

臨床薬理学

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	1人	1人
講師（うち病院籍）	0人（人）	0人（人）
助手（うち病院籍）	2人（0人）	1人（0人）
医員	0人	0人
研修医	0人	0人
大学院学生（うち他講座から）	2人（0人）	2人（0人）
研究生	0人	1人
外国人客員研究員	0人	0人
技官	0人	0人
その他（技術補佐員等）	0人	0人
合計	0人	0人

非常勤講師	1人	3人
-------	----	----

2 教官の異動状況

大橋 京一（教授）（期間中現職）

渡辺 裕司（助教授）（H10.12.1以降現職）

西本 雅彦（客員助教授）（～H10.9.30退職）

小菅 和仁（助手）（期間中現職）

木村 雅彦（客員助手）（～H10.9.30退職）

3 研究業績

	平成10年度	平成11年度
原著論文数（うち邦文のもの）	10編（2編）	11編（3編）
そのインパクトファクター合計	33.80	42.18
論文形式のプロシーディングズ数	5編	3編
説数（うち邦文のもの）	8編（8編）	7編（7編）
そのインパクトファクター合計	0	0
著書数（うち邦文のもの）	2編（2編）	3編（3編）
症例報告数（うち邦文のもの）	2編（2編）	0編（編）
国際学会発表数	11編	3編

(1) 原著論文 (当該教室所属の人全部に下線)

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. 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.
2. Kimura M., Umemura K., Ikeda Y., Kosuge K., Nishimoto M., Ohashi K., Nakashima M. (1998) Comparison of ClassII and ClassIII activity of dl-Sotalol in Healthy Volunteers. Jpn Heart J 39(1) : 79-86.
3. Kimura M., Umemura K., Ohashi K., Nakashima M. (1998) Effect of ecadotril, aneutral eudopeptidase inhibitor, on myocardial hypertrophy in the rat artirc in safficiency model. Can J Cardiol 14 : 63-68.
4. Kimura M., Umemura K., Kosuge K., Nishimoto M., Ohashi K., Nakashima M. (1998) Attenuation by ACE inhibitor drugs of alpha adrenoceptor sensitivity in human vessels: possible differences related to durg lipophilicity. Br J Clin Pharmacol 46 : 599-603.
5. Kosuge K., Uematsu T., Araki S., Matsuno H., Ohashi K., Nakashima M. (1998) Comparative dipositions of ofloxzcin in human head, axillary, andpubic hairs. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42(5) : 1298-1302.
6. 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.
7. Kimura M., Watanabe H., Takahashi R., Kosuge K., Umemura K., Hayashi H., Ohashi K., Ohno R. (2000) Inhibitory effect of insulin on bradykinin-induced venodilation. J. Hypertens. 18 : 287-292.
8. 木村雅彦, 倉田千弘, 若林 康, 三上 直, 正田 栄, 小菅和仁, 西本雅彦, 大橋京一, 山崎 昇 (1998) Tilt負荷時の心拍血圧変動の変化—虚血性心疾患における検討—. 心臓 30(3) : 64-66.
9. 木村雅彦, 倉田千弘, 三上 直, 正田 栄, 大橋京一, 山崎 昇 (1998) 虚血性心疾患における心拍変動—TILTによる検討—. 心臓 30(3) : 132-133.
インパクトファクターの合計 26.529 小計 10年度 [20.683] 11年度 [5.846]

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. Hashimoto H., Nishimoto M., Ohmura T., Watanabe S., Ikeda Y., Nakamura R., Umemura K., Nakashima M. (1998) Effects of astemizole on ventricular activation, effective refractory periods, RT Intervals, and programmed stimulation-induced ventricular arrhythmias in dog hearts with myocardial infarction. J Cardiovascul Pharmacol 31 : 286-291.
2. Furuta T., Ohashi K., Kamata T., Takashima M., Kosuge K., Kawasaki T., Hanai H., Kubota T.,

