

内科学第二

1 構成員

	平成15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）	6人（3人）
医員	9人
研修医	12人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	12人（0人）
研究生	5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）	8人
合 計	56人

2 教官の異動状況

中村 浩淑（教授）	（期間中現職）
千田 金吾（助教授）	（期間中現職）
沖 隆（講師）	（期間中現職）
佐々木茂和（講師）	（期間中現職）
小林 良正（助手）	（期間中現職）
早田 謙一（助手）	（期間中現職）
須田 隆文（助手）	（期間中現職）
森田 浩（助手）	（期間中現職）
西山 孝三（助手）	（期間中現職）
伊東 武志（助手）	（期間中現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成14年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	15編（3編）
そのインパクトファクターの合計	37.25
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	6編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	22編（22編）
そのインパクトファクターの合計	0.00

(4) 著書数 (うち邦文のもの)	16編 (15編)
(5) 症例報告数 (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	0.00

(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. Tsuchiya T, Chida K, Suda T, Schneeberger EE, Nakamura H: Dendritic cell involvement in pulmonary granuloma formation elicited by bacillus calmette-guerin in rats. Am J Respir Crit Care Med 165 (12): 1640-1646, 2002.
2. Suda T, Chida K, Todate A, Ide K, Asada K, Nakamura Y, Suzuki K, Kuwata H, Nakamura H: Oncostatin M production by human dendritic cells in response to bacterial products. Cytokine 17 (6): 335-340, 2002.
3. Uchiyama H, Nagata T, Yamada T, Uchijima M, Aoshi T, Suda T, Chida K, Nakamura H, Koide Y: Endosomal/lysosomal targeting of a single helper T-cell epitope of an intracellular bacterium by DNA immunisation induces a specific T-cell subset and partial protective immunity in vivo. FEMS Microbiol Lett 216 (1): 91-97, 2002.
4. Hayakawa H, Shirai M, Sato A, Yoshizawa Y, Todate A, Imokawa S, Suda T, Chida K, Tamura R, Ishihara K, Saiki S, Ando M: Clinicopathological features of chronic hypersensitivity pneumonitis. Respirology 7 (4): 359-364, 2002.
5. Matsuda H, Suda T, Hashizume H, Yokomura K, Asada K, Suzuki K, Chida K, Nakamura H: Alteration of Balance between Myeloid Dendritic Cells and Plasmacytoid Dendritic Cells in Peripheral Blood of Patients with Asthma. Am J Respir Crit Care Med 166 (8): 1050-1054, 2002.
6. Hayakawa H, Shirai M, Uchiyama H, Imokawa S, Suda T, Chida K, Muro H: Lack of evidence for a role of Epstein-Barr virus in the increase of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 97 (3): 281-284, 2003.
7. Shirai T, Suzuki K, Inui N, Suda T, Chida K, Nakamura H: Th1/Th2 profile in peripheral blood in atopic cough and atopic asthma. Clin Exp Allergy 33 (1): 84-89, 2003.
8. Murohisa G, Kobayashi Y, Kawasaki T, Nakamura H: Involvement of platelet-activating factor in hepatic apoptosis and necrosis in chronic ethanol-fed rats given endotoxin. Liver 22: 394-403, 2002.
9. Inui N, Kitagawa K, Miwa S, Hattori T, Chida K, Nakamura H, Kitagawa M: High expression of Cks1 in human non-small cell lung carcinoma. Biochem Biophys Res Comm 303: 978-984, 2003.
10. 三輪清一, 井手協太郎, 中野秀樹, 桑田博史, 鈴木研一郎, 松田宏幸, 横村光司, 朝田和博, 中村祐太郎, 乾直輝, 白井正浩, 須田隆文, 千田金吾, 中村浩淑: 慢性過敏性肺炎の臨床的検討. 日本呼吸器学会雑誌 40 (9): 732-737, 2002.
11. 菊山正隆, 北中秀法, 住吉信一, 影山富士人, 松林祐司, 西平友彦, 井上章, 熊岡浩子, 小林良正, 菅原隆久, 笹栗毅和, 井出良浩: 血管造影下CT像を用いた胆道癌の診断－病理組

織学的所見との対比. 胆と臍 23: 559-564, 2002.

12. 千田金吾, 早川啓史, 佐藤篤彦, 吉澤靖之, 安藤正幸: 慢性過敏性肺炎の臨床. 日本胸部臨床 62 (2): 107-114, 2003.

インパクトファクターの小計 [25.66]

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. Matsumoto K, Hayakawa H, Ide K, Suda T, Chida K, Hashimoto H, Sato A and Nakamura H: Effects of suplatast tosilate on cytokine profile of bronchoalveolar cells in allergic inflammation of the lung. *Respirology* 7 (3): 201-207, 2002.

インパクトファクターの小計 [0.00]

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. Ikeda K, Tojo K, Okii Y, Nakao K: Urocortin has cell-proliferative effects on cardiac non-mycytes. *Life Sciences* 71: 1929-1938, 2002.
2. Yamagoe S, Kanno T, Kanno Y, Sasaki S, Siegel RM, Lenardo MJ, Humphrey G, Wang Y, Nakatani Y, Howard BH and Ozato K: Interaction of histone acetylases and deacetylases in vivo. *Mol Cell Biol* 23: 1025-1033, 2003.

