

# 内科学第二

## 1 構 成 員

	平成 13 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
助教授	1 人	
講師（うち病院籍）	1 人	(1 人)
助手（うち病院籍）	6 人	(3 人)
医員	7 人	
研修医	9 人	
大学院学生（うち他講座から）	14 人	(0 人)
研究生	10 人	
外国人客員研究員	0 人	
技官	1 人	
その他（技術補佐員等）	8 人	
合計	58 人	

## 2 構成員の異動状況

中村 浩淑（教授）（期間中現職）

千田 金吾（助教授）（期間中現職）

沖 隆（講師）（期間中現職）

玉腰 勝敏（講師）（H12.4.1～H12.5.31 助手， H12.6.1～H13.3.20 講師）

西山 孝三（助手）（期間中現職）

小林 良正（助手）（期間中現職）

須田 隆文（助手）（期間中現職）

森田 浩（助手）（期間中現職）

佐々木茂和（助手）（期間中現職）

早田 謙一（助手）（～H12.8.1 まで 助手）

### 3 研究業績

	平成 12 年度	
(1) 原著論文数 (うち邦文のもの)	36 編	( 9 編)
そのインパクトファクターの合計	64.056	
(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)	14 編	(14 編)
そのインパクトファクターの合計	0	
(4) 著書数 (うち邦文のもの)	9 編	( 9 編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	17 編	(17 編)
(6) 国際学会発表数	12 編	

#### (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. Kageyama F., Kobayashi Y., Kawasaki T., Toyokuni S., Uchida K., Nakamura H. : Successful interferon therapy reverses enhanced hepatic iron accumulation and lipid peroxidation in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 95(4) : 1041-1050,2000.
2. Kawamura K., Kobayashi Y., Kageyama F., Kawasaki T., Nagasawa M., Toyokuni S, Uchida K and Nakamura H. : Enhanced hepatic lipid peroxidation in patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 95(12) : 3596-3601,2000.
3. Zhao DM., Xue HH., Chida K., Suda T., Kanai M., Uchida C, Ichiyama A, Nakamura H. : Effect of erythromycin on ATP-induced intracellular calcium response in A549 cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 278(4) : L726-736,2000.
4. Todate A., Chida K., Suda T., Imokawa S., Sato J., Ide K., Tsuchiya T., Inui N., Nakamura Y., Asada K., Hayakawa H., Nakamura H. : Increased Numbers of Dendritic Cells in the Bronchiolar Tissue of Diffuse Panbronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 162(1) : 148-153,2000.
5. Nakamura T., Kitagawa M., Takehira Y., Yamada M., Kawasaki T., Nakamura H. : Polyurethane-covered Wallstents to recanalize Wallstents obstructed by tumor ingrowth from malignant common bile duct obstruction. Cardiovasc Inter Rad 23(2) : 161-164,2000.
6. Nakamura T., Kitagawa M., Takehira Y., Yamada M., Kawasaki T., Nakamura H. : Palliation of pyloric stenosis caused by gastric cancer using an endoscopically placed covered ultraflex stent: Covered stent inside an occluded uncovered stent. Cardiovasc Inter Rad 23(4) : 315-317,2000.
7. Nakano Y., Tsuchiya T., Hirose K., Chida K. : Occupational Asthma Caused by Pyrazolone Derivative Used in Halide Photographic Paper. Chest 118(1) : 246-248,2000.
8. Iino K., Oki Y., Sasano H : A case of adrenocortical carcinoma associated with recurrence after laparoscopic surgery. Clin Endocrinol 53 : 243-248,2000.

9. Nakano Y, Enomoto N, Kawamoto A, Hirai R, Chida K : Efficacy of adding multiple doses of oxitropium bromide to salbutamol delivered by means of a metered-dose inhaler with a spacer device in adults with acute severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 106(3) : 472-478,2000.
10. Inui N, Chida K, Suda T, Nakamura H : Th1/Th2 and Tc1/Tc2 profiles in peripheral blood and bronchoalveolar lavage cells in pulmonary sarcoidosis. *J Allergy Clin Immunol* 107(2) : 337-344,2001.
11. Matsushita A, Misawa H, Andoh S, Natsume H, Nishiyama K, Sasaki S, Nakamura H : Very strong correlation between dominant negative activities of mutant thyroid hormone receptors and their binding avidity for corepressor SMRT. *J Endocrinol* 167(3) : 493-503,2000.
12. Nishiyama K, Matsushita A, Natsume H, Mikami T, Genma R, Sasaki S, Nakamura H : Differences between the silencing-related properties of the extreme carboxyl-terminal regions of thyroid hormone receptors alpha1 and beta1. *J Endocrinol* 167(2) : 219-227,2000.
13. Sato J, Chida K, Suda T, Sato A, Nakamura H : Migratory patterns of thoracic duct lymphocytes into bronchus-associated lymphoid tissue of immunized rats. *Lung* 178(5) : 295-308,2000.
14. Toyoshima M, Chida K, Sato A : Antigen uptake and subsequent cell kinetics in bronchus-associated lymphoid tissue. *Respirology* 5 : 141-145,2000.
15. Tsukamoto K, Hayakawa H, Sato A, Chida K, Nakamura H, Miura K : Involvement of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 55(11) : 958-961,2000.
16. Fujii M, Hayakawa H, Urano T, Sato A, Chida K, Nakamura H, Takada A : Relevance of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor for hypercoagulable state in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thromb Res* 99(2) : 111-117,2000.
17. Toyoshima M, Chida K, Suda T, Imokawa S, Nakamura H : Wegener's granulomatosis responding to antituberculous drugs. *Chest* 119(2) : 643-645,2001.
18. Shirai T, Ohtake T, Kimura M, Fujigaki Y, Takayanagi Y, Chida K, Nakamura H, Hishida A, Irie F : Atypical Fabry's Disease Presenting with Cholesterol Crystal Embolization. *Intern Med* 39(8) : 646-649,2000.
19. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA : Methotrexate pneumonitis: review of literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 15(2) : 373-381,2000.
20. 松田宏幸, 千田金吾, 須田隆文, 桑田博史, 鈴木研一郎, 横村光司, 朝田和博, 中村祐太郎, 乾直輝, 土屋智義, 中村浩淑 : 肺 Mycobacterium avium complex (MAC)症におけるロキシスロマイシン (RXM)の使用経験. *The Japanese journal of antibiotics* 54(増刊 A) : 13-15,2001.
21. 趙冬梅, 千田金吾, 須田隆文, 金井美穂, 中村浩淑 : A549 細胞における細胞内 Ca<sup>2+</sup>応答に

対する EM の効果. THE JAPANESE JOURNAL OF ANTUBIOTICS : 14-19,2000.