- Ishizaki T., Kaneko E. (1998) Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for Helicobacter Pylori infection and peptic ulcer. *Ann Int Med* 129 : 1027-1030 .
- 3 . 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 .
- 4 . Furuta T., Ohashi K., Kosuge K., Zhao XJ., Takashima M., Kimura M., Nishimoto M., Hanai H., Kaneko E., Ishizaki T. (1999) CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 65(5) : 552-561 .
- 5 . Furuta T., Ohashi K., Kobayashi K., Iida I., Yoshida H., Shirai N., Takashima M., Kosuge K., Hanai H., Chiba K., Ishizaki T., Kaneko E. (1999) Effects of clarithromycin on the metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotype status in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 66 : 265-274 .
- 6 . Uehara A., Kurata C., Sugi T., Mikami T., Yamazaki K., Satoh H., Watanabe H., Terada H. (1999) Peak systolic blood pressure in exercise testing is associated with scintigraphic severity of myocardial ischemia in patients with exercise-induced ST-segment depression. *Jap.Circ.J.* 64 : 590-594 .
- 7 . Furuta T., Takashima M., Shirai N., Xiao F., Hanai H., Ohashi K., Ishizaki T. (2000) Cure of refractory duodenal ulcer and infection caused by Helicobacter Pylori by high doses of omeprazole and amoxicillin in a homozygous CYP2C19 extensive metabolizer patient. *Clin. Pharmacol. Ther.* 67 : 684-689 .
- 8 . 中島光好, 植松俊彦, 梅村和夫, 近藤一直, 池田康彦, 大橋京一, 西本雅彦, 木村雅彦 (2000) 新規消化性潰瘍治療薬T-593 (Qsutidine)の臨床第1相試験—健康成人における単回および反復経口投与試験成績—. *薬と治療 (JPT)* 28 (2) : 323-335 .
- 9 . 上原明彦, 山崎慶介, 杉 敏彦, 佐藤 洋, 寺田 肇, 倉田千弘, 横山清子, 渡辺裕司, 大橋京一, 高田和之 (2000) Impulse応答関数を用いた自律神経機能評価の試み. *心臓* 32(2) : 66-68 .

インパクトファクターの合計 29.304 小計 10年度 [12.59] 11年度 [16.714]

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 . Harada K., Ohmori M., Fujimura A., Ohashi K. (1998) Effect of amezinium metilsulfate on the finger skin vasoconstrictor response to cold stimulation and venoconstrictor response to noradrenaline. *Jpn Circ J* 62 : 824-828 .
- 2 . Fukao M., Hattori Y., Sato A., Liu M.Y., Watanabe H., Tran QK., Kanno M. (1999) Relationship between NaF⁻ and thapsigargin-induced endothelium-dependent hyperpolarization in rat mesenteric artery. *Br.J. Pharmacol.* 126 : 1567-1574 .
- 3 . 野口雅志, 小野田誠, 中島良文, 中島光好, 小菅和仁 (2000) ヒトにおける新規消化性潰瘍治療薬T-593(Osutidine)の体内動態. *薬と治療 (JPT)* 28 (2) : 337-348 .

インパクトファクターの合計 4.24 小計 10年度 [0.536] 11年度 [3.704]

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

(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. 小菅和仁、西本雅彦、木村雅彦、大橋京一 (1998) ミアンセリンの身体状態に対する影響. 臨床薬理 29(1, 2) : 193-194.
2. 木村雅彦、梅村和夫、小菅和仁、西本雅彦、大橋京一、中島光好 (1998) ヒト血管に対する ACE 阻害剤の作用. 臨床薬理 29(1, 2) : 309-310.
3. 大橋京一、古田隆久、小菅和仁、木村雅彦、西本雅彦、久保田隆廣、石崎高志、金子榮藏 (1998) CYP2C19の遺伝的多型によるOmeprazoleの薬物動態と薬力学. 臨床薬理 29(1, 2) : 343-344.
4. 小菅和仁、木村雅彦、西本雅彦、池田康彦、梅村和夫、中島光好、大橋京一 (1999) ジアゼパム代謝に対するジルチアゼムの影響-CYP2C19. 臨床薬理 30(1) : 101-102.

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. 近藤一直、梅村和夫、池田康彦、嶋津良比呂、小菅和仁、木村雅彦、西本雅彦、大橋京一、中島光好 (1998) 血小板膜Glycoprotein II b/III a 阻害薬チロフィバンとチクロピジンとの併用による抗血小板作用と出血時間延長への影響. 臨床薬理 29(1, 2) : 83-84.
2. 古田隆久、大橋京一、小菅和仁、花井洋行、久保田隆廣、石崎高志、金子榮藏 (1998) OmeprazoleとAmoxicillinによるH. pylori除菌療法とCYP2C19の遺伝的多型性との関連について. 臨床薬理 29(1, 2) : 337-338.
3. 古田隆久、小林カオル、飯田 泉、小菅和仁、花井洋行、久保田隆廣、吉田英生、千葉寛、大橋京一、石崎高志、金子榮藏 (1999) ClarithromycinのOmeprazole代謝に与える影響について. 臨床薬理 30 (1) : 105-106.

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. 立石正登、大橋京一、朝野芳郎 (1999) テオフィリンの薬物相互作用の検討ー薬物動態スクリーニング法による検討ー. 臨床薬理 30 (1) : 351-352.

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

1. 大橋京一 (1998) 高齢者における抗不整脈薬のPK・PDと副作用. Geriatric Medicine 36(4) : 504-508.

