

# 臨床薬理学

## 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）	0 人	（ 人）
助手（うち病院籍）	1 人	（ 0 人）
医員	0 人	
研修医	0 人	
大学院学生（うち他講座から）	3 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）	2 人	
合計	9 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）（期間中現職）  
 小菅 和仁（助手）（期間中現職）  
 木村 雅彦（助手）（期間中豪州留学）

## 3 研究業績

	平成 12 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	14 編	（ 3 編）
そのインパクトファクターの合計	43.182	
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	26 編	（ 9 編）
(3) 総説数（うち邦文のもの）	10 編	（ 9 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）	11 編	（ 11 編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0 編	（ 編）
(6) 国際学会発表数	9 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. 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.

2. Watanabe H., Tran QK., Takeuchi K., Fukao M., Liu MY., Kanno M., Hayashi T., Iguchi A., Seto M., Ohashi K.(2001)Myosin light-chain kinase regulates endothelial calcium entry and endothelium-dependent vasodilation. *FASEB J.* 15 : 282-284..

インパクトファクターの小計 [14.919]

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. Tran QK., Ohashi K., Watanabe H. (2000) Calcium signalling in endothelial cells. (Review) *Cardiovasc. Res.* 48 : 13-22.
2. 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
3. Tran QK., Watanabe H., Le HY., Yang J., Takeuchi K., Kadomatsu K., Muramatsu T., Ohashi K. (2000) Midkine inhibits bradykinin-stimulated calcium signaling and nitric oxide production in endothelial cells. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 276: 830-836.
4. Tran QK., Watanabe H., Le HY., Pan L., Seto M., Takeuchi K., Ohashi K.(2001)Myosin light chain kinase regulates capacitative Ca<sup>2+</sup> entry in human monocytes. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 21: 509-515.
5. Sugiyama S., Satoh H., Nomura N., Terada H., Watanabe H., Hayashi H. (2001) The importance of glycolytically-derived ATP for the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange activity in guinea pig ventricular myocytes. *Mol.Cell.Biochem.* 217: 153-161.
6. Furuta T., Shirai N., Takashima M., Xiao F., Hanai H., Sugimura H., Ohashi K., Ishizaki T., Kaneko E. (2001) Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69: 158-68.
7. 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, 渡邊裕司, 大橋京二, 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 (Supple2): 66-68.

インパクトファクターの小計 [22. 898]

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. Urayama A., Yamada S., Hirano K., Kimura R., Watanabe H., Ohashi K. (2000).Improvement in the histopathology of hearts from cardiomyopathic BIO TO-2 hamsters following long-term administration of amlodipine and cilnidipine. *Biol.Pharm.Bull.* 23: 1189-1192.
2. Yamada S., Urayama A., Kimura R., Watanabe H., Ohashi K.. (2000) Ameliorating effects of amlodipine on plasma and myocardial catecholamines in BIO53.58 Syrian hamsters, a model

of dilated cardiomyopathy. Life Sci. 67: 3051-3059.

3. Tomioka H., Hattori Y., Fukao M., Watanabe H., Akaishi Y., Sato A., Tran QK., Sakuma I., Kitabatake A., Kanno M. (2001) Role of endothelial Ni<sup>+</sup>-sensitive Ca<sup>2+</sup> entry pathway in regulation of EDHF in porcine coronary artery. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 280: H730-H737.
4. 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.
5. 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小計 [5.365]