インパクトファクターの小計 [11.59]

(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. 中村浩淑: 甲状腺ホルモン不応症の成立機序に関する研究 (3) 不適切TSH分泌状態の発症機序 厚生科学研究特定疾患対策研究事業 ホルモン受容機構異常に関する研究班 平成13年度研究業績集 38-41, 2002.
2. 千田金吾, 須田隆文, 三宅吉博, 佐々木敏, 横山徹爾, 吾妻安良太, 工藤翔二, 阪本尚正, 岡本和士, 小橋元, 鷺尾昌一, 稲葉裕, 田中平三: 特発性肺線維症の症例対照研究結果. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班平成13年度研究業績集別冊, 2002.
3. 三輪清一, 千田金吾: 呼吸器内科患者の最近の実態~浜松医科大学第2内科の場合. 日本胸部臨床 61 (8): 714-722, 2002.
4. 千田金吾, 鈴木研一郎, 須田隆文, 中村祐太郎, 土屋智義: 本邦における特発性間質性肺炎 (IIPs) の実態. 厚生科学研究 特定疾患対策研究事業 びまん性肺疾患研究班報告書 106-108, 2002.

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. 三宅吉博, 佐々木敏, 横山徹爾, 千田金吾, 吾妻安良太, 須田隆文, 工藤翔二, 阪本尚正, 岡本和士, 小橋 元, 鷺尾昌一, 稲葉 裕, 田中平三: 特発性肺線維症の症例対照研究結果. 厚生科学研究 特定疾患対策研究事業 びまん性肺疾患研究班報告書115-120, 2002.
2. 渡辺邦友, 田中香お里, 石井芳樹, 井上義一, 海老名雅仁, 太田 健, 菅 守隆, 河野修興, 杉崎勝教, 千田金吾, 曾根三郎, 高橋卓夫, 西岡安彦, 中野純一, 林 清二, 檜山桂子, 吉澤靖之, 吾妻安良太, 江石義信: 消化管内におけるPropionibacteriumの生態に関する研究. 厚生科学研究 特定疾患対策研究事業 びまん性肺疾患研究班報告書60-64, 2002.

(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. 松下明生, 中村浩淑: TSH受容体不活性型変異による家族性甲状腺機能低下症 (TSH不応症). 日本臨床 60 (2): 284-290, 2002.
2. 西山孝三, 中村浩淑: 甲状腺ホルモン受容体異常による疾患. 日本臨床 60 (2): 379-384, 2002.
3. 中村浩淑, 沖 隆, 西山孝三, 松下明生: この1年の進歩-内分泌疾患. 内科 90 (6): 1062-1068, 2002.
4. 佐々木茂和, 鈴木究子, 森田 浩, 伊東武志, 中村浩淑: ステロイドホルモン研究の進歩 2002: PPAR γ 2のA/B領域によるコリプレッサー相互作用の制御. ホルモンと臨床 増刊号 51: 173-180, 2002.
5. 中村浩淑: 甲状腺ホルモン不応症の診断と治療. ホルモンと臨床 50 (7): 77-81, 2002.
6. 中村浩淑, 沖 隆, 西山孝三, 松下明生: 内科-この1年の進歩. 内分泌疾患, 内科_90 (6): 1062-1068, 2002.
7. 鈴木研一郎, 千田金吾: 特集 気管支炎への対応-多様な病態に挑む-eosinophilic bronchitis. 今月の治療 10 (6): 94-97, 2002.
8. 中野秀樹, 千田金吾: 特発性間質性肺炎の治療. 呼吸器科 1 (6): 470-476, 2002.
9. 千田金吾: 過敏性肺炎. 臨床医 28 (増刊号): 1460-1462, 2002.
10. 佐藤篤彦, 松田宏幸, 須田隆文: 主なびまん性肺疾患の疫学. 治療学 36 (6): 557-560, 2002.
11. 千田金吾: 特発性肺線維症-ステロイド, 免疫抑制薬による治療と限界-. 日本医師会雑誌 128 (2): 227-232, 2002.
12. 佐藤篤彦, 須田隆文: EBMのための内科疾患データファイルBOOPと慢性好酸球性肺炎. 内科 89 (6): 1051-1055, 2002.
13. 千田金吾: 特発性間質性肺炎の薬物治療. 呼吸と循環 50 (9): 887-893, 2002.
14. 千田金吾: 間質性肺炎のアップデート. 呼吸 21 (8): 748-755, 2002.
15. 八木 健, 千田金吾: TBLBとTBABのこつ. 呼吸と循環 50 (11): 1133-1137, 2002.
16. 佐藤篤彦, 須田隆文: 気道の粘液免疫. Molecular Medicine 39 (12): 1358-1367, 2002.
17. 朝田和博, 千田金吾: Prognosis and prognostic factors of sarcoidosis in Japan. 日本臨床 60 (9): 1839-1844, 2002.
18. 千田金吾: 胸部X線像の理解~重要なサイン~. Medicina 39 (12): 1839-1843, 2002.

19. 千田金吾：肺炎と間質性肺炎を鑑別するコツ．診断と治療 90 (12): 2193-2196, 2002
20. 千田金吾, 松本慶蔵, 石田 直, 三笠桂一：呼吸器感染症とマクロライド．Medical Tribune 36 (14): 26-27, 2003.

インパクトファクターの小計 [0.00]

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. 鈴木健司, 白井滋子, 伊東武志, 森田 浩, 中村浩淑, 滝川雅浩：糖尿病患者における足白癬の罹患率．臨床皮膚科 56 (11): 989-992, 2002.

