の歩み. 188:975-979.
- 19 大西一功 (1999) リンパ節腫大. Medicina. 36:576-578.
- 20 大西一功 (1999) 慢性骨髄性白血病. 内科. 83:1420-1423.
- 21 大西一功 (1999) CMLの標準的治療法. 医学の歩み. 190:481-485.
- 22 大西一功 (1999) CML治療におけるIFNaの役割. 血液・腫瘍科. 39:251-254.
- 23 竹下明裕, 大野竜三 (1999) 亜砒酸(As₂O₃)によるレチノイン酸難反応性急性前骨髄球性白血病の治療. 内科. 83: 971-973.
- 24 竹下明裕, 大野竜三 (1999) レチノイン酸耐性急性前骨髄球性白血病の治療戦略. 最新医学. 54: 246-252.
- 25 内藤健助, 大野竜三 (1999) 私のカルテから 急性前骨髄球性白血病の一例. 老人と疾患. 12: 590-594.
- 26 小川法良 (1999) Sjogren症候群 184: 283-287.

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）

林秀晴, 佐藤洋 (1998) L型カルシウムチャンネルとカルシウム放出チャンネルの機能的相関. 循環器科 44 : 28-34.

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

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

(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

[平成10年度]

- 1 大野竜三 (1998) 癌治療とサイトカイン. これからの癌免疫療法～21世紀にむかって～医薬ジャーナル社,71-81.
- 2 大野竜三 監修 (1998) 造血器腫瘍解析. 一白血病・リンパ腫・多発性骨髄腫検査—大塚製薬(株)/大塚アッセイ研究所.
- 3 大西一功 (1998) 慢性骨髄性白血病. 上田孝典 (編) 造血器腫瘍における薬剤の使い方—合理的投与法と展望—. 医薬ジャーナル社 74-83.
- 4 大西一功 (1998) フラダラビン. 溝口秀昭, 浦部晶夫, 斎藤正樹, 中川雅夫 (編) KEY WORD 1998-2000 血液. 先端医学社 200-201.

- 5 大西一功, 大野竜三 (1998) 白血病. 大橋京一, 藤村昭夫 (編) 疾病からみた臨床薬理学. 薬業時報社. 274-282.
- 6 大西一功, 大野竜三 (1998) 抗癌性抗生物質. 赤沢修吾, 澤田康文, 島田安博. (編) 癌化学療法時の薬物間相互作用. 先端医学社 151-160.
- 7 新庄香, 大野竜三 (1998) 白血病の治療と診断. 貧血・出血傾向・白血病の診断と治療 真興交易(株)医書出版部 11-21.
- 8 竹下明裕, 大野竜三 (1998) 白血病・多発性骨髄腫. 癌化学療法時の薬物間相互作用 先端医学社 358-370.
- 9 寺田肇, 渡辺裕司, 林秀晴, T.F.McDonald (1998) 「CaチャンネルとCa拮抗薬」続心筋代謝実験法 六法出版社, 24-32.

[平成11年度]

- 1 大野竜三 (1999) インフォームド・コンセント. ガイダンスーがん診療編一. 3. 造血器腫瘍患者におけるインフォームド・コンセントの進め方 先端医学社, 254-261.
 - 2 大野竜三 (1999) 急性前骨髄球性白血病の治療における最近の知見. The world on Hematology Number4 Excerpta Medica, 2-3.
 - 3 大野竜三 (1999) 成人急性白血病. 抗癌剤の選び方と使い方 南江堂, 144-154.
 - 4 大野竜三 (1999) EBMによる白血病の診断と治療. 中外医学社.
 - 5 大野竜三 (1999) 血液病の告知とインフォームドコンセント. 急性白血病における難反応例のQOLとインフォームドコンセント. 医薬ジャーナル社, 24-28.
 - 6 大野竜三 (1999) 医師のつとめ—21世紀の医療を担うための手引き—第1版. 先端医学社.
- 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 Hayashi H, Satoh H, Katoh H, Nakamura T, Sugiyama S, Terada H (1998) Ischemic Heart. "Regulation of $[Na^+]_i$ and $[Ca^{2+}]_i$ during Myocardial Ischemia and Reperfusion in a Single Cell Model. " Ed. by Mochizuki S, Takeda N, Nagano M, Dhalla NS. Kluwer Academic Publishers, Boston. 249-264.
 - 2 林秀晴, 渡辺裕司, 寺田肇 (1998) 続心臓代謝測定法. 単一心筋細胞内Caイオン濃度の測定. 六法出版社. 295-301.
 - 3 林秀晴, 佐藤洋, 寺田肇 (1998) 続心臓代謝測定法. 心筋細胞内Naイオン濃度の測定. 六法出版社. 319-324.
- 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
- D. 筆頭著者, 共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが, 当該教室に所属する者が含まれるもの

(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 赤嶺紀子, 唐橋太郎, 小川法良, 後藤吉規, 大橋弘幸 (1998) 抗DNA抗体高値の全身性エリテマトーデス3症例に対する免疫吸着療法の経験. 中部リウマチ29:18-19.
- 2 後藤吉規, 小川法良, 赤嶺紀子, 唐橋太郎, 大橋弘幸 (1998) アクタリットが著効を示した多剤抵抗性StageIVの慢性関節リウマチの一例. 中部リウマチ29:36-37.
- 3 小川法良 (1998) Sjogren's症候群. 医学のあゆみ 184:283-287.
- 4 佐藤洋 (1998) 臨床クイズ: 安静時胸痛と心電図異常を呈する中年男性の一例. 内科専門医会誌 10 (1) 144-145
- 5 飛田規 (1999) 誌上討論 幼少期より血小板減少を呈し, 消化管出血の精査加療目的で入院した43歳の男性. 内科専門医会誌 11: 640-642.
- 6 赤嶺紀子, 唐橋太郎, 大橋弘幸, 後藤吉規, 大野竜三 (1999) 膠原病患者に併発した血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の5例の検討. 中部リウマチ31(2).