22. 金井弘一, 賀古真, 相川達也, 日野邦彦, 熊田卓, 岩田光一郎, 河崎恒久, 坪内博仁, 前久保博士, 須貝吉樹, 大野尚文, 池上文詔, 竹平安則, 中島猛行, 増子和郎, 小島峯雄, 清水勝, 田中慧, 真弓忠: B型慢性肝炎に対する IFN50 週投与. 肝臓 41(4): 254-261,2000.
23. 中村俊文, 北川陸生, 竹平安則, 山田正美, 内村正幸, 金森雅夫, 河崎恒久: 総胆管結石の EST 長期予後と再発の実態-胆嚢, 胆嚢結石の有無による比較検討. 胆と膵 21(5): 371-374,2000.
24. 島田馨, 佐藤篤彦, 千田金吾ほか: 細菌性肺炎に対する pazufloxacin 注射薬の用量検討試験. 日本化学療法学会雑誌 48(6): 417-432,2000.
25. 島田馨, 佐藤篤彦, 千田金吾, 早川啓史, 八木健, 岩田政敏, 吉富淳, 塚本克紀: 細菌性肺炎に対する pazufloxacin 注射薬の臨床評価. 日本化学療法学会雑誌 48(6): 433-463,2000.
26. 島田馨, 佐藤篤彦, 千田金吾, 早川啓史, 八木健, 岩田政敏, 吉富淳, 塚本克紀: 慢性気道感染症に対する pazufloxacin 注射薬の臨床評価. 日本化学療法学会雑誌 48(6): 464-494,2000.
27. 中村裕太郎, 千田金吾, 須田隆文, 戸舘亮人, 早川啓史, 岩田政敏, 妹川史朗, 源馬均, 安田和雅, 八木健, 田村亨治, 白井敏博, 平田健雄, 柳瀬賢次, 中村浩淑: 原因不明の間質性肺炎および特発性 BOOP 症例における組織学的分類による予後の検討. 日本呼吸器学会雑誌 38(6): 442-446,2000.
28. 泉孝英, 千田金吾, 長井苑子, 福田悠: 間質性肺炎の新分類をめぐって. 呼吸 19(1): 13-26,2000.

インパクトファクターの小計 [ 47.172 ]

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. Nakahara D., Nakamura M., Oki Y., Ishida Y.: Lack of glucocorticoids attenuates the self-stimulation-induced increase in the in vivo synthesis rate of dopamine but not serotonin in the rat nucleus accumbens. Eur J of Neurosci 12(4): 1495-1500,2000.
2. Yonemura K., Nakajima T., Suzuki T., Ando S., Genma R., Nakamura H., Hishida A.: Low free thyroxine concentrations and deficient nocturnal surge of thyroid-stimulating hormone in haemodialysed patients compared with undialysed patients. Nephrol Dial Transpl 15: 668-672,2000.
3. Xue HH, Zhao DM, Suda T, Uchida C, Oda T, Chida K, Ichiyama A, Nakamura H: Store Depletion by Caffeine/Ryanodine Activates Capacitative Ca<sup>2+</sup> Entry in Nonexcitable A549 Cells. J Biochem-Tokyo 128(2): 329-336,2000.

インパクトファクターの小計 [ 7.842 ]

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. Kobayashi H., Usui T., Fukata J., Yoshimasa T., Oki Y., Nakao K. : Mutation analysis of Gsalpha, adrenocorticotropin receptor and p53 genes in Japanese patients with adrenocortical neoplasms: including a case of Gsalpha mutation. Endocr J 47(4) : 461-466,2000.
2. Yamakita N. Murai T. Oki Y. Matsuhisa T. Hirata T. Ikeda T. Kuwayama A. Yasuda K. : Adrenal insufficiency after incomplete resection of pituitary macrocorticotropinoma of Cushing's disease: role of high molecular weight ACTH. Endocr J 48(1) : 43-51,2001.
3. Morishita T, Nagata H, Sekizuka E, Miyazaki K, Kuwata H, Ishii Y, Iwahashi H, Hirokawa M, Ohba K, Yoshitomi A, Miyazawa M, Nagahama T, Eimoto A, Terada S, Ishii H : Green tea catechins and gastric blood flow. Gastrointestinal Function : Regulation and Disturbances 18 : 69-76,2000.
4. Muramatsu Y. Sugino N. Suzuki T. Totsune K. Takahashi K. Tashiro A. Hongo M. Oki Y. Sasano H. : Urocortin and corticotropin-releasing factor receptor expression in normal cycling human ovaries. J Clin Endocrinol Metab 86(3) : 1362-1369,2001.
5. Muramatsu Y, Fukushima K, Iino K, Totsune K, Takahashi K, Suzuki T, Hirasawa G, Takeyama J, Ito M, Nose M, Tashiro A, Hongo M, Oki Y, Nagura H, Sasano H : Urocortin and corticotropin-releasing factor receptor expression in the human colonic mucosa. Peptides 21(12) : 1799-1809,2000.

インパクトファクターの小計 [ 9.042 ]

