

内科学第三

1 構成員

	平成 14 年 3 月 31 日現在
教授	1 人
助教授	1 人
講師（うち病院籍）	2 人（ 2 人）
助手（うち病院籍）	5 人（ 2 人）
医員	7 人
研修医	6 人
特別研究員	0 人
大学院学生（うち他講座から）	11 人（ 0 人）
研究生	2 人
外国人客員研究員	1 人
技官（教務職員を含む）	0 人
その他（技術補佐員等）	11 人
合 計	47 人

2 教官の異動状況

- 林 秀晴（教授）（H12.12.1 現職）
 大西 一功（助教授）（H13.4.1 現職）
 大橋 弘幸（講師）（H 6.8.1 現職）
 寺田 肇（講師）（H13.4.1 現職）
 竹下 明裕（助手）（H13.8.1 臨床検査医学助教授）
 佐藤 洋（助手）（H 9.4.1 現職）
 上原 明彦（助手）（H11.4.1 現職）
 太田 策啓（助手）（H13.4.1 現職）
 加藤 秀樹（助手）（H13.5.31 名古屋大学環境医学研究所助手 H13.6.1 現職）
 内藤 健助（助手）（H13.8.31 医員 H13.9.1 現職）

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 13 年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	25 編（ 9 編）
そのインパクトファクターの合計	62.79
(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）	17 編（17 編）
そのインパクトファクターの合計	0.59

(4) 著書数 (うち邦文のもの)	3編 (2編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	3編 (2編)
そのインパクトファクターの合計	0.63
(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. Satoh H., Sugiyama S., Nomura N., Terada H., Hayashi H. (2001) Importance of glycolytically-derived ATP for Na⁺ loading via Na⁺/H⁺ exchange during metabolic inhibition in guinea pig ventricular myocytes. Clin. Sci. 101 (3): 243-251.
2. Sugiyama T., Uchida C., Oda T., Kitagawa M., Hayashi H., Ichiyama A. (2001) Involvement of CCAAT/enhancer-binding protein in regulation of the rat serine : pyruvate/alanine : glyoxylate aminotransferase gene expression. FEBS Letters 508 : 16-22.
3. Tran Quang-Kim., Watanabe H., Le Hong-Yen., Takeuchi K., Hattori Y., Tomioka H., Ohashi K., Hayashi H. (2001) Insulin inhibits coronary endothelial cell calcium entry and coronary artery relaxation. J. Cardiovasc. Pharmacol. 38 : 885-892.
4. Tran Quang-Kim., Watanabe H., Le HY., Pan L., Seto M., Takeuchi K., Ohashi K. (2001) Myosin light chain kinase regulates capacitative Ca²⁺ entry in human monocytes. Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. 21 : 509-515.
5. Ohnishi K., Ino T., Kishimoto Y., Usui N., Shimazaki C., Ohtake S., Taguchi H., Kusumoto S., Kuriyama K., Hotta T., Ohno R. (2001) Multicenter prospective study of interferon- α versus bone marrow transplantation for newly diagnosed patients with chronic myelogenous leukemia: a preliminary analysis. Cancer Chemother Pharmacol 48 : S59-S64.
6. Takeshita A., Shigeno K., Shinjo K., Naito K., Ohnishi K., Hayashi H., Tanimoto M., Ohno R. (2001) All-*trans* retinoic acid (ATRA) differentiates acute promyelocytic leukemia cells independently of P-glycoprotein (P-gp) related multidrug resistance. Leukemia and Lymphoma 42 : 739-746.
7. 野村紀之, 佐藤洋, 寺田肇, 松永正紀, 林秀晴 (2001) 心筋細胞内 acidosis 時の収縮低下に対する Ca²⁺-calmodulin kinase II を介する代償機転 - 筋小胞体 Ca²⁺ 取込みの再活性化 -. 心筋の構造と代謝 - 2000 (vol.23) : 167-175.
8. 寺田肇, 野村紀之, 佐藤洋, 松永正紀, 林秀晴, 沖隆, 渡辺裕司 (2001) Corticotropin-releasing factor 関連 peptide, ウロコルチンのラット単離心筋細胞の細胞収縮と Ca²⁺ transient に対する効果. 心筋の構造と代謝. 23, 205-211.
9. 上原明彦, 山崎慶介, 杉敏彦, 竹内和彦, 吉原修, 仲野友康, 佐藤洋, 寺田肇, 林秀晴, 倉田千弘 (2001) 運動負荷における予後規定因子の検討 第34回東海循環器核医学研究会記録集 23-24.
10. 上原明彦 (2001) 運動誘発性 ST 低下を示す患者における運動負荷試験の最大収縮期血圧と 201Tl 心筋シンチ上重症度との関連性についての検討. Therapeutic Research 22 13-16.
11. 竹下明裕, 大野竜三 (2001) 急性骨髄性白血病における層別化 - Japan Adult Leukemia Study