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)

古川福実, 大橋弘幸 (1998) 全身性エリテマトーデスの免疫吸着法による血漿交換療法. 臨床皮膚科 52:146-151.

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 太田策啓, 白井敏博, 山本晃士, 吉原修, 真砂玲治, 福間尚文, 大野竜三 (1998) レイノー現象と四肢近位筋痛を呈した41歳の女性. medicina 35:784-795.
- 2 Kurata C, Uehara A, Sugi T, Yamazaki K (1999) Syncope caused by nonsteroidal anti-inflammatory drug and angiotensin converting enzyme inhibitor. Jpn. Circ. J. 63:1002-1003.

D. 筆頭著者, 共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが, 当該教室に所属する者が含まれるもの

(6) 国際学会発表

[平成10年度]

- 1 Izumi M, Takeshita A, Shinjo K, Naito K, Fujisawa S, Kanno T, Ohno R. (1998) Reduced amount of mpl, glycoprotein (GP) Iib/IIIa and GPIb on platelets from patients with refractory anemia. 40th Annual Meeting of American Society of Hematology. December, Miami, USA.
- 2 Kirito K, Tanaka M, Shimizu R, Uchida M, Takatoku M, Nakajima K, Hirano T, Takeshita A, Miura Y, Ozawa K, Komatsu N. (1998) STAT 3 has a negative effect on the thrombopoietin-induced megakaryocytic differentiation of human cell line. 40th Annual Meeting of American Society of Hematology. December, Miami, USA.
- 3 Takeshita A, Shinjo K, Naito K, Fujisawa S, Shigeno K, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. (1998) No

- role of P-glycoprotein (P-gp) to all-trans retinoic acid (ATRA) resistance in acute promyelocytic leukemia (APL) cells: analysis of P-gp and intra-cellular concentration of ATRA. 40th Annual Meeting of American Society of Hematology. December, Miami, USA.
- 4 Goto Y, Hamada E, Yonekawa O, Ohashi H, Kondo A, Kanno T, Ohno R (1998) A unique IgM type lupus anticoagulant from a patient with antiphospholipid antibody syndrome and Evan's syndrome. October, Sapporo, Japan.
 - 5 Mukai M, Terada H, Sugiyama S, Ke Qing, Satoh H, Ohno R and Hayashi H (1998) Effects of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange inhibitor, KB-R7943, on reoxygenation injury in guinea pig papillary muscles. The 15th Annual Meeting of the Japanese Section of the International Society for Heart Research. December, Tokyo.
 - 6 Satoh H, Qing K, Terada H, Hayashi H, Ginsburg K.S, Bers D. M (1998) Selective block of Ca^{2+} influx via $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange under physiological and Na^+ -loaded conditions in rat ventricular myocytes. 71th Meeting of American Heart Association, November, Dallas, USA.
 - 7 Satoh H, Katoh H, Velez-Silva P, Fill M, Bers D M (1998) BayK 8644 increases resting Ca spark frequency in ferret ventricular myocytes independent of Ca influx: contrast with caffeine and ryanodine effects. Gordon Research Conference, July New London, USA.
 - 8 Satoh H (1998) The role of glycolysis and oxidative phosphorylation in the regulation of Na^+/H^+ exchange -study using isolated ventricular myocytes- 42 nd Annual Meeting of Biophysical Society, February, Kansas City, USA.
 - 9 Terada H, Ke Q, Satoh H, Sugiyama S, Hayashi H (1998) Mechanism for the positive lusitropic effects of β -adrenergic stimulation: Study with simultaneous measurement of Ca^{2+} transient and cell length in isolated rat ventricular myocytes. The 20th Congress of the European Society of Cardiology. August, Vienna, Austria.
 - 10 Watanabe H, Takahashi R, Hayashi H, Ohno R and Yamazaki N (1998) Role of myosin light-chain kinase in Ca^{2+} signaling in agonist- and fluid-flow- stimulated endothelial cells. The XVI World Congress of the International Society for Heart Research. December. (国際心臓研究学会国際集会)
 - 11 Watanabe H, Takahashi R, Zhang X-X, Hayashi H, Ando J, Isshiki M, Ohno R (1998) Role of myosin light-chain kinase in calcium signaling in agonist- and fluid-flow-stimulated endothelial cells. International Symposium on Vascular Cell Biology. The Japan Society for the Promotion of Science "Reserach for the Future" Program February.

[平成11年度]

- 1 Takeshita A, Naito K, Miyawaki S, Takeuchi M, Ueda R, Ohno R. (1999) Good prognosis of patients with acute promyelocytic leukemia (APL) who obtained second complete remission (CR) by a new retinoid, Am80, for relapse from CR induced all-trans retinoic acid. 41th Annual Meeting of American Society of Hematology. December, New Orleans, USA.
- 2 Naito K, Takeshita A, Mori M, Ohno R. (1999) Calicheamicin-Conjugated Humanized Anti-CD33 Monoclonal Antibody (CMA-676) Shows Non-apoptotic Cytocidal Effect on CD33-Positive