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

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

1. 田村亨治, 千田金吾 : 薬剤性肺炎の最近の動向 .Annyal Review 呼吸器 2000 : 144-150,2000.
2. 千田金吾, 中村裕太郎 : 特発性間質性肺炎の新しい分類.クリニカ 27(4) : 240-245,2000.
3. 土屋智義, 千田金吾 : COPD における気道分泌物の治療管理.医学の歩み 196(9) : 687-691,2001.
4. 千田金吾, 村松英彰, 鈴木吉成, 橋本久邦 : NRSA 感染症に対する抗生物質の適正使用.2.テイコプラニンの適正使用.医薬ジャーナル 37(6) : 1800-1805,2001.
5. 源馬理恵子, 中村浩淑 : 甲状腺機能亢進症・機能低下症.検査値のみかた 改訂2版 : 82-86,2000.
6. 永山雅晴, 千田金吾 : 最近の吸入ステロイド療法.呼吸 19(3) : 269-277,2000.
7. 千田金吾, 豊嶋幹生 : Amyopathic Dermatomyositis の肺病変.呼吸 19(11) : 1102-1108,2000.
8. 源馬理恵子, 中村浩淑 : 無痛性甲状腺炎.総合臨牀 49(8) : 2205-2210,2000.
9. 源馬理恵子, 中村浩淑 : 甲状腺機能亢進症. 総合臨牀 増刊号 49 : 426-428,2000.
10. 源馬理恵子, 中村浩淑 : 甲状腺機能低下症. 総合臨牀 増刊号 49 : 429-430,2000.
11. 千田金吾, 須田隆文 : 気管支鏡検査.第 21 回呼吸器セミナー : 53-75,2000.
12. 千田金吾 : Amyopathic dermatomyositis. 内科 85(6) : 1085,2000.
13. 須田隆文, 千田金吾 : 気管支拡張症の診断と治療. 日本医事新報 (3999) : 1-8,2000.
14. 沖 隆 : 内分泌クリーゼ a 下垂体昏睡 : 内分泌クリーゼ a 下垂体昏睡. 臨床医 : 613-615,2000.

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

### (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. 千田金吾, 土屋智義 : 気管支鏡検査. 看護のための最新医学講座呼吸器疾患. 中山書店, 2001, 131-144.
2. 松田宏幸, 千田金吾 : 呼吸器疾患 (呼吸器感染症). デンタルハイジーン別冊 2001 知ってて安心! 全身疾患ガイド. 橋本賢二 (編). 医歯薬出版, 2001, 64-70.
3. 鈴木研一郎, 千田金吾 : 喘息. デンタルハイジーン別冊 2001 知ってて安心! 全身疾患ガイド. 橋本賢二 (編). 医歯薬出版, 2001, 114-115.
4. 鈴木研一郎, 千田金吾 : アレルギー. デンタルハイジーン別冊 2001 知ってて安心! 全身疾患ガイド. 橋本賢二 (編). 医歯薬出版, 2001, 118-119.

5. 千田金吾：過敏性肺炎．今日の治療指針．医学書院，2001，324-325.
6. 千田金吾，須田隆文：膠原病肺．呼吸器疾患最新の治療 2001-2003．工藤翔二（編）．南光堂，2001，352-356.
7. 千田金吾：．新結核用語事典．日本結核病学会用語委員会（編）．財団法人結核予防会，2001
8. 中村浩淑：ホルモンと糖尿病．21世紀の医学・医療—すこやかな生と死を，静岡新聞社，68 77，2000，．
9. 中村浩淑：健やかな生と死をいかに実現するか（パネルディスカッション）．21世紀の医学・医療—すこやかな生と死を，静岡新聞社，164-202,2000.

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. 桑田博史，吉富淳：PAPM/BP と MINO が無効であったが CFSL 投与により著明な改善を認めた肺気腫感染増悪の 1 例. *Pharma Medica* 18(6)：222-224,2000.
2. 小澤 恵，沖 隆，松下文枝，中村浩淑：低生物活性 ACTH による続発性副腎皮質機能低下症の 1 例. *ホルモンと臨床 内分泌興味ある症例集 第 3 6 集*：59-63,2000.
3. 吉富淳，寺田総一郎，藤田浩之，三浦聡之，妹川史朗，千田金吾：非空洞性肺癌に合併したアスペルギルス症の 2 例. *感染症学雑誌* 74(6)：536-540,2000.
4. 影山富士人，高木正博，川村欣也，小出茂樹，室久剛，熊岡浩子，大竹真美子，笹田雄三，小林良正，玉腰勝敏，河崎恒久，大橋弘幸，大関武彦，中村浩淑：抗リン脂質抗体症候群に合併した Budd-Chiari syndrome の 1 例. *肝臓* 42(1)：29-33,2001.
5. 植田千里，藤井雅人，井田雅章，北雄介，野木村宏，千田金吾，中村浩淑：Nitinol Stent 留置後に急性気道閉塞を来しうる肉芽組織を喀出した 1 例. *気管支学* 22(7)：521-524,2000.
6. 笹田雄三，北原大文，高木正博，川村欣也，小出茂樹，熊岡浩子，大竹真美子，影山富士人，小林良正，河崎恒久，中村浩淑：巨木型食道静脈瘤. *消化器内視鏡* 12(9)：1302-1303,2000.
7. 吉富淳，桑田博史，戸舘亮人，塚本克紀，須田隆文，千田金吾，中村浩淑，大西一功，大野竜三，高橋毅，松下晃三，鈴木一也：慢性膿胸壁より発生した悪性リンパ腫の 1 例. *静岡県臨床免疫懇話会記録* 22(1)：15-17,2000.
8. 吉富淳，桑田博史，岩淵昌康，塚本克紀，須田隆文，千田金吾，中村浩淑：左膿胸を併発した両側腸腰筋膿瘍の 1 例. *内科専門医会誌* 12(1)：83-86,2000.
9. 豊嶋幹生，千田金吾，永山雅晴，乾直輝，須田隆文，中村浩淑：トシル酸スプラタストが有

効と考えられたアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の一例. 日本胸部臨床 60(1) : 92-97,2001.

10. 豊嶋幹生, 千田金吾, 増田昌文, 江口豊寿, 妹川史朗, 中村祐太郎, 須田隆文, 中村浩淑 : 精巣病変を伴ったサルコイドーシスの1例. 日本呼吸器学会雑誌 38(1) : 63-66,2000.
11. 川合弘太郎, 白井敏博, 鈴木研一郎, 千田金吾, 中村浩淑 : ハムスターの飼育を中止した後  
に無症状となった軽症アスピリン喘息の1例. 日本呼吸器学会雑誌 38(4) : 298-301,2000.
12. 吉富淳, 桑田博史, 鈴木隆, 成島道昭, 中島隆裕, 余語由里香, 中村浩淑, 妹川史朗, 須田  
隆文, 千田金吾 : アスペルギルスの菌塊により診断に苦慮した肺癌の1例. 日本呼吸器学会雜  
誌 38(4) : 321-324,2000.
13. 吉富淳, 桑田博史, 鈴木隆, 榎田幹郎, 成島道昭, 妹川史朗, 塚本克紀, 須田隆文, 千田金  
吾, 中村浩淑 : 気管気管支巨大症(Mounier-Kuhn 症候群)の1例. 日本呼吸器学会雑誌 38(7) :  
571-574,2000.
14. 吉富淳, 桑田博史, 鈴木隆, 舩田幹郎, 成島道昭, 中島隆裕, 妹川史朗, 須田隆文, 千田金  
吾, 中村浩淑 : 幼児期の右肺全摘術後に残存肺の代償性肥大を生じた1例. 日本呼吸器学会雜  
誌 38(8) : 642-644,2000.
15. 住吉信一, 中村俊文, 北川陸生, 竹平安則, 山田正美, 岩岡泰志, 木田栄郎, 小澤享史, 安  
見和彦, 杉本光繁, 河崎恒久 : 胃に穿破したアメーバ性肝膿瘍の一例. 日本消化器病学会雑誌  
97(8) : 1025-1030,2000.
16. 影山富士人, 川西幸衛, 大竹真美子, 須田隆文, 小林良正, 河崎恒久, 中村浩淑 : 前腸性肝  
嚢胞の一例. 臨床画像 16(2) : 221-224,2000.
17. 中野豊, 広瀬仁宏, 土屋智義, 千田金吾, 中村浩淑 : ハロゲン化銀印画紙に使用するピラゾ  
ロン誘導体による職業性喘息の1例. 喘息 14(1) : 15-19,2001.

