

内科学第三

1 構 成 員

	平成 13 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
助教授	0 人	
講師（うち病院籍）	2 人	(2 人)
助手（うち病院籍）	6 人	(3 人)
医員	7 人	
研修医	6 人	
大学院学生（うち他講座から）	14 人	(0 人)
研究生	1 人	
外国人客員研究員	0 人	
技官	0 人	
その他（技術補佐員等）	8 人	
合計	45 人	

2 教官の異動状況

- 大野 龍三（教授）（H12.6.30 退職，H12.7.1 以降愛知県がんセンター病院長）
林 秀晴（教授）（～H12.11.30 名古屋大学環境医学研究所教授，H12.12.1 以降現職）
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）（期間中現職）
上原 明彦（助手）（期間中現職）
赤嶺 紀子（助手）（期間中現職）

3 研究業績

	平成 12 年度	
(1) 原著論文数 (うち邦文のもの)	35 編	(5 編)
そのインパクトファクターの合計	80.604	
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	2 編	
(3) 総説数 (うち邦文のもの)	34 編	(31 編)
そのインパクトファクターの合計	3.092	
(4) 著書数 (うち邦文のもの)	3 編	(3 編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	3 編	(1 編)
(6) 国際学会発表数	8 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. Imuro M, Kaneko M, Matsumoto Y, Fujise Y, Watanabe T, Hayashi H: Effects of an endothelin receptor antagonist TAK-044 on myocardial energy metabolism in ischemia/reperfused rat hearts. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 35:403-409, 2000.
2. Matsumoto Y, Kaneko M, Imuro M, Fujise Y and Hayashi H: Role of high-energy phosphate metabolism in hydrogen peroxide-induced cardiac dysfunction. Molecular and Cellular Biochemistry 204: 97-106, 2000.
3. Mukai M, Terada H, Sugiyama S, Satoh H, Hayashi H, Ohno R.: Effects of a selective inhibitor of Na⁺/Ca²⁺ exchange, KB-R7943, on reoxygenation -induced injuries in guinea pig papillary muscles. J. Cardiovasc. Pharmacol. 35(1):121-128, 2000.
4. Satoh H, Ginsburg KS, Qing K, Terada H, Hayashi H, Bers DM.: KB-R7943 block of Ca²⁺ influx via Na⁺/Ca²⁺ exchange does not alter twitches or glycoside inotropy, but prevents Ca²⁺ overload in rat ventricular myocytes. Circulation. 101:1441-1446, 2000.
5. Tran QK., Watanabe H., Le HY., Yang J., Takeuchi K., Kadomatsu K., Muramatsu T., Ohashi K.: Midkine inhibits bradykinin-stimulated calcium signaling and nitric oxide production in endothelial cells. Biochem.Biophys.Res.Commun. 276: 830-836, 2000.
6. Uehara A, Kurata C, Sugi T, Mikami T, Yamazaki K, Satoh H, Watanabe H, Terada H. Peak systolic blood pressure in exercise testing is associated with scintigraphic severity of myocardial ischemia in patients with exercise-induced ST-segment depression. Jpn Circ J. 64: 8: 590-594, 2000.
7. Maksumova L., Ohnishi K., Muratkhodjaev F., Zhang W., Pan L., Takeshita A., Ohno R (2000) Increased sensitivity of multidrug resistant myeloid leukemia cell lines to lovastatin. Leukemia 14:1444-1450.
8. Naito K., Takeshita A., Shigeno K., Nakamura S., Fujisawa S., Shinjo S., Yoshida H., Ohnishi K., Mori M., Terakawa S., Ohno R (2000) Calicheamicin-conjugated humanized anti-CD33 monoclonal antibody (CMA-676) shows non-apoptotic cytotoxic effect on

CD33-positive leukemia cell lines, but is inactive on p-glycoprotein-expressing sublines. *Leukemia* 14:1436-1443.