Group の臨床研究から得られた結果をもとに - 臨床血液 42 : 366-371

12. 竹下明裕, 大野竜三 (2001) 癌治療の個別化と展望「急性前骨髄球性白血病における分化誘導療法」臨床薬理 32 : 483S-484S.
13. 出井良明, 近藤真偉智, 太田策啓, 大橋弘幸, 坪井声司 (2001) RA, OA 患者におけるサイトカインの検討. 中部リウマチ 33(1) : 10-11.

インパクトファクターの小計 [16.239]

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. Izumi M., Takeshita A., Shinjo K., Naito K., Matsui H., Shibata K., Ohnishi K., Kanno T., Ohno R. (2001) Decreased amount of mpl and reduced expression of glycoprotein IIb/IIa and glycoprotein Ib on platelets from patients with refractory anemia: analysis by a non-isotopic quantitative ligand binding assay and immunofluorescence. Eur J Haematol 65 : 1-8.
2. Li W., Zhang WJ., Ohnishi K., Yamada I., Ohno R., Hashimoto K. (2001) 5-aminolaevulic acid-mediated photodynamic therapy in multidrug resistant leukemia cells. J Photochem Photobiol B 60 : 79-86.
3. 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 [12.443]

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. Fukao M., Watanabe H., Takeuchi K., Tomioka H., Hattori Y. (2001) Effects of SK&F 96365 and mefenamic acid on Ca^{2+} influx in stimulated endothelial cells and on EDHF-mediated arterial hyperpolarization and relaxation. J. Cardiovasc. Pharmacol. 38:130-140.
2. Itoh S., Kume H., Honjo H., Katoh H., Kodama I., Yamaki K., Hayashi H. (2001) Possible involvement of Rho kinase in Ca^{2+} sensitization and mobilization by MCh in tracheal smooth muscle. Am. J. Physiol. 280 : L1218-L1224.
3. Sugiyama S., Satoh H., Nomura N., Terada H., Watanabe H., Hayashi H. (2001) The importance of glycolytically-derived ATP for the Na^+/H^+ exchange activity in guinea pig ventricular myocytes. Mol. Cell. Biochem. 217/1-2, 153-161.
4. 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^+ -sensitive Ca^{2+} entry pathway in regulation of EDHF in porcine coronary artery. Am. J. Physiol. 280 : H730-H737.
5. Ziolo MT., Katoh H., Bers DM. (2001) Expression of inducible nitric oxide synthase depresses beta-adrenergic-stimulated calcium release from the sarcoplasmic reticulum in intact ventricular myocytes. Circulation ; 104 : 2961-2966.
6. Ziolo MT., Katoh H., Bers DM. (2001) Positive and negative effects of nitric oxide on Ca^{2+}

sparks : influence of beta-adrenergic stimulation. Am J Physiol ; 281 : H2295-H2303.