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

## (6) 国際学会発表

1. Suda K, Meizhao D, Chida K, Kanai M, Ichiyama A, Nakamura H : Effect of erythromycin on  
ATP-induced intracellular calcium response in A549 cells. American Thoracic Society. 2000.  
(Toronto)
2. Nagai S, Kitaichi M, Chida K, Izumi T : Desquamative interstitial pneumonia (DIP) versus  
respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. American Thoracic Society. 2000.  
(Toronto)



3. Nakamura Y, Chida K, Suda T, Todate A, Tsuchiya T, Asada K, Nakamura H : Prognostic significance of nonspecific interstitial pneumonia in interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases and idiopathic pulmonary fibrosis. American Thoracic Society. 2000. (Toronto)
4. Tsuchiya T, Nakamura Y, Suda T, Chida K, Nakamura H : What are prognostic factors of patients with IPF/UIP ?. American Thoracic Society. 2000. (Toronto)
5. Asada K, Sasaki S, Inui N, Ide K, Todate A, Suda T, Chida K, Nakamura H : Enhanced expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma mRNA in alveolar macrophages. American Thoracic Society. 2000. (Toronto)
6. Todate A, Chida K, Suda T, Nakamura H : Romurtide, a synthetic muramyl dipeptide (MDP) analogue, enhances the production of cytokines and the expression of costimulatory molecules by human. American Thoracic Society. 2000. (Toronto)
7. Morita H, Oki Y, Ito T, Suzuki S, Nakamura H : Drug interaction between troglitazone(TZ) and dexamethasone(DXM). 60th American Diabetes Association. 2000. (San Antonio)
8. Suzuki S, Sasaki S, Morita H, Ito T, Nakamura H : Molecular mechanism of dominant negative effect of chimeric receptor between peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and thyroid hormone receptor  $\beta$  1. 60th American Diabetes Association. 2000. (San Antonio)
9. Sasaki S., Matsushita A., Nakano K., Nishiyama K., Natsume H., Genma R. and Nakamura H. : Negative regulation of thyrotropin beta gene by thyroid hormone and thyroid hormone receptors. International Thyroid Conference. 2000. (Kyoto)
10. Matsushita A., Sasaki S., Nakano K., Nishiyama K., Natsume H., Genma R. and Nakamura H. : Possible involvement of thyroid hormone receptor beta 2 in the negative feed back regulation of thyrotropin beta gene by thyroid hormone. International Thyroid Conference. 2000. (Kyoto)
11. Oki Y, Ozawa M, Matsushita F, Iino K, Nakamura H : Effect of ryanodine on vasopressin-induced adrenocorticotropin release from rat anterior pituitary cells in microperifusion system. The Endocrine Meeting. 2000. (Toronto)
12. Iwabuchi M, Oki Y, Suzuki Y, Yoshimi T, Nakamura H : Does palliative chemotherapy improves the performance status of the patients with malignant pheochromocytoma?. The Endocrine Meeting. 2000. (Toronto)

#### 4 特許等の出願状況

	平成 12 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 12 年度	
(1) 文部省科学研究費	3 件	(450 万円)
(2) 厚生省科学研究費	1 件	(200 万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0 件	( 万円)
(4) 財団助成金	0 件	( 万円)
(5) 受託研究または共同研究	12 件	(1,122 万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	82 件	(4,030 万円)

### (1) 文部省科学研究費

中村 浩淑 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 肺胞マクロファージにおける核内ホルモン受容体の発現と機能に関する分子生物学的研究 190 万円

佐々木茂和 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 甲状腺ホルモンによる甲状腺刺激ホルモン発現抑制機構の研究 140 万円

須田 隆文 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「肺肉芽腫形成における樹状細胞の役割に関する研究」120 万円 (継続)

### (2) 厚生省科学研究費

中村浩淑：ホルモン受容機構異常に関する研究班 200 万円

### (5) 受託研究または共同研究

責任医師：千田金吾	塩野義製薬 (株)	S-1090/CPDX
責任医師：森田 浩	三菱東京製薬 (株)	MCC-555
責任医師：沖 隆	日本シエリング (株)	MS-706
責任医師：沖 隆	Bristol製薬 (株)	BMS-186716
責任医師：沖 隆	科研製薬 (株)	KP-102D
責任医師：小林良正	第一製薬 (株)	BM532
責任医師：千田金吾	塩野義製薬 (株)	S-7701
責任医師：千田金吾	第一製薬 (株)	DU-6859a
責任医師：森田 浩	(株) 三和化学研究所	SK-983
責任医師：千田金吾	塩野義製薬 (株)	S-4661
責任医師：沖 隆	ハルティス ファーマ (株)	SMS995
責任医師：千田金吾	アベンティス ファーマ (株)	HMR3647

## 6 特定研究などの大型プロジェクトの代表, 総括

## 7 学会活動

	平成 12 年度
(1) 特別講演・招待講演回数	2 件
(2) 国際・国内シンポジウム発表数	2 件
(3) 学会座長回数	10 件
(4) 学会開催回数	0 件
(5) 学会役員等回数	13 件

### (1) 学会における特別講演・招待講演

- 第 22 回日本内科学会中国支部生涯教育講演会 中村浩淑 平成 12 年 5 月  
 第 24 回日本内科学会東海支部生涯教育講演会 中村浩淑 平成 12 年 6 月

### (2) 国際・国内シンポジウム発表

- 第 10 回 日本臨床内分泌代謝 Update 沖 隆：副腎疾患オーバービュー  
 第 12 回 国際甲状腺学会, Workshop

S. Sasaki, A. Matsushita, K. Nakano, K. Nishiyama, H. Natsume, R. Genma, H. Nakamura :  
 Negative regulation of thyrotropin beta gene by thyroid hormone and thyroid hormone receptors.