9. Naito K., Takeshita A., Ohno R (2000) Mechanism of action of gemtuzumab ozogamicin (CMA-676) in relation to P-glycoprotein. *Biological Therapy of Leukemia* 1:2-4.
10. Nakamura S., Ohnishi K., Yoshida H., Shinjo K., Takeshita A., Tohyama K., Ohno R., Koide Y (2000) Retrovirus-mediated gene transfer of granulocyte-colony stimulating factor receptor (G-CSFR) cDNA into MDS cells and induction of their differentiation by G-CSF. *Cytokines, Cellular & Molecular Therapy*. 6:61-70.
11. Ohnishi K., Yoshida H., Shigeno K., Nakamura S., Fujisawa S., Naito K., Shinjo K., Fujita Y., Matsui H., Takeshita A., Sugiyama S., Sato H., Terada H., Ohno R (2000) Prolongation of the QT interval and ventricular tachycardia in patients treated with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *Ann. Intern. Med.* 133:881-885.
12. Ohnishi K., Minami S., Ueda T., Nishimura M., Tsubaki K., Takemoto Y., Takeshita A., Sao H., Kageyama S., Ueda R., Ohno R. for the Kouseisho Leukemia Study Group (2000) Multicenter prospective study of interferon- α and conventional chemotherapy versus bone marrow transplantation for newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia. *Int. J. Hematol.* 72:229-236.
13. Ohno R., Yamaguchi Y., Toga T., Kinouchi T., Kotake T., Shibata M., Kiyohara Y., Ikeda S., Fukui I., Gohchi A., Sugiyama Y., Saji S., Hazama S., Oka M., Ohnishi K., Ohhashi Y., Tsukagoshi S., Taguchi T (2000) A dose-escalation and pharmacokinetic study of subcutaneously administered recombinant human interleukin 12 and its biological effects in Japanese patients. *Clin. Cancer Res.* 6:2661-2669.
14. Pan L., Ohnishi K., Zhang W., Yoshida H., Maksumova L., Muratkhodjaev F., Shigeno K., Nakamura S., Luo J., Hao H., Fujisawa S., Naito K., Shinjo K., Takeshita A., Ohno R (2000) In vitro IL-12 treatment of peripheral blood mononuclear cells from patients with leukemia or myelodysplastic syndromes: increase in cytotoxicity and reduction in WT1 gene expression. *Leukemia* 14:1634-1641.
15. Shinjo K., Takeshita A., Ohnishi K., Sakura T., Miyawaki S., Hiraoka A., Takeuchi M., Tomoyasu S., Wakita H., Ata K., Fukutani H., Ueda R., Ohno R., for the Kouseisho Leukemia Study Group (2000) Good prognosis of patients with acute promyelocytic leukemia who obtained second complete remission (CR) by a new retinoid, Am80, for relapse from CR induced by all-*trans*-retinoic acid. *Int. J. Hematol.* 72:470-473.
16. Takeshita A., Saito H., Toyama K., Horiuchi A., Kuriya S., Furusawa S., Tsuruoka N., Takiguchi T., Matsuda T., Utsumi M., Shiku H., Matsui T., Egami K., Tamura K., Ohno R (2000) Efficacy of a new formulation of lenograstim (Recombinant glycosylated human granulocyte colony-stimulating factor) containing gelatin for the treatment of neutropenia after consolidation chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia. *Int. J. Hematol.* 71: 136-143.

17. Takeshita A., Shinjo K., Higuchi M., Miyawaki S., Takemoto Y., Kishimoto Y., Saito K., Takeuchi H., Kuriyama K., Kimura Y., Asou N., Takahashi M., Hotta T., Kanamaru A., Ueda R., Ohno R. for the Japan Adult Leukemia Study Group (2000) Quantitative expression of erythropoietin receptor (EPO-R) on acute leukaemia cells: relationships between the amount of EPO-R and CD-phenotypes, *in vitro* proliferative response, the amount of other cytokine receptors and clinical prognosis. Br. J. Haematol. 108: 55-63.
18. Takeshita A., Shinjo K., Naito K., Ohnishi K., Sugimoto Y., Yamakawa Y., Tanimoto M., Kitamura K., Naoe T., Ohno R. (2000) Role of P-glycoprotein in all-*trans* retinoic acid (ATRA) resistance in acute promyelocytic leukaemia cells: analysis of intracellular concentration of ATRA. Br. J. Haematol. 108:90-92.
19. Zhang WJ., Ohnishi K., Yoshida H., Pan L., Maksumova L., Muratkhodjaev F., Luo JM., Shigeno K., Fujisawa S., Naito K., Nakamura S., Shinjo K., Takeshita A., Ohno R. (2000) Spicamycin and KRN 5500 induce apoptosis in myeloid and lymphoid cell lines with down-regulation of Bcl-2 expression and modulation of Promyelocytic leukemia protein. Jpn. J. Cancer Res. 91:604-611.
20. 赤嶺紀子, 唐橋太郎, 大橋弘幸, 後藤吉規, 大野竜三(2000) 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 31:103-104.
21. 唐橋太郎, 大橋弘幸, 近藤真偉智, 赤嶺紀子(2000) シェーグレン症候群における血清 solubleCD40Ligand とリンパ球での CD40Ligand の発現の検討 静岡県臨床免疫懇話会記録 23(1): 18-21.
22. 大西一功 (2000) 慢性骨髄性白血病のインターフェロン α 療法 臨床血液 41: 275-279.
インパクトファクターの小計 [56.405]

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. Kimura M., Watanabe H., Takahashi R., Kosuge K., Umemura K., Hayashi H., Ohashi K., Ohno R.: Inhibitory effect of insulin on bradykinin-induced venodilation. J. Hypertens. 18: 287-292, 2000.
2. Ikegaya N., Yamamoto T., Takeshita A., Watanabe T., Yoneyama K., Miyaji T., Ohishi K., Furuhashi M., Maruyama Y., Hishida A (2000) Elevated erythropoietin receptor and transforming growth factor-B1 expression in stenotic arteiovenous fistulae used for hemodialysis. J. Am. Soc. Nephrol. 11: 928-935.
インパクトファクターの小計 [9.221]

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. Kurata C, Uehara A, Sugi T, Ishikawa A, Fujita K, Yonemura K, Hishida A, Ishikawa K, Tawarahara K, Shouda S, Mikami T : Cardiac autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Nephron 84 : 312-319, 2000.

