

# 臨床薬理学

## 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（人）
医員	0 人
特別研究員	0 人
研修医	0 人
大学院学生（うち他講座から）	3 人（人）
研究生	0 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	8 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）

## 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）	11 編（1 編）
そのインパクトファクターの合計	33.04
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	9 編（7 編）
(3) 総説数（うち邦文のもの）	3 編（3 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	4 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. Kosuge K., Yang J., Watanabe H., Kimura M., Nishimoto M., Ishizaki T., Ohashi K. (2001)

Effects of CYP3A4 inhibition by diltiazem on pharmacokinetics and dynamics of diazepam in relation to CYP2C19 genotype status. Drug Metab Dispos 29 : 1284-1289

2. Kimura M., Jefferis A. M., Watanabe H., Chin-Dusting J. (2002) Insulin inhibits acetylcholine responses in rat isolated mesenteric arteries via a non-nitric oxide, non-prostanoid pathway. Hypertens 39 : 35-40
3. Watanabe H., Ohashi K., Takeuchi K., Yamashita K., Yokoyama T., Tran QK., Satoh H., Terada H., Ohashi H., Hayashi H. (2002) Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. Clin Pharmacol Ther 71 : 398-402
4. 大橋京一 (2001) 加齢と薬物代謝. 日本高齢消化器医学会誌 31 : 28-33

インパクトファクターの小計 [13.099]

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., Watanabe H., Le HY., Takeuchi K., Hattori Y., Tomioka H., Ohashi K., Hayashi H. (2001) Insulin inhibits coronary endothelial cell calcium entry and coronary artery relaxation. J. Cardiovas. Pharmacol. 38 : 885-892
2. Fukao M., Watanabe H., Takeuchi K., Tomioka H., Hattori Y. (2001) Effects of SK&F 96365 and mefenamic acid on Ca<sup>2+</sup> influx in stimulated endothelial cells and on EDHF-mediated arterial hyperpolarization and relaxation. J. Cardiovasc. Pharmacol. 38 : 130-140
3. Shirai N., Furuta T., Moriyama Y., Kobayashi K., Takashima M., Xiao F., Kosuge K., Nakagawa K., Hanai H., Chiba K., Ohashi K., Ishizaki T. (2001) Effect of CYP2C19-genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. Aliment. Pharmacol. Ther. 15 (12): 1929-1937
4. Furuta T., Shirai N., Xiao F., Ohashi K., Ishizaki T. (2001) Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P450C19. Clin. Pharmacol. Ther. 70 : 484-492
5. Furuta T., Shirai N., Takashima M., Xiao F., Hanai H., Nakagawa K., Sugimura H., Ohashi K., Ishizaki T. (2001) Effect of genotypic differences in CYP2C19 status on cure rates for Helicobacter pylori infection by dual therapy with rabeprazole plus amoxicillin. Pharmacogenetics 11 : 341-348
6. Shirai N., Furuta T., Xiao F., Kajimura M., Hanai H., Ohashi K., Ishizaki T. (2002) Comparison of lansoprazole and famotidine for gastric acid inhibition during the daytime and night-time in different CYP2C19 genotype groups. Aliment. Pharmacol. Ther. 16 : 837-846

インパクトファクターの小計 [19.942]

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. 立石正登, 大橋京一, 朝野芳郎 (2001) Theophylline の薬物相互作用の母集団薬物動態解析. 臨床薬理 32(4) : 113-118

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. 小菅和仁, 渡辺裕司, 大橋京一 (2002) シサプリドに対するフルボキサミンの影響 臨床薬理 33(2) : 7S-8S
2. Ohashi K., Shirai N., Furuta T., Ishizaki T. (2002) Effect of lansoprazole and famotidine on daytime and nocturnal gastric pH in CYP2C19 genotype. Clin Pharmacol Ther, 71 (2) : p82

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. Yamada H, Okabe H, Shimizu T, Atsumi T, Murata R, Ozawa N, Nishio S, Kosuge K, Watanabe H, Ohashi K, Hara Y. (2001) A clinical study of tea catechin inhalation effects on methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) Health and Benefits Proceedings of 2001 International Conference on O-CHA (tea) culture and science. Session III. : 241-242
2. 白井直人, 古田隆久, 菱田明, 花井洋行, 大橋京一, 石崎高志 (2002) Famotidine と Lansoprazole の胃酸分泌抑制作用の比較－その薬理学的特性において－ 臨床薬理 33(1) : 79S-80S
3. 姉崎健, 可知茂雄, 加藤安宏, 木村路子, 江口哲世, 小菅和仁, 渡辺裕司, 橋本久邦, 大橋京一 (2002) 浜松医大における CRC 業務と医師アンケートからみたその評価 臨床薬理 33(1) : 215S-216S
4. 内田信也, 渡辺裕司, 山崎慶介, 林秀晴, 大橋京一, 橋本久邦 (2002) Candesartan 投与により低血圧を示した CYP2C9 遺伝子変異 (\*1/\*3) 患者における薬物動態 臨床薬理 33(2) : 245S-246S