### (3) 座長をした学会名

- 第 12 回 国際甲状腺学会 (中村浩淑)  
 第 73 回 日本内分泌学会総会 (中村浩淑)  
 第 8 回 国際分子甲状腺学シンポジウム (中村浩淑)  
 第 39 回 日本呼吸器学会総会 (千田金吾)  
 第 23 回 日本気管支学会総会 (千田金吾)  
 第 10 回 日本臨床内分泌代謝 Update (沖隆)  
 第 43 回 日本糖尿病学会学術年次集会総会 (森田浩)  
 第 62 回 日本糖尿病学会中部地方会 (森田浩)  
 第 63 回 日本糖尿病学会中部地方会 (森田浩)  
 第 182 回 日本内科学会東海地方会 (森田浩)

### (5) 役職についている学会名とその役割

- 中村浩淑：日本内科学会 評議員, 東海支部幹事  
 中村浩淑：日本内分泌学会 代議員  
 中村浩淑：日本甲状腺学会 理事  
 中村浩淑：日本臨床代謝学会 評議員  
 中村浩淑：日本ステロイドホルモン学会 評議員  
 千田金吾：日本呼吸器学会 評議員  
 千田金吾：日本肺癌学会 評議員

千田金吾：日本サルコイドーシス学会 理事  
 千田金吾：日本アレルギー学会 評議員  
 千田金吾：日本気管支学会 評議員  
 沖 隆：日本内分泌学会 代議員  
 沖 隆：日本神経内分泌学会 評議員  
 沖 隆：日本ステロイドホルモン学会 評議員  
 須田隆文：日本気管支学会 評議員  
 小林良正：日本肝臓学会東部会評議員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	平成 12 年度
学術雑誌編集数	0 件

## 9 共同研究の実施状況

	平成 12 年度
(1) 国際共同研究	1 件
(2) 国内共同研究	2 件
(3) 学内共同研究	3 件

### (1) 国際共同研究

1. 出血性ショックにおける免疫系と urocortin (Tulane 大学との共同研究)

### (2) 国内共同研究

1. 活性酸素のエフェクター分子の同定とその生物学的意義の研究 (京都大学との共同研究)
2. 培養心筋における urocortin 調節 (東京慈恵会医科大学との共同研究)

### (3) 学内共同研究

1. 甲状腺ホルモンによる cyclin D1 遺伝子制御機構 (第一生化学講座との共同研究)
2. レトロウイルスベクターによって遺伝子導入した樹状細胞を用いた細胞内寄生菌感染症に対するワクチンの開発 (微生物学講座との共同研究)
3. マウス気管支喘息モデルにおける V $\alpha$ 14 NKT 細胞の役割の検討 (微生物学講座との共同研究)

## 10 産学共同研究

	平成 12 年度
産学共同研究	0 件

## 11 受賞 (学会賞等)

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 甲状腺ホルモン不応症の成立機序に関する研究：異常 TR $\alpha$ 1 発現トランスジェニックマウスの作成  
(目的)ヒトの機能的甲状腺ホルモン受容体(TR)には $\alpha$ 1,  $\beta$ があるが, TR 異常症である甲状腺ホルモン不応症からは TR $\beta$  遺伝子の異常のみが見出され, TR $\alpha$ 1 遺伝子異常は発見されていない。この理由を解明するため, 異常 TR $\alpha$ 1 を全身性に発現するトランスジェニック(TG)マウスを作成した。

(概要) ヒト polypeptide chain elongation factor 1 $\alpha$  プロモーターに非常に強いドミナントネガティブ作用を持つ異常 TR $\alpha$ 1 遺伝子( $\alpha$  F397X)を組み込んだトランスジーンの実験では, TG マウスの作出率が極端に低く, また TG マウスとして得られたものも導入遺伝子の発現は精巣に局限していた。Cytomegalovirus 由来のエンハンサーと chicken  $\beta$  actin プロモーターの下流に, 比較的弱いドミナントネガティブ作用を示す $\alpha$  K389E の遺伝子を組み込んだ TG マウス作成実験でも TG マウス作成は困難で, 出生直後に食殺された 1 匹を含め計 4 匹の TG マウスが得られたのみで, 作出率はわずか 0.5%であった。離乳できた 3 匹の TG マウスは, 外表奇形や内臓奇形を呈さず, 導入遺伝子の発現は肝や卵巣など一部の臓器で極少量認められた。次に, 胎生 18 日に妊娠母マウスの子宮内より胎児を摘出し $\alpha$  K389E-TG マウスの流産率を調べたところ, 胎生中期の流産率が非 TG マウス胎児に比し著明に高率であった。以上より, 異常 TR $\alpha$ 1 の胎生早期からの全身での発現は高い流産率をきたし, 致死的になると考えられた。

(目的の達成度) TR $\alpha$ 1 遺伝子異常が発見されない機序として, 胎生期の高率な流産により子孫に TR $\alpha$ 1 遺伝子異常が伝わらず家族性の遺伝子異常として存在し難い, という興味ある結果を得た。

(研究担当名：西山孝三, 馬場聡\*, 松下明生, 中村浩淑：第二内科・第二病理学\*)

## 2. 甲状腺ホルモンによる TSH $\beta$ 遺伝子抑制機構の解明

(目的) 甲状腺ホルモン(T3)による TSH 遺伝子の制御は, 下垂体—甲状腺調節機構におけるもっともカギとなるステップであるが, その分子生物学的機序はまったく不明である。T3 とその受容体 (TR) による TSH $\beta$  遺伝子の転写抑制機構を解明する。