2. 大橋京一 (1998) Ic群抗不整脈薬?臨床薬理?投与の実際と留意点. 治療学 32(4) : 583-585.
3. 大橋京一 (1998) 薬の効き方に遺伝子の関与 薬物治療における遺伝子多型の重要性. ラージュ 214 : 3.
4. 木村雅彦, 大橋京一 (1998) 第III群抗不整脈薬-臨床薬理-投与の実際と留意点. 治療学 32 (10) : 1357-1359.
5. 大橋京一 (1998) 降圧薬? α 遮断薬. 循環器科 44 : 251-253.
6. 大橋京一 (1998) 医薬品適応外使用をめぐる学会の取り組み-日本臨床薬理学会-. 月刊薬事 40 (14) : 3239-3241.
7. 大橋京一 (1999) 心不全:ジゴキシン. 臨床検査 43 (1) : 41-46.
8. 大橋京一 (1999) 薬物相互作用情報の国際化時代. 総合臨床 48 (6) : 1425-1426.
9. 渡辺裕司, 大橋京一 (1999) 高齢者の集中治療における薬物療法. 集中治療 Intensive & Critical Care Medicine. 11 (8) : 783-790.
10. 大橋京一, 小椋 力 (1999) 今後の臨床試験:エンドポイントを考える. 臨床医薬 15 (8) : 1293-1329.
11. 渡辺裕司, 大橋京一 (1999) 薬物代謝酵素と薬物相互作用. 小児科 40 (12) : 1589-1596.
12. 大橋京一 (2000) 薬物相互作用に関する臨床試験. 月刊薬事 42 (4) : 1021-1024.
13. 渡辺裕司 (2000) 心血管疾患と血管内皮機能異常. 薬理と治療 28 : 441-443.

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. 寺田 肇, 渡辺裕司, 林 秀晴, McDonald T.F. (1998) CaチャンネルとCa拮抗薬. 続心臓代謝実験法 : 24-32.
2. 林 秀晴, 渡辺裕司, 寺田 肇 (1998) 単一心筋細胞内Caイオン濃度の測定. 続心臓代謝実験法 : 295-301.

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

1. 大橋京一 (1998) 大橋京一 (編著) 「臨床に役立つ薬物相互作用解説」 エクセプタ・メディカ
2. 大橋京一 (1999) 大橋京一, 藤村昭夫 (編著) 「疾患からみた臨床薬理学」 薬業時報社
3. 大橋京一 (1999) 臨床薬効評価. 「医学生のための薬理学」 南山堂 24-28.
4. 大橋京一 (1999) 治験の倫理性・科学性・倫理性. 「大学病院治験コーディネーターの養成を目指して」 ミクス 13-28.

5. 大橋京一 (2000) アメリカ看護婦協会の精神科・精神保健看護婦のための精神薬理ガイドライン. 櫻庭 繁 (監訳) 精神科看護ポケットリファレンス 医学書院 43-54.

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

(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. 渡辺裕司, 富永宏陸, 泉福恭敬, 寺田 肇, 林 秀晴, 大野竜三 (1998) アムリノンと β 刺激剤の併用が奏効した拡張型心筋症の一例. Therapeutic Research 19 : 233-237.

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

1. Abe R., Yonemura K., Takahashi T., Watanabe H., Sano K., Hishida A.: (1998) Marked bradycardia associated with profound hyperkalemia in patients with end-stage renal disease. Nephron 80 : 355-356.

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

1. Ohashi K., Furuta T., Kosuge K., Kimura M., Nishimoto M., Kaneko E., Ishizaki T. (1998) Disposition and effects of omeprazole are related to CYP2C19 activity. 99th American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics . Apri, New Orleans

2. Kimura M., Watanabe Y., Takahashi R., Umemura K., Kosuge K., Nishimoto M., Hayashi H., Ohashi K., Ohno R. (1998) The effect of insulin on bradykinin induced vasodilation. XIII World Congress of Cardiology . April, Rio de Janeiro

3. Tran KQ, Watanabe H., Zhang Xu-Xia, Takahashi R., Hayashi H., Ohno R. (1998) Myosin light-chain kinase regulates chloride-sensitive endothelial Ca²⁺ response to bradykinin & thapsigargin. The 15th Annual Meeting of the Japanese Section of International Society for Heart Research (国際心臓研究学会日本部会) . December, Japan