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. Ohashi K., Furuta T., Shirai N., Kosuge K., Watanabe H., Ishizaki T. (2000) CYP2C19 genotype status and cure rates for H. Pylori infection with rabeprazole plus amoxicillin. Clin Pharmacol Ther 67(2) : 140.
2. Watanabe H., Tran Quan Kim., Takeuchi K., Ohashi K. (2000) Myosin light-chain kinase regulates capacitative Ca<sup>2+</sup> influx in human monocytes/macrophages. Circulation 102(suppl II) : II-184.
3. Watanabe H., Ohashi K., Tran Quan Kim., Takeuchi K., Uehara A., Satoh H., Terada H., Hayashi H. (2001) Myosin light kinase regulates endothelial calcium entry independently of myosin light chain phosphorylation. Jap Cir J 65(suppl1A) : 57.
4. Ohashi K., Shirai N., Furuta T., Kosuge K., Chiba K., Watanabe H., Ishizaki T. (2001) Effect of genetic differences on omeprazole and rabeprazole metabolism and 24-hour intragastric pH. Clin Pharmacol Ther 69(2) : 43.
5. 小菅和仁, 山崎慶介, 福田勝行, 渡邊裕司, 大橋京一, 石崎高志 (2000) グレープフルーツジュースによる CYP3A4 への影響. 臨床薬理. 31 (2) : 309-310.
6. 渡邊裕司, 佐藤 洋, 寺田 肇, 小菅和仁, 鈴木真紀, 小林裕子, 大橋京一 (2000) ジルチアゼム併用がシンバスタチンの薬物効果に及ぼす影響. 臨床薬理 31 (2) : 319-320.
7. 渡邊裕司, 小菅和仁, 大橋京一, 佐藤 洋, 竹内和彦, 上原明彦, 寺田 肇, 大野竜三 (2000) ジルチアゼム併用がシンバスタチンの薬物動態と脂質低下作用に及ぼす影響. Jap Cir J 64(suppl1) : 602.
8. 渡邊裕司, 大橋京一, Tran Quang Kim, 高橋玲子, 竹内和彦, 深尾充弘, 菅野盛夫, 林登志雄, 井口昭久 (2000) 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反応の存在. Jap

Cir J 64(suppl1) : 252.

9. Le Hong Yen, 渡邊裕司, 小菅和仁, 大橋京一, Tran Quang Kim, 竹内和彦, 佐藤 洋, 竹内和彦, 門松健治, 村松喬 (2000) ヘパリン結合性成長因子ミッドカインの血管内皮細胞 Ca<sup>2+</sup>応答と NO 産生に及ぼす影響. Jap Cir J64(suppl1) : 478.
  10. 小菅和仁, 鈴木真紀, 渡邊裕司, 橋本久邦, 大橋京一 (2001) 外来患者における治験に関する意識調査. 臨床薬理 32 (1) : 177-178.
  11. 渡邊裕司 (2001) 循環器の臨床薬理試験の立場から. 臨床薬理 32(3) : 499S-508S.
  12. 西尾信一郎, 岡部浩典, 山田浩, 大橋寿彦, 清水貴子, 渥美哲至, 楊 軍, 小菅和仁, 渡邊裕司, 大橋京一 (2001) チトクローム P450 遺伝多型性と脳梗塞の関連について. 臨床薬理 32(1) : 135S-136S.
- 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. Tran Quan Kim, Watanabe H., Le H Yen., Yang J., Takeuchi K. (2000) Heparin-Binding growth factor midkine inhibits inositol triphosphate-dependent Ca<sup>2+</sup> entry and NO production in aortic endothelial cells. Circulation 102(suppl II) : II-36.
  2. Tran Quan Kim, Takeuchi K., Uehara A., Satoh H., Terada H., Hayashi H., Watanabe H., Ohashi K., Hattori Y. (2001) Hyperinsulinemia attenuates coronary endothelial calcium signaling and coronary relaxation Jap Cir J65(suppl1A) : 359.
  3. Uehara A., Sugi T., Yamazaki K., Matsunaga M., Satoh H., Terada H., Kurata C., Watanabe H., Ohashi K., Yokoyama K., Takada K. (2001) An attempt to evaluate autonomic nervous system function(ANS) by impulse response function with autoregression model (IRF) Jap Cir J 65(suppl1A) : 407 .
  4. Takeuchi K., Tran Quan Kim., Terada H., Hayashi H., Watanabe H., Ohashi K. (2001) Effects of cytochrome P450 inhibitor on agonist-induced Ca<sup>2+</sup> responses and Nox production in vascular endothelial cells Jap Cir J65(suppl1A) : 463 .
  5. 古田隆久, 白井直人, 小菅和仁, 花井洋行, 中川和子, 大橋京一, 菱田 明, 石崎高志, 金子榮藏 (2000) Rabeprazole と Amoxicillin による *H. pylori* の除菌と YP2C19 の遺伝的多型性 臨床薬理 31 (2) : 293-294.
  6. 杉 敏彦, 山崎慶介, 上原明彦, 佐藤 洋, 寺田 肇, 渡邊裕司, 倉田千弘 (2000) BMIPP 心筋シンチグラフィは狭心症診断のスクリーニングとして有用か? Jap Cir J 64(suppl1) : 489.
  7. 杉 敏彦, 山崎慶介, 上原明彦, 佐藤 洋, 寺田 肇, 渡邊裕司, 倉田千弘 (2000) 1型 CD36 欠損症を呈した 123I-BMIPP 心筋シンチ無集積の 10 症例 Jap Cir J64(suppl1) : 499.
  8. 山崎慶介, 杉 敏彦, 上原明彦, 佐藤 洋, 寺田 肇, 渡邊裕司, 倉田千弘 (2000) 心臓自律神経評価による心疾患患者の予後予測: 心拍変動と MIBG 心筋シンチグラフィの比較 Jap Cir J. 64(suppl1) : 500.
  9. 古田隆久, 白井直人, 花井洋行, 小菅和仁, 大橋京一, 石崎高志, 金子榮藏 (2001) Lansoprazole による GERD の治療効果と CYP2C19 の遺伝子多型 臨床薬理 32 (2) : 327-328

