

臨床検査医学

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）	0人（0人）
助手（うち病院籍）	1人（0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（0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）	2人
合 計	9人

2 教官の異動状況

- 前川 真人（教授）（H13. 1. 1～現職）
 竹下 明裕（助教授）（H13. 8. 1～現職）
 白井 直人（助手）（H15. 2. 1～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）	24編（3編）
そのインパクトファクターの合計	60.96
(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）	11編（10編）
そのインパクトファクターの合計	0.64
(4) 著書数（うち邦文のもの）	1編（1編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	1編（0編）
そのインパクトファクターの合計	1.34

(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. Kondo A, Manabe M, Saito K, Maekawa M, Kanno T: Insulin treatment prevents LDL from accelerated oxidation in patients with diabetes. J Atherosclerosis Thromb 9: 280-287, 2002.

2. Kondo A, Li J, Manabe M, Saito K, Kanno T, Maekawa M: Relationship between High-density Lipoprotein-cholesterol and Malondialdehyde-modified Low-density Lipoprotein Concentrations. *J Atherosclerosis Thromb* 10: 72-78, 2002.
3. Maekawa M, Inomata M, Sasaki MS, Kaneko A, Ushiyama M, Sugano K, Takayama J, Kanno T: Electrophoretic variant of a lactate dehydrogenase isoenzyme and selective promoter methylation of the LDHA gene in a human retinoblastoma cell line. *Clin Chem* 48: 1938-1945, 2002
4. Maekawa M, Abe H, Hara K: A novel explanation for low alanine aminotransferase activity in human serum by IgG inhibitor. *Clin Chem Lab Med* 40: 848-849, 2002
5. Shirai N, Furuta T, Xiao F, Kajimura M, Hanai H, Ohashi K, Ishizaki T: 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, 2002.
6. 白井直人, 杉本光繁, 古田隆久, 梶村昌良 : CYP2C19遺伝的多型性がプロトンポンプ阻害剤の胃酸分泌抑制効果に与える影響. *胃分泌研究会雑誌*34: 113-116, 2002.
7. Takeshita A, Shinjo K, Naito K, Ohnishi K, Higuchi M, Ohno R: Erythropoietin receptor (EPO-R) in myelodysplastic syndrome and leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 43: 261-4, 2002.
8. 竹下明裕, 大野竜三 : 造血器悪性腫瘍の免疫療法 急性白血病に対するモノクローナル抗体療法 *臨床血液*43: 353-356, 2002.

インパクトファクターの小計 [11.123]

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. Yokota N, Nishizawa S, Ohta S, Date H, Sugimura H, Namba H, Maekawa M: Role of Wnt pathway in medulloblastoma oncogenesis. *Int J Cancer* 101: 198-201, 2002.
2. Matsui H, Takeshita A, Naito K, Shinjo K, Shigeno K, Maekawa M, Yamakawa Y, Tanimoto M, Kobayashi M, Ohnishi K, Ohno R: Reduced effect of gemtuzumab ozogamicin (CMA-676) on P-glycoprotein and/or CD34-positive leukemia cells and its restoration by multidrug-resistance modifiers. *Leukemia* 16: 813-819, 2002.
3. Shinjo K, Takeshita A, Yanagi M, Yokota K, Hirano K, Suzuki M, Ohnishi K, Ohno R: Efficacy of a new type of bio-clean room by means of Shinki system for preventing infection in neutropenic patients. *J Adv Nursing* 37: 227-233, 2002.
4. Sahara N, Takeshita A, Shigeno K, Fujisawa S, Takeshita K, Naito K, Ihara M, Ono T, Tamashima S, Nara K, Ohnishi K, Ohno R: Clinicopathological and prognostic characteristics of CD56-negative multiple myeloma. *Br J Haematol* 117: 882-885, 2002.
5. Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K, Nakamura S, Fujisawa S, Naito K, Shinjo K, Fujita Y, Matsui H, Sahara N, Takeshita A, Satoh H, Terada H, Ohno R: Arsenic trioxide therapy for relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: Need for care-