- Leukemia Cell Lines, but Is Inactive on P-Glycoprotein-Expressing Sublines. 41th American Society of Hematology. December, New Orleans, USA.
- 3 Maksumova L, Muratkhodjaev F, Ohnishi K, Takeshita A, Ohno R (1999) Lovastatin targets MRD leukemia cell lines: Possible mechanism of preferential sensitivity. 第61回日本血液学会総会アジア血液セッション, April, Japan
 - 4 Zhang W, Ohnishi K, Shigeno K, Fujisawa S, Naito K, Nakamura S, Takeshita K, Yoshida H, Takeshita A, Ohno R (1999) Induction of apoptosis in leukemia and lymphoma cell lines by spicamycin and the derivative KRN5500. 第61回日本血液学会総会アジア血液セッション, April, Japan
 - 5 Kim TQ, Watanabe H, Takahashi R, Zhang X-X, Hayashi H, Ohno R (1999) Regulation of capacitative Ca²⁺ influx in human monocytes/macrophages by myosin light-chain kinase. International Session. 第63回日本循環器学会学術集会, March, Tokyo.
 - 6 Mukai M, Terada H, Sugiyama S, Sato H, Hayashi H (1999) Effects of Na⁺/Ca²⁺ exchange inhibitor, KB-R7943, on reoxygenation-induced injury in guinea pig papillary muscles. The 21st Congress of the European Society of Cardiology. March, Barcelona, Spain.
 - 7 Nomura N, Satoh H, Terada H, Hayashi H (1999) Reactivation of SR Ca uptake as a possible mechanism of contractile recovery during intracellular acidosis. International Society for Heart Research, The 16th Annual meeting of the Japanese Section. December, Fukuoka.
 - 8 Terada H, Liu W, Sugiyama S, Nomura N, Satoh H, Hayashi H (1999) The effects of changes in pHi on cell contraction, Ca transients and the Ca sensitivity of myofilaments in rat ventricular myocytes: study with dual-loading method of indo-1 and SNARF-1. The 21st Congress of the European Society of Cardiology, September, Barcelona, Spain.
 - 9 Watanabe H, Tran KQ, Takahashi R, Fukao M, Kanno M, Hayashi T, Iguchi A, Satoh H, Terada H, Ohashi K (1999) Myosin light-chain kinase and endothelium-dependent vasodilation. The 72th Scientific Sessions of American Heart Association, November, Atlanta, USA.
 - 10 Watanabe H, Tran KQ, Fukao M, Liu MY, Kanno M, Ohashi K. (1999) MLCK activation and vasodilation through the endothelium. The 2nd China-Japan Hypertension Symposium. 北京 中国.

4 特許等の出願状況

	平成10年度	平成11年度
特許取得数 (出願中含む)	0件	0件

[平成10年度]

[平成11年度]

5 医学研究費取得状況

	平成10年度	平成11年度
文部省科学研究費	7件 (1,160万円)	4件 (910万円)
厚生省科学研究費	3件 (2,661万円)	4件 (2,650万円)
他政府機関による研究助成	0件 (万円)	0件 (万円)
財団助成金	0件 (万円)	1件 (100万円)
受託研究または共同研究	1件 (38万円)	2件 (131万円)
奨学寄附金その他 (民間より)	26件 (1,485万円)	32件 (2,131万円)

[平成10年度]

(1) 文部省科学研究費

渡邊裕司 (代表者) 特定領域研究 (A) 「ミオシン軽鎖キナーゼにより調節される細胞内Ca²⁺流入機構の分子生物学的検討」160万円 (新規)

渡邊裕司 (代表者) 基盤研究 (C) 「ミオシン軽鎖キナーゼにより調節される血管内皮機能および細胞内情報伝達機構の検討」200万円 (新規)

寺田肇 (代表者) 基盤研究 (C) 「単一心筋細胞を用いたNa/Ca交換機構の細胞内制御機構に関する研究」50万円 (継続)

後藤吉規 (代表者) 基盤研究 (C) 「Retinoic acidによる高トリグリセライド血症の発症機序に関する研究」50万円 (継続)

竹下明裕 (代表者) 基盤研究 (C) 「急性前骨髄球性白血病のall-trans retinoic acid耐性化機序の解明」240万円 (新規)

大野竜三 (分担者) 特定領域研究 (A) 「分子標的治療の臨床応用へのアプローチ」400万円 (継続) 代表者

名古屋市立大学医学部教授 上田龍三

寺田肇, 佐藤洋 (分担者) 基盤研究 (C) 「心筋虚血時における興奮—収縮連関の異常に関する研究」60万円 (継続)

(2) 厚生省科学研究費

大野竜三 (代表者) がん研究助成金 「成人難治性白血病に対する治療法の開発と標準的治療法の確立に関する研究」2,501万円 (継続)

大野竜三 (分担者) 特発性造血障害調査研究班80万 (継続) 代表者 東京女子医科大学教授 溝口秀昭

大野竜三 (分担者) 重点研究事業 「再生不良性貧血について治療薬の組み合わせを評価する多施設共同研究」80万 (新規) 代表者 東京女子医科大学教授 溝口秀昭

(3) 他政府機関による研究助成

(4) 財団助成費

(5) 受託研究または共同研究

[平成11年度]

(1) 文部省科学研究費

竹下明裕（代表者）基盤研究（C）「急性前骨髄球性白血病のall-trans retinoic acid耐性化機序の解明」60万円（継続）

佐藤洋（代表者）基盤研究（C）「心筋虚血時の細胞内Ca²⁺代謝の異常に関する研究」300万円（新規）

吉田均（代表者）奨励研究（A）「CBPでPML，レチノイン酸受容体とクロスロールする蛋白群の分化誘導療法への応用」150万円（新規）

大野竜三（分担者）特定領域研究（A）「分子標的治療の臨床応用へのアプローチ」400万円（継続）代表者 名古屋市立大学医学部教授 上田龍三

(2) 厚生省科学研究費

大野竜三（代表者）がん研究助成金「成人難治性白血病に対する治療法の開発と標準的治療法の確立に関する研究」2,380万円（継続）

大西一功（分担者）がん研究助成金「がん細胞の分化誘導機構を基盤とする新しい癌治療法の開発」160万円（新規）代表者 国立がんセンターウイルス部長 齋藤政樹

大野竜三（分担者）特発性造血障害に関する研究班90万（継続）代表者 昭和大学教授 小峰光博

大野竜三（分担者）重点研究事業「再生不良性貧血について治療薬の組み合わせを評価する多施設共同研究」20万（継続）代表者 東京女子医科大学教授 溝口秀昭

(3) 他政府機関による研究助成

(4) 財団助成金

吉田均 東京生化学研究会研究奨励金 100万円

(5) 受託研究または共同研究

6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

[平成10年度]