7. Yamamoto Y., Kiyoi H., Nakano Y., Suzuki R., Kodera Y., Miyawaki S., Asou N., Kuriyama K., Yagasaki F., Shimazaki C., Akiyama H., Saito K., Nishimura M., Motoji T., Shinagawa K., Takeshita A., Saito H., Ueda R., Ohno R., Naoe T. (2001) Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. Blood ; 97 : 2434-2439.
8. 森住幸代, 宮田晴夫, 加藤孝記, 吉原修, 杉浦徹, 鈴木厚子, 宮沢総介, 成味純 (2001) 当院にて経験したたこつぼ心筋症の臨床的検討. 聖隷三方原病院雑誌 5 : 35-39.
9. 赤嶺紀子, 近藤真偉智, 唐橋太郎, 大橋弘幸 (2001) 膠原病合併妊娠・出産の検討. 中部リウマチ 32(2) : 95-96.

インパクトファクターの小計 [34.109]

(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

(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. 林秀晴 (2001) 再灌流による組織障害. 再灌流心筋障害. 臨床検査 45 : 302-305.
 2. 林秀晴, 加藤秀樹, 佐藤洋, 寺田肇 (2001) 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. Jpn J Electrocardiology 21 (Suppl.2): S-2-15-S-2-32.
 3. 大西一功 (2001) 特集: 低悪性度 B リンパ腫治療の新しいモダリティ「フルダラビン」. 血液・腫瘍科 42 : 219-223.
 4. 大西一功 (2001) 白血病治療の現状と展望 2 : 急性前骨髄球性白血病. 治療学 35 : 30-34.
 5. 大西一功 (2001) 慢性骨髄性白血病. 癌と化学療法 28 : 1199-1205.
 6. 大西一功 (2001) 造血器腫瘍の分子標的治療-抗体療法を含めて. 癌治療と宿主 13 : 39-46.
 7. 大西一功 (2001) 慢性期 CML に対する IFN α 療法と骨髄移植療法-癌治療の標準化に向けて-血液癌 p4.
 8. 大西一功 (2001) 「CML に対する IFN α の位置付けと臨床的有用性」慢性骨髄性白血病治療にみる IFN 療法のエビデンス 慢性骨髄性白血病に対する薬物治療の可能性 インターフェロン療法のエビデンス No.2p1-3.
 9. 大橋弘幸 (2001) 知っておきたい全身疾患. リウマチ. デンタルハイジーン別冊 : 116-117.
 10. 大橋弘幸, 唐橋太郎, 近藤真偉智 (2001) シェーグレン症候群における CD40-CD40L 系の検討. 中部リウマチ 32(2) : 88-92.
 11. 重野一幸, 大西一功 (2001) 「血液疾患」知っておきたい全身疾患. デンタルハイジーン別冊 /

知ってて安心！全身疾患ガイド 96-97.

12. 重野一幸, 大西一功 (2001) 「AIDS (後天性免疫不全症候群)」知っておきたい全身疾患 デンタルハイジーン別冊 / 知ってて安心！全身疾患ガイド 98-99.
13. 竹下明裕 (2001) 「6. 急性前骨髄球性白血病における分化誘導療法」癌治療の個別化と展望 臨床医薬 17 : 1135-1140.
14. 竹下明裕, 大野竜三 (2001) 造血器腫瘍における最近の進歩 急性前骨髄性白血病治療における亜硫酸の役割 化学評論社.
15. 内藤健助, 竹下明裕, 大野竜三 (2001) 特集：癌の抗体療法 造血器腫瘍に対する抗体療法 (2) 「白血病に対する抗体療法」癌治療と宿主 13 : 45-54.
16. 内藤健助, 松井啓隆, 竹下明裕, 大野竜三 (2001) 急性骨髄性白血病のカリキアマイシン結合抗 CD33 抗体療法. 血液・免疫・腫瘍 6 : 247-252.