10. 白井直人, 古田隆久, 森山陽子, 大河内秀昭, 小林カオル, 肖 芳, 小菅和仁, 中川和子, 花井洋行, 大橋京一, 千葉 寛, 石崎高志 (2001) Omeprazole および Rabeprazole 単回・反復投与時に CYP2C19 の Genotype が胃内 pH に与える影響 臨床薬理 32 (2) : 329-330
11. 竹内和彦, 渡邊裕司, Tran Quan Kim, 楊 軍, 小菅和仁, 寺田 肇, 大橋京一 (2001) Cytochrome P450(CYP)阻害薬により調節される血管内皮細胞内カルシウムイオン濃度と NO 産生の検討 臨床薬理 32 (1) : 27-28.

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. 浦山昭彦, 山田静雄, 片山 進, 平野和史, 木村良平, 渡邊裕司, 大橋京一 (2000) 拡張型心筋症ハムスター (BIO TO-2)におけるアムロジピンの長期投与の影響 臨床薬理 31 (1) : 69-70.
2. 岡部浩典, 西尾信一郎, 山田浩, 大橋寿彦, 清水貴子, 渥美哲至, 村田吏江子, 夏目有希子, 大貫よし子, 青島しおり, 熊谷富子, 野沢りかこ, 尾澤法代, 原征彦, 小菅和仁, 渡邊裕司, 大橋京一 (2001)MRSA 除菌のためのカテキン吸入療法の検討. 臨床薬理 32(2): 293S-294S.
3. 辻大樹, 渥美位知子, 夏目有希子, 鈴木千恵子, 大貫よし子, 堀雅博, 生田孝, 大橋寿彦, 清水貴子, 渥美哲至, 山田浩, 大橋京一 (2001) 薬剤部における薬物有害反応や薬効低下への対応: チトクローム P450 遺伝多型性検査の導入について. 臨床薬理 32(2): 335S-336S.

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 (2000) 薬物相互作用に関する臨床試験. 月刊薬事 42 (4) : 1021-1024 .
2. 渡邊裕司 (2000) 心血管疾患と血管内皮機能異常. 薬理と治療. 28 : 441-443.
3. 渡邊裕司 (2000) 血管内皮機能と細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度調節におけるミオシン軽鎖キナーゼの役割. 日本薬理学雑誌. 116 : 250.
4. 渡邊裕司, 大橋京一 (2000) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の血中尿酸値に対する影響とその意義. 血圧. 7 : 1199-1203.
5. 大橋京一 ( 2001) 適正な薬物治療のために 一第7回浜名湖臨床薬理セミナーの開催にあたり 一薬理と治療 29 (5) : 280-300 .
6. 大橋京一 (2001) 臨床試験に必要な手順 臨床医 27 (5) : 710-712
7. 大橋京一 ( 2001) 医学教育コア・カリキュラム案と臨床薬理学教育について. 日本薬理学雑誌 117(6) : 415
8. 大橋京一 (2001) 高齢者の薬物代謝能 老年消化器病 13(1) : 41-45 .

