

# 臨床検査医学

## 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）	0人（人）
助手（うち病院籍）	1人（1人）
医員	0人
研修医	0人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	0人（人）
研究生	4人
外国人客員研究員	0人
技官（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	0人
合 計	7人

## 2 教官の異動状況

菅野 剛史（病院長）（H12.5.1 現職）

前川 真人（教授）（H13.1.1 現職）

竹下 明裕（助教授）（H13.7.31 浜松医科大学医学部附属病院第三内科 助手 H13.8.1 現職）

堀井 俊伸（助手）（H12.5.1 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）	13編（2編）
そのインパクトファクターの合計	36.98
(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）	11編（11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）	3編（3編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	1編（1編）
そのインパクトファクターの合計	0
(6) 国際学会発表数	5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. Horii T, Futamura N, Suzuki Y (2001) Antiseptic treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* conjunctivitis. J Infect 42 : 166-169.
2. Horii T, Suzuki Y, Kimura T, Kanno T, Maekawa M (2001) Intravenous catheter-related septic shock caused by *Staphylococcus sciuri* and *Escherichia vulneris*. Scand J Infect Dis 33 : 930-932.
3. Kondo A, Muranaka Y, Ohta I, Notsu K, Manabe M, Kotani K, Saito K, Maekawa M, Kanno T (2001) Relationship between triglyceride concentrations and LDL size evaluated by malondialdehyde-modified LDL. Clin Chem 47 : 893-900.
4. 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 Lymphoma 42 : 739-746.
5. 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.
6. 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 : 2434-2439.
7. Kobori K, Saito K, Ito S, Kotani K, Manabe M, Kanno T (2002) A new enzyme-linked immunosorbent assay with two monoclonal antibodies to specific epitopes measures human lecithin-cholesterol acyltransferase. J Lipid Res 43 : 325-334.

インパクトファクターの小計 [11.64]

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 II b/ II a and glycoprotein I b on platelets from patients with refractory anemia: analysis by a non-isotopic quantitative ligand binding assay and immunofluorescence. Eur J Haematol 65 : 1-8.

インパクトファクターの小計 [1.66]

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 Y, Nakata M, Maekawa M, Takahashi M, Fujii H, Matsuno Y, Fujishiro M, Ono H, Saito D, Takenaka T, Hirase N, Nishimura J, Akioka T, Enomoto K, Mikuni C, Hishima T, Fukayama M, Sugano K, Hosoda F, Ohki M, Tobinai K (2001) Detection of t (11 ; 18) in MALT-type lymphoma with dual-color fluorescence in situ hybridization and reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. Diagn Mol Pathol 10 : 207-213.
2. Mashige F, Tsuno N H, Maekawa M, Okada S, Tanaka N, Matsui S, Watanabe S, Nakahara

- K (2001) Noninvasive combination assay of free L-fucose and sulfated bile acids in urine for diagnosis of liver and pancreatic diseases and solid tumor. *J Anal Bio-Sci* 24 : 317-323.
3. Miyakura Y, Sugano K, Konishi F, Ichikawa A, Maekawa M, Shitoh K, Igarashi S, Kotake K, Koyama Y, Nagai H (2001) Extensive methylation of h*MLH1* promoter region predominates in proximal colon cancer with microsatellite instability. *Gastroenterology* 121 : 1300-1309.
  4. 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.
  5. Nomoto K, Maekawa M, Sugano K, Ushiana M, Fukayama N, Fujita S, Kakizoe T (2002) Methylation status and expression of human telomerase reverse transcriptase mRNA in relation to hypermethylation of the *p16* gene in colorectal cancers as analyzed by bisulfite PCR-SSCP. *Jpn J Clin Oncol* 32 : 3-8.

インパクトファクターの小計 [23.68]

## (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）
  1. 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.
  2. 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.

- 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. 堀井俊伸 (2001) 病院感染対策の質を高めよう. *臨床検査* 45 : 681.
  2. 堀井俊伸, 太田美智男 (2001) ESBL とメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ. *Mebio* 18 : 49-55.
  3. 堀井俊伸 (2001) MRSA 対策の実践・事例 MRSA 対策のための組織. *INFECTION CONTROL 別冊 実践 MRSA 対策* 188-193.
  4. 前川真人, 菅野康吉 (2001) SSCP 法による癌関連遺伝子の解析. *生物物理化学* 45 : 5-8.
  5. 前川真人, 須藤加代子 (2001) ミトコンドリア DNA とゲノム DNA の違い. *臨床検査* 45 : 563-566.
  6. 前川真人, 須藤加代子, 菅野剛史 (2001) 乳酸デヒドロゲナーゼ M サブユニット (筋型) 欠損症. *別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.36 骨格筋症候群－その他の神経筋疾患を含め*

て－（下巻）43-46.