2. Kurata C, Uehara A, Sugi T, Yamazaki K, Tawarahara K, Mikami T, Motho F, Odagiri K : Exercise myocardial perfusion scintigraphy is useful for evaluating myocardial ischemia even in the elderly. *Annals of Nuclear Medicine* 14(3) : 181-186,2000.
3. Ikeno K., Koike K., Takehita A., Shinjo K., Higuchi T., Nakabayashi T., Akanuma S., Hizume K., Ishiguro A., Ogami K., Kato T., Miyazaki H., Ohno R., Komiyama A (2000) Stressful delivery influences circulating thrombopoietin (TPO) levels in newborns: possible role for cortisol in TPO-*mpl* binding. *Early Hum. Dev.* 58:225-235.
4. Nakano Y., Naoe T., Kiyoi H., Kunishima S., Minami S., Miyawaki S., Asou N., Kuriyama K., Saito H., Ohno R (2000) Poor clinical significance of *p53* gene polymorphism in acute myeloid leukemia. *Leukemia Res.* 24:349-352.
5. Okamoto T., Kanamaru A., Shimazaki C., Motoji T., Takemoto Y., Takahashi M., Fukushima T., Takehita A., Kusumoto GS., Kishimoto Y., Yorimitsu S., Tsukuda K., Uike N., Arima N., Ohno R (2000) Combination chemotherapy with risk factor-adjusted dose attenuation for high-risk myelodysplastic syndrome and resulting leukemia in the multicenter study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG): results of an interim analysis. *Int. J. Hematol.* 72:200-205.
6. Sahara N., Ihara M., Ono T., Tamashima S., Matsui H., Takehita A., Ohno R (2000) Multiple myeloma expressing CD19⁺CD56⁻ phenotype. *Am. J. Hematol.* 64:311-313.
7. Suzuki A., Kimura Y., Ohyashiki K., Kitano K., Kageyama S., Kasai M., Miyawaki S. and Ohno R.(Japan Adult Leukemia Study Group) (2000) Trisomy 10 in acute myeloid leukemia: Three additional cases from the database of the Japan Adult Leukemia Study Group(JALSG) AML-92 and AML-95. *Cancer Genet. Cytogenet.* 120:141-143.
8. Watari K., Tojo A., Nagamura-Inoue T., Nagamura F., Takehita A., Fukushima T., Motoji T., Tani K., Asano S (2000) Identification of melanoma antigen, PRAME, as a BCR/ABL-inducible gene. *FEBS Lett.* 466:367-371.
9. Yokozawa T., Towatari M., Iida H., Takeyama K., Tanimoto M., Kiyoi H., Motoji T., Asou N., Saito K., Takeuchi M., Kobayashi Y., Miyawaki S., Kodera Y., Ohno R., Saito H., Naoe T., for Japan Adult Leukemia Study Group(JALSG) (2000) Prognostic significance of the cell inhibitor p27^{kip1} in acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 14:28-33.

インパクトファクターの小計

[14.978]

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. 出井良明，太田策啓（2000）高齢者における P-ANCA 関連血管炎の検討．中部リウマチ 31 : 24-25.
2. 太田策啓，出井良明，富田直人，中村 智，野末則夫（2000）側頭動脈炎の1例．静岡県臨床免疫懇話会記録 22(1) : 25-27.

(2) 論文形式のプロシーディングズ

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの
1. 佐藤洋, 柯青, 野村紀之, 寺田肇, 林秀晴: 心筋細胞の興奮収縮連関における $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構を介する Ca^{2+} 流入の関与 - 選択的阻害薬 KB-R7943 を用いた検討-. 心筋の構造と代謝. 22: 223-229, 2000.
 2. 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: 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, 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

(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. Hayashi H (2000) Pathogenesis and the role of Ca^{2+} overload during myocardial ischemia/reperfusion. Nagoya J Med Sci 63: 91-98.
 2. 林秀晴, 加藤秀樹, 佐藤洋 (2000) 心筋のカルシウムスパーク. 循環器専門医. 8(1): 3-8.
 3. Tran QK., Ohashi K., Watanabe H (2000) Calcium signalling in endothelial cells. Cardiovasc. Res. 48: 13-22.
 4. Ohnishi K (2000) Current trends in the management of malignant lymphoma: new WHO classification, guidelines for high-dose therapy with HSCT, and new response criteria. Int. J. Clin. Oncol. 5:1-7.
 5. 大西一功 (2000) Burkitt リンパ腫. 日本臨床 58:121-124.
 6. 大西一功 (2000) 慢性骨髄性白血病に対する ABL tyrosine kinase inhibitor の将来性 血液・腫瘍科 41:115-119.
 7. 大西一功 (2000) ホジキン病治療の新しい展開 Biotherapy 14:843-847.
 8. 大西一功, 大野竜三 (2000) 慢性骨髄性白血病(CML)の治療 総合臨床 49:2602-2607.
 9. 大西一功 (2000) フルダラビン 血液・免疫・腫瘍 5:404-410.
 10. 大西一功 (2000) 慢性骨髄性白血病 —IV 血液疾患— 処方計画 2000・総合臨床 49:327-328.
 11. 大西一功 (2000) 慢性期慢性骨髄性白血病に対するインターフェロン α 療法とブスルファン療法の無作為化比較試験 監修: 大野竜三 Key Trial がん No. 3 白血病 29-32.
 12. 大西一功 (2000) 慢性骨髄性白血病-EBM に基づいた治療選択— 臨床成人病 30:1683-1688.
 13. 大野竜三 (2000) 急性前骨髄球性白血病の重砒酸治療 Annual Review 血液 2000 III 白血

球系 7:137-141.