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. Tran QK., Ohashi K., Watanabe H. (2000) Calcium signalling in endothelial cells. (Review) Cardiovasc. Res. 48: 13-22.

インパクトファクターの小計

[3.092]

- 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 (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 .
  2. 大橋京一 (2000) なぜ老人には薬の副作用が多いのか. 中野重行 (編) 現代のエスプリー薬の上手なつきあい方ー 至文堂 103-109.
  3. 大橋京一 立石正登 (2001) からだの中の薬の動き 薬とのかかわり 中谷晴昭, 大橋京一 (編) 臨床薬理学 日本看護協会出版会 35-54.
  4. 大橋京一 (2001) からだと薬の反応関係 中谷晴昭, 大橋京一 (編) 薬とのかかわり: 臨床薬理学 日本看護協会出版会 55-74.
  5. 小菅和仁 (2001) 感染症と薬 中谷晴昭, 大橋京一 (編) 薬とのかかわり: 臨床薬理学 日本看護協会出版会 275-290 .
  6. 大橋京一 (2001) 中毒と薬 中谷晴昭, 大橋京一 (編) 薬とのかかわり: 臨床薬理学 日本看護協会出版会 305-312
  7. 大橋京一 (2001) 医薬品の開発と臨床試験 中谷晴昭, 大橋京一 (編) 薬とのかかわり: 臨床薬理学 日本看護協会出版会 331-340 .
  8. 渡邊裕司 (2001) 循環と薬. 中谷晴昭・大橋京一編 シリーズ看護の基礎科学・第7巻「薬とのかかわり: 臨床薬理学」 日本看護協会出版会 147-170.
  9. 渡邊裕司 (2001) エイジングと薬. 中谷晴昭・大橋京一編 シリーズ看護の基礎科学・第7巻「薬とのかかわり: 臨床薬理学」 日本看護協会出版会 313-329.
  10. 渡邊裕司 (2001) 高血圧. 橋本賢二編 知ってて安心! 全身疾患ガイド 医歯薬出版株式会社 48-53,
  11. 渡邊裕司 (2001) 心疾患. 橋本賢二編 知ってて安心! 全身疾患ガイド 医歯薬出版株式会社 54-63.
- 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
- 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. Ohashi K., Furuta T., Shirai N., Kosuge K., Watanabe H., Ishizaki T. (2000) 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, March, Los Angeles, USA.
2. Ohashi K., Tateishi M. and Tomono Y. (2000) Drug interaction of theophylline analyzed by population pharmacokinetics. : VII World Conference of Clinical Pharmacology and Therapeutics , July, Florence, Italy .
3. Watanabe H., Kosuge K., Ohashi K. (2000) Synergy of diltiazem and simvastatin on serum cholesterol profile in patients with hypercholesterolemia and hypertension. VII World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. July, Florence, Italy .
4. Kosuge K., Watanabe H., Fukuda Y., Yamazoe T., Ishizaki T., Ohashi K. (2000) Volume dependence of grapefruit juice on CYP3A4 inhibition. VII World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. July, Florence, Italy
5. Satoh H., Sugiyama S., Nomura N., Terada H., Watanabe H. (2000) Importance of glycolytically-derived ATP for Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange activity and Na<sup>+</sup> loading during simulated ischemia in guinea pig ventricular myocytes. The 22th Annual Meeting of European Society of Cardiology.
6. Tran KQ., Watanabe H., Le YH., Yang J., Takeuchi K., Kadomatsu K., Muramatsu T., Ohashi K. (2000) The heparin-binding growth factor midkine inhibits inositol triphosphate-dependent Ca<sup>2+</sup> entry and NO production in aortic endothelial cells. The 73th Scientific Sessions of American Heart Association. November. New Orleans, USA
7. Watanabe H., Tran KQ., Takeuchi K., Ohashi K. (2000) Myosin light-chain kinase regulates capacitative Ca<sup>2+</sup> influx in human monocytes/macrophages. The 73th Scientific Sessions of