- ful electrocardiogram monitoring. *Leukemia* 16: 617-622, 2002.
6. 松井啓隆, 竹下明裕, 内藤健助, 大西一功, 大野竜三: 急性骨髄性白血病に対する Calicheamicin結合ヒト化抗CD33抗体 (Gemtuzumab ozogamicin, CMA-676) の有用性 - P糖蛋白/CD34発現がその殺細胞効果に与える影響. *臨床血液*43: 309-315, 2002.
 7. Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, Shirai N, Takashima M, Sugimura H: Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology* 123: 92-105, 2002.
 8. Furuta T, Shirai N, Watanabe F, Honda S, Takeuchi K, Iida T, Sato Y, Kajimura M, Futami H, Takayanagi S, Yamada M, Ohashi K, Ishizaki T, Hanai H: Effect of cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clin Pharmacol Ther* 72: 453-460, 2002.
 9. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Takashima M, Hanai H: Effects of *H. pylori* infection and its eradication on nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 16: 799- 806, 2002.
 10. Horii T, Morita M, Kamenno Y, Kanno T, Maekawa M: Comparison of a new system (Compactdry SCD) with conventional methods for quantitative urine cultures. *Letters Appl Microbiol* 35: 499-503, 2002
 11. Horii T, Mase K, Suzuki Y, Kimura T, Ohta M, Maekawa M, Kanno T, Kobayashi M: Antibacterial activities of β -lactamase inhibitors associated with morphological changes of cell wall In *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 7: 39-45, 2002.

インパクトファクターの小計 [39.009]

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. Miyakura Y, Sugano K, Konishi F, Fukayama N, Igarashi S, Kotake K, Koyama Y, Maekawa M, Nagai H: Methylation profiles of the *MLH1* promoter region and its relationship to colorectal carcinogenesis. *Genes, Chromosomes & Cancer* 35: 17-25, 2003.
2. Liu Z-L, Maekawa M: Gene promoter methylation - a potential cancer marker. *Adv Clin Path* 6: 43-46, 2002.
3. Nomoto K, Maekawa M, Sugano K, Ushiana M, Fukayama N, Fujita S, Kakizoe T: 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, 2002.
4. Okutsu J, Tsunoda T, Kaneta Y, Katagiri T, Kitahara O, Zembutsu H, Yanagawa R, Miyawaki S, Kuriyama K, Kubota N, Kimura Y, Kubo K, Yagasaki F, Higa T, Taguchi H, Tobita T, Akiyama H, Takeshita A, Wang Y-H, Motoji T, Ohno R, Nakamura Y. Prediction of chemosensitivity for patients with acute myeloid leukemia, according to expression levels of 28 genes selected by genome-wide complementary DNA microarray analysis. *Mol Cancer Ther* 1: 1035-1042, 2002.
5. Tanaga K, Bujo H, Inoue M, Mikami K, Kotani K, Takahashi K, Kanno T, Saito Y: Increased

circulating malondialdehyde-modified LDL levels in patients with coronary artery diseases and their association with peak sizes of LDL particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 662-666, 2002

インパクトファクターの小計 [10.823]

(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. 前川真人：腫瘍の検査（がんのバイオマーカー）免疫血清検査の最新情報と、輸血過誤防止および輸血の最新情報. *臨床病理レビュー特集*124: 15-20, 2003
 - 2. 前川真人：家族性・遺伝性腫瘍. 臨床に有用な遺伝子検査. *臨床病理レビュー*123: 121-130, 2002
 - 3. 前川真人：酵素関係（アイソザイムを含めて）一般検査における異常値の病態（検査データの読み方）. *医学と薬学*49 (3): 368-374, 2003
 - 4. 前川真人：遺伝子検査の基本原理解説 総論（遺伝子検査の基礎, 基本）. *検査と技術*30 (10): 905-911, 2002
 - 5. 竹下明裕, 内藤健助, 大野竜三：疾病別臨床研究：最近の動向－モノクローナル抗体療法の位置づけ－白血病. *日本臨床* 60 (3): 517-524, 2002.
 - 6. 竹下明裕, 大野竜三：造血器腫瘍の分子標的治療(2) PML/RAR α (特異的分化誘導剤all-trans retinoic acid (ATRA) ②ATRAの耐性機構と耐性克服. *血液・免疫・腫瘍*7 (1): 37-44, 2002 (メディカルビュー社).
 - 7. 竹下明裕, 大野竜三：免疫療法の最前線3. 急性骨髄性白血病に対する抗CD33抗体療法. *分子細胞治療*6 (1): 16-21, 2002 (先端医学社)
 - 8. 竹下明裕, 大野竜三：造血器腫瘍の新たな治療戦略 急性骨髄性白血病に対するanti-CD33療法. *医学のあゆみ*202 (1): 59-63, 2002 (医歯薬出版)
 - 9. 竹下明裕, 大野竜三：血液病と抗体療法4. calicheamicin結合ヒト化抗CD33抗体gemtuzumab ozogamicin (CMA-676, Mylotarg) によるAMLの治療. *血液フロンティア* 12 (7): 41-53, 2002 (医薬ジャーナル社)