14. 大野竜三 (2000) 世界に貢献できる臨床研究を目指して 私と血液学 angle 最新・血液内科シリーズ 24-31.
15. 大野竜三 (2000) 急性骨髄性白血病 —Evidence に基づく内科的治療の進め方 (前編)— 最新医学・増刊号 55:132-142.
16. 大野竜三 (2000) 白血病の分類とその臨床への活用. 特集 白血病・悪性リンパ腫 —診断と治療の最近の動向— 臨床成人病 30:437-442.
17. 大野竜三 (2000) 治癒率向上のための工夫 臨床医 26:597-601.
18. 大野竜三 (2000) 白血病の新しい治療—レチノイド, 亜硫酸, チロシン・キナーゼ阻害薬, 抗がん薬結合ヒト化単クローン抗体— 遺伝子医学 第12号 4:329-333.
19. 大野竜三 (2000) 急性白血病における cytarabine 大量療法. Kyō No.122 : ix-xii.
20. 大野竜三 (2000) [総論] 白血病におけるエビデンスにもとづく治療法の選択 監修: 大野竜三 Key Trial がん No.3 白血病 3-6.
21. 大橋弘幸, 大野竜三 (2000) 免疫症候群-その他の免疫疾患を含めて-免疫抑制剤 日本臨床別冊 32: 440-442.
22. 新庄 香, 大野竜三 (2000) 非定型性白血病の治療. 老年病診療 Q&A 33:578-579.
23. 新庄 香, 大野竜三 (2000) Pelger-Huët anomaly. 免疫学症候群(下) 日本臨床 p139-141.
24. 竹下明裕, 大野竜三 (2000) set therapy がよいのか, individualized therapy がよいのか 臨床医 Q&A 26:91-93.
25. 竹下明裕, 大野竜三 (2000) 新しい併用投与 7.血液 癌と化学療法 27:388-394.
26. 竹下明裕, 大野竜三 (2000) 造血器腫瘍の薬剤耐性とその克服 (抗腫瘍剤に対する耐性) 血液・免疫・腫瘍 5:47-54.
27. 竹下明裕, 大野竜三 (2000) 急性骨髄性白血病に対する寛解導入療法 IV 血液疾患 総合臨床増刊号 49: 325-326.
28. 竹下明裕, 大野竜三 (2000) 血液疾患 83 急性骨髄性白血病に対する寛解導入療法 総合臨床増刊号 49:1317-1318.
29. 竹下明裕, 大野竜三 (2000) 急性前骨髄球性白血病に対する Am-80 および亜硫酸療法 特集: 難治性急性白血病に対する治療戦略 4.分子標的療法 血液フロンティア 10:55-63.
30. 竹下明裕, 大野竜三 (2000) 急性前骨髄球性白血病治療における亜硫酸(As_2O_3)の役割 血液・腫瘍科 41:83-89.
31. 内藤健助, 竹下明裕, 大野竜三 (2000) カリキアマイシン結合ヒト化抗 CD33 抗体の骨髄性白血病細胞株に及ぼす殺細胞効果 血液・腫瘍科 41:90-97.
32. 内藤健助, 竹下明裕, 大野竜三 (2000) 抗 CD33 抗体 特集: 難治性急性白血病に対する治療戦略 3.免疫療法 血液フロンティア 10:39-45.
33. 内藤健助, 竹下明裕, 大野竜三 (2001) 白血病に対する抗体療法. 癌治療と宿主 13(1), 45-54.

インパクトファクターの小計

[3.092]

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. 加藤秀樹, 高岸芳子, 林秀晴 (2000) 心血管細胞のバイオイメージング. *The Circulation Frontier* 4 : 20-25.

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. 大野竜三 (2000) 医師のつとめ -21 世紀の医療を担うための手引き- 第 2 版. 先端医学社.
2. 竹下明裕, 大野竜三 (2000) G-CSF と間質性肺炎. 編集者: 松田重三. 第 2 版 この薬のこの副作用. 医歯薬出版, 168-169.
3. 藤沢紳哉, 大野竜三 (2000) シスプラチンと難聴. 編集者: 松田重三. 第 2 版 この薬のこの副作用. 医歯薬出版, 172-173.