American Heart Association. November. New Orleans, USA

8. Watanabe H., Tran KQ., Takeuchi K., Kakizawa H., Uehara A., Satoh H., Terada H., Hayashi H., Ohashi K. (2001) A 44-kD tyrosine kinase regulates pHi-modulated calcium entry in endothelial cells. 10th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy. March, Kyoto, Japan
9. Ohashi K., Shirai N., Furuta T., Kosuge K., Chiba K., Watanabe H., Ishizaki T. (2001) Effect of genetic differences on omeprazole and rabeprazole metabolism and 24-hour intragastric pH : 2001 Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, March, Florida, 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	2 件 (110 万円)
(2) 厚生省科学研究費	1 件 (100 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	0 件 ( 万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	9 件 (565 万円)

##### (1) 文部省科学研究費

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細胞内 Ca<sup>2+</sup>流入機構の分子生物学的検討」50 万円 (継続)

小菅和仁 (代表者) 奨励研究 (A)「生体内 CYP3A の発現様式の検討」60 万円 (継続)

##### (2) 厚生省科学研究費

大橋京一 (分担者) 平成 12 年度 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 万円 (継続)

##### (4) 財団助成金

渡邊裕司 (代表者) 公益信託日本動脈硬化予防研究基金平成 12 年度研究助成 カテキン経口摂取による動脈硬化予防効果の検討 200 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	13 件
(2) 国際・国内シンポジウム発表数	8 件
(3) 学会座長回数	9 件
(4) 学会開催回数	1 件
(5) 学会役員等回数	9 件

### (1) 学会における特別講演・招待講演

1. Ohashi K. (2000) Present and perspective of Clinical Pharmacology in Japan.  
2nd Romanian National Symposium of Pharmacology, Therapeutics and Clinical Toxicology, Romania, May
2. 渡邊裕司 (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
3. 渡邊裕司 (2000) 高脂血症と虚血性心疾患 磐周医師会学術講演会, 6 月, 磐田
4. 渡邊裕司 (2000) 薬物相互作用における薬物代謝酵素の関わり 浜名医師会学術講演会, 6 月, 浜松
5. 大橋京一 (2000) 薬効の個人差をめぐって・薬物相互作用と遺伝子多型 群馬大学医学部同窓会推薦講演 7 月, 群馬
6. 大橋京一 (2000) 高齢者および肝・腎・心疾患における薬物投与 第三回 CRA 教育コース. 7 月 東京
7. 渡邊裕司 (2000) 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. 第 23 回心筋代謝研究会「私の研究」, 9 月, 大阪
8. 大橋京一 (2000) モニタリング・監査の実際 平成 12 年度治験コーディネーター養成研修講義 10 月 東京
9. 渡邊裕司 (2000) 心行動態調節と血管内皮機能. 小児心機能血行動態研究会, 10 月, 浜松
10. 渡邊裕司 (2000) 薬物代謝酵素 P450 をめぐる最近の話題 浜松肝臓セミナー, 12 月, 浜松
11. 渡邊裕司 (2000) 臓器保護を考慮した高血圧/心不全治療について 小笠医師会学術講演会, 12 月, 掛川
12. 大橋京一 (2000) 薬物代謝酵素と薬物相互作用 アレルギー学術講演会, 12 月, 和歌山
13. 渡邊裕司 (2001) 心血管病治療におけるレニン・アンジオテンシン系阻害の位置付け 静岡県病院薬剤師会西部支部講演会, 3 月, 浜松

### (2) 国際・国内シンポジウム発表

1. 大橋京一, 立石智則 : (2000) 濃度一応答関係 (PK/PD) 解析の意義と可能性 : 日本薬物動態学会第 14 回ワークショップ, 5 月, 東京
2. 大橋京一 (2000) 臨床薬理学実習について 「医学部における臨床薬理学教育のあり方」シンポジウム. 7 月, 鳥取
3. 上原明彦, 杉 敏彦, 佐藤 洋, 寺田 肇, 渡邊裕司, 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. 大阪