インパクトファクターの小計 [0.586]

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. 太田宏, 各務伸一, 溝上雅史, 大島伸一, 吉田純, 大西一功 (2001) (座談会) サイトカインおよびサイトカイン遺伝子治療の最近の展開－インターフェロンを中心として－現代医学49: 249-274.

(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. 大西一功 (2001) 今日の血液がん「白血病治療と骨髄移植」. 早期発見, がん研究・治療の最前線『がんに挑む』 静岡新聞社 p109-119.
2. 竹下明裕 (2001) 急性白血病 今日の診断指針 2001年版 (医学書院)

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. Hasford J., Pfirrmann M., Hehlmann R., Shepherd P., Guihot F., Mahon FX., Thaler J., Steegmann JL., Kluin-Nelemans HC., Louwagie A., Ohnishi K., Kloke O. (2001) Prognostic factors. In : Carella A, Daley G, Eaves C, Goldman J, Hehlmann R, eds. Chronic Myeloid Leukemia- Biology and Treatment. London, Martin Dunitz. 205-223.

(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. Saotome M., Yoshitomi Y. (2001) Dilated cardiomyopathy of Becker-type muscular dystrophy with exon 4. deletion; A Case Report. *Angiology* 52 : 343-347.
2. 吉原修, 成味純, 宮沢総介, 宮田晴夫, 鈴木厚子, 杉浦徹, 浮海洋史 (2001) 破裂前診断が可能であった仮性心室瘤の1例. *聖隷三方原病院雑誌* 5 : 87-88.
3. 新庄香, 竹下明裕, 内藤健助, 大西一功, 平林憲之, 大野竜三 (2001) 同種骨髄移植後, 頻回輸血による二次性ヘモクロマトーシスに対しエリスロポエチン併用瀉血療法が著効を奏した骨髄異形性症候群 *臨床血液* 42 : 571-574.

インパクトファクターの小計 [0.628]

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

(6) 国際学会発表

1. Nomura N., Satoh H., Terada H., Hayashi H. (2001) CaMKII-Dependent Reactivation of SR Ca²⁺ Uptake and Contractile Recovery During Intracellular Acidosis. International Society for Heart Research XVII World Congress. July. Winnipeg, Manitoba, Canada
2. Satoh H., Katoh H., Terada H., Hayashi H. (2001) Selective block of Ca influx by Na/Ca exchange attenuates digitalis- and reoxygenation-induced injuries. International Society for Heart Research, The World Congress, July, Winnipeg, Manitoba, Canada
3. Takeuch K., Watanabe H., Tran KQ., Ohashi K., Hayashi H. (2001) CYP inhibitor reduces agonist-stimulated endothelial calcium responses and cGMP productions. XVII World Congress of the International Society for Heart Research, July, Winnipeg, Manitoba, Canada
4. Takeuchi K., Watanabe H., Kim Q. Tran., Ohashi K., Hayashi H. (2001) Effect of CYP inhibitor on agonist-inductions in endothelial cells. The XVII World Congress of the International Society for Heart Reseach. July, Winnipeg, Canada
5. Ohashi H., Karahshi T., Kondoh S., Hayashi H. (2001) Elevated levels of soluble CD40 ligand in patients with Sjogren's syndrome. The 20th Congress of the International League of Associations for Rheumatology.
6. 加藤秀樹, 林秀晴 (2001) Effects of mitochondrial ATP sensitive K⁺ channel opener, diazoxide on intracellular Ca²⁺ concentration in rat ventricular myocytes. 外山基金国際交流助成発表会, October, Kanazawa.
7. Ohnishi, K., Ino, T., Kishimoto, Y., Usui, N., Shimazaki, C., Ohtake, S., Taguchi, H., Kusumoto, S., Kuriyama, K., Hotta, T. and Ohno, R. (2001) Multicenter Prospective Study of Interferon-alpha versus Bone Marrow Transplantation for Newly Diagnosed Patients with Chronic

Myelogenous Leukemia : An Interim Analysis of the Kouseisho Leukemia Study Group. 43rd annual meeting of American Society of Hematology. Orlando, Florida, USA, December.