[平成11年度]

7 学会活動

	平成10年度	平成11年度
招待講演回数	3件	4件
国際・国内シンポジウム発表数	4件	6件
学会座長回	11件	10件
学会開催回数	0件	0件
学会役員等回数	11件	15件

[平成10年度]

(1) 学会における特別講演・招待講演

- 1 大野竜三 (1998) Cytokine therapy in CML and Multiple Myeloma, 台湾血液学会主催連続講演会, 4月・台平, 4月・高雄, 5月・台中
- 2 大野竜三 (1998) Next Steps for Further Cure of APL: Analysis of Prognostic Factors of APL treated with ATRA, and a New Synthetic Retinoid, Am80, Symposium on The Development of Novel Cancer Selective Therapies, 10月, 中国
- 3 大野竜三 (1998) 抗白血病薬の開発と臨床試験, 第40日本臨床血液学会総会, 11月, 金沢

(2) 国際・国内シンポジウム発表

- 1 大野竜三 (1998) がん治療開発の課題とその対策 —ブレイクスルーのための様々な工夫をめぐって— 臨床における各分野の新展開 分化誘導療法, 厚生省がん研究助成金によるシンポジウム, 1月, 東京
- 2 Ohno R, Stone R (1998) Growth factors in AML, The First International Acute Leukaemia Forum, 5月, スペイン
- 3 大野竜三 (1998) AML化学療法の現状『国際的見地からの報告』, 第1回造血器腫瘍シンポジウム, 9月, 東京
- 4 Watanabe H, Takahashi R, Zhang XX, Goto Y, Hayashi H, Ando J, Isshiki M and Ohno R (1998) Role of myosin light-chain kinase in Ca²⁺ signaling in agonist-and fluid-flow-stimulated endothelial cells. 未来開拓学術研究推進事業委員会「成人病-遺伝素因と環境因子の解明」国際シンポジウム International Symposium on Vascular Cell Biology.

(3) 座長をした学会名

- 1 大野竜三 第1回造血器腫瘍シンポジウム, 1998年9月, 東京
- 2 大野竜三 International symposium, 1998年10月, 東京
- 3 大野竜三 第60回日本血液学会総会, 1998年3月, 大阪
- 4 大野竜三 第40回日本臨床血液学会, 1998年11月, 金沢
- 5 大西一功 第60回日本血液学会総会, 1998年3月, 大阪
- 6 大西一功 第40回日本臨床血液学会, 1998年11月, 金沢
- 7 竹下明裕 第40回日本臨床血液学会, 1998年11月, 金沢
- 8 竹下明裕 第21回日本造血細胞移植学会 1998年12月, 名古屋

- 9 大橋弘幸 第10回中部リウマチ学会総会, 1998年9月, 金沢
- 10 大橋弘幸 第177回日本内科学会東海地方会 1999年2月20日 名古屋
- 11 寺田 肇 第106回日本循環器学会東海地方会, 1998年6月, 名古屋

(4) 主催する学会名

(5) 役職についている学会名とその役職

- 大野竜三 日本血液学会 理事
- 大野竜三 日本臨床血液学会 幹事
- 大野竜三 日本癌学会 評議員
- 大野竜三 日本内科学会 東海地方会評議員
- 大西一功 日本血液学会 評議員
- 大西一功 日本臨床血液学会 評議員
- 大西一功 日本リンパ網内系学会 評議員
- 大西一功 日本内科学会東海地方会 評議員
- 大橋弘幸 日本リウマチ学会 評議員
- 大橋弘幸 日本甲状腺学会 評議員
- 寺田 肇 日本循環器学会東海地方会 評議員

[平成11年度]

(1) 学会における特別講演・招待講演

- 1 Ohno R (1999) Intensified Doxorubicin in adult ALL, STATE OF THE ART THERAPY OF ADULT ALL,4月,アメリカ
- 2 大野竜三 (1999) 成人急性白血病の治療戦略, 第41回日本小児血液学会シンポジウム・ランチョンセミナー, 9月, 東京
- 3 Ohno R (1999) Altra therapy of newly diagnosed APL in adults: The APL92 and APL97 studies of the JAPAN adult leukemia study group. Poster discussion workshop - Clinical investigations 8th international conference on differentiation therapy, 10月,カナダ
- 4 大野竜三 (1999) 慢性骨髄性白血病に対する治療戦略, 第41回日本臨床血液学会総会ランチョンセミナー, 10月, 秋田

(2) 国際・国内シンポジウム発表

- 1 Ohno R (1999) The Role of Growth Factors in the Treatment of Acute Leukemias:Updates and Perspectives. International Symposium, ACUTE LEUKEMIA VIII, Meet the Professor Session IV, Prognostic Factors and Treatment Strategies ,3月,ドイツ
- 2 大野竜三 (1999) 多発性骨髄腫, 造血器腫瘍に対するインターフェロン療法—最近の知見—, 第61回日本血液学会総会サテライトシンポジウム, 4月, 東京
- 3 大野竜三 (1999) 総合的立場から・成人ALL 治療の世界の流れ, 第2回造血器腫瘍シンポジウ

ム, 9月, 東京

- 4 大西一功 (1999) 慢性骨髄性白血病・分子理論からみた治療戦略-慢性骨髄性白血病のインターフェロン療法. 第41回日本臨床血液学会総会シンポジウム, 10月, 秋田
- 5 竹下明裕, 陣内逸郎 (1999) 急性前骨髄球性白血病の治療戦略, 第61回日本血液学会総会 (シンポジウム) 4月, 東京
- 6 Watanabe H, Tran KQ, Fukao M, Liu MY, Kanno M, Ohashi K. (1999) MLCK activation and vasodilation through the endothelium. The 2nd China-Japan Hypertension Symposium. 北京 中国.