インパクトファクターの小計 [0.00]

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. 中山貴美子, 源馬 均, 上村桂一：高齢者のMRSA下気道感染症におけるテイコプラニンTDMの検討．環境感染 17 (2): 195-200, 2002.

インパクトファクターの小計 [0.00]

(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. Okii Y: Physiology of the HPA axis. Cushing's syndrome. 1 - 28, Blevins LS (編) . Kluwer Academic Publishers, 2002.
2. 中村浩淑：粘液水腫昏睡の治療．甲状腺疾患-治療マニュアル．高見 博, 森 昌朋 (編) . 南江堂, 64-67, 2002.
3. 中村浩淑：低カルシウム血症．今日の治療指針．亀山正邦, 高久史磨 (編) . 医学書院, 107-108, 2002.
4. 沖 隆：クッシング症候群．今日の治療指針2002．医学書院, 489-490, 2002.
5. 中村浩淑, 西山孝三：内科学レビュー2002．最新主要文献と解説, 甲状腺, 165-170, 総合医薬社, 2002.
6. 山田ともこ, 中村浩淑：カルシウムの正常と異常「臨床に生かす体液管理・輸液マニュアル」(相川直樹監修) 照林社, 52-55, 2002.
7. 中村浩淑：甲状腺疾患「内科学 第8版」(杉本, 小俣, 木原 総編集) 朝倉書店 1551-1560, 2002.
8. 千田金吾, 佐藤篤彦：特発性間質性肺炎．今日の診療のために ガイドライン 外来診療 2002．日経メディカル開発, 353, 2002.
9. 千田金吾：間質性陰影．明解画像診断の手引き 呼吸器領域編．松島敏春 (編) . 国際医学出版, 58-68, 2002.
10. 須田隆文, 千田金吾：Case Method Approach-17 乾性咳嗽, 労作時呼吸困難を訴えて来院した48歳女性．専門医を目指すケースメソッドアプローチ 呼吸器疾患-第2版, 170-179, 2002.
11. 千田金吾, 工藤翔二：診断・治療のための必須知識～わが国における特発性間質性肺炎の疫

学的解析. 間質性肺炎-びまん性肺疾患. メジカルビュー社, 30-34, 2002.

12. 須田隆文, 千田金吾: 診断へのアプローチ 症状・症候から. 間質性肺炎-びまん性肺疾患. メジカルビュー社, 50-54, 2002.
13. 内山 啓, 千田金吾: 急性好酸球性肺炎. 間質性肺炎-びまん性肺疾患. メジカルビュー社, 209-214, 2002.
14. 千田金吾: 気管支拡張症. 今日の診断指針. 医学書院, 919-921, 2002.
15. 桑田博史, 千田金吾: 珪肺症. 外来診療のすべて. メジカルビュー社, 512-513, 2003.
16. 千田金吾: 肺胞蛋白症. 今日の治療. 医学書院, 219-220, 2003.

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

1. 中村剛史, 豊嶋幹生, 千田金吾, 須田隆文, 中村浩淑: トシル酸スプラタストによるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の管理. アレルギーの臨床 22 (7): 55-58, 2002.
2. 横村光司, 千田金吾, 須田隆文, 三輪清一, 中野秀樹, 桑田博史, 鈴木研一郎, 松田宏幸, 朝田和博, 中村祐太郎, 乾 直輝, 白井正浩, 鈴木一也, 中村浩淑: ダントロレンナトリウムによる好酸球性胸水の1例. 日本呼吸器学会雑誌 40 (6): 503-507, 2002.
3. 横村光司, 千田金吾, 須田隆文, 三輪清一, 中野秀樹, 桑田博史, 鈴木研一郎, 松田宏幸, 朝田和博, 中村祐太郎, 乾 直輝, 白井正浩, 鈴木一也, 中村浩淑: 全肺胞洗浄が有効であった骨髄異型性症候群に伴う二次性肺胞蛋白症の1例. 日本呼吸器学会雑誌 40 (7): 599-604, 2002.
4. 藤澤朋幸, 畠山 忍, 立花昭生, 鈴木和恵, 岡 輝明, 須田隆文, 千田金吾, 中村浩淑: 乳癌術後放射線治療後に移動する浸潤影を呈した1例. 日本呼吸器学会雑誌 40 (8): 660-665, 2002.
5. 藤井雅人, 井田雅章, 榎本紀之, 野木村宏, 中村祐太郎, 千田金吾, 中村浩淑: 多発結節影が亜急性に進行しリング状陰影に変化したサルコイドーシスの1例. 日本呼吸器学会雑誌 40 (12): 970-974, 2002.
6. 松田宏幸, 千田金吾, 三輪清一, 中野秀樹, 桑田博史, 鈴木研一郎, 横村光司, 朝田和博, 中村祐太郎, 乾 直輝, 須田隆文, 中村浩淑, 内藤恭久, 相村春彦: 肺腫瘍塞栓症による肺性心が初発徴候であった胃癌の1例. 日本呼吸器学会雑誌 40 (11): 910-914, 2002.
7. 榎本紀之, 井田雅章, 藤井雅人, 野木村宏, 須田隆文, 千田金吾, 中村浩淑: 対側肺にBronchiolitis Obliterance Organizing Pneumoniaの合併が疑われた細気管支肺胞上皮癌の1例. 日本呼吸器学会雑誌 40 (10): 827-831, 2002.
8. 菊山正隆, 北中秀法, 松林祐司, 住吉信一, 森田 悟, 小平知世, 山田貴教, 小林良正: 固有肝動脈造影下CTが診断に有用であった原発性硬化性胆管炎の1例. 胆道 15 (4): 315-321, 2002.
9. 笹田雄三, 室久 剛, 小出茂樹, 大竹真美子, 清水恵理奈, 影山富士人, 鈴木文孝, 小林良

正, 河崎恒久, 中村浩淑, 梶村春彦, 西村哲夫: 経皮的腫瘍生検による肝細胞癌の胸壁転移に放射線療法が奏効した1例. 診断と治療 90 (4): 654-657, 2002.