(概要) 従来より T3 と T3 受容体による TSH $\beta$  遺伝子の negative regulation を解析できるような, 実験に適した TSH 産生細胞株はなく, これが大きな障害となっていた。我々は腎臓由来の CV1 細胞に転写因子 Pit1, GATA2, TR を遺伝子導入することで T3 依存性の negative regulation をシュミレーションできる系を確立した。この実験系を用い, TSH $\beta$  への negative regulation が T3 による活性化の機構 (positive regulation) の単なる鏡像ではないことを明らかにした。また TSH $\beta$  への negative regulation では下垂体特異的に発現している TR $\beta$ 2 が中心的な役割を持つことを明らかにした。培養 TSH 産生細胞株である T $\alpha$ T1 細胞を用い, TSH $\beta$  への negative regulation に関わるとされる DNA 配列 (negative regulatory element : NRE) には high mobility group (HMG) 蛋白である Sox ファミリーが結合することを明らかにした。

(目的の達成度) T3 依存性の転写活性化の解析で広く用いられる CV1 細胞を使って, TSH $\beta$  への negative regulation が解析可能となった。現在, この系を用いて NRE の機能解析を行っている。また T $\alpha$ T1 細胞で同定された Sox 蛋白の機能解析をすすめている。

(研究担当者：佐々木茂和, 松下明生, 中野桂子, 中村浩淑)

### 3. 甲状腺ホルモンによる cyclin D1 遺伝子制御機構

(目的) 甲状腺ホルモンは細胞の分化・増殖に密接に関係する。事実、TR ノックアウトマウスにおいては、活発な分裂を繰り返す細胞である腸管上皮の発達が著しく障害される。細胞周期における G1 期から S 期への移行には cyclin D1 が中心的な役割を持ち、 $\beta$  catenin-Tcf/LEF1 系によって転写レベルで活性化されている。TR と  $\beta$  catenin-Tcf/LEF1 系との相互作用を解析し、甲状腺ホルモンによる cyclin D1 遺伝子制御機構を調べる。

(概要) Cyclin D1 プロモーターを組み込んだレポーター遺伝子を  $\beta$ -catenin ならびに TR とともに 293T 細胞にコトランスフェクションしたところ、T3 依存性に cyclin D1 プロモーターの転写が抑制された。TR と同じスーパーファミリーに属するレチノイン酸受容体やアンドロゲン受容体が  $\beta$ -catenin と相互作用することが報告されているが、T3/TR が類似のメカニズムで抑制しているかどうかは不明で、その機序の検討を進めている。

(目的の達成度) T3/TR によって cyclin D1 プロモーターの転写が抑制されることを見出した。この T3 依存性の cyclin D1 プロモーターに対する転写抑制は小腸由来の SW480 細胞でも確認している。293T 細胞において内因性 cyclin D1 の mRNA を Northern blot にて検出し得たので現在、T3 の効果を検討している。今後、cyclin D1 プロモーターにおける TR の作用点が Tcf/LEF-1site に一致するかどうか、TR と  $\beta$ -catenin が直接相互作用するかどうかを検討する。

(研究担当者：夏目宏子，佐々木茂和，北川雅敏\*，中村浩淑：第二内科・第一生化学\*)

### 4. 肺癌発生とレチノイン酸受容体(RAR) $\beta$ との関連に関する研究

(目的)肺癌発生に RAR  $\beta$  が関係している可能性があり、種々の肺癌組織における RAR 発現を mRNA レベル、蛋白レベルで調べるとともに、肺癌における RAR  $\beta$  の関連機序を検討する。

(概要)肺癌患者から得た癌組織とその周辺の正常と考えられる組織を用いて、RT-PCR, in situ hybridization 法、免疫組織染色法で RAR  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  の mRNA, 蛋白発現を調べ、肺癌における RAR  $\beta$  の選択的発現抑制を確認した。さらに培養細胞系で発癌因子であるタバコ抽出物が RAR  $\beta$  発現を低下させることを見出した。RAR  $\beta$  の発現低下が肺癌発生の原因因子になり得るのか否かについて研究を進めている。

(目的の達成度)肺癌で RAR  $\beta$  の発現が抑えられていることを確認し、タバコ抽出物が RAR  $\beta$  発現を低下させることを見出した。RAR  $\beta$  の抑制が発癌にどのようにかかわっているかを追求するため、内因性 RAR の作用を阻害する異常 RAR を肺に選択的かつコンディショナルに発現させる動物実験系を組み立てて調べる作業を計画している。

(研究担当者：乾直輝，横村光司，須田隆文，佐々木茂和，中村浩淑)

### 5. 呼吸器疾患患者の肺胞マクロファージにおける $1\alpha$ hydroxylase 遺伝子の発現

(目的)肺胞マクロファージにおける  $1\alpha$  hydroxylase 遺伝子の発現をサルコイドーシスを含む種々の呼吸器疾患患者で調べ、臨床的に Ca 代謝にどのような意義を持つかを検討する。

(概要)呼吸器疾患患者から得た気管支肺胞細胞の  $1\alpha$  hydroxylase 遺伝子の発現を定量的 RT-PCR 法で調べ、サルコイドーシス患者では有意に  $1\alpha$  hydroxylase 遺伝子の発現が高く、疾患の活動性と相関していることを報告した。肺癌患者においても気管支肺胞細胞における  $1\alpha$  hydroxylase 遺伝子発現が高

まっていることを発見した。

(目的の達成度) ヒト気管支肺胞細胞における  $1\alpha$  hydroxylase 遺伝子発現を始めて同定し、サルコイドーシスで有意に亢進していることを確認し、Am J Med に発表した。また肺癌患者でも亢進していることをつきとめ、その意義を調べている。

(研究担当者：横村光司，乾直輝，須田隆文，佐々木茂和，中村浩淑)

## 6. Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) $\gamma$ の発現と機能

(目的) 脂肪細胞，肺胞マクロファージにおける PPAR $\gamma$  の機能を調べる。

(概要) まず内因性 PPAR $\gamma$  を阻害できるようなドミナントネガティブタイプの変異 PPAR $\gamma$  の作成を行った。PPAR $\gamma$  と甲状腺ホルモン受容体のキメラ受容体で強力なドミナントネガティブ作用を発揮する変異体の作成に成功した。この過程で，PPAR $\gamma$  のN端がドミナントネガティブ作用発現に深く関係することを発見した。PPAR $\gamma$ /TR キメラ受容体を用いて，脂肪細胞，肺胞マクロファージにおける PPAR $\gamma$  の機能を調べている。