(3) 座長をした学会名

- 1 大野竜三 第61回日本血液学会総会シンポジウム1, 1999年4月, 東京
- 2 大野竜三 第61回日本血液学会総会アジア血液セッション, 1999年4月, 東京
- 3 大野竜三 第61回日本血液学会 1999年4月, 東京
- 4 大野竜三 第41回日本臨床血液学会, 1999年10月, 秋田
- 5 大西一功 第61回日本血液学会総会, 1999年4月, 東京
- 6 大西一功 第41回日本臨床血液学会, 1999年10月, 秋田
- 7 竹下明裕 第41回日本臨床血液学会, 1999年10月, 秋田
- 8 大橋弘幸 第11回中部リウマチ学会総会 1999年9月, 名古屋
- 9 寺田 肇 第109回日本循環器学会東海地方会, 1999年6月, 岐阜
- 10 上原明彦 日本循環器学会第110回東海・第95回北陸合同地方会, 1999年11月, 名古屋

(4) 主催する学会名

(5) 役職についている学会名とその役職

- 大野竜三 日本血液学会 理事
大野竜三 日本臨床血液学会 幹事
大野竜三 日本内科学会 評議員
大野竜三 日本癌学会 評議員
大野竜三 日本癌治療学会 評議員
大野竜三 日本輸血学会 評議員
大野竜三 日本リンパ網内系学会 評議員
大野竜三 日本臨床腫瘍研究会 常任幹事
大西一功 日本血液学会 評議員
大西一功 日本臨床血液学会 評議員
大西一功 日本リンパ網内系学会 評議員
大西一功 日本内科学会東海地方会 評議員
大橋弘幸 日本リウマチ学会 評議員
大橋弘幸 日本甲状腺学会 評議員
寺田 肇 日本循環器学会東海地方会, 評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	平成10年度	平成11年度
学術雑誌編集数	5件	7件

[平成10年度]

- 大野竜三 Oncology Editorial Board
- 大野竜三 Japanese Journal of Clinical Oncology Editorial Board
- 大野竜三 Leukemia Editorial Board
- 大野竜三 International Journal of Clinical Oncology Associate Editor
- 大野竜三 European Journal of Hematology Associate Editor

[平成11年度]

- 大野竜三 Leukemia Assoc. Editor
- 大野竜三 European Journal of Hematology Assoc. Editor
- 大野竜三 International Journal of Clinical Oncology Assoc. Editor
- 大野竜三 The Hematology Editorial Board
- 大野竜三 Oncology Editorial Board
- 大野竜三 Japanese Journal of Clinical Oncology Editorial Board
- 大西一功 International Journal of Hematology Editorial Board

9 共同研究の実施状況

	平成10年度	平成11年度
国際共同研究	0件	0件
国内共同研究	2件	2件
学内共同研究	2件	2件

[平成10年度]

- (1) 国際共同研究
- (2) 国内共同研究
 - 大野竜三 JALSG 白血病治療研究
 - 大西一功 JCOG リンパ腫治療研究
- (3) 学内共同研究
 - 林秀晴（光量子医学研究センター） 虚血再灌流障害におけるNa/Ca交換機構の役割りに関する研究
 - 渡邊裕司（臨床薬理学） 血管内皮細胞のCa代謝に関する研究

[平成11年度]

- (1) 国際共同研究

(2) 国内共同研究

大野竜三 JALSG 白血病治療研究
大西一功 JCOG リンパ腫治療研究

(3) 学内共同研究

渡邊裕司 (臨床薬理学) 血管内皮細胞のCa代謝に関する研究
向井正明 (集中治療部) 選択的Na/Ca交換機構阻害剤の心筋再灌流障害抑制作用に関する研究

10 産学共同研究

	平成10年度	平成11年度
産学共同研究	0件	0件

[平成10年度]

[平成11年度]

11 受賞 (学会賞等)

[平成10年度]

[平成11年度]

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1 砒素化合物による白血病の抗腫瘍機序の検討

亜砒酸が急性前骨髄球性白血病 (APL) に有効である事が最近報告されたが、我々は亜砒酸が APL以外の白血病に有効であるか、また、その作用機序は何かという点につき検討を加えた。その結果、亜砒酸はAPLのみならずリンパ系腫瘍にも殺細胞効果をもつ事が明らかになり、殺細胞効果の認められた腫瘍細胞ではアポトーシスが誘導され、それはbcl-2の減少と関連する事が明らかになった。更にその標的としてPMLを介する可能性が示唆された。

(張文傑, 大西一功, 大野竜三)

2 IL-12による白血病微小残存病変除去に関する研究

IL-12は強い抗腫瘍効果を示すサイトカインとして知られている。血液悪性腫では自家造血幹細胞移植が行なわれているが、その場合常に腫瘍細胞の混入が問題となる。そこで、IL-12が白血病微小残存病変の除去に有用であるか否かについて白血病の分子マーカーとされるWT-1遺伝子を用いて検討した。その結果、急性白血病寛解期、骨髄異形成症候群等では、IL-12処理により末梢血中の白血病細胞が1/10から1/100に減じ得る事が明らかになり、パージングにおける有用性が示唆された。

(潘峻, 大西一功, 大野竜三)