10. 住吉信一, 菊山正隆, 松林祐司, 影山富士人, 小平知世, 山田貴教, 笹栗毅和, 北中秀法, 小林良正, 室久敏三郎: びまん性膵管狭細化像を呈さず, 軽快と増悪を繰り返した自己免疫性膵炎の1例. 日本消化器病学会雑誌 99 (6): 635-641, 2002.
11. 影山富士人, 松林祐司, 菊山正隆, 住吉信一, 芳澤社, 井出良浩: ラミブジン治療が奏効したB型急性肝炎の2症例. 肝臓 43 (8): 352-357, 2002.

インパクトファクターの小計 [0.00]

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 特許等の出願状況

	平成14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14年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 (280万円)
(2) 厚生科学研究費	2件 (270万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (万円)
(4) 財団助成金	0件 (万円)
(5) 受託研究または共同研究	11件 (1,361万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	73件 (3,860万円)

(1) 文部科学省科学研究費

須田隆文 (代表者) 基盤研究 (C) 「結核感染症に対する樹状細胞を用いた次世代ワクチンの開発に関する研究」150万円

千田金吾 (代表者) 基盤研究 (C) 「サルコイドーシス病変部における樹状細胞のCD1分子発現の意義」60万円

森田 浩 (代表者) 基盤研究 (C) 「脂肪細胞分化およびインスリン抵抗性の発現におけるPPAR γ の役割」70万円

(2) 厚生科学研究費

中村浩淑: 特定疾患対策研究事業「ホルモン受容体機構異常に関する研究班」190万円

千田金吾: 特定疾患対策研究事業「びまん性肺疾患研究班」80万円

(5) 受託研究または共同研究

責任医師	受託者	治験薬	
千田金吾	グラクソ・スミスクライン(株)	GW815SF	
〃	塩野義製薬(株)	S-7701	継続投与試験
〃	帝人(株)	BTR-15	
〃	富山化学工業(株)	ダゾシン静注用	
沖 隆	日本イーライリリー(株)	LY137998	(ソマトロピン遺伝子組換)
小林良正	三菱ウェルファーマ(株)	ウルソ100	
森田 浩	三共(株)	ブラバスタチンナトリウム	
〃	ノボノルディスクファーマ(株)	ANA1472	
〃	田辺製薬(株)	タナトリル錠	(長期使用)
〃	日本イーライリリー(株)	ヒューマログ	

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

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	0件
(2) シンポジウム発表数	1件	4件
(3) 学会座長回数	0件	12件
(4) 学会開催回数	0件	2件
(5) 学会役員等回数	0件	15件
(6) 一般演題発表数	4件	

(1) 国際会議等開催・参加：

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

Sasaki S, Matsushita A, Nakano K, Natsume H, Kashiwabara Y, Nishiyama K, Misawa H, Nakamura H. The negative regulation of the thyrotropin promoters by thyroid hormone and its receptors. 2002 Keystone Symposia D4 (Nuclear Receptor Superfamily) meeting in Snowbird Resort, Snowbird, Utha (USA), 2002. 04.

4) 一般発表

口頭発表

Nakamura H., Sasaki S., Matsushita A., Nakano K., Kashiwabara Y., Nishiyama K: Thyroid hormone-dependent negative regulation of thyrotropin gene promoters by thyroid hormone receptor in CV1 cells. Annual Meeting of European Thyroid Association. 2002. 09. Goteborg (Sweden)

ポスター発表

1. Oki Y., Ozawa M., Nakamura H.: Usefulness of dexamethasone-ACTH test in primary aldosteronism., The endocrine society's 84th annual meeting, 2002. 06. San Francisco (USA)
2. Morita S., Hashimoto D., Tsukamoto K., Tamura R., Suda T., Chida K., Nakamura H.: comparative evaluation of commercially available nucleic acid amplification tests in the diagnosis of smear-negative tuberculosis. European Respiratory Society. 2002. 09. Stockholm (Sweden)
3. Nakamura Y., Suda T., Chida K., Nagata T., Koide Y., Uchiyama M., Aoshi T., Nakamura H.: Induction of protective immunity against an intracellular bacterium using dendritic cells retrovirally transduced with a CTL epitope minigene. International Symposium on Dendritic Cells. 2002. 09. Hamburg (Germany)

(2) 国内学会の開催・参加

2) シンポジウム発表

- 沖 隆：第75回日本内分泌学会学術総会（平成14年6月，大阪）
- 沖 隆：第29回日本神経内分泌学会（平成14年10月，高知）
- 沖 隆：第13回日本間脳下垂体腫瘍学会（平成15年2月，松江）
- 沖 隆：第13回臨床内分泌代謝Update（平成15年3月，東京）