4. Nishimoto M., Ikeda Y., Hashimoto H., Umemura K., Ohashi K., Nakashima M. (1998) Effects of setipitiline, trazodone on cardiac conduction in canine heart after myocardial infarction. 21th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologium . July, Glasgow
5. Furuta T., Ohashi K., Kamata T., Takashima M., Hanai H., Kosuge K., Kubota T., Ishizaki T., Kaneko E. (1998) CYP2C19 genotype status and dual therapy with omeprazole and amoxicillin for eradication of *Helicobacter Pylori* and peptic ulcer healing. Annual Meeting of American Gastroenterology Association . May, New Orleans
6. Furuta T., Ohashi K., Takashima M., Hanai H., Kubota T., Ishizaki T., Kaneko E. (1998) CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH. Annual Meeting of American Gastroenterology Association . May, New Orleans
7. Furuta T., Kobayashi K., Takashima M., Hnanai H., Chiba K., Ohashi K., Kaneko E. (1998) Effect of clarithromycin on metabolism of omeprazole with relation to CYP2C19 status. ?th International Workshop Gastroduodenal Pathology and *Helicobacter pylori* . September, Budapest
8. Furuta T., Ohashi K., Takashima M., Hanai H., Kubota T., Ishizaki T., Kaneko E. (1998) CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH. World Congresses of Gastroenterology . September, Austria
9. Furuta T., Ohashi K., Hanai H., Ishizaki T., Kaneko E. (1998) CYP2C19 genotype status and dual therapy with omeprazole and amoxicillin for eradication of *Helicobacter Pylori*. World Congresses of Gastroenterology . September, Austria
10. Watanabe H., Takahashi R., Hayashi H., Ohno R. and Yamazaki N. (1998) Role of myosin light-chain kinase in Ca²⁺ signaling in agonist- and fluid-flow- stimulated endothelial cells. The XVI World Congress of the International Society for Heart Research (国際心臓研究学会国際集会)
11. Tran Quang Kim, Watanabe H., Takahashi R, Zhang Xu-Xia, Hayashi H, Ohno R (1999) Regulation of capacitative Ca²⁺ influx in human monocytes/macrophages by myosin light-chain kinase. 第63回日本循環器学会総会国際セッション . March,
12. Ohashi K., Furuta T., Kobayashi K., Kosuge K., Kaneko E (1999) Drug interaction between omeprazole and clarithromycin with relation to CYP2C19 status The 100th Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics . March, SanAntonio, Texas
13. 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 (アメリカ心臓病学会総会). November, Atlanta
14. 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. . October , 天津
15. Ohashi K., Furuta T., Shirai N., Kosuge K., Watanabe H., Ishizaki T., : CYP2C19 genotype status and cure rates for *H. Pylori* infection with rabeprazole plus amoxicillin. : 2000 Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Los Angeles, California.

March, 2000

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
文部省科研費	3件 (510万円)	2件 (140万円)
厚生省科研費	1件 (100万円)	1件 (100万円)
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)	2件 (110万円)
受託研究または共同研究	0件 (万円)	0件 (万円)
奨学寄附金その他（民間より）	0件 (万円)	0件 (万円)

〔平成10年度〕

(1) 文部省科研費

1. 渡邊裕司（代表者） 科学研究費補助金（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血管内皮機能及び細胞内情報伝達機構の検討」160万（新規）
2. 渡邊裕司（代表者） 科学研究費補助金（基盤研究C）「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検討」200万（継続）
3. 大橋京一（代表者） 科学研究費補助金（基盤研究C）「薬物治療におけるCYP2C19遺伝子多型の臨床的有用性の検討」150万（新規）

(2) 厚生省科研費

1. 大橋京一（分担者） 厚生科学研究費「平成10年度厚生科学研究医薬品の臨床試験の基盤整備に関する研究」100万（新規）

(3) 他政府機関による研究助成

(4) 財団助成金

(5) 受託研究または共同研究

〔平成11年度〕

(1) 文部省科研費

1. 渡邊裕司（代表者） 科学研究費補助金（基盤研究C）「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検討」 80万（継続）
2. 大橋京一（代表者） 科学研究費補助金（基盤研究C）「薬物治療におけるCYP2C20遺伝子多型の臨床的有用性の検討」 60万（継続）

(2) 厚生省科研費

1. 大橋京一（分担者） 厚生科学研究費「モルヒネを主軸とした癌疼痛管理のガイドラインの有用性に関する研究」 100万（新規）

(3) 他政府機関による研究助成

(4) 財団助成金

1. 渡邊裕司（代表者） 戸山基金国際交流助成（日本循環器学会東海地方会）「血管内皮依存性血管拡張反応の解析」 10万（新規）
2. 小菅和仁（代表者） 臨床薬理研究振興財団「CYP2C19遺伝子多型における薬物相互作用の検討—薬物適正使用への応用—」 100万（新規）

(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	13件
国際・国内シンポジウム発表数	5件	3件
学会座長回数	7件	7件
学会開催回数	1件	1件
学会役員等回数	6件	6件

[平成10年度]