3 急性前骨髄球性白血病のall-trans retinoic acid耐性化機序の解明

急性前骨髄球性白血病(APL)はall-trans retinoic acid (ATRA)により安全かつ高率に寛解導入されるが、比較的早期に耐性が出現し、ATRA投与後再発例のATRA単独での再寛解導入率は約20%と低率である。この耐性メカニズムに関して多くの説があるが、詳細は不明であり、耐性機序を明らかにしようとした。細胞はNB4, NB4/RA (NB4由来ATRA耐性株: MDR, MRP, LRP陰性)そしてこれらの細胞にMDR遺伝子を導入したNB4/MDRとNB4/ATRA/MDRの4細胞株、他にK562, K562/ADR, NOMO1, NOMO-1/ADRの4細胞株とATRA耐性の再発APL5例の芽球。細胞をATRA存在下に培養し、細胞内ATRA濃度とRh-123取込, PI染色, 光顕所見等から検討した。細胞内ATRA濃度はdual laser cytometerを使用し, UV特性とり求めた。NB4/ATRA, NB4/ATRA/MDRはそれぞれNB4, NB4/MDRと比較して, 細胞内ATRA濃度は高値を示した。NB4/MDR, NB4/ATRA/MDRはそれぞれNB4, NB4/RAと比較して, 細胞内ATRA濃度に変化はなかった。PI染色, 光顕所見においても両者間に相違を認めなかった。再発APL5例由来の芽球において同様の結果が得られた。MDRの発現は細胞内ATRA濃度には影響せず, 従来の臨床例を使用した報告と異なり, ATRA耐性は多剤耐性メカニズムとは独立して成立することが明らかになった。

(竹下香, 竹下明裕)

4 カリキアマイシン結合ヒト化抗CD33抗体(CMA-676)の白血病細胞株に及ぼす殺細胞効果

白血病における薬剤耐性克服は重要な問題の一つであり, その耐性克服の一端として抗体療法がある。CMA-676の白血病細胞株への効果を生細胞数, 細胞周期, 3H-thymidine uptake法にて検討した。CD33発現非耐性株では, CMA-676 10~100 ng/mlにて殺細胞効果が認められ, 細胞周期解析ではG2/M期で停止していた。多剤耐性株ではCMA-676 10,000 ng/mlにて細胞周期に影響は認められず, 殺細胞効果も減弱していた。耐性克服剤(PSC833, MS209)併用により, 多剤耐性株においてCMA-676の効果が回復した。CMA-676はカリキアマイシンをCD33発現細胞に選択的かつ効率的に取り込ませ殺細胞効果を発揮する。多剤耐性株では細胞内で遊離したカリキアマイシンがP糖蛋白により排出されるが, 耐性克服剤を併用しP糖蛋白の機能を阻害することにより, CMA-676の有効性が増強された。臨床への応用が期待される。

(内藤健助, 竹下明裕)

5 造血器悪性腫瘍におけるSHIPの遺伝子変異

血液研究グループでは, 造血器悪性腫瘍における様々なクラスの腫瘍抑制遺伝子群の変異について検索が進められている。この中で, 血液細胞に特異的に発現されている, イノシトールフォスファターゼ(SHIP)において興味ある知見が得られつつある。ノックアウトマウス(SHIP^{-/-})では, 骨髄系細胞の過形成と, 髄外造血, およびアポトーシス耐性が報告されている。われわれが急性骨髄性白血病細胞株, および臨床検体について, cDNAの全長に亘って, RT-PCR/SSCP法にて遺伝子変異をスクリーニングし, 塩基配列を確認したところ, およそ10%程の症例において, 異常が見つかった。これらの点突然変異は, タンパクの一次構造解析上, すべてフォスファターゼ活性に重要な影響を及ぼすことが予想される部位にあった。今後, これらの変異蛋白の機能解析をすすめる。また, 多施設共同研究として, 多数の患者サンプルについてSHIP遺伝子変異と, in

vitroでの各種刺激に対するアポトーシス反応、リン酸化細胞内シグナル伝達の活性化、さらに臨床像、治療に対する反応、予後を解析し、白血病治療法の最適な選択に資する可能性について検討する予定である。

(羅建民, 吉田均, 大西 一功)

6 シェーグレン症候群における自己反応性クローンの解明

シェーグレン症候群 (SS) の病因は、唾液腺内で今だ特定されていない自己抗原刺激による自己免疫反応が起こり、この自己反応性クローンが死滅せず、SSを発症させると考えられる。一般的に免疫反応は、過剰な反応を引き起こさないように制御され、抗原刺激を繰り返すと当該のクローンにアポトーシスが誘導され、Activated Induced Cell Death (AICD)に至る。我々の結果では、末梢血T細胞のAICDは正常者とSS患者間で変化が見られなかったが、逆に生き残ったT細胞はCD4+細胞が主であった。また、唾液腺内のT細胞は、Fas抗原及びBcl-2蛋白を過剰に発現し、アポトーシスに陥りにくいことが判明した。また、SSの唾液腺内のサイトカイン分泌は、Th1が主であり、Th1に属すサイトカインが特定のクローンのAICDを抑制していることが想定される。さらに、SSの病因・病態の解明のためには、唾液腺内 (口唇小唾液腺) でAICDが如何に制御されているか、特に抗原 (SS-A, ?-fodrin) 特異的なT細胞のAICD抵抗性とTh1サイトカインの反応性を検討中である。

(唐橋太郎, 小川法良, 大橋弘幸)

7 シェーグレン症候群における唾液腺上皮の補助分子発現の検討

シェーグレン症候群(SS)患者では、高 γ -globulin血症や抗SS-A, SS-B抗体の出現、BCGF活性の亢進など多クローン性B細胞機能亢進がみられるが、SS患者の唾液腺浸潤リンパ球はCD4陽性T細胞が主であり、唾液腺内でB細胞が直接活性化されている所見に乏しい。我々の検討によれば、浸潤CD4陽性T細胞は、Th1タイプのサイトカイン (IL-2, IF- γ), MHC class II分子 (HLA-DR)のみならず、抗体産生に必要な補助分子CD40Lを発現していた。一方、唾液腺上皮もMHC class II分子、サイトカインのみならず、CD40を発現しており、唾液腺上皮そのものがT細胞に抗原呈示し、自己抗体産生を引き起こしている可能性がある。一方、SS患者の末梢血ではCD4陽性T細胞が活性化され、Th1タイプのT細胞が優位を占めているが、CD40Lはほとんど発現していない。しかし、soluble CD40LはSS患者では有意に高値であり、唾液腺内での自己免疫反応を反映している可能性を示している。従って、SSにおける唾液腺内での自己免疫反応が多クローン性B細胞機能亢進や臓器障害を引き起こす可能性がある。