3) 座長をした学会名

- 中村浩淑：第75回日本内分泌学会総会
- 中村浩淑：第45回日本甲状腺学会
- 千田金吾：第52回日本アレルギー学会総会
- 千田金吾：第41回日本呼吸器学会総会
- 千田金吾：第22回日本サルコイドーシス学会総会
- 沖 隆：第187回日本内科学会東海地方会
- 沖 隆：第189回日本内科学会東海地方会
- 沖 隆：第13回日本間脳下垂体腫瘍学会
- 沖 隆：第13回臨床内分泌代謝Update
- 小林良正：第187回日本内科学会東海地方会
- 森田 浩：第66回日本糖尿病学会中部地方会
- 森田 浩：第67回日本糖尿病学会中部地方会

4) 主催する学会名

- 中村浩淑：第45回日本甲状腺学会総会
- 中村浩淑：第187回日本内科学会東海地方会

5) 役職についている学会名とその役割

- 中村浩淑：日本内科学会 理事，評議員，東海支部幹事

中村浩淑：日本内分泌学会 評議員
 中村浩淑：日本甲状腺学会 会長，理事
 中村浩淑：日本臨牀代謝学会 評議員
 中村浩淑：日本ステロイド学会 評議員
 千田金吾：日本呼吸器学会 評議員
 千田金吾：日本肺癌学会 評議員
 千田金吾：日本サルコイドーシス学会 理事
 千田金吾：日本アレルギー学会 評議員
 千田金吾：日本気管支学会 評議員
 沖 隆：日本内分泌学会 評議員
 沖 隆：日本神経内分泌学会 評議員
 沖 隆：日本ステロイド学会 評議員
 小林良正：日本肝臓学会東部会評議員
 須田隆文：日本気管支学会 評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	1件	0件

(1) 国内の英文雑誌の編集

中村浩淑：Endocrine Journal（日本内分泌学会英文誌），Editor, PubMed/Medline登録有
 インパクトファクター有

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

中村浩淑：Endocrine Journal（日本）2回

沖 隆：Endocrine Journal（日本）3回

Internal Medicine（日本）1回

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism（米国）1回

小林良正：American Journal of Gastroenterology（米国）2回

9 共同研究の実施状況

	平成14年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	1件
(3) 学内共同研究	3件

(2) 国内共同研究

C型慢性肝炎に対する瀉血療法の生化学的効果：多施設無作為化割付対照試験（名古屋大学大学院医学研究科分子総合医学専攻病態内科学講座免疫応答内科学）

(3) 学内共同研究

樹状細胞を用いた細胞内寄生菌に対するワクチンの開発 (微生物学)

肺癌におけるchromosomal instabilityの検討 (第一病理)

癌遺伝子産物Mdm2による癌抑制遺伝子産物RBタンパク質の分解亢進と癌化との関連 (第一生化学)

10 産学共同研究

	平成14年度
産学共同研究	0件

11 受賞

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

甲状腺ホルモン受容体によるTSH遺伝子の転写抑制機構の解明：

甲状腺ホルモンによるTSHの負調節は下垂体-甲状腺系の要であるが、甲状腺ホルモン受容体(TR)がT3依存性にTSH遺伝子の転写を抑制する分子生物学的機序は、いまだまったく不明と言わざるを得ない状況である。この一因に、TSH遺伝子活性を調べる良い培養細胞系がないことが挙げられる。我々は腎細胞由来のCV1細胞に転写因子Pit1, GATA2を導入発現することで、T3/TRによるTSH β 遺伝子活性のnegative regulationを高感度で測定出来る系を確立した。この系を用いてこれまでに、TRそのものはTSH β 遺伝子プロモーターの転写活性化因子ではなく、活性化にはGATA2, pit 1が働くこと、TRはT3が結合すると何らかのメカニズムでGATA2に干渉しその働きを阻害すると考えられること、Pit1はGATA2と連関しGATA2の作用を強めること、等の成績を得た。また、CV1細胞にPtx1, Lhx3a, GATA2あるいはCREBを発現することでTSH α プロモーター活性を高めることが出来たが、GATA2で活性化された場合のみTRはT3依存性に活性を抑制した。これまで、TRが負調節を行う上で重要なDNA配列としてnegative T3 responsive element (nTRE)がTSH β および α 遺伝子プロモーター上で報告されている。しかし、これら既報のnTREを欠損したTSH α , β プロモーターでも負調節は観察され、関与は否定的と考えられた。T3/TRによるTSH遺伝子の転写抑制にはGATA2が重要なことが分かってきたことから、その機序を追求している。

(研究担当者：佐々木茂和, 松下明生, 中野桂子, 柏原裕美子, 長山浩士, 三澤啓子, 中村浩淑)

甲状腺ホルモン不応症に関する研究：

1. 異常甲状腺ホルモン受容体の甲状腺特異的発現による病態の解析

甲状腺には甲状腺ホルモン受容体が発現しているが、その機能的意義は不明である。TR α ノックアウトマウス所見から、野生型TRに対し阻害作用をもつヴァリエントTR α が強い甲状腺機能低下症を引き起こすことが報告された。甲状腺ホルモン不応症には異常TR β が甲状腺にも発現していると想定されることから、ドミナントネガティブ作用を持つ異常TR α 1, α F397Xをサイログロブリンプロモーター下で甲状腺組織に発現させたトランスジェニックマウスを作出した。甲状腺発