(目的の達成度) PPAR $\gamma$ /TR キメラ受容体の作成が終了し，期待通りのドミナントネガティブ作用を発揮することを確認した。現在細胞系での作業を進めている。トランスジェニックマウス作成の準備も行っている。

(研究担当者：鈴木究子，朝田和博，須田隆文，森田浩，佐々木茂和，中村浩淑)

## 7. 肺肉芽腫形成における樹状細胞の役割

樹状細胞は生体で最も強力な抗原提示細胞であり，naive T 細胞を活性化できる唯一の抗原提示細胞として，種々の免疫応答において中心的な役割を果たしている。しかし，樹状細胞が肉芽腫形成に関わっているか否かについては全くわかっていない。我々は，BCG ラット肺肉芽腫モデルを作製し，肺肉芽腫の成熟に伴ってその周囲に樹状細胞が集簇し，さらに肉芽腫肺から単離した樹状細胞が強い *allostimulatory capacity* を持ち，class II, B7-1, B7-2 などの表面抗原を強発現していることを明らかにした。本年度は，PPD 特異的 T cell line を用いて肺肉芽腫由来の DC が BCG 由来の peptide をその class II 分子と共に表出し，さらに，IL-12 などの Th1 系の cytokine の mRNA を強く発現していることを証明した。以上より，樹状細胞は，その強い抗原提示能と cytokine 産生能によって積極的に肉芽腫形成に関与していることが明らかとなった。

(研究担当者：土屋智義，須田隆文，千田金吾，中村浩淑)

## 8. レトロウイルスベクターによって遺伝子導入した樹状細胞を用いた細胞内寄生菌感染症に対するワクチンの開発

結核やリステリア菌などの細胞内寄生菌感染症に対しては，BCG などの生菌免疫でしか有効な感染防御能が獲得できないことが知られており，生菌を用いない安全でかつ有効なワクチンの開発が切望されている。そこで，昨年度に引き続き，細胞内寄生菌の細胞障害性 T 細胞を誘導する epitope をレトロウイルスを用いて遺伝子導入した樹状細胞のワクチンとしての有用性を検討するとともに，さらに，誘導される獲得免疫の解析を行った。リステリア菌の *listeriolysin O* 由来の LLO91-99 を遺伝子導入した樹状細胞を接種することによって，抗原特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) を誘導し，感染防御能を賦与す

ることに成功した。CTLの誘導はTh1系のcytokineであるIFN $\gamma$ の産生と関連しており、樹状細胞を用いた細胞ワクチンは主としてTh1系の免疫応答を増強してprotective immunityを誘導することが明らかとなった。今後、結核菌においても同様の検討を行う予定であるが、樹状細胞は細胞内寄生菌感染症に対するワクチンとして有用であると考えられた。

(研究担当者：中村祐太郎，須田隆文，千田金吾，中村浩淑，永田年\*，小出幸夫\*：第二内科，微生物\*)

## 9. マウス気管支喘息モデルにおけるV $\alpha$ 14 NKT細胞の役割の検討

— V $\alpha$ 14 NKT細胞のligandである $\alpha$ -GalCerのアレルギー性気道炎症の抑制効果—

NKT細胞は、T細胞、B細胞、NK細胞のいずれにも属さない第4のリンパ球として最近発見された細胞であり、免疫の初期応答におけるTh1あるいはTh2のpolarizationを決定するIL-4やIFN $\cdot\gamma$ のsourceとしてその重要性が注目されている。しかし、現在のところ、NKT細胞がアレルギー性炎症のsensitizationやchallengeの過程でどのような役割を果たすかについては未だ明らかになっていない。NKT細胞は、当初、そのIL-4産生能から、免疫応答のinitial phaseにおいてprimary IL-4産生細胞としてTh2細胞の誘導とIgE抗体産生に重要な役割を果たすと考えられていた。しかし、NKT細胞はIL-4に加え、大量のIFN $\cdot\gamma$ を産生することから、Th1系の免疫応答を促進する可能性も推定されている。そこで、アレルギー性炎症の成立過程におけるNKT細胞の意義を解明するために、卵白アルブミン(OVA)を用いたマウス気管支喘息モデルを用いて、その特異的なligandである $\alpha$ -GalCerで活性化したNKT細胞が本モデルにおける気管支喘息の成立、発症にどのように関与するかを検討した。OVA感作後、challenge直前に少量の $\alpha$ -GalCerを1回投与するだけで、気道の好酸球を主体としたアレルギー性炎症は完全に抑制された。この抑制効果は、肺局所でのIL-4、IL-5産生の低下と、IFN $\cdot\gamma$ 、IL-12産生の増加と関連していた。以上より、本モデルにおいてはNKT細胞はTh2系の免疫応答の抑制することが明らかとなった。さらに、NKT細胞のligandである $\alpha$ -GalCerは気管支喘息の治療薬として有用である可能性が示唆された。

(研究担当者：松田宏幸，須田隆文，千田金吾，中村浩淑，永田年，小出幸夫：第二内科，微生物\*)

## 10. 慢性肝疾患における酸化ストレスの意義について

肝臓は薬物のみならず体内で生成される物質を代謝する中心的臓器であるため、ミクロゾームのチトクロームP-450をはじめとする代謝酵素が発達している。またミトコンドリアも豊富に存在する。このため活性酸素種を発生しやすい環境にある。肝臓に酸化ストレスを生じさせる原因として、薬物、アルコール、鉄や銅などの遷移金属、虚血再灌流などよく知られているが、ウイルス性慢性肝疾患や原発性胆汁性肝硬変症における酸化ストレスの関与は明らかでない。そこで、私たちは、C型慢性肝炎の酸化ストレスについて検討したところ、肝組織における脂質過酸化反応の亢進が認められた(Am J Gastroenterol 2000;95:1041)。さらに、肝組織の鉄過剰も認められることから瀉血療法を行い、脂質過酸化反応の消失または減弱が認められた。これらのことから、C型慢性肝炎の肝病態に鉄を介する脂質過酸化反応の関与が示唆された。一方、原発性胆汁性肝硬変症においては、胆管上皮細胞に脂質過酸化反応の亢進が強く認められ、胆汁うっ滞の進行に伴い肝細胞にも脂質過酸化反応の亢進が出現してくることが明らかとなった(Am J Gastroenterol 2000;95:3596)。このことから、原発性胆汁性肝硬変症の胆管障害や肝細胞障害に酸化ストレスの亢進が関与している可能性が考えられた。