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. Satoh H, Morikawa S, Fujiwara C, Terada H, Uehara A, Ohno R (2000) A case of acute myocardial infarction associated with topical use of minoxidil (Riup) for treatment of baldness. *Jpn. Heart J.* 41 (4), 519-524.
2. Terada H, Satoh H, Uehara A (2000) Multivessel coronary thrombosis, acute myocardial infarction and no reflow in a patient of essential thrombocythemia. *Heart.* 83:e10.
3. 赤嶺紀子, 唐橋太郎, 大橋弘幸, 後藤吉規, 大野竜三 (2000) 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 31:103-104, 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

(6) 国際学会発表

1. Satoh H, Hayashi H, Bers DM. Selective block of Ca influx by Na/Ca exchange attenuates digitalis- and reoxygenation-induced injuries in mammalian ventricles. 44th Annual Meeting of Biophysical Society, 2000/2, New Orleans, USA.
2. Satoh H, Sugiyama S, Nomura N, Terada H, Watanabe H. Importance of glycolytically-derived ATP for Na⁺/H⁺ exchange activity and Na⁺ loading during Simulated ischemia in guinea pig ventricular myocytes. 22th Annual Meeting of European Society of Cardiology. 2000/8, Amsterdam, Netherland.
3. Tran KQ., Watanabe H. , Le YH., Yang J., Takeuchi K., Kadomatsu K., Muramatsu T., Ohashi K. : The heparin-binding growth factor midkine inhibits nositol triphosphate-dependent Ca²⁺ entry and NO production in aortic endothelial cells. The 73th Scientific Sessions of American Heart Association. 2000.
4. Watanabe H. , Tran KQ., Takeuchi K., Ohashi K. : Myosin light-chain kinase regulates capacitative Ca²⁺ influx in human monocytes/macrophages. The 73th Scientific Sessions of American Heart Association. 2000.
5. Ito S, Kume H, Honjo H, Ito Y, Yamaki K, Kodama I, Hayashi H.: Role of Rho/Rho-kinase on methacholine-induced calcium sensitization in airway smooth muscle. 2000 International Conference (American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine). Toronto. March, 2000.
6. Ohashi H., Karahashi T., Akamine N., Ohno (2000) R.:Elevated levels of soluble CD40 ligand in sera and delayed overexpression on lymphocytes in a patient Sjogren's syndrome. 9th Asia Pacific League of Associations for Rheumatoid Congress,5,Bejing, China.
7. Ohnishi K, Takeshita A, Terada H, Ohno R (2000) Arsenic trioxide therapy induces prolongation of the QT interval and ventricular tachycardia in acute promyelocytic leukemia. 42nd Annual Meeting of American Society of Hematology.. 12. San Francisco, USA.
8. Matsui H, Takeshita A, Naito K, Shinjo K, Ohnishi K, Ohno R (2000) Reduced effect of Gemtuzumab ozogamicin (CMA-676) on P-glycoprotein and/or CD34 positive leukemia cells and its restoration by multidrug resistance modifiers. 42nd Annual Meeting of American Society of Hematology, 12. San Francisco, USA.

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	6 件 (1,740 万円)
(2) 厚生省科学研究費	4 件 (495 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	1 件 (200 万円)
(5) 受託研究または共同研究	1 件 (95 万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	68 件 (2,487 万円)

(1) 文部省科学研究費

- 林 秀晴（代表者） 基盤研究（B）「心筋細胞のミトコンドリア機能：筋小胞体との cross-talk と細胞障害への関与」820 万円（新規）
- 大西一功（代表者） 特定領域研究（A）（2）「白血病における分子標的療法の至適臨床応用と併用による効果増強に関する研究」320 万円（新規）
- 大西一功（代表者） 基盤研究（C）（2）「造血因子受容体遺伝子導入による骨髄異形成症候群の遺伝子治療の研究」260 万円（新規）
- 大橋弘幸（代表者） 基盤研究（C）（2）「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」210 万円（新規）
- 佐藤 洋（代表者） 基盤研究（C）（2）「心筋虚血時の細胞内 Ca^{2+} 代謝の異常に関する研究」60 万円（継続）
- 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質の分化誘導療法への応用」70 万円（継続）

(2) 厚生省科学研究費

- 竹下明裕（分担者） 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」260 万円（新規）代表者 愛知県がんセンター院長 大野竜三
- 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」125 万円（継続）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） 特定疾患対策研究事業 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
- 大西一功（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

(4) 財団助成金

大野竜三 (財) 平和中島財団 国際学術研究助成金 200 万円

(5) 受託研究または共同研究

大野竜三 (株)日本ワイスレダリー 95 万円

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	3 件
(2) 国際・国内シンポジウム発表数	8 件
(3) 学会座長回数	7 件
(4) 学会開催回数	0 件
(5) 学会役員等回数	16 件

(1) 学会における特別講演・招待講演

1. 林秀晴：第 5 回ブンゴイノトロピーアゴラ「心筋収縮とカルシウム」平成 12 年 5 月.
2. 林秀晴：第 15 回犬山不整脈カンファレンス「カルシウム感受性色素を用いた心筋カルシウムシグナリング」平成 12 年 8 月.
3. 大野竜三：第 12 回日本臨床腫瘍研究会, 「癌治療における State of the Art on 2000」, 造血器腫瘍, 平成 12 年 2 月 東京.