(赤嶺紀子, 唐橋太郎, 近藤真偉智, 大橋弘幸)

8 Retinoic acidによる高トリグリセライド血症の発生機序に関する研究

All-trans-retinoic acid (ATRA)は、近年前骨髄球性白血病の分化誘導療法として用いられ、高率の寛解が得られている。しかし、その副作用として著明な高トリグリセライド血症が高頻度に認められている。この高トリグリセライド血症の発生機序は、未だ不明であるが、我々の検討によれば、lipogenesisの亢進が主要な役割を果たしていることが明らかとなった。すなわち、ATRAをラット

に投与したところ、血清トリグリセライドが濃度依存的に上昇し、白色脂肪組織においてFatty acid synthesis活性の増加がみられた。また、脂肪細胞の分化やインスリン抵抗性と深い関りをもつPPAR γ のligandであるTroglitazoneがATRA投与による高トリグリセリド血症を濃度依存的に抑制し、肝臓におけるFatty acid synthesis活性を抑制した。このように、ATRAによる高トリグリセライド血症の発生機序の一部が解明された。

(赤嶺紀子, 後藤吉則, 大橋弘幸)

9 慢性関節リウマチ患者におけるインスリン抵抗性の検討

近年、インスリン抵抗性の主要な役割をTNF- α が果たしており、筋肉・肝・脂肪組織において、TNF- α の過剰がインスリン抵抗性をきたすことが報告されている。慢性関節リウマチ患者においては、関節液中や滑膜のみならず、血清中でも過剰のTNF- α が検出される。そこで、関節置換術時に血清、脂肪組織、関節液等を採取し、TNF- α , soluble TNF- α receptorを同定し、組織のインスリンレセプターのリン酸化を検討している。TNF- α , soluble TNF- α receptorとも血清に比し著明な高値を呈していた。インスリンレセプターのリン酸化については検討中である。

(鈴木時紀, 大橋弘幸)

10 再灌流障害におけるNa/Ca交換機構の役割

Na/Ca交換機構は、通常は細胞内外のNaの電気化学的勾配により細胞内のCaを細胞外に汲み出す機構ととして働いているが、心筋の虚血後の再灌流時には細胞内のNaの上昇のため逆転モードで作動してCa過負荷による心筋障害に関与することが示唆されている。本研究では、Na/Ca交換機構の逆転モードの選択的阻害剤であるKB-R7943を用いてモルモット乳頭筋の再灌流時不整脈と再灌流後の収縮張力の改善が得られることを明らかにした。

(寺田肇, 佐藤洋, 向井正明, 林秀晴)

11 カルモジュリン拮抗剤による血管内皮細胞のCa濃度に及ぼす影響

血管内皮細胞機能の多くは、Ca/calmodulin依存性であるが、細胞内Ca濃度調節におけるcalmodulinの役割は、未だ不明な点が多い。本研究では種々のcalmodulin antagonistの細胞内Ca濃度に対する効果をcalmodulin依存性protein kinase II (CaM kinase II) inhibitorと比較検討した。Calmodulin antagonist, W7は、細胞内Ca濃度を増加させたがCaM kinase II inhibitor KN-93は、Ca濃度には影響を及ぼさなかった。Bradykininによる前処置は、W7によるCa濃度上昇を抑制し、逆にW7による前処置は、BradykininによるCa濃度上昇を抑制した。以上よりcalmodulin antagonistは、Ca storeへのCa uptakeを抑制することにより、細胞外からのCa流入を促進する (capacitant theory) と考えられた。

(渡辺裕司, 高橋玲子, 寺田肇, 佐藤洋, 上原明彦)

12 Tilt負荷時の心拍血圧変動の変化

虚血性心疾患患者の心拍変動周波数解析上の低周波成分にたいする圧受容体反射の役割を明らかにすることを目的として、tilt負荷時の心拍と血圧変動の周波数分析を虚血性心疾患患者で行っ

た。狭心症患者、特に多枝病変や冠攣縮性狭心症患者ではtilt後の低周波数領域の圧受容体反射の低下が大きいためR-R間隔変動の低周波数成分がtilt後に低下した。一般に、心拍変動周波数解析における低周波数成分は、心臓交感神経機能の指標として広く用いられているが、その解釈には注意を要すると考えられた。

(上原明彦, 寺田肇)

13 心筋細胞の興奮収縮連関におけるNa/Ca交換機構を介するCa流入の関与

Na/Ca交換機構は、通常は細胞内外のNaの電気化学的勾配により細胞内のCaを細胞外に汲み出す機構として働いているが、逆転モードにおけるCa流入の興奮収縮連関における役割は明らかでない。本研究では、Na/Ca交換機構の逆転モードの選択的阻害剤であるKB-R7943を用いて、興奮収縮連関におけるCa流入モードの関与を通常電気刺激時とdigitalis剤による細胞内Na負荷時で検討した。Na/Ca交換機構を介するCa流入は定常状態の興奮収縮連関と静止期間中のCa負荷への関与は少ないが、Na負荷時のCa過負荷には重要であり、不整脈と細胞障害の原因となり得ると考えられた。

(佐藤洋, 寺田肇, 林秀晴)

14 虚血/再灌流障害時の心筋エネルギー代謝におけるエンドセリンの関与

エンドセリンは強力な血管収縮物質であるが、心筋梗塞の発症と心筋障害に関与することが報告されている。本研究では、endothelin-receptor antagonistのrat摘出心筋における虚血/再灌流障害時の心筋エネルギー代謝に及ぼす効果を検討した。TAK-044は、虚血/再灌流時の左室発生圧を改善し、左室拡張末期圧の上昇を抑制した。これらの改善効果は、NMR法で同時測定したATPの低下の抑制とCPK流出の抑制に伴っていた。TAK-044の保護効果は、虚血前投与のみでなく再灌流と同時投与でも認められたことより、エンドセリンによる再灌流障害を抑制するためと考えられ、血栓溶解や冠動脈形成術などの再灌流療法時に臨床応用できる可能性が示唆された。