8. Takeshita A., Shinjo K., Naito K., Horie T., Maekawa M., Kitamura K., Ohnishi K., Naoe T., Ohno R. (2001) P-glycoprotein (P-gp) Is Induced by Arsenic Trioxide (As₂O₃) Therapy, but Is Not the Main Mechanism of As₂O₃ Resistance in Acute Promyelocytic Leukemia (APL) Cells: Analysis of P-gp and Intracellular Concentration of As₂O₃. 43rd Annual Meeting of American Society of Hematology, Orlando, Florida, USA, December.

4 特許等の出願状況

	平成 13 年度
特許取得数 (出願中含む)	2 件

1. 竹下明裕, 鶴尾隆, 新庄香, 大野竜三
 【特許番号】 2585973 号
 【発明の名称】 薬剤耐性癌細胞の検出方法

2. 新庄香, 竹下明裕, 大野竜三
 【特許番号】 3262473 号
 【発明の名称】 細胞の解析方法

5 医学研究費取得状況

	平成 13 年度
(1) 文部科学省科学研究費	6 件 (980 万円)
(2) 厚生科学研究費	3 件 (485 万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0 件 (0 万円)
(4) 財団助成金	2 件 (130 万円)
(5) 受託研究または共同研究	0 件 (0 万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	53 件 (3,777 万円)

- (1) 文部科学省科学研究費
 - 林 秀晴 (代表者) 基盤研究 (B) (2) 「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」 100 万円 (継続)
 - 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髓異形成症候群の遺伝子治療の研究」 80 万円 (継続)
 - 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」 90 万円 (継続)
 - 佐藤 洋 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「不全心筋の細胞内 Ca²⁺ 代謝の異常に関する研究」 240 万円 (新規)
 - 加藤秀樹 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 「心筋細胞におけるミトコンドリア機能の調節機構：mPTP の作動様式と生理学的意義」 190 万円 (新規)

竹下明裕（代表者）特定領域研究（C）（2）「急性前骨髄球性白血病の薬剤耐性例に対する砒素標識ヒト化抗体の有効性と砒素毒性の軽減」280万円（新規）

(2) 厚生科学研究費

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」240万円（継続）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」155万円（継続）代表者 明治薬科大学薬効学教授 齋藤政樹

大西一功（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

(4) 財団助成金

林 秀晴（代表者）財団法人日本応用酵素協会研究助成金「気管平滑筋収縮の Ca^{2+} 感受性と細胞内 Ca^{2+} 濃度調節における Rho/Rho-kinase と myosin light chain kinase (MLCK) の役割 100万円（新規）

大西一功（代表者）バイオメディカルサイエンス研究会研究奨励金「血液疾患患者の顆粒球減少時における各種抗真菌剤による真菌感染予防の検討」30万円（新規）

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 13 年度
(1) 特別講演・招待講演回数	1 件
(2) 国際・国内シンポジウム発表数	5 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	19 件

(1) 学会における特別講演・招待講演

1. 林秀晴（2001）心筋虚血／再灌流障害の病態生理と治療．第 14 回東海心筋代謝研究会，6 月，名古屋市

(2) 国際・国内シンポジウム発表

1. Satoh H., Katoh H., Terada H., Hayashi H. (2001) Selective block of Ca influx by Na/Ca exchange attenuates digitalis- and reoxygenation-induced injuries. International Society for Heart Research, The 18h Annual Meeting of the Japanese Section. Symposium 4: Ion channels and transporters. October, Akita.
2. 大西一功，大野竜三（2001）シンポジウム 慢性期 CML に対する $IFN\alpha$ 療法と骨髄移植療