(2) 国際・国内シンポジウム発表

1. Ohnishi K (2000) Multicenter prospective study of interferon alpha versus bone marrow transplantation for newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia. 16th Bristol-Myers Squibb Nagoya International Cancer Treatment Symposium, Oct, Nagoya.
2. 上原明彦, 杉敏彦, 山崎慶介, 佐藤洋, 寺田肇, 渡辺裕司, 倉田千弘 (2000) シンポジウム「核医学における心筋虚血診断のコストイフェクティブネス」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総会・学術大会 3 月 大阪
3. 大野竜三 (2000) CML に対する薬物治療, 第 1 回白血病シンポジウム 1 月, 東京
4. 大野竜三 (2000) 重症真菌感染症: 診断・予防・治療, 第 4 回国際シンポジウム, 4 月 フランス・カンヌ
5. 大野竜三 (2000) 本邦における新規分子標的治療の臨床導入, 第 4 回がん分子標的治療研究会総会・第 13 回 日本臨床腫瘍研究会総会, 6 月 名古屋
6. 竹下明裕, 大西一功, 大野竜三 (2000) 分子標的治療の臨床 (カリキアマイシン結合抗 CD33 抗体), 第 13 回日本臨床腫瘍研究会, 6 月 名古屋

7. 竹下明裕, 大野竜三 (2000) 癌治療の個別化と展望「急性前骨髄性白血病における分化誘導療法」, 第 21 回日本臨床薬理学会年会, 9 月 札幌
8. 竹下明裕, 大西一功, 大野竜三 (2000) 急性骨髄性白血病における層別化, 第 42 回日本臨床血液学会総会, 11 月 倉敷

(3) 座長をした学会名

1. 大西一功 第 42 回臨床血液学会総会 2000 年 11 月, 倉敷
2. 大橋弘幸 第 181 回日本内科学会東海地方会 2000 年 6 月, 浜松
3. 大橋弘幸 第 12 回中部リウマチ学会総会 2000 年 9 月, 岐阜
4. 大橋弘幸 第 182 回日本内科学会東海地方会 2000 年 10 月, 名古屋
5. 寺田 肇 第 111 回日本循環器学会東海地方会 2000 年 2 月 名古屋
6. 寺田 肇 第 112 回日本循環器学会東海地方会 2000 年 6 月 浜松
7. 寺田 肇 第 113 回日本循環器学会東海地方会 2000 年 10 月 名古屋

(5) 役職についている学会名とその役割

1. 林 秀晴 日本循環器学会 評議員
2. 林 秀晴 日本生理学会 評議員
3. 林 秀晴 国際心臓研究学会 評議員
4. 林 秀晴 日本適応医学会 評議員
5. 林 秀晴 日本病態生理学会 評議員
6. 林 秀晴 心筋代謝研究会 評議員
7. 大西一功 日本血液学会 評議員
8. 大西一功 日本臨床血液学会 評議員
9. 大西一功 日本リンパ網内系学会 評議員
10. 大西一功 日本内科学会東海地方会 評議員
11. 大橋弘幸 日本リウマチ学会 評議員
12. 大橋弘幸 日本甲状腺学会 評議員
13. 寺田 肇 日本循環器学会 評議員
14. 竹下明裕 日本血液学会 評議員
15. 竹下明裕 日本造血細胞移植学会 評議員
16. 竹下明裕 日本臨床血液学会 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	3 件

1. 林 秀晴 Japanese Circulation Journal
2. 大西一功 International Journal of Hematology
3. 寺田 肇 Japanese Circulation Journal

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	3 件
(3) 学内共同研究	1 件

(1) 国際共同研究

D.M. Bers (ロヨラ大学) 興奮-収縮連関における Na/Ca 交換機構の役割

(2) 国内共同研究

大西一功 JCOG リンパ腫治療研究

竹下明裕 JALSG 白血病治療研究

加藤秀樹 (名古屋大学環境医学研究所) ミトコンドリア ATP 感受性 K チャネル開口薬 diazoxid が Ca transient に及ぼす効果

(3) 学内共同研究

渡辺裕司 (臨床薬理) 血管内皮細胞の細胞内 Ca 濃度調節機構に関する研究

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. 虚血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)

2. 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の電気刺激時と 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)

3. 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に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)

4. 虚血性心疾患の重症度判定の方法に関する研究

運動負荷タリウム心筋シンチ検査において, 核医学的パラメーターに加え負荷中の収縮期血圧の程度を加味することにより重症度の判定がより正確になることを示した。(上原明彦, 佐藤洋, 林秀晴)

5. 活性酸素の心筋高エネルギーリン酸濃度と心機能に及ぼす影響

活性酸素種である過酸化脂質の高エネルギーリン酸と心機能に及ぼす影響を血行動態を測定下で NMR 法を用い検討した。活性酸素は, 高エネルギーリン酸と心機能を低下させたことから, 虚血再灌流時に増加する活性酸素は, 心筋代謝障害を介し心機能を障害することが示唆された。