(1) 学会における特別講演・招待講演

1. 大橋京一 (1998) 循環器薬の相互作用—最近の話題—. 第19回東海循環器臨床薬理研究会，5月，名古屋
2. 渡邊裕司 (1999) 心不全治療と最近の話題. 浜名医師会学術講演会，3月，浜松
3. 渡邊裕司 (1999) 高血圧治療と最近の話題. 磐周・磐田医師会学術講演会，3月，磐田

(2) 国際・国内シンポジウム発表

1. 渡辺裕司, トラン クウアン キム, 高橋玲子, 張 旭霞, 林 秀晴 (1998) 容量依存性Ca²⁺流入におけるミオシン軽鎖キナーゼの役割. 文部省科学研究費補助金特定領域研究「生体機能と設計分子」秋季シンポジウム, 12月
2. 大橋京一 (1998) 薬理学は医療薬学教育に寄与するか; 臨床薬理学の立場から. 第71回日本薬理学会年会 京都, 3月
3. 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,
4. 大橋京一 (1998) 新GCPと薬剤師の役割. 第14回東海医療薬学シンポジウム, 6月, 名古屋
5. 大橋京一 (1999) 新 GCP 推進委員会特別講演会/第3回シンポジウム. 厚生省研究班のまとめ, 3月, 東京

(3) 座長をした学会名

1. 大橋 京一 第15回日本TDM学会 1998年 5月, 神戸
2. 大橋 京一 第17回臨床薬理阿蘇九重カンファランス 1998 年 7月, 大分
3. 大橋 京一 Ciclosporin Phamaco-Clinical Forum,1998年 8月, 名古屋
4. 大橋 京一 第13回富士五湖カンファランス 1998年 8月, 富士吉田
5. 大橋 京一 第19回日本臨床薬理学会 1998年 11月, 大分
6. 大橋 京一 第5回浜名湖臨床薬理セミナー 1998年 12月, 浜松
7. 大橋 京一 第72回日本薬理学会 1999年 3月, 札幌

(4) 主催する学会名

第5回 浜名湖臨床薬理セミナー 1998年12月

(5) 役職についている学会名とその役職

大橋京一 日本臨床薬理学会 理事
大橋京一 日本薬理学会 評議員
大橋京一 日本TDM学会 評議員
大橋京一 日本循環器学会東海地方会 評議員
渡辺裕司 日本循環器学会東海地方会 評議員
渡辺裕司 日本適応医学会 評議員

[平成11年度]

(1) 学会における特別講演・招待講演

1. 渡辺裕司 (1999) 血管内皮機能とカルシウムシグナル伝達. 三重大学医学部大学院医学セミナー, 4月 三重

2. 渡辺裕司 (1999) 血管内皮細胞内カルシウムシグナル伝達とミオシン軽鎖キナーゼ. 浜松医科大学同窓会学術奨励賞受賞記念講演会, 6月 浜松
3. 渡辺裕司 (1999) 心血管疾患と血管内皮機能異常. 第6回浜名湖臨床薬理セミナー, 11月 浜松
4. 渡辺裕司 (1999) 心血管病と血管内皮機能異常. 浜松市医師会学術講演会/静岡西部地区J-LIT研究会, 4月, 浜松
5. 大橋京一 (1999) くすりとの上手な付き合い方. 第9回日本臨床精神神経薬理学会市民公開講座, 10月, 大分
6. 渡辺裕司 (2000) 一般臨床医に必要な循環器科の知識と関連国家試験問題の解説. 第166回浜松市医師会生涯教育研修会, 2月, 浜松

(2) 国際・国内シンポジウム発表

1. 大橋京一 (1999) 薬物間相互作用と医薬品適正使用—臨床試験の立場から—. 第25回日本医学会総会 東京, 4月
2. Watanabe H. (1999) Role of Insulin in the regulation of endothelial [Ca²⁺]_i and vascular tone. International Conference on Diabetes and Cardiovascular Disease. Winnipeg, Canada. , June
3. 上原明彦, 杉 敏彦, 佐藤 洋, 寺田 肇, 渡辺裕司, 倉田千弘: (2000) 当院での心筋虚血検査に関する運動負荷心筋シンチのcost-effectivenessについて. 第3回日本心臓核医学会シンポジウム—核医学における心筋虚血診断のコストエフェクティブネス, 3月

(3) 座長をした学会名

1. 大橋 京一 第1回臨床薬理試験研究会 1999年 6月, 東京
2. 大橋 京一 第16回日本TDM学会 1999年 6月, 横浜
3. 大橋 京一 第14回富士五湖カンファレンス 1999年 8月, 富士吉田
4. 大橋 京一 第19回臨床薬理阿蘇九重カンファレンス 2000年 8月, 大分
5. 大橋 京一 第23回心筋代謝研究会 2000年 9月9日, 大阪
6. 大橋 京一 第1回浜松循環臨床薬理研究会 1999年 10月, 浜松
7. 大橋 京一 第20回日本臨床薬理学会 1999年 12月, 横浜