法. 第39回日本癌治療学会総会, 10月, 徳島

3. 大西一功 (2001) シンポジウム ABL チロシンキナーゼ阻害剤 STI571 による Ph 陽性白血病の治療. 第43回日本臨床血液学会総会, 11月, 神戸
4. 竹下明裕, 大野竜三 (2001) シンポジウム 急性白血病に対するモノクローナル抗体療法 - 造血器悪性腫瘍の免疫療法 -. 第43回日本臨床血液学会総会, 11月, 神戸
5. 加藤秀樹, 佐藤洋, 寺田肇, 林秀晴 (2002) ミトコンドリアの permeability transition pore と細胞内カルシウム調整機構に対する diazoxide の効果. 第75回日本薬理学会, 3月, 熊本

(3) 座長をした学会名

Hayashi H XVII World Congress of International Society of Heart Research, Symposium "Cellular and Molecular Insights into Arrhythmias"

林 秀晴	第24回	心筋代謝研究会
林 秀晴	第66回	日本循環器学会
大西一功	第63回	日本血液学会総会
大西一功	第43回	日本臨床血液学会総会
大橋弘幸	第184回	日本内科学会東海地方会
大橋弘幸	第13回	中部リウマチ学会総会
寺田 肇	第115回	日本循環器学会東海地方会
竹下明裕	第63回	日本血液学会総会
竹下明裕	第24回	日本造血細胞移植学会

(4) 役職についている学会名とその役割

林 秀晴	日本循環器学会	評議員
林 秀晴	日本内科学会	評議員
林 秀晴	The Japan Section Council of the International Academy of Cardiovascular Sciences	
林 秀晴	日本生理学会	評議員
林 秀晴	国際心臓研究学会日本部会	評議員
林 秀晴	日本適応医学会	評議員
林 秀晴	日本病態生理学会	評議員
林 秀晴	心筋代謝研究会	評議員
大西一功	日本血液学会	評議員
大西一功	日本臨床血液学会	評議員
大西一功	日本リンパ網内系学会	評議員
大西一功	日本内科学会東海地方会	評議員
大橋弘幸	日本リウマチ学会	評議員
大橋弘幸	日本甲状腺学会	評議員
寺田 肇	日本循環器学会	評議員

竹下明裕	日本血液学会	評議員
竹下明裕	日本造血細胞移植学会	評議員
竹下明裕	日本臨床血液学会	評議員
竹下 香	日本血液学会	評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	平成 13 年度
学術雑誌編集数	4 件

1. 林秀晴 Japanese Circulation Journal
2. 林秀晴 Cardiovascular Research
3. 林秀晴 International Journal of Cardiology
4. 寺田肇 Japanese Circulation Journal

9 共同研究の実施状況

	平成 13 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	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

(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 13 年度
産学共同研究	0 件

11 受賞 (学会賞等)

1. 佐藤洋：第 6 回浜松医科大学同窓会賞，6 月，"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."
2. 松井啓隆：第 42 回日本臨床血液学会・学会奨励賞，11 月

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 心筋細胞内 $[Ca^{2+}]_i$ の調節と細胞収縮に関する研究

acidosis からの細胞収縮の回復において、CaMKII による SR のカルシウム摂取能の活性化が Ca^{2+} transient の回復に関与することを明らかにした。また、カルシウムパラドックスにおける Ca^{2+} 過負荷に Na/Ca 交換機構を介する Ca^{2+} 流入が関与し、ミトコンドリア機能の維持が細胞カルシウム濃度の維持に重要であることを明らかにした。また、共焦点顕微鏡を用いサポニン処理した心筋細胞に Rhod-2 を負荷することにより、ミトコンドリア内のカルシウム濃度測定法を開発した。また、新生家兎の心筋細胞では、T 菅の欠如により EC-coupling における SR からの Ca^{2+} release の関与が限定されていることを明らかにした。

(林秀晴, 寺田肇, 佐藤洋, 加藤秀樹)