6. 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, 唾液腺炎や涙腺炎のみならず, 高 gamma-globulin 血症や抗 SS-A, SS-B 抗体の出現など多クローン性 B 細胞機能亢進がみられる。この原因として, SS 患者の唾液腺浸潤 B 細胞が直接活性化され, 自己抗体を産生しているという所見は乏しい。我々の検討によれば, 唾液腺浸潤リンパ球は, 主に CD4 陽性 T 細胞で, Th1 タイプのサイトカイン (IL-2, IFN-gamma), 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, サイトカイン等の液性因子を介し, 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, この CD40L を含めた液性因子が SS における多クローン性 B 細胞機能亢進や臓器障害を引き起こす可能性を示唆する。(近藤真偉智, 太田策啓, 大橋弘幸)

7. 膠原病における薬物代謝酵素の遺伝子型を利用した薬剤の有効性と安全性の検討

近年, 難治性リウマチ性疾患に対する薬物療法は, 急速に進歩しており, サイクロフォスファミ

ド(CPM)の大量投与やメソトレキセート・シクロスポリンの臨床応用, さらに抗 TNF-alpha モノクローナル抗体などの抗サイトカイン療法が疾患治療に用いられるようになった。しかし, これらのより強力な治療法の導入に伴い, 個々の患者で予期せぬ副作用を引き起こしたり, 逆に全く効果があがらなかったりすることが臨床経験される。この原因の一つは, 特定の薬物代謝酵素の活性の欠損または著しく減弱した個人差 (遺伝的多形成性) によると考えられる。従って, あらかじめこれらの遺伝子型がわかれば, 患者の薬物代謝能力が予測でき, 合理的な個々の患者に対する薬物処方が可能になる。そこで, CPM のパルス療法時やサラゾスルファピリジン(SASP)投与時の血中濃度や尿中での薬物代謝の検討とともに, 血液中の薬物代謝酵素の遺伝子型 (Cytochrome P450 (CYP) 2C19, 2C9 及び N-アセチル転移酵素) を PCR-RFLP 法にて解析し, 個々の患者での薬物用法の使用基準の確立をめざしている。(鈴木時紀, 近藤真偉智, 大橋弘幸)

8. 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-alpha が果たしており, 筋肉・肝・脂肪組織において, TNF-alpha 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-alpha 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-alpha, soluble TNF-alpha 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-alpha, soluble TNF-alpha 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)

9. 慢性関節リウマチにおけるサイトカインネットワークの検討

慢性関節リウマチの主病変である滑膜炎は, その初期には, 特定の抗原に感作された TH1 タイプの T 細胞が主要な役割を果たし, 種々の T 細胞性サイトカインを分泌すると考えられる。しかし, 慢性関節リウマチ患者の炎症部位である滑膜や滑液中には, T 細胞由来のサイトカインである IFN-gamma, IL-2 はほとんど発現しておらず, 想定される仮説に反する結果となっている。我々の検討では, TH1 タイプのサイトカイン IFN-gamma を誘導する IL-18, IL-12 が滑液中で増加していた。これは, TH1 を誘導する系に抑制がかかっている結果と考えられ, 現在, 抑制性サイトカインである IL-10, TGF-beta との関連やサイトカイン結合蛋白・可溶性レセプターとの相関などについて検討している (出井良明, 太田策啓, 大橋弘幸)

10. 造血器悪性腫瘍における MAD ファミリー遺伝子変異の解析

白血病を中心とした造血器悪性腫瘍において, MYC のアンタゴニストである MAD ファミリー遺伝子 (MAD, MXI1, ROX) の関与の検討を目的とする。これら遺伝子の bHLHZip に対し, RT-PCR/SSCP にてスクリーニングを行い, DNA シークエンスによって機能欠失変異を解析した。急性白血病の細胞株および患者検体において, 約 8% に遺伝子変異が見つかり, 白血球数の増加との相関が推測された。今後は, これらの変異蛋白について, MAX との結合能あるいは MYC 転写活性の抑制能に絞って機能解析する予定である。(潘 峻, 吉田 均, 大西一功)

11. 造血器悪性腫瘍における脂質シグナル異常の解析

phosphatidyl inositol-3-kinase あるいは, protein kinase B(Akt)は, 血液細胞の増殖およびアポトーシス制御において中心的なシグナル伝達経路であり, 実際これらは viral oncogene のカウターパートとしてクローニングされてきた。我々は白血病を中心とした造血器悪性腫瘍細胞の中に, IL-3 等のサイトカインに対するシグナルの異常亢進するものを見出している。現在この分子機序を解明すべく, いくつかの候補遺伝子について RT-PCR/SSCP にてスクリーニングを行い, DNA シークエンスによって機能欠失変異の有無について解析中である。(羅 建民, 吉田 均, 大西一功)