4. 渡邊裕司 (2000) 臨床試験における Pharmacological Endpoint. 循環器領域の臨床試験における Pharmacological Endpoint 第2回臨床薬理試験研究会, 6月, 東京
5. 渡邊裕司 (2000) ワークショップ臨床薬理試験の Pharmacodynamic Endpoint. 循環器の臨床薬理試験の立場から～ 第21回日本臨床薬理学会, 9月, 札幌
6. 渡邊裕司 (2000) 薬の効き方と安全性はどのように確認されているか. 第3回市民講座「薬をよく知ろう」シンポジウム, 11月, 静岡市.
7. 大橋京一 (2001) 高齢者の薬物代謝能: 第3回日本高齢消化器医学会議, 1月, 鳥取
8. 大橋京一 (2001) 21世紀における臨床薬理の研究1: 臨床薬理シンポジウム, 5月, 弘前

(3) 座長をした学会名

1. 大橋京一 第17回日本TDM学会 2000年5月, 仙台
2. 大橋京一 第3回臨床試験研究会 2000年6月, 東京
3. 大橋京一 第15回臨床薬理富士五湖カンファランス 2000年8月, 山梨
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5回日光臨床薬理カンファランス 2000年9月, 日光
6. 大橋京一 第21回日本臨床薬理学会 2000年9月, 札幌
7. 大橋京一 第23回心筋代謝研究会 2000年9月, 大阪
8. 大橋京一 第74回日本薬理学会年会 2001年3月, 横浜
9. 大橋京一 第65回日本循環器学会総会・学術集会 2001年3月, 京都

(4) 主催する学会名

浜名湖臨床薬理研究会第7回浜名湖セミナー

(5) 役職についている学会名とその役割

- 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
- 大橋京一 日本医学会 用語委員
- 渡邊裕司 日本循環器学会, 東海地方会評議員
- 渡邊裕司 日本臨床薬理学会 学術委員
- 渡邊裕司 日本薬理学会 評議員
- 渡邊裕司 日本適応医学会 評議員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	平成 12 年度
学術雑誌編集数	2 件

1. 大橋京一 Life Sciences Editorial Advisory Board
2. 大橋京一 International Journal of Urology Editorial Board

## 9 共同研究の実施状況

	平成 12 年度
(1) 国際共同研究	0 件
(2) 国内共同研究	8 件
(3) 学内共同研究	2 件

### (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. 門松健治 (名古屋大学大学院医学研究科) ミッドカインの内皮細胞に及ぼす作用
5. 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
6. 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
7. 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
8. 山田静雄 (静岡大学薬学部) 心不全モルモットの薬物受容体解析

### (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

## 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. 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ランスを調節し、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(Ca<sup>2+</sup>)濃度の変化が関与し、とくに細胞外からの Ca<sup>2+</sup>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 Ca<sup>2+</sup>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 Ca<sup>2+</sup>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 Ca<sup>2+</sup>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 Ca<sup>2+</sup>ストアにより調節される容量依存性 Ca<sup>2+</sup>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 Ca<sup>2+</sup>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 Ca<sup>2+</sup>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 Ca<sup>2+</sup>流入をほぼ完全に抑制したが、細胞内貯蔵部位からの Ca<sup>2+</sup>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 Ca<sup>2+</sup>流入機構が存在した。非興奮性細胞における容量依存性 Ca<sup>2+</sup>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  $Ca^{2+}$  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  $Ca^{2+}$  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  $0.77 \pm 0.15$  (mean + SD) より  $4.67 \pm 1.15$  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  $Ca^{2+}$  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  $Ca^{2+}$  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 濃度一時間曲線下面積 (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り、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、健康成人健康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 3 回市民公開講座「薬をよく知ろう」11 月，静岡

## 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

1. 静岡新聞，2000 年 11 月 4 日，イベント 25 日に市民公開講座「薬をよく知ろう」
2. 静岡新聞，2000 年 11 月 26 日，「脳の老化と薬」テーマ 県立短期大学部で市民講座