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. 立石正登, 橋本敏章, 山口淳三, 藤岡ひかる, 井沢邦英, 政田幹夫, 大橋京一 (2002) モルヒネの腸管における代謝－癌患者での検討－ 臨床薬理 33(1) : 109S-100S
2. 岡部浩典, 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, 青島しおり, 中村典子, 熊谷富子, 尾澤法代, 原征彦, 西尾信一郎, 小菅和仁, 渡辺裕司, 大橋京一 (2002) MRSA 除菌のためのカテキン吸入療法 (第 2 報) 臨床薬理 33(2) : 359S-360S
3. 辻大樹, 渥美位知子, 夏目有希子, 鈴木千恵子, 松本洋一, 渥美哲至, 山田浩, 大橋京一 (2002) CytochromeP450 遺伝多型性と薬物有害反応との関連についての追跡調査 臨床薬理 33(2) : 367S-368S

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, (2001) 医学教育モデルコア・カリキュラムにおける臨床薬理学教育を考える. 臨床薬理 32(4) : 133-135
2. 大橋京一, 立石正登 (2001) 薬物血中濃度モニター法. Medical Practice 18 : 147-151
3. 大橋京一, 東純一 (2001) 臨床薬理試験の Pharmacodynamic Endpoint (薬力学的エンドポイント). 臨床医薬 17(11) : 1461-1487

#### 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. 大橋京一, 可知茂男 (2001) モニタリング・監査の実際 - 医療機関の立場から - 医薬品の臨床試験と CRC 中野重行, 大泉京子, 神谷晃, 野口隆志 (編), 薬事日報社, 169-182
2. 渡辺裕司, Tran Quang Kim, 竹内和彦, 深尾充弘, Liu Ming-Y, 菅野盛夫, 林登志雄, 井口昭久, 瀬戸実, 大橋京一 (2001) 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 心筋の構造と代謝 - 2000 - 心筋代謝研究会編, 六法出版社, 9-15

#### 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. 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 関与 peptide, ウロコルチンのラット単離心筋細胞の細胞収縮と Ca<sup>2+</sup> transient に対する効果 心筋の構造と代謝 - 2000 - 心筋代謝研究会編, 六法出版社, 205-211

#### 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

1. 山田浩, 奥谷敬文, 西尾信一郎, 佐藤嘉彦, 米川修, 石井明, 寺田護, (2001) 広節裂頭条虫と大複殖門条虫にほぼ同時に感染していたと思われる 1 症例 日本臨床寄生虫学会誌, 12: 45-47

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. Takeuchi 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.. Winnipeg, Canada July 6-11
2. Kondo K., Watanabe H., Ohashi K., Kadomatsu K., Muramatsu T., Suzuki Y., Umemura K. (2001) Enhancement of cell migration: Effect of midkine on platelet derived growth factor-induced migration in mouse vascular smooth muscle cell. XVIIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Paris, France
3. Yamada H, Okabe H, Shimizu T, Atsumi T, Murata R, Ozawa N, Nishio S, Kosuge K, Watanabe H, Ohashi K, Hara Y. (2001) A clinical study of tea catechin inhalation effects on methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) 2001 International Conference on CHA (tea) culture and science (ICOS 2001). Shizuoka. October
4. Ohashi K., Shirai N., Furuta T., Ishizaki T. (2002) Effect of lansoprazole and famotidine on daytime and nocturnal gastric pH in CYP2C19 genotype. 2002 Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Atlanta, USA. 27. Mar

#### 4 特許等の出願状況

	平成 13 年度
特許取得数（出願中含む）	1 件

1. 血管機能評価方法と装置

#### 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	1 件 ( 80 万円)
(2) 厚生労働省科学研究費	3 件 ( 1,610 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 ( 100 万円)

(5) 受託研究または共同研究	2件 ( 150万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	3件 ( 150万円)

(1) 文部省科学研究費

小菅和仁 (代表者) 科学研究費補助金 奨励研究 (A) 「生体内 CYP3A の発現様式の検討」80万円 (継続)