育が障害され、マウスは甲状腺機能低下症となった。 α F397Xとまったく同一異常をもつ異常TR β -トランスジェニックマウスも同じ所見を呈した。このことから異常TRが正常TR機能を阻害すると甲状腺発育に障害がもたらされること、いいかえれば甲状腺の発育にTRが関与していることが示唆された。

2. 甲状腺ホルモン不応症患者の甲状腺ホルモン受容体遺伝子異常の同定とその解析

全国の諸施設から依頼のあった甲状腺ホルモン不応症患者のTR β 遺伝子解析を、継続して行っている。刈谷総合病院症例からD265G、島根県立中央病院症例からR320C、隈病院症例からK432Iの異常TR β を同定し、機能解析を進めている。

(研究担当者：西山孝三，三澤啓子，中村浩淑)

LADINの細胞内情報伝達における役割：

生体にとって最も重要なストレス対応ホルモンであるグルココルチコイド産生系は、まずACTHが副腎皮質のACTH受容体に結合し、G蛋白を介してアデニルシクラーゼを活性化すると考えられている。この反応系においてALADIN蛋白はACTH受容体からアデニルシクラーゼ活性系においてその機能維持に重要な役割を有していると考えられる。また、下垂体、膵臓、中枢神経、消化管においても、膜受容体から細胞内情報伝達系までの構築に重要な役割を担っている可能性が高い。しかしALADINの蛋白としての局在とその機能解析はなされていない。よって免疫組織学的、分子生物学的、細胞生物学的手法を用いて解析する。

(研究担当：沖 隆)

脂質代謝と核内受容体転写因子SREBPに対する甲状腺ホルモンの影響：

甲状腺ホルモンは脂質代謝、特に脂肪酸合成を活性化し、acetyl-CoA carboxylase (ACC), fatty acidsynthase (FAS) などの酵素活性を上昇させるが、その分子的機構は未解決である。近年、転写因子型核受容体であるliver X 受容体 (LXR) が脂質代謝に重要な働きをしていることが明らかとなり、またsterol regulatory element binding protein 1c (SREBP-1c) がACCやFASの遺伝子発現を調節する転写因子で、LXRの調節を受けることが示された。私たちは、SREBP-1c遺伝子プロモーターに存在するLXRの結合塩基配列 (LXRE) がTRの結合するT3応答配列 (TRE) に類似することに着目し、検討をおこなった。その結果、SREBP-1cのLXREにTRは直接結合し、T3存在下ではSREBP-1c遺伝子の転写を刺激すること、またT3非存在下ではLXRとそのリガンドによる転写活性化を完全に抑制してしまうことを発見した。同様の現象は人工的なLXREでも観察された。現在、LXR作用に対するTRの強い抑制の機序の解明と、in vivoにおける意義を検討している。

(研究担当者：川合弘太郎，森田 浩，佐々木茂和，伊東武志，中村浩淑)

糖尿病と動脈硬化：

糖尿病患者における主要な死因として、心血管疾患と脳血管疾患などの動脈硬化性の疾患があげられる。動脈硬化に関して検査法や診断法、初期の治療法は確立されていないが、近年、その検査法として頸動脈エコー (内膜中膜複合体；IMTの測定)、脈波伝播速度 (PWV) が用いられるようになってきた。現在、われわれはこれらの指標をもとにして、糖尿病患者において動脈硬化の進

展予防のために、より有効な糖尿病薬、降圧薬、抗高脂血症薬について検討している。

(研究担当者：伊東武志，川合弘太郎，森田 浩，中村浩淑)

呼吸器疾患と核内受容体：

近年、肺癌とくに非小細胞癌において、レチノイン酸受容体 (RAR) β の発現が低下し、これが癌化に密接に関連している可能性が報告されており、肺におけるレチノイン酸 (RA) とその受容体の意義を明らかにすることは、肺癌発生機序の観点から非常に重要である。しかしRA/RARは種々の臓器の発生に必須の因子であり、肺においてもサーファクタント蛋白の産生に関与するため、RAR機能を破壊する単純なノックアウトマウスは致命的となる。そこで、正常RARに対し強力な阻害作用をもつ異常RARを肺特異的かつ時相特異的にマウスに発現させ、肺におけるRA/RAR機能を検討することを試みている。C端の転写活性化領域を欠失し強力なドミナントネガティブ作用を発揮する異常RAR (RAR404) を発現ベクターpCALNL5に組み入れた (pCALNL5-RAR404)。RAR404の上流には2つのLoxP配列に挟まれたNeo発現ユニットがあり、Cre recombinase活性によってNeo発現ユニットが切断されると、異常RARが発現するようにしてある。一方、Cre recombinase活性を肺特異的に発現させるために、発現ベクターCre-ERT (Cre recombinaseとエストロゲン受容体の融合遺伝子で、tamoxifenによりCre recombinase活性がONとなる) を、サーファクタントC遺伝子プロモーター (SPC) の下流に組み込んだ (SPC/Cre-ERT)。現在SPC/Cre-ERTとpCALNL5-RAR404導入遺伝子をそれぞれ発現させたトランスジェニックマウスを作成している。両マウスのかげ合わせにより、tamoxifen依存性に異常RARを肺のみに発現させることを考えている。

(研究担当者：横村光司，佐々木茂和，須田隆文，西山孝三，中村浩淑)