2. 虚血・再灌流障害と ischemic preconditioning に関する研究

Ischemic preconditioning (IPC) は、心筋内高エネルギーリン酸の保持と左室発生圧の改善をもたらすが、diazoxide の心保護作用は IPC と異なることを明らかにした。また、低濃度の過酸化水素は、ischemic precondition 様の心筋内高エネルギーリン酸と心機能保護作用を有することを明らかにした。

(林秀晴, 寺田肇, 佐藤洋, 加藤秀樹)

3. 血管内皮細胞の Ca signaling と血管収縮性に関する研究。

BK receptor 作動薬 FR172357 は、B2 受容体の非ペプチド系 agonist でブラジキニン様の血管弛緩作用を有することを明らかにした。また、多量の NO は、NO や PGI₂ などの EDRF の産生を抑制することを明らかにした。臨床的研究として、PDE-5 の阻害剤であるシルデナフィルによる肺高血圧患者の NYHA class, 肺動脈圧, 肺血管抵抗, 心拍出量に対する有効性を明らかにした。

(渡辺裕司, 林秀晴, 寺田肇, 佐藤洋, 加藤秀樹, 上原明彦)

4. 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、多クローン性 B 細胞機能亢進がみられるが、この原因はまだまだ不明である。我々は、この原因を究明するため、抗体産生に必要な補助分子 CD40-CD40L 系について検討し、唾液腺上皮細胞上に MHC class II 分子, サイトカインのみならず、CD40 が発現しており、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を示した。また、mRNA レベルでも CD40 は上皮細胞に発現している。また、唾液腺浸潤 CD4 陽性 T 細胞は CD40L を蛋白レベルでも mRNA レベルでも発現しており、唾液腺がシェーグレン症候群の自己免疫反応の場であることは確かである。一方、soluble CD40L は SS 患者では有意に高値であり、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。さらに初代唾液腺培養細胞を用いて、CD40 の発現に及ぼす各種のサイトカインを明らかにすると共に、上皮細胞内の signal transduction を検討している。

(近藤真偉智, 太田策啓, 大橋弘幸)

5. 慢性関節リウマチ患者におけるインスリン抵抗性の検討

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

(鈴木時紀, 大橋弘幸)

6. 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

関節リウマチの主病変である滑膜炎は, 関節軟骨を障害し関節破壊をもたらす主要因子である。我々は, この関節破壊の機序を解明する目的で関節液中のサイトカインを測定し, TNF- α , soluble TNF- α receptor (p55,p75), IF- γ , IL-1 β , IL-6, IL-18, IL-12, IL-10 が滑液中で増加している事をみいだした。すなわち, 炎症性サイトカインのみならず TH1 サイトカインや抑制性サイトカインも増加していた。さらに滑膜細胞内での mRNA の発現を RT-PCR 法で測定し, 上述したサイトカインの mRNA の発現がみられた。現在, 滑膜細胞中の蛋白レベルと滑膜の初代培養系を用いて IL-18 の発現刺激系と抑制系について検討している。

(出井良明, 太田策啓, 大橋弘幸)

7. 急性骨髄性白血病および骨髄異形性症候群におけるイノシトールフスファターゼ² 遺伝子変異解析

SHIP 遺伝子は, 造血細胞のみに発現しており, 造血器腫瘍特異的抑制遺伝子として働く可能性が推測されている。実際, 急性骨髄性白血病患者の一部において, 酵素活性ドメインに塩基置換がみられ, in vitro において細胞増殖と薬剤耐性を引き起こすことが報告されている。遺伝子変異をもつ患者のほとんどは, 寛解導入できないか, 早期再発する傾向がみられることから, これらイノシトールリン酸脱リン酸化酵素の異常は, 治療反応性を予測するよい指標となる可能性がある。

本研究では, 急性骨髄性白血病および骨髄異形性症候群患者において, 治療前患者の白血病細胞と寛解時末梢血白血球を用いて, イノシトールリン酸経路の制御に関わるフォスファターゼ² 遺伝子体細胞変異を解析した。その結果, 急性骨髄性白血病患者 32 例中 7 例 (22%), 急性リンパ性白血病患者 9 例中 1 例 (11%) に SHIP 遺伝子の変異が検出され, うち 1 例ではこの変異が Akt のリン酸化に関与していることが確認された。