(研究担当者：小林良正，中村浩淑)

#### 11. 伊東細胞を標的とした肝線維化治療を確立するための基礎的検討

肝線維化は、アルコール性肝障害、ウイルス性肝炎、鉄過剰症などにより引き起こされ、コラーゲンをはじめとする細胞外マトリックスの沈着する病態である。この細胞外マトリックスを産生している細胞が伊東細胞である。線維肝においては伊東細胞の増加が認められていることから、伊東細胞の増殖を抑制することにより肝線維化を抑制できるものと考えられる。今回、私たちは、プロスタグランジン (PG)E<sub>2</sub> による伊東細胞の増殖抑制機序の解明に着手した。その結果、伊東細胞には、PGE 受容体サブタイプである EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>, EP<sub>4</sub> が表出していることが明らかとなり、PGE<sub>2</sub> による増殖抑制作用が EP<sub>2</sub> 受容体サブタイプを介した cyclic AMP の上昇に基づくものであることを示した。

(研究担当者：小林良正，中村浩淑)

#### 12. 下垂体 ACTH 分泌調節に関与する細胞内情報伝達機構の解明

下垂体 ACTH は、ストレス対応ホルモンとして、副腎皮質からの糖質ステロイドホルモンの分泌を調節している。これまで、下垂体からの ACTH 分泌は、主に視床下部 CRF や AVP からの調節を受け、細胞内情報伝達機構として、cAMP-プロテインキナーゼ A (PKA)、IP<sub>3</sub>-プロテインキナーゼ C (PKC)、電位依存性カルシウムチャンネル、ナトリウムチャンネルなどの関与を明らかにしてきた。現在、ブリンナジック受容体や、リアノジン受容体の関与について検討し、前者は既知の PKA や PKC とは独立して ACTH 分泌促進に関与することを見いだした。

(担当研究者：小澤恵，沖隆，中村浩淑)

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

甲状腺ホルモン不応症において TR $\alpha$ 1 異常が発見されない理由を、異常 TR $\alpha$ 1-発現トランスジェニックマウスを作成し検討した。胎生早期から異常 TR $\alpha$ 1 が全身性に発現すると高い流産率をきたし致死的になることを示す成績を得た。T<sub>3</sub>/TR による TSH $\beta$  遺伝子の抑制を CV1 細胞系で見ることが出来る実験系を開発し、また PPAR $\gamma$  に対し非常に強いドミナントネガティブ作用を示す PPAR $\gamma$ /TR キメラ体を作成することが出来た。これらは研究を進める上で有力なツールとなることが期待される。サルコイドーシス患者で 1 $\alpha$  hydroxylase 遺伝子の発現が有意に高く、疾患の活動性と相関していること、カルシウム代謝に関与していることを初めて報告したが、ひきつづき肺癌患者でも 1 $\alpha$  hydroxylase 遺伝子発現が有意に高いことを発見し、研究を進めることが出来た。

肺肉芽腫形成に樹状細胞が関与していることをはじめて明らかにし、肉芽腫形成の機序に新たな知見を加えた。病原体由来の単独の epitope をレトロウイルスベクターで組み込んだ樹状細胞が、細胞内寄生菌感染症に対して細胞ワクチンとして有用であることを証明した。NKT 細胞の ligand である  $\alpha$ -GalCer が気管支喘息のアレルギー性気道炎症を完全に抑制することを明らかにし、NKT 細胞は Th2 系の免疫応答における役割の一部を解明した

C型慢性肝炎や原発性胆汁性肝硬変の治療として抗酸化療法、肝線維化の治療として PGE 受容体サブタイプ EP<sub>2</sub> に対する選択的アゴニストが応用できる可能性を示したことは注目に値する。

## 14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

甲状腺ホルモンやビタミンD3 受容体などの核内ホルモン受容体の作用, およびその作用機構の分子生物学的解明を中心課題として, これまで精力的に研究を行ってきた。さらに受容体型転写因子と臨床との関連を追求している。教室としては, 内分泌・代謝, 呼吸器, 肝臓の枠にとらわれない基礎的, 臨床的研究を押し進めるため, 各グループからなる転写因子グループが積極的な活動を行っている。研究プロジェクトの成果は米国や欧州での学会, 国際シンポジウムなどで発表し, 英文学術雑誌に論文として報告ないし掲載すべく準備している。それぞれの研究プロジェクトは現在も発展的に継続中である。

呼吸器グループでは気道の粘膜免疫の研究を中心に行っており, 特に, 生体において最も強力な抗原提示細胞である樹状細胞に着目し, 肺の免疫応答における肺内樹状細胞の役割を解明するための研究を積極的に行っている。また, 遺伝子導入した樹状細胞を用いて結核などの肺感染症に対する次世代ワクチンとしての有用性も検討している。肺におけるこの分野の研究は国際的にも限られた施設でしか行われていないが, 将来的に各種感染症やアレルギー性肺疾患の治療としての応用が期待でき, 意義のある研究テーマである。

肝臓グループとしては, C型慢性肝炎や原発性胆汁性肝硬変において酸化ストレスの亢進があることを証明したことが注目すべき点と考えている。今後, 肝障害や線維化, 発癌においてどのように酸化ストレスが関与しているのかを明らかにしたい。肝疾患における酸化ストレスの発生机序の解明は, 抗酸化剤をはじめとする有効な新薬の開発につながる可能性がある。また, 臨床応用可能な肝線維化治療法は見出されていないが, 以前から我々は伊東細胞を標的とした肝線維化治療の基礎的検討を続けてきた(Life Science 1999;64:2081-2088)。プロスタグランジン E 受容体サブタイプ EP2 に対する選択的アゴニストが伊東細胞の増殖を抑制することを今回はじめて明らかにし, 肝線維化治療に応用できる可能性を示した。今後, 臨床応用の可能性まで視野にいれた研究を進めていきたい。

## 15 新聞, 雑誌等による報道

1. テレビ静岡 平成 13 年 3 月 19 日放映 ‘浜松医科大学における臨床試験 OSCE について’  
(東 10 階病棟にて取材)
2. 静岡新聞 平成 13 年 3 月 14 日 ‘臨床試験 OSCE 実施について’
3. 静岡新聞 平成 13 年 3 月 31 日 生命科学の最先端: 甲状腺ホルモンの働き方 (中村浩淑)