レトロウイルスベクターにより遺伝子導入した樹状細胞を用いた結核菌感染症に対するワクチンの開発：

結核やリステリア菌などの細胞内寄生菌感染症に対しては、BCGなどの生菌免疫でしか有効な感染防御能力が獲得できないことが知られており、生菌を用いない安全かつ有効なワクチンの開発が切望されている。そこで、昨年度は、リステリア菌感染症に対して細胞障害性T細胞を誘導するepitopeをレトロウイルスを用いて遺伝子導入した樹状細胞のワクチンとしての有用性を検討し、リステリア菌のlysteriolysin O由来のLLO91-99を遺伝子導入した樹状細胞を用いてDNAワクチンよりもはるかに強いprotective immunityを誘導することに成功した。今年度は、同じ細胞内寄生菌である結核菌に対する樹状細胞ワクチンを開発中である。結核菌由来の抗原タンパクAg85A、Ag85Bなどを遺伝子導入した樹状細胞を接種することによって、抗原特異的なIFN-gammaの産生とT cellの増殖が誘導されることを明らかにした。

(研究担当者：中野秀樹¹，須田隆文¹，千田金吾¹，永田 年²，小出幸夫² ¹第二内科，²微生物)

マウス気管支喘息モデルにおけるV α 14 NKT細胞の役割の検討－V α 14 NKT細胞のligandである α -GalCerのアレルギー性気道炎症の抑制効果：

NKT細胞は、T細胞、B細胞、NK細胞のいずれにも属さない第4のリンパ球として最近発見され

た細胞であり、免疫の初期応答におけるTh1あるいはTh2のpolarizationを決定するIL-4やIFN- α のsourceとしてその重要性が注目されている。しかし、現在のところ、NKT細胞がアレルギー性炎症のsensitizationやchallengeの過程でどのような役割を果たすかについては未だ明らかになっていない。NKT細胞は、当初、そのIL-4産生能から、免疫応答のinitial phaseにおいてprimary IL-4産生細胞としてTh2細胞の誘導とIgE抗体産生に重要な役割を果たすと考えられていた。しかし、NKT細胞はIL-4に加え、大量のIFN- γ を産生することから、Th1系の免疫応答を促進する可能性も推定されている。そこで昨年に引き続き、アレルギー性炎症の成立過程におけるNKT細胞の意義を解明するために、卵白アルブミン（OVA）を用いたマウス気管支喘息モデルを用いて、その特異的なligandである α -GalCerで活性化したNKT細胞が本モデルにおける気管支喘息の成立、発症にどのように関与するかを検討した。OVA感作後、challenge直前に少量の α -GalCerを1回投与するだけで、気道の好酸球を主体としたアレルギー性炎症は完全に抑制された。この抑制効果は、肺局所でのIL-4、IL-5産生の低下と、IFN- γ 、IL-12産生の増加と関連していた。さらに、IFN- γ ノックアウト・マウスでは α -GalCerの抑制効果を認めなかったことから、 α -GalCerによるアレルギー性炎症の抑制は主としてIFN- γ の産生を介したものと考えられた。以上より、本モデルにおいてはNKT細胞はTh2系の免疫応答の抑制することが明らかとなった。さらに、NKT細胞のligandである α -GalCerは気管支喘息の治療薬として有用である可能性が示唆された。

（研究担当者：鈴木研一郎，須田隆文，千田金吾）

肺内樹状細胞におけるTLR (toll-like receptor) 9の発現とCpG motifに対する応答性：

細菌由来のunmethylated CpG motifはTLR9を介して各種の免疫担当細胞を活性化し、innate immunityとadaptive immunityを橋渡しする重要な役割を担っている。しかし、大量の外來性微生物を吸入する肺においてどのような細胞がTLR9を発現し、細菌由来のCpGを認識しているかはまったく判っていない。そこで、肺内に存在する種々の抗原提示細胞に着目し、各細胞のTLR9の発現とCpGに対する応答性を検討した。Real-time PCRで検討すると、肺胞マクロファージはTLR9を発現しておらず、樹状細胞が強発現していることが明らかとなった。また、CpG刺激によって樹状細胞が大量のIL-12やIL-10を産生することが見出された。以上より、肺において細菌由来のCpGを認識し、応答する主たる免疫担当細胞は樹状細胞であることが明らかとなった。

（研究担当者：松田宏幸，須田隆文，千田金吾）

気道上皮細胞のmucus metaplasiaにおけるIL-13の役割：

気管支喘息の病態に主要な役割をもつTh2サイトカインのIL-13を、air-liquid Interfaceで培養したマウスの気道上皮の初代培養細胞に添加したところ、通常の線毛上皮ではなく粘液細胞への分化(mucus metaplasia)を促進した。これは、気管支喘息の重要な病態の一つである気道粘液の過分泌やremodelingにIL-13が直接的に関与する可能性を示した新しい知見と考えられた。

（研究担当者：藤澤朋幸，井手協太郎，千田金吾）

慢性肝疾患における酸化ストレスの意義について：

肝臓は薬物のみならず体内で生成される物質を代謝する中心的臓器であるため、マイクロゾームの

チトクロームP-450をはじめとする代謝酵素が発達している。またミトコンドリアも豊富に存在する。このため活性酸素種を発生しやすい環境にある。肝臓に酸化ストレスを生じさせる原因として、薬物、アルコール、鉄や銅などの遷移金属、虚血再灌流などがよく知られているが、最近、私たちは、C型慢性肝炎において肝組織の鉄過剰と酸化ストレスの亢進を証明し、瀉血療法により鉄過剰の消失と酸化ストレスの軽減が認められることを示してきた。そこで、今回、C型慢性肝炎に対する瀉血療法の臨床的有用性を検討するため多施設無作為化割付対照試験（全国12施設）を行った。その結果、瀉血療法は明らかに肝炎の活動性を低下させることが明らかとなった。