7. 前川真人（2001）麻疹，百日咳とLDH. 検査と技術 29：1406-1407.
8. 前川真人（2001）遺伝子検査の現状と将来. 日本内科学会雑誌 90：2188-2194.
9. 前川真人（2001）乳酸デヒドロゲナーゼ（LD）. 臨床病理レビュー 116：81-89.
10. 前川真人（2001）遺伝子検査. Medical Technology 29：1310-1311.
11. 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.

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

#### (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. 竹下明裕（2001）今日の診断指針 急性白血病 2001年版. 医学書院.
2. 竹下明裕，大野竜三（2001）G-CSF と間質性肺炎. 松田重三（編）この薬のこの副作用 第2版. 医歯薬出版.
3. 竹下明裕，大野竜三（2001）塩酸ダウノルビシンと心筋障害. 松田重三（編）この薬のこの副作用 第2版. 医歯薬出版.

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

#### (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）

1. 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.

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. Kanno T. Molecular biological enzyme preparations for external quality control. 9th International Quality Control and Management. (November 2001) Osaka, Japan.
2. Maekawa M. Tumor producing lactate dehydrogenase isozyme -Molecular mechanism of an extra-band-. The first joint symposium between Kyungpook National University School of Medicine and Hamamatsu University School of Medicine. (November 2001) Taegu, Korea.
3. Takeshita A., Shinjo K, Naito K, Horii T., Maekawa M., Kitamura K, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R (2001) P-glycoprotein (P-gp) is induced by Arsenic Trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) therapy, but is not the main mechanism of As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> resistance in Acute Promyelocytic Leukemia (APL) cells : analysis of P-gp and intracellular concentration of As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. 43th Annual Meeting of American Society of Hematology. (December 2001) Florida, USA.
4. Horii T., Kimura T, Suzuki Y, Morita M., Takeshita A., Kanno T., Maekawa M. Difference in antibacterial activity between macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates carrying the *mefA* and *ermB* genes. 10th International Conference on Infectious Diseases. (March 2002) Singapore, Singapore.
5. Suzuki Y, Horii T., Morita M., Kondo Y, Doi M, Kanno T., Maekawa M. Molecular epidemiology of levofloxacin and gatifloxacin resistance and comparative in vitro activities of newer fluoroquinolones, sitafloxacin, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 10th International Conference on Infectious Diseases. (March 2002) Singapore, Singapore.

## 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 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 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 (2,170 万円)
(2) 厚生科学研究費	3 件 ( 931 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 ( 30 万円)
(5) 受託研究または共同研究	3 件 ( 544 万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	5 件 ( 400 万円)

### (1) 文部科学省科学研究費

1. 堀井俊伸 (代表者) 奨励研究 (A) 「MRSA の感染・保菌状態を鑑別するための毒素産生性の特徴を利用した活動性の評価法の確立」 150 万円 (新規)
2. 堀井俊伸 (分担者) 基盤研究 (C) (一般) 「病院感染対策ガイドライン策定とその有効性の検

- 討」(新規) 代表者 京都大学 一山 智
- 堀井俊伸 (分担者) 基盤研究 (C) (一般) 「IVH カテーテルに関連する血流感染を低減するための感染管理対策」(新規) 代表者 静岡県立大学 土井まつ子
  - 前川真人 (代表者) 基盤研究 (B) (2) 「酸化 LDL 測定の動脈硬化性疾患への臨床応用に関する研究」990 万円 (新規)
  - 前川真人 (代表者) 基盤研究 (B) (2) 「癌細胞における乳酸脱水素酵素遺伝子のプロモーターのメチル化と発現制御に関する研究」750 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毒性の軽減」280 万円 (新規)

#### (2) 厚生科学研究費

- 菅野剛史 (分担者) 医療技術評価総合研究事業 「体外医薬品標準化調査：体外診断用医薬品性能試験の実施方法に関する基準の作成」21 万円 (継続) 代表者 国際臨床病理センター 河合 忠
- 前川真人 (分担者) がん研究助成金指定研究 「膵がんの早期診断に関する研究」650 万円 (継続) 代表者 国立がんセンター中央病院 垣添忠生
- 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 大野竜三