(2) 厚生省科学研究費

渡辺裕司 (代表者) 平成13年度 厚生科学研究費「EBMに基づいた必須医薬品リスト選定のガイドライン作成に関する調査研究」829.7万円 (新規)

大橋京一 (代表者) 平成13年度 厚生科学研究費「高齢者の薬物治療における薬物代謝酵素遺伝多型情報のシステム化と有用性の評価」400万円 (新規)

大橋京一 (分担者) 平成13年度 厚生科学研究費「がん患者の痛みに対するモルヒネ適正使用の推進に関する研究」380万円 (新規)

(4) 財団助成金

西尾信一郎 財団法人臨床薬理研究振興財団 奨学研究費 100万円

(5) 受託研究または共同研究

大橋京一 (分担者) 平成13年度 長寿医療研究委託費「高齢者の MRSA 除菌に対するカテキン吸入療法の有用性の研究」100万円 (新規) 代表者 名古屋大学大学院医学研究科免疫学 中島 泉

大橋京一 (代表者) 平成13年度「医薬品の臨床試験の円滑な実施における事例研究」50万円 (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	9件
(2) 国際・国内シンポジウム発表数	5件
(3) 学会座長回数	17件
(4) 学会開催回数	1件
(5) 学会役員等回数	10件

(1) 学会における特別講演・招待講演

1. 渡辺裕司 (2001) 心血管病の克服をめざして 第3回日本マルファン症候群患者友の会総会 4月, 京都

2. 渡辺裕司 (2001) 大学の研究現場から高校生への提言 平成13年度静岡県立韮山高校進路講演会 6月, 三島



3. 大橋京一 (2001) 薬物遺伝学・動態学, 高齢者及び肝・腎・心疾患における薬物投与 第4回 CRA 教育コース 7月, 東京
4. 大橋京一 (2001) モニタリング・監査の実際 平成13年度治験コーディネーター養成研修講義 9月, 東京
5. 渡辺裕司 (2001) 高脂血症治療の動向と留意点 興和株式会社研修会 10月, 浜松
6. 大橋京一 (2001) 遺伝子多型とテーラーメイド医療 第185回浜松市医師会生涯教育研修会 10月, 浜松
7. 大橋京一 (2001) Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy in Asia Asian Clinical Pharmacology Forum In The New Millennium 10月, 浜松
8. 渡辺裕司 (2002) 血管を健やかに保つために 静岡フラテ会総会 1月, 静岡
9. 大橋京一 (2002) 新 GCP のもとでの治験推進について 治験推進協議会 2月, 名古屋

(2) 国際・国内シンポジウム発表

1. 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
2. Watanabe H. (2001) Regulation of endothelial calcium signaling and endothelium-dependent vasodilation.: XVII World Congress of the International Society for Heart Research, July 6-11 Winnipeg, Canada
3. 大橋京一 (2001) 「非臨床試験から臨床試験へー動物でのデータはどうかされていくか」: 静岡実験動物研究会第31回総会「30周年記念シンポジウム」, 9月, 静岡
4. 渡辺裕司 (2002) 「EBM に基づいた必須医薬品リスト選定のガイドライン作成に関する調査」厚生科学研究班活動について: 公開セミナー「エッセンシャルドラッグとパーソナルドラッグ」, 1月, 東京
5. 大橋京一 (2002) 脳血管障害を有する高齢者における MRSA 除菌のためのカテキン吸入療法の検討: 長寿科学・医療シンポジウム, 3月, 名古屋

(3) 座長をした学会名

1. 渡辺裕司 (2001) 第32回静岡県不整脈カンファレンス, 静岡
2. 渡辺裕司 (2001) 免疫抑制薬 第18回日本 TDM 学会, 東京
3. 渡辺裕司 (2001) 第7回東海血管 & 内皮研究会, 名古屋
4. 大橋京一 (2001) シンポジウム「21世紀の実験動物の姿」静岡実験動物研究会第31回総会「30周年記念シンポジウム」, 静岡
5. 大橋京一 (2001) 21世紀の実験動物の姿 静岡実験動物研究会第30回総会, 静岡
6. 大橋京一 (2001) 被験者エントリーの推進と治験ネットワーク作り 第1回 CRC と臨床試験のありかたを考える会議 2001 in 別府, 別府
7. Hiroshi Watanabe (2001) Asian Clinical Pharmacology Forum In The New Millennium Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy in Asia, 浜松
8. 渡辺裕司 (2001) パネルディスカッション: アジアネットワークの構築に向けて Asian Clinical Pharmacology Forum In The New Millennium, 浜松