（研究担当者：川村欣也，小林良正）

伊東細胞を標的とした肝線維化治療を確立するための基礎的検討

肝線維化は、アルコール性肝障害、ウイルス性肝炎、鉄過剰症などにより引き起こされ、コラーゲンをはじめとする細胞外マトリックスの沈着する病態である。この細胞外マトリックスを産生している細胞が伊東細胞である。線維肝においては伊東細胞の増加が認められていることから、伊東細胞の増殖を制御することにより肝線維化を抑制できるものと考えられる。今回、私たちは、核内受容体転写因子による伊東細胞の増殖への影響を検討した。その結果、伊東細胞にはレチノイン酸レセプター、甲状腺ホルモンレセプター、ビタミンDレセプター、PPAR γ が表出していることが確認され、各受容体に対する特異的リガンドを投与したところ、伊東細胞の増殖はPPAR γ に対する選択的リガンド（プロスタグランジンJ2，ピオグリタゾン）により最も強く抑制された。さらに、その抑制機序は、細胞周期の制御に関わるp27蛋白の増加による可能性が示唆された。

（研究担当者：高木正博，小林良正）

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

1. 甲状腺ホルモン作用の恒常性にとって最も重要な、T3/TRによるTSH遺伝子の転写抑制機序の解明に精力的に取り組み、GATA2が重要な働きをしていることを明らかにした。また、強いドミナントネガティブ作用をもつ異常TRを甲状腺に特異的に発現させたトランスジェニックマウスを作成して解析した結果、TRが甲状腺の発育に非常に重要であることを見出した。さらに脂質代謝に重要な核受容体LXRがTRによって強く抑制されるという興味深い知見を得た。
2. 細胞内寄生菌感染症において、病原体由来のepitopeをレトロウイルスベクターで組み込んだ樹状細胞が細胞ワクチンとして極めて有用であることを証明した。NKT細胞のligandである α -GalCerが気管支喘息のアレルギー性気道炎症を完全に抑制することを明らかにし、NKT細胞のTh2系の免疫応答における役割の一部を解明するとともに、そのligandの治療薬としての有用性を示した。肺内で細菌由来のCpGを認識し、応答する細胞が樹状細胞であることを証明した。
3. C型慢性肝炎の瀉血療法の有用性を多施設無作為化割付対照試験にて証明し、C型慢性肝炎に対する瀉血療法の保険適応申請資料としたことは特筆すべき業績と言える。また、肝線維化に対する薬物療法として臨床応用可能な薬剤により伊東細胞の増殖が抑制できたことも注目すべき点である。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. 甲状腺ホルモンの作用機構の解明は長年一貫して行っている研究課題である。T3/TRによるTSH遺伝子の転写抑制機構の研究はアプローチが大変難しくこれまでほとんど解明されてこなかったテーマであるが、私たちは高感度で検討できるCV1細胞系を開発し、研究を進展させている。2002年の欧州甲状腺学会ではTopic Highlightsに選ばれた。またTRが甲状腺の発達に重要な働きをしているらしいことを示すトランスジェニックマウスの成績も、国際分子甲状腺学シンポジウムで発表し注目された。甲状腺ホルモン不応症のTR遺伝子検索は、国内で私どもの研究室がほとんど唯一の窓口になって機能している。
2. 気道の粘膜免疫の研究を積極的に行っており、特に、生体において最も強力な抗原提示細胞である樹状細胞に着目し、肺の免疫応答における肺内樹状細胞の役割を解明するための研究を積極的に行っている。また、遺伝子導入した樹状細胞を用いて結核などの肺感染症に対する次世代ワクチンとしての有用性も検討している。肺におけるこの分野の研究は国際的にも限られた施設でしか行われていないが、将来的に各種感染症やアレルギー性肺疾患の治療としての応用が期待でき、意義のある研究テーマと考えられる。
3. 肝障害、肝線維化、肝発癌に関わる酸化ストレスについて研究を続けて来ている。特に、C型慢性肝炎における酸化ストレスの亢進に基づく肝細胞障害については国際的にも注目されている。今後は、C型慢性肝炎における肝線維化や肝発癌に対して酸化ストレスがどのように関与しているのか明らかにする予定である。また、C型慢性肝炎における酸化ストレスの発生機序を解明することにより、抗酸化剤をはじめとする有効な新薬の開発につながる可能性が期待でき、肝疾患の病態に関与する酸化ストレスの研究は意義ある研究テーマと考えられる。

15 新聞、雑誌等による報道

中日新聞	2002年11月17日	「20日から甲状腺学会」
静岡新聞	2002年11月19日	「浜松ですすから甲状腺学会」
中日新聞	2002年11月21日	「内・外科両面から甲状腺腫瘍討論」
静岡新聞	2002年11月22日	「甲状腺学会が開幕」
読売新聞	2002年1月17日	「医療：C型肝炎に瀉血」
日経ヘルス	2002年5月号特別付録	「この病気に、この病院：C型肝炎」