(4) 主催する学会名

第6回 浜名湖臨床薬理セミナー 1999年11月

(5) 役職についている学会名とその役職

大橋京一 日本臨床薬理学会 理事
 大橋京一 日本薬理学会 評議員
 大橋京一 日本TDM学会 評議員
 大橋京一 日本循環器学会東海地方会 評議員
 渡辺裕司 日本循環器学会東海地方会 評議員
 渡辺裕司 日本適応医学会 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	0件	0件

[平成10年度]

[平成11年度]

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	4件	6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

1. 服部裕一，深尾充弘（北海道大学大学院医学研究科細胞薬理学）ミオシン軽鎖キナーゼにより調節される内皮依存性過分極反応の検討
2. 井口昭久，林登志雄（名古屋大学大学院医学研究科老年科学）内皮細胞内シグナル伝達とNO産生調節機構の検討
3. 安藤譲二（東京大学大学院医学研究科医用工学）シアストレス誘発性細胞内シグナル機構の解析
4. 石崎高志（熊本大学薬学部大学院・薬物治療学）薬物代謝酵素の遺伝子多型と薬効解析

(3) 学内共同研究

1. 古田隆久（第一内科）薬物代謝酵素の遺伝子多型の臨床的検討
2. 寺田肇（第三内科）内皮依存性血管拡張反応の検討

[平成11年度]

(1) 国際共同研究

(2) 国内共同研究

1. 服部裕一，深尾充弘（北海道大学大学院医学研究科細胞薬理学）ミオシン軽鎖キナーゼにより調節される内皮依存性過分極反応の検討
2. 井口昭久，林登志雄（名古屋大学大学院医学研究科老年科学）内皮細胞内シグナル伝達とNO産生調節機構の検討
3. 安藤譲二（東京大学大学院医学研究科医用工学）シアストレス誘発性細胞内シグナル機構の解析

4. 石崎高志（熊本大学薬学部大学院・薬物治療学）薬物代謝酵素の遺伝子多型と薬効解析
5. 山添康（東北大学大学院薬学研究科）グレープフルーツジュースと薬物代謝酵素の相互作用
6. 江口研二（国立四国ガンセンター）モルヒネの至適投与法に関する研究

(3) 学内共同研究

1. 古田隆久（第一内科）薬物代謝酵素の遺伝子多型の臨床的検討
2. 寺田肇（第三内科）内皮依存性血管拡張反応の検討

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]

1. 渡邊裕司 日本心脈管作動物質学会賞

[平成11年度]

1. 渡邊裕司 浜松医科大学同窓会学術奨励賞 An essential role of myosin light-chain kinase in the regulation of agonist and fluid-flow-stimulated Ca²⁺ influx in endothelial cells.
2. 渡邊裕司 日本心脈管作動物質学会賞 内皮依存性血管拡張反応におよぼすミオシン軽鎖キナーゼの役割

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. ミオシン軽鎖キナーゼにより調節される内皮依存性血管拡張機構の検討

血管内皮細胞は血管透過性や血管トーンを調節し、抗血栓、血管新生、種々の炎症反応にも関与する多機能細胞として循環系のホメオスタシスを維持するうえできわめて重要な役割を果たしている。これら内皮機能の発現・調節に細胞内カルシウムイオン(Ca²⁺)濃度の変化が関与し、とくに細胞外からのCa²⁺流入が重要であることが注目されている。最近我々はミオシン軽鎖キナーゼが、アゴニスト刺激時および機械的刺激であるシェアストレス時に生じる内皮細胞内へのCa²⁺流入を調節することを認め報告した。ミオシン軽鎖キナーゼはこれまで平滑筋細胞において収縮調節に関与することが報告されているが、上記の知見はミオシン軽鎖キナーゼの新たな役割として、内皮細胞において細胞内Ca²⁺濃度を調節し内皮機能調節に関与する可能性を示唆している。そこで我々は、ミオシン軽鎖キナーゼの阻害剤とともにアンチセンス法を用い、内皮依存性NO産生および内皮依存性化分極反応におけるミオシン軽鎖キナーゼの役割を検討したところ、アゴニスト刺激時の内皮依

存性NO産生は、ミオシン軽鎖キナーゼの阻害によりほぼ完全に抑制され、アセチルコリンによる内皮依存性化分極反応もミオシン軽鎖キナーゼ阻害により抑制されることを認めた。