9. 渡辺裕司 (2001) 第7回浜松循環器フォーラム, 浜松
10. 大橋京一 (2001) 第2回抗不整脈薬 TDM 研究会, 浜松
11. 渡辺裕司 (2001) 第4回浜松 NO 研究会, 浜松
12. 渡辺裕司 (2001) 第24回心筋代謝研究会, 別府
13. 大橋京一 (2001) 第3回浜松医科大学治験推進セミナー 第3回浜松医科大学治験推進セミナー, 浜松
14. 大橋京一 (2001) 「アカデミア・インダストリー・リレーションシップ-ゲノム創薬から臨床試験まで-」, 第22回日本臨床薬理学会年会, 横浜
15. 大橋京一 (2001) 「T型 Ca チャネル研究の現状と展望」, 第22回日本臨床薬理学会年会, 横浜
16. 大橋京一 (2002) WHO エッセンシャル・ドラッグ・モデルリストは先進国において意味があるか? 公開セミナー「エッセンシャルドラッグとパーソナルドラッグ」, 東京
17. 渡辺裕司 (2002) 第8回中部脂質代謝研究会, 名古屋

(4) 主催する学会名

第8回浜名湖セミナー「ASIAN CLINICAL PHARMACOLOGY FORUM IN THE NEW MILLENNIUM」, 10月, 浜松

(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  
 渡辺裕司 日本循環器学会, 東海地方会 評議員 代表正会員  
 渡辺裕司 日本臨床薬理学会 学術委員  
 渡辺裕司 日本薬理学会 評議員  
 渡辺裕司 日本適応医学会 評議員  
 小菅和仁 日本臨床薬理学会 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	6件

1. 大橋京一 Life Sciences Editorial Advisory Board
2. 大橋京一 International Journal of Urology Editorial Board
3. 渡辺裕司 Cardiovascular Research
4. 渡辺裕司 FASEB Journal
5. 渡辺裕司 Biochemical Journal



## 6. 渡辺裕司 臨床薬理

## 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	7 件
(3) 学内共同研究	3 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

### (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
3. 橋本久邦, 姉崎健, 山田浩 (治験管理センター) CRC 活動と治験支援体制

## 10 産学共同研究

	平成 13 年度
産学共同研究	1 件

1. 山下豊 (浜松ホトニクス株式会社) 近赤外時間分解分光法による血管機能評価技術の開発研究

## 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ーンを調節し、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 $\mu$ M) および wortmannin (100 $\mu$ M) 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. 新規蛍光偏光度法 DNA チップによる薬物代謝酵素遺伝子多型情報から薬物治療への応用

本研究では、1) 蛍光偏光度変化検出法を用いた次世代 DNA チップの開発と、2) 蛍光偏光度変化検出法 DNA チップの薬物治療計画への臨床応用の検討を行う。

【概要】5'末端をビオチン化、3'末端を蛍光標識した合成オリゴヌクレオチドプローブを調整し、ストレプトアビジンを介してシリレイト化されたスライドガラスに結合させ、この固相に合成オリゴヌクレオチドを反応させ、偏光光学素子を備えた落射蛍光顕微鏡にて蛍光異方性画像を解析した。DNA チップはマイクロアレイ作成装置 PixSys5500 を用いて作成した。蛍光偏光度変化検出法を用いた次世代 DNA チップは、従来の PCR 法に比しても高精度であることが認められた。蛍光偏光度法は分子バイオホトニクス研究所（基盤技術研究促進センター、浜松ホトニクス等が出資）で開発された技術である。従来の DNA チップに比し簡便かつ高精度であるが、現段階ではチップ上へ高密度にオリゴヌクレオチドを固定することは困難であり、実用化に向けての問題と考えられる。また、薬物治療における遺伝子多型情報は薬物有害反応、薬物相互作用を回避する上で極めて重要であるが、最も多くの薬物を基質とする CYP3A4 の多型性に関しては、まだ未解明の部分が多く、さらなる研究が必要である。

(渡辺裕司, 小菅和仁, 西尾信一郎, 大橋京一)