12. 造血器悪性腫瘍における CBP/p300 遺伝子変異の解析

CBP/p300 は一部の急性白血病においては, MLL を始めとした遺伝子と再構性をおこすことによって発症に関与する事が知られている。急性白血病の本態が分化関連の転写因子の異常による分化停止であることから, 様々な転写因子の活性を調節する中心的なコアクチベーターである CBP/p300 の遺伝子変異の解析を試みた。これら遺伝子の cDNA 全長に対し, RT-PCR/SSCP にてスクリーニング, DNA シークエンスによって機能欠失変異を解析した。一つのリンパ性白血病細胞株においてヒストンアセチル化に重要なプロモドメインの欠失, また骨髄異形性症候群において CREB 結合ドメインのアミノ酸置換が認められた。今後これら, 変異体蛋白の機能解析をする予定である。(重野一幸, 吉田 均, 大西一功)

13. HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (ロバスタチン) の多剤耐性骨髄性白血病細胞株に対する抗腫瘍効果の検討

HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (ロバスタチン) は, 多剤耐性遺伝子発現腫瘍に対し増殖を抑制し, アポトーシスを誘導する事が報告されている。我々は4種の急性骨髄性白血病細胞株およびその多剤耐性株を用いてロバスタチンの作用機序について検討を行った。K562, NOMO-1 細胞株において, その耐性株は親株に比べロバスタチンに対し高い感受性を示した。また, HMG-CoA 還元酵素 mRNA は耐性株において親株より発現が亢進していた。一方, 親株ではロバスタチン添加により HMG-CoA 還元酵素の発現が増強した。以上の結果から, 多剤耐性はメバロン酸代謝と密接に関与している事が推定され, ロバスタチンによる白血病の耐性克服への臨床応用の可能性が示唆された。(Lola Maksumova, 大西一功)

14. カリキマイシン結合ヒト化抗 CD33 抗体(CMA-676)の白血病細胞に対する有効性

CMA-676 は CD33 陽性の急性骨髄性白血病(AML)に対する新規化学療法剤として期待されているが, これまでの検討で, P 糖蛋白(P-gp)発現多剤耐性白血病細胞株には無効であり, 耐性克服剤(PSC833, MS209)の併用によりその有効性が回復することが確認された。そこで AML 臨床検体における CMA-676 の有効性を検討した。multi laser flow cytometer を使用し白血病細胞の CD33・CD34 発現量と CMA-676 の効果を DAPI 染色による細胞周期にて同時解析した。多剤耐性は MRK16, 抗 MRP 抗体による蛍光抗体法, Rh123 色素取込試験から検討した。CMA-676 の効果は白血病細胞の CD33 発現量, P-gp 発現量, Rh123 排泄能と相関関係を認めた。CD33・CD34 共発現白血病細胞では P-gp が高発現し CMA-676 効果の減弱を認めたが, CMA-676 と PSC833 の併用

により CMA-676 薬剤効果の回復を認めた。今後は SCID マウスを用いた in vivo での検討, P-gp 発現量と臨床治療成績との関連を解析する予定である。(内藤健助, 竹下明裕)

13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

(循環器内科研究グループ)

共焦点レーザー顕微鏡とイオン感受性蛍光指示薬と電位感受性蛍光指示薬を用いることにより, ミトコンドリア膜電位と細胞内イオン濃度との関連を検討することが可能となった。

(血液内科研究グループ)

血液内科では造血器腫瘍に対する分子標的療法の基礎的, 臨床的研究を行っているが, このうち急性骨髄性白血病に対するカリキアマイシン結合抗 CD33 抗体が多剤耐性白血病細胞には無効であり, 耐性克服剤の併用により有効性が回復する事を明らかにした。この抗体はすでに臨床試験が行われているが, 今回の検討により耐性克服剤併用療法に対する基礎的根拠が与えられた。

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

(循環器内科研究グループ)

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。

(免疫内科研究グループ)

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, 臓器障害を引き起こす補助因子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。

また, 慢性関節リウマチの病因に関わる T 細胞の機能障害を TH1/TH2 サイトカインのバランスおよびその可溶性リセプターや結合蛋白との関連を総合的に検討し, 初期の慢性関節リウマチの病因を明らかにすることは, 本疾患の治療戦略上有意義である。

難治性膠原病の薬物療法の際に, 個々の患者で作用と副作用を前もって予測し, 合理的な治療法を確立するため, 血液中の薬剤代謝酵素の遺伝子型(遺伝的多形成性)を検討し, 個々の患者にあった薬物投与を研究している。

(血液内科研究グループ)

われわれの研究室では、一つの白血病細胞の中の、シグナル伝達経路の異なる様々なタイプの癌抑制遺伝子の変異プロファイルを調べており、包括的は発癌メカニズムの解明と言う点で独創的である。これまでに得られた結果から白血病発症が多段階でおこることは確かであるらしい。将来の分子創薬に基づくオーダーメイド治療のデザインにおいて、本研究が有効な基礎データになることが期待される。

15 新聞、雑誌等による報道

1. 中日新聞，平成 12 年 3 月 10 日，『医学の現場から：白血病の新薬
がん細胞だけ殺す新タイプ。分子を標的，米国で大反響』
2. Japan Medicine，平成 12 年 3 月 21 日，『多施設臨床研究ネットワーク構築。
日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）迅速，ペーパーレス化と経済性にメリット』