ミオシン軽鎖キナーゼの活性化は、平滑筋細胞では収縮に関与するが、内皮細胞では内皮依存性血管拡張因子の産生を促し、血管拡張性に作用する。この結果は、生体循環系のホメオスタシス維持に関与するミオシン軽鎖キナーゼを中心としたあらたな心血管系調節機構の存在を示唆している。(渡辺裕司, トラン キムクアン, リ ホンイエン, 楊軍, 寺田肇, 大橋京一)

2. 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

【目的】 非興奮性細胞において細胞内Ca²⁺ストアにより調節される容量依存性Ca²⁺流入機構が存在するがそのメカニズムは明らかではない。本研究では、ヒトマクロファージの容量依存性Ca²⁺流入機構におけるミオシン軽鎖キナーゼ(MLCK)の役割について検討した。**【方法】** Ficoll-Paqueを用い遠心分離したヒトマクロファージを用い、細胞内Ca²⁺濃度の変化はfura-2/AMによる蛍光強度比より評価した。ミオシン軽鎖(MLC)リン酸化は、Stullの方法に準じUrea Gel Electrophoresisを用いたWestern Blottingにより定量化した。**【結果】** (1)MLCK阻害剤であるML-9(100 μM)およびwortmannin(100 μM)は、サブシガーゲン(TG)およびcyclopiazonmic acid(CPA)刺激時の細胞外からのCa²⁺流入をほぼ完全に抑制したが、細胞内貯蔵部位からのCa²⁺動員には影響を及ぼさなかった。(2)TG投与によりMLCリン酸化が促進したが、ML-9およびwortmanninはこのリン酸化をほぼ完全に抑制した。**【総括】** ヒトマクロファージにおいても血管内皮細胞と同様にMLCKにより調節される容量依存性Ca²⁺流入機構が存在した。非興奮性細胞における容量依存性Ca²⁺流入調節にMLCKが中心的な役割をはたすことが示唆された。

(渡辺裕司, トラン キムクアン, リ ホンイエン, 楊軍, 寺田肇, 大橋京一)

3. 薬物代謝酵素CYP3A4を介した薬物相互作用の検討

【目的】 ジルチアゼム, シンバスタチン併用が薬物効果に及ぼす影響を薬物動態の変化とともに検討した。**【方法】** 高血圧と高脂血症を合併する患者を対象とし, 4週間のシンバスタチン(5mg/日)投与の後, ジルチアゼム(90mg/日)を4週間併用し, さらに4週間ジルチアゼムを単独投与した。投与最終日に薬物動態変化とともに血圧値, 血清脂質, 肝機能, 筋逸脱酵素を測定した。**【結果】** ジルチアゼム併用により, シンバスタチンのHMG-CoA還元酵素阻害活性は有意に増大し, 総コレステロールは有意に低下したが, 他の脂質値, 肝機能, 筋逸脱酵素値に有意な変化を認めなかった。血圧値はジルチアゼム単独と, ジルチアゼムとシンバスタチン併用で有意な変化を認めなかった。**【結論】** ジルチアゼム併用はCYP3A4を介する薬物相互作用によりシンバスタチンの脂質低下作用を増強し, TCを低下させた。

(渡辺裕司, 小菅和仁, 大橋京一)

4. 内皮依存性血管拡張反応に及ぼすミッドカインの役割

【目的】 ヘパリン結合性成長因子であるミッドカイン(MK)は, PTN/HB-GAMと50%のホモロジーを有し, 独立したファミリーを形成する。最近, MKが血管内膜肥厚および動脈硬化進展に関与することが注目されているが, その機序はいまだ明らかではない。本研究ではMKによる血管内膜肥厚

の機序として、MKの血管内皮細胞に及ぼす影響を明らかにするため、ブラジキニン刺激時の内皮細胞内Ca²⁺応答と内皮依存性血管拡張反応に及ぼすMKの作用について検討した。【方法】プタ大動脈培養内皮細胞を用い、細胞内Ca²⁺濃度の変化はfura-2/AMを負荷後340/380nmの励起波長による蛍光強度比(R340/R380)より評価した。内皮依存性NO産生はブラジキニン (BK: 10nM) 刺激後、nitrite/nitrate濃度をHPLC法により定量した。【結果】(1) BK刺激時、R340/R380は0.77±0.15 (mean±SD) より4.67±1.15へと上昇したが、MK (1, 10, 100, 500ng/ml)前投与によりこの上昇はそれぞれ14%, 26%, 43%, 72%の濃度依存的な抑制が認められた。(2) BK刺激時に生じる内皮細胞内NO産生は、MK前投与により濃度依存的に抑制された。(3) MKによる内皮細胞内Ca²⁺応答の抑制と内皮依存性NO産生の抑制の程度は有意に相関した。【総括】MKの血管内膜肥厚作用の機序として、内皮細胞内Ca²⁺応答を抑制し、内皮依存性NO産生を低下させることが示唆された。