#### 5. ホスホジエステラーゼ 5 型阻害薬クエン酸シルデナフィルの肺高血圧症治療に対する有効性の検討

肺高血圧症には基礎となる心臓や肺の疾患により生じる二次性肺高血圧症と、いまだ原因不明の原発性肺高血圧症があるが、いずれも進行性の経過をたどり極めて予後不良な疾患である。治療法は内科的にはカルシウム拮抗薬、経口プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>)、PGI<sub>2</sub> 注射製剤の静脈内持続注入療法等が選択されるが、無効例の存在や、最終的な内科的治療法とされる PGI<sub>2</sub> 持続静注療法では投与方法による患者の負担は大きく、さらに医療費は年間 1 千万以上を要し医療経済的な問題も大きい。この為、肺血圧を選択的に低下させ、安全性が高くかつ経口投与可能な薬物による新しい治療法が待ち望まれている。

③本研究の背景：本研究に用いるクエン酸シルデナフィル (バイアグラ) は、ホスホジエステラーゼ 5 型を特異的に阻害し、cGMP を有効に蓄積する作用によりこれまで勃起不全の治療薬として世界的に使用されてきた。しかし、ホスホジエステラーゼ 5 型は陰茎海綿体とともに肺血管に選択的に分布することが知られており、クエン酸シルデナフィルが肺血管を拡張させ肺高血圧治療にも有効であることが予想される。

我々は、国内外においてはじめて原発性高血圧症と膠原病に合併した二次性肺高血圧症例にを用いてその有効性を確認した (Clin Pharmacol Ther, 71 : 398-402, 2002)。浜松医科大学医の倫理委員会の承認を得た後、患者の文書同意の下、原発性肺高血圧症および膠原病に合併した二次性肺高血圧症の症例に対してクエン酸シルデナフィルを投与し、自覚症状の劇的な改善とともに、体

血圧には変化を認めず、肺動脈圧および肺血管抵抗の著明な低下を得ている。本研究の特色・新規性は、クエン酸シルデナフィルの薬物作用に注目し、難治性疾患である肺高血圧症に対する新たな治療法を開発することにある。クエン酸シルデナフィルの肺高血圧症に対する有効性が実証された場合には、患者の QOL および生命予後を改善するのみならず、これまでの治療薬に比べ、経口薬である点から、負担も軽減され、さらに医療経済的にも貢献することが期待される。

(渡邊裕司, 大橋京一 (臨床薬理), 上原明彦, 加藤秀樹, 佐藤洋, 寺田肇, 林秀晴 (第三内科))

## 6. 新しい血管機能評価法の確立

血管内皮機能はこれまで主に、反応性充血時の前腕部周囲長の変化をプレチスモグラフィで測ってきた。我々もヒト手背静脈で LVDT (Linear Variable Differential Transformer) 法により、病態時の血管機能の変化を検討してきたが、これらの測定法は変動幅や検者間の差が大きく、微細な筋肉運動によっても測定値が変化するなどの問題点が指摘されている。本研究は全ヘモグロビン量が血液量に相関することを利用し血流評価を試みるものであり、測定プローブ (3 x 5 cm, 重さ 30g) を体表に装着するのみで前腕血流や脳血流の変化が、体動時にもリアルタイムで測定可能である。本法による血管内皮機能評価の試みは国内外でいまだなく、さらに、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、全ヘモグロビン量の絶対量変化が 1 秒毎に測定可能 (参考データ添付) である点は、優れた特徴と考えられる。検者間の測定誤差は発生せず、簡便で信頼性の高い血管機能評価法であり、現在その臨床応用に向けて、種々の血管拡張薬が内皮依存性血管拡張反応や、体動時の脳血流に及ぼす影響について検討中である。本法は、血管機能の客観的な検証を可能とし、臨床薬理試験における有用な評価法の一つとなることが示唆される。

(渡邊裕司, 西尾信一郎, 小菅和仁, 大橋京一 (臨床薬理) 山下豊, 大前悦子, 小田元樹, 鈴木俊彦 (浜松ホトニクス))

## 7. 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 - 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)

## 8. 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こり、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)

#### 9. 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)

#### 10. 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、健常成人健常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

#### 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

大橋京一（2001）生命科学の最先端－適切な薬物治療を目指して 静岡新聞 9月8日

大橋京一（2001）第8回浜名湖セミナー 医学界新聞 12月10日

渡辺裕司（2001）多彩な機能の血管内皮細胞 静岡新聞 12月23日

渡辺裕司（2002）日本独自の必須医薬品リストを 日刊薬業 1月29日

渡辺裕司（2002）肺高血圧症にシナデナフィルが有望 Medical Tribune 2月28日

大橋京一（2002）T型Caチャンネル研究の現状と展望 Medical Tribune 3月28日