(飯室優, 金子雅則, 寺田肇, 林秀晴)

15 ラット心室筋細胞におけるエンドセリンの陽性変力作用機序に関する研究

エンドセリンは、強力な血管収縮作用のみならず陽性変力作用を有することが知られているがその発現機序は、未だ明らかではない。本研究では、単離心筋細胞の細胞内Ca濃度、pHi、細胞収縮を同時測定することによりエンドセリンの陽性変力作用の発現機序を検討した。エンドセリンは、Ca transientと細胞収縮を増大し、細胞内pHiを上昇させた。細胞内pHiの増加は、myofilamentのCa感受性を増加させることにより細胞収縮を増大させるが、Ca-収縮関係はエンドセリンにより不変であり、陽性変力作用は主に、Ca transientの増大によるものと考えられた。

(加藤秀樹, 寺田肇, 佐藤洋, 林秀晴)

16 糖尿病性心臓交感神経障害に関する研究

糖尿病性心臓交感神経障害は、致死的不整脈や心臓突然死と関連があるとされている。本研究では、ホルターECGより測定した心拍変動パラメーターと心臓交感神経の指標となるMIBGシンチ

グラム諸指標を糖尿病患者で検討することにより心臓交感神経障害が心臓副交感神経障害に先行するか否かを検討した。副交換神経性心拍変動パラメータは、MIBGシンチグラムのdefect scoreと正の相関を認め、糖尿病患者における心臓交感神経障害は、心臓副交感神経と平行することが示唆された。

(上原明彦, 寺田肇, 杉敏彦, 三上直, 正田栄)

17 β 受容体刺激による陽性弛緩作用の発現機序に関する研究

β 受容体刺激は、心筋の陽性弛緩作用をおこす事が知られているが、これにはmyofilamentの磷酸化によるCa感受性の低下と筋小胞体のCa-ATPaseの活性化によるCa transientの短縮が関与するとされているがCa transientとmyofilamentのCa感受性の同一標本における測定は、なされていなかった。本研究では、ラット単離心筋細胞からCa transientと細胞収縮を同時に測定し、筋小胞体がintactな条件とCa uptakeを抑制した条件で種々の濃度のisoproterenolの作用を検討した。低濃度のisoproterenolは、Ca感受性の変化なしに陽性弛緩作用を現し、Ca感受性の変化による陽性弛緩作用は、高濃度でのみ発現した。

(寺田肇, 佐藤洋, 林秀晴)

13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

(血液内科学研究グループ)

亜硫酸による急性前骨髄性白血病に対する作用機序, 臨床効果, 毒性に関する臨床研究は本邦では唯一, 当大学でのみ実施しており, 完全寛解率は60%を越え, 再発・難治性急性前骨髄性白血病患者に対し大きな福音となっている。

(循環器内科学研究グループ)

細胞内Ca濃度と細胞収縮の同時測定法の開発によりCa-細胞収縮関係からmyofilamentのCa感受性を評価する方法を確立した。

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

(血液内科学研究グループ)

急性前骨髄球性白血病 (APL) ではPML-RAR α キメラ蛋白が分化誘導療法の標的分子である。ATRAおよび合成レチノイドは, APL細胞に対しPML-RAR α によるRAR α 転写活性の抑制を解除し, ヒストンアセチル化酵素活性を有するコアクチベーター (CBP/p300) がリクルートされ, その結果分化が誘導されると考えられている。またPMLノックアウトマウスの検討からPML蛋白は骨髄系細胞の分化と増殖の制御に必須の蛋白と考えられており, AS2O3療法でもPML-RAR α におけるPMLの存在がアポトーシスの誘導に重要であると報告されている。従って, APLをモデルとしたPMLの機能解析は白血病の分化標的療法において有用な研究と考えられる。研究の継続性についてはAPLを中心とした分化誘導療法の基礎および臨床研究を引き続き行う。

(免疫内科学研究グループ)

シェーグレン症候群(SS)は, 慢性難治性自己免疫疾患にもかかわらず, 臨床的にも基礎的にも十分に検討されているとは言い難く, 治療に関しても対症療法のみである。実際, 糖質グルココ

ルチコイドや免疫抑制剤の使用がSSの病態を改善するかどうかに関しても、議論が絶えない。また、SSは、単に外分泌腺炎が主と考えられる患者から重篤な合併症（間質性肺炎、原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性血小板減少性紫斑病など）を呈するものまで個々の患者で著しく病態が異なる。また、唾液腺で引き起こされた自己免疫反応が、どのような機序で全身的な反応を獲得するかは不明である。従って、AICDを逃れて増殖するクローンの同定やサイトカインとの関連あるいは唾液腺内での自己免疫現象がどのように全身性の性格をもつにいたるかを検討することは、SSの新しい治療戦略上特に有意義である。

ATRAにより誘導される高トリグリセリド血症は、ラットの実験系ではTroglitazoneにて抑制しうることが判明した。従って、ヒトにおいてもretinoic acid 使用時には予防法として有用であろうと考えられ、ATRAによる副作用軽減のため臨床応用可能である。

(循環器内科学研究グループ)

各種のイオン感受性蛍光指示薬を同時負荷することにより、細胞内イオン濃度の同時測定が可能になり、特にNa/Ca交換機構のようなイオン濃度が相互に干渉するイオン輸送系の研究で独創的な手法であり国際的にも高い評価を得ている。今後各種病態での応用が可能で継続的に研究を行っていく計画である。

15 新聞、雑誌等による報道

静岡新聞、平成11年6月4日、遺伝子組み換えがん細胞正常化

静岡新聞、平成11年9月23日、急性前骨髄球性白血病・ヒ素で症状が消失

中日新聞、平成11年9月23日、急性白血病治療 亜ヒ酸投与で効果