#### (3) 他政府機関による研究助成

#### (4) 財団助成金

- 堀井俊伸 (代表者) 臨床検査精度管理奨励会 「緑膿菌の抗菌薬感受性試験における外部精度管理法の検討」30 万円 (新規)

#### (5) 受託研究または共同研究

- 前川真人 (代表者) (株) ヘレナ研究所 「アイソザイム分析の自動解析システム構築に関する研究」68.8 万円 (継続)
- 前川真人 (代表者) オリパス光学工業 (株) 「新測光・分離技術による血清蛋白分画の臨床的解析」75 万円 (継続)
- 前川真人 (代表者) オリパス光学工業 (株) 「三次元マイクロアレイの遺伝子検査への臨床応用に関する研究」400 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	3 件
(3) 学会座長回数	6 件
(4) 学会開催回数	0 件
(5) 学会役員等回数	12 件

### (1) 学会における特別講演・招待講演

1. Kanno T. Molecular biological enzyme preparations for external quality control. 9th International Quality Control and Management. (November 2001) Osaka, Japan.

### (2) 国際・国内シンポジウム発表

1. 菅野剛史, 前川真人, 堀井俊伸. 遺伝子診断の臨床応用. 第 74 回日本生化学会大会 (2001 年 10 月) 京都.
2. Maekawa M. Tumor producing lactate dehydrogenase isozyme -Molecular mechanism of an extra-band-. The first joint symposium between Kyungpook National University School of Medicine and Hamamatsu University School of Medicine. (November 2001) Taegu, Korea.
3. 竹下明裕, 大野竜三. 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 (2001 年 11 月) 神戸.

### (3) 座長をした学会名

1. 菅野剛史 第 48 回日本臨床検査医学会総会・第 41 回日本臨床化学会年会連合大会 (2001 年 8 月) 横浜.
2. 前川真人 第 48 回日本臨床検査医学会総会 (2001 年 8 月) 横浜.
3. 前川真人 日本臨床検査自動化学会第 33 回大会 (2001 年 9 月) 横浜.
4. 前川真人 第 41 回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会 (2002 年 3 月) 金沢.
5. 竹下明裕 第 63 回日本血液学会総会 (2001 年 4 月) 名古屋.
6. 竹下明裕 第 24 回日本造血細胞移植学会 (2001 年 12 月) 札幌.

### (5) 役職についている学会名とその役割

菅野剛史	日本臨床化学会	会長
菅野剛史	日本電気泳動学会	評議員
菅野剛史	日本遺伝子診療学会	理事
菅野剛史	日本医療情報学会	評議員
前川真人	日本臨床検査医学会	評議員
前川真人	日本臨床化学会	評議員
前川真人	日本電気泳動学会	理事
前川真人	日本遺伝子診療学会	評議員

前川真人 日本臨床検査医会 幹事  
 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

## 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. 前川真人 Japanese Journal of Clinical Oncology Editorial Board
2. 前川真人 生物物理化学 編集委員
3. 前川真人 臨床病理 編集委員
4. 前川真人 臨床化学 編集委員

## 9 共同研究の実施状況

	平成 13 年度
(1) 国際共同研究	0 件
(2) 国内共同研究	5 件
(3) 学内共同研究	0 件

### (2) 国内共同研究

1. 前川真人, 菅野康吉 (栃木県立がんセンター) 癌関連遺伝子のメチル化に関する研究.
2. 前川真人, 垣添忠生 (国立がんセンター) 膵がんの早期診断に関する研究.
3. 前川真人, 猪俣素子 (国立がんセンター) 腫瘍産生乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) の解析.
4. 前川真人, 須藤加代子 (国際学院埼玉短期大学) 血清コリンエステラーゼ変異.
5. 竹下明裕, JALSG 白血病治療研究.