(羅 建民, 吉田 均, 大西一功)

8. 骨髄系細胞での転写制御における PML 遺伝子の機能の解析

PML 遺伝子の発現は ubiquitous であるが、ノックアウトマウスの evidence から、顆粒球系細胞の分化増殖における重要な機能が予想される。これらの背景を基に、骨髄系細胞での遺伝子発現制御における PML の機能を検討し、転写因子群とのクロストークを明らかにすることを目的とし、これらの分子間相互作用の詳細な解析により、新しい標的分子に対する白血病の分化誘導療法の開発を目指した。

平成 13 年度は、骨髄系細胞の分化に重要なレチノイン酸シグナルの下流に位置する Zinc フィンガー蛋白 MZF-1 の転写活性に対し、PML/POD が関与していることを明らかにした。他にもこれまで preliminary で行ったルシフェラーゼアッセイを用いたスクリーニングにより、PML で活性化され、ドミナントネガティブ変異体である、PML-RARA により抑制される複数の骨髄系細胞特異遺伝子を見出している。

(吉田 均, 大西一功)

9. 急性前骨髄球性白血病 (APL) 細胞株に対する砒素化合物 Phenylarsineoxide (C_6H_5AsO ; PAO) の殺細胞効果とその作用機序

近年、耐性 APL に対し亜砒酸が投与され優れた成績が報告されているが、他の砒素化合物のスクリーニングを行い、有機砒素化合物である PAO の殺細胞効果に注目しその作用機序と分子標的治療への可能性を検討した。その結果 PAO は APL 細胞株 NB4 に対し、mitochondrial pathway を亜砒酸より強く活性化しアポトーシスを誘発する事を明らかにした。その要因としては、Bcl-2, Bcl-xl の down-regulation が関与している可能性が示唆された。PAO は APL 細胞を標的とした治療に対する応用が期待される。

(佐原直日, 竹下明裕)

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

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。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

(循環器グループ)

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，関節リウマチ（RA）の病因に関わる関節破壊に及ぼす IL-18 を中心としたサイトカインの研究は，RA の抗サイトカイン療法の根拠となり，新しい治療法（IL-18BP など）の臨床応用につながり，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）を検討することは，個々の患者にあった薬物投与に有用である。

（血液グループ）

SHIP 遺伝子は造血細胞のみに発現しており，造血器腫瘍特異的抑制遺伝子として作用する。各腫白血病臨床検体を用いた解析により 10～20%の患者で SHIP 遺伝子の変異が検出され，一部では機能的にもその変異が腫瘍増殖に関与している事が確認された。この結果は SHIP 遺伝子の異常が白血病発症の原因の 1 つである可能性を初めて明らかにした。

15 新聞，雑誌等による報道

1. 林秀晴（2001）『生命科学の最先端』筋小胞体からのカルシウム放出，静岡新聞 3月24日朝刊
2. 林秀晴，漆田毅（2001）カテーテルを使った不整脈治療，静岡新聞 7月9日朝刊
3. 大西一功（2001）白血病，小児がんを解説 浜松医大公開講座 最新治療と方針講義，静岡新聞，5月20日朝刊
4. 大西一功（2001）第63回日本血液学会 -非血縁者間骨髄移植の適応- IFN 無効でリスクが高い若年 CML，Medical Tribune，5月24日．
5. 大西一功（2001）公開講座『がんに挑む-早期発見，がん研究・治療の最前線』白血病治療と骨髄移植，静岡新聞，6月10日朝刊
6. 大西一功（2001）『生命科学の最先端』白血病の異常と分子標的療法，静岡新聞，6月30日夕刊
7. 寺田肇（2001）『生命科学の最先端』循環器疾患領域の遺伝子治療，静岡新聞 9月