(渡辺裕司, トラン キムクアン, リ ホンイエン, 楊軍)

5. プロトンポンプ阻害薬の遺伝子多型による薬物動態, 薬力学の検討

CYP2C19には遺伝子多型が認められており, poor metabolizer(PM)が日本人では約15-20%と, 欧米の2-4%に比較し, 10倍程度その頻度は大である。このため, CYP2C19遺伝子多型情報の臨床的有用性について検討するのが本研究の目的である。対照薬はプロトンポンプ阻害薬のomeprazole(OPZ)はCYP2C19の基質であり, H.pylori除菌治療の中心薬剤である。胃内pHはOPZ投与後PM群で, 著しい上昇が認められ, hetEM群, homEM群の順に胃酸分泌抑制作用を認めた。血清gastrin値も同様にPM群で有意の上昇を認めた。血中OPZ濃度はPM群, hetEM群, homEM群の順に高値を示し, 血中OPZ濃度-時間曲線下面積(AUC)とOPZ投与後の平均胃内pH値とは有意の相関を示した。本研究よりOPZの薬物動態及び薬力学は遺伝子多型に依存することが認められた。

(大橋京一, 古田隆久, 小菅和仁, 石崎高志)

6. H. pylori除菌におけるCYP2C19遺伝子多型の意義

H. pylori除菌に対するCYP2C19遺伝子多型の有用性について検討した。対象はH. pylori陽性でH. pylori除菌が治療上有効であると考えられた上部消化管潰瘍患者について検討した。OPZ 20mgを胃潰瘍では8週間にわたり, 十二指腸潰瘍では6週間にわたり投与し, 同時にamoxicillin 2000mg/日を2週間にわたり投与した。治療終了後に尿素呼気試験等によりH. pyloriの除菌判定を行った。結果はPM群では100%の除菌率に達したが, hetEM群では60.0%, homEM群では28.6%とOPZとamoxicillinの除菌結果は明らかにCYP2C19遺伝子多型に依存していた。この機序は遺伝子多型に従ってOPZの血中濃度の上昇が起これ, 著明な胃酸分泌抑制作用によると考えられた。

(古田隆久, 大橋京一, 白井直人, 小菅和仁, 石崎高志)

7. 遺伝子多型における薬物相互作用の検討

薬物代謝酵素 (チトクロームP450: CYP) が遺伝子的に同定されるようになり, 個々の酵素ごとに焦点を絞って研究を進める事が可能になってきている。その中で CYP3A4 は最も存在量があり, 多数の薬物の代謝に関与している。また, CYP2C19 は遺伝子多型が存在し, アジア人種の2割程度に低活性群が存在するため, 薬物の血中濃度を上昇させる。これら代謝酵素は, それぞれ薬物間相

相互作用が多数報告されている。

ベンゾジアゼピン系のジアゼパムは、主に CYP2C19 により代謝を受けること、さらに CYP3A4 も関与していることが報告されている。しかし、CYP2C19 の活性が遺伝的に低い群における CYP3A4 の重要性について検討は行われてはいない。そこで、CYP2C19 のそれぞれの群に対して CYP3A4 の阻害薬物を投与する事で両代謝酵素のジアゼパムの代謝に対する影響の程度を検討した。その結果、低活性群において CYP3A4 の代謝活性が増強していることは観察されなかったが、CYP3A4 の阻害による影響は CYP2C19 の遺伝子型による体内動態の変化と同等であり、臨床的にも併用に注意が必要であることが判明した。

(小菅和仁, 渡辺裕司, 楊軍, 大橋京一)

8. 食物の薬物代謝酵素に対する影響

各種薬物の相互作用として、肝臓における薬物代謝酵素への阻害作用が報告されており、新薬の開発には代謝酵素群の同定が欠かせないものとなっている。さらに食品からの代謝酵素への影響も薬物相互作用の観点から考慮する必要が出てきている。そこで、日常に摂取されることのあるグレープフルーツジュースに注目し、その酵素阻害作用について検討することを計画した。

グレープフルーツジュースは、薬物代謝酵素 CYP3A4 の阻害活性を持ち、腸管に発現している本酵素を阻害することで、薬物の吸収率を増加させることが報告されている。阻害活性の原因化合物の候補であるフラノクマリン類の含有量の異なるグレープフルーツジュースを選択し、健常成人健常成人を対象に阻害作用に差があることを薬物動態・薬力学的に見いだした。この結果から、*in vivo* におけるフラノクマリン類由来の阻害効果が確認され、臨床上考慮を要する場合があることが示された。

(小菅和仁, 渡辺裕司, 楊軍, 大橋京一)

13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

第2回市民公開講座 平成11年7月

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

15 新聞, 雑誌等による報道