## 10 産学共同研究

	平成 13 年度
産学共同研究	3 件

1. 前川真人 (代表者) (株) ヘレナ研究所「アイソザイム分析の自動解析システム構築に関する研究」68.8 万円 (継続)
2. 前川真人 (代表者) オリパス光学工業 (株)「新測光・分離技術による血清蛋白分画の臨床的解析」75 万円 (継続)
3. 前川真人 (代表者) オリパス光学工業 (株)「三次元マイクロアレイの遺伝子検査への臨床応用に関する研究」400 万円 (新規)

## 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. 種々の癌関連遺伝子のメチレーションについて

我々が開発した bisulfite 処理 DNA を PCR 増幅した後、SSCP 法で分離する Bisulfite-PCR-SSCP (BiPS) を用いて、大腸癌におけるメチル化の多様性について検討した。また、血清を試料としたメチル化解析による癌の体液診断について検討した。今回は、ミトコンドリア DNA のメチル化について検討したが、癌細胞株から精製した DNA を用いて、メチル化解析を施行したところ、陰性の所見が得られた。

(前川真人)

#### 2. 膵がんの早期診断に関する研究

膵癌の疑われる患者、いわゆる膵がん高危険群を外来もしくは健康診断からスクリーニングする方法を開発する目的で、容易に手に入る血液、尿などの体液を用いた診断方法を開発している。現在は、serological analysis recombinant cDNA expression libraries (SELEX 法) により、膵がん特異的抗原を検索すると共に、それを用いた自己抗体検出システムの構築を試みている。複数の抗原がヒットし、さらに解析を進めている。

(前川真人)

#### 3. 腫瘍産生乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) の解析

ある種の神経性腫瘍 (神経芽細胞腫、星状細胞腫など)、絨毛腫瘍などでは過剰バンドを見いだすことが古くから知られていた。しかし、その本態が何かについては明らかではなかった。今回、この過剰バンドを有する網膜芽細胞腫の患者から樹立された癌細胞株 (R51) の LDH アイソザイムについて検討した。正常の LDH-A サブユニット遺伝子はメチル化により沈黙化しており、別の 5'-non-coding exon 0 が alternative splicing を生じ、その結果翻訳されたサブユニットからなるアイソザイムであることが判明した。種々の癌細胞株を調べたところ、逆に LDH-B サブユニット遺伝子がメチル化しており、LDH-5 の活性しか示さない細胞も見いだされた。

(前川真人)

#### 4. 血清コリンエステラーゼ変異

新規に依頼されたコリンエステラーゼ変異について、ウエーブシステム、PCR-SSCP 法でスクリーニングし、塩基配列を決定することにより、遺伝子変異を同定した。

(前川真人)

#### 5. 抗体療法の効果判定

CD33 抗原は急性骨髄性白血病 (AML) の 90% 以上に発現するが造血幹細胞や非造血細胞には発現しないことより、CD33 を標的とした抗体療法の臨床応用が進んでいる。現在抗体療法として進んでいるヒト化抗 CD33 抗体である gemtuzumab ozogamicin (CMA-676) の AML 細胞への効果と薬剤耐性に関して検討をしている。発展が予想される抗体療法の有効性を検査室レベルでモニタリングすることを目的としている。

(竹下明裕)

## 6. 薬剤耐性と予後

癌化学療法への薬剤耐性因子の発現量の検討と化学療法剤の有効性のモニタリングは重要な問題である。薬剤耐性因子のうち P-glycoprotein, muldrug resistant associate protein 等の drug efflux pump の発現量を flow cytometry により簡易的に検査する方法を開発してきたが、臨床経過に及ぼすこれら因子の重要性をあわせて検討する。

(竹下明裕)

## 7. 感染症診断と感染制御 (infection control) に関する研究

- ① 感染症診断に関する研究として、病原体検出ならびに感受性試験における新しい検査法（遺伝子検査および抗原検出検査を含む）の開発をめざした研究を実施している。
- ② 感染制御に関する研究の一環として、抗菌薬耐性菌の疫学的ならびに分子生物学的解析を実施している。本年度は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）のニューキノロン系薬耐性、メチシリン耐性コアグラゼ非産生性ブドウ球菌（MRCNS）の  $\beta$ -ラクタム系薬耐性、マクロライド耐性肺炎球菌のマクロライド系薬耐性についての解析と、抗菌薬耐性緑膿菌の感受性試験法の評価を行いその成果を発表した。また、病院感染対策上問題となる  $\beta$ -ラクタム系薬耐性菌についての総説を発表した。
- ③ 感染制御に関する研究の一環として、病院感染対策に関する研究を実施している。本年度は、消毒薬抵抗性病原菌の出現が問題になっていることから、消毒薬の新たな使用法の開発に関する研究を実施するとともに、その適正使用法に関しても検討しその成果を発表した。さらに、病院感染対策活動の経験を通じて、より有効な病院感染対策を実施するための研究を実施しその成果を発表した。

(堀井俊伸)

## 13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

## 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