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. 内藤健助, 竹下明裕, 大野竜三: 抗体療法の現状と展望 Calicheamicin抱合ヒト化抗CD33抗体gemtuzumab ozogamicinの骨髄性白血病細胞に対する殺細胞効果と薬剤耐性. 癌の臨床48 (2): 87-94, 2002.
2. Furuta T, Shirai N, Ohashi K, Ishizaki T: Therapeutic Impact of CYP2C19 Pharmacogenetics on Proton Pump Inhibitor-Based eradication therapy for *Helicobacter pylori*. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology 2: 131-143, 2003.

インパクトファクターの小計 [0.644]

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. 前川真人, 須藤加代子: 遺伝子検査学・臨床検査技術学17, 第2版, 医学書院, 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

(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. Mikoshiba M, Ohashi K, Takei N, Okuyama Y, Maeda Y, Hiruma K, Akiyama H, Fukuhara O, Takeshita A, Sakamaki H: Successful unrelated bone marrow transplantation after arsenic trioxide treatment in a patient with relapsed acute promyelocytic leukemia. Int J Hematol 75: 104-106, 2002.

インパクトファクターの小計 [1.335]

4 特許等の出願状況

	平成14年度
特許取得数（出願中含む）	2件

1. 堀井俊伸, 近藤 明, 菅野剛史, 前川真人: 黄色ブドウ球菌の検査方法（プロテインA測定によ

る黄色ブドウ球菌感染症の迅速検査診断法) . 特願2002-339526 (出願中) .

2. 堀井俊伸, 近藤 明, 菅野剛史, 前川真人: 黄色ブドウ球菌の検査方法 (DNase測定による黄色ブドウ球菌感染症の迅速検査診断法) . 特願2002-339525 (出願中) .

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	4件 (880万円)
(2) 厚生科学研究費	2件 (860万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	3件 (260万円)
(5) 受託研究または共同研究	3件 (421万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	10件 (800万円)

(1) 文部科学省科学研究費

1. 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プロモーターのメチル化と発現制御に関する研究 240万円 (継続)
2. 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 190万円 (継続)
3. 前川真人 (代表者) 萌芽研究 ミトコンドリアDNAのメチル化を指標とした癌の体液診断に関する研究 190万円 (新規)
4. 竹下明裕 (代表者) 基盤研究 (C) 抗CD33抗体と耐性克服剤の併用による微小残存白血病細胞除去効果の増強 260万円 (新規)

(2) 厚生科学研究費

1. 前川真人 (分担者) がん研究助成金指定研究「膵がんの早期発見に関する研究」600万円 (継続) 代表者 国立がんセンター中央病院 垣添忠生
2. 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 (継続) 代表者 愛知がんセンター 大野竜三

(4) 財団助成金

1. 竹下明裕 (代表者) 臨床検査精度管理奨励金「白血病のFAB分類のcentral view systemの有用性」平成14年 30万円
2. 前川真人 (代表者) 財団法人東海学術奨励会「AP-PCR-SSCP法を用いた生活習慣病に関連する遺伝子多型の網羅的探索法」平成14年 30万円
3. 前川真人 (代表者) 中谷電子計測技術振興財団「AP-PCR-SSCP法による遺伝子多型の網羅的探索法の研究」平成15年2月 200万円

(5) 受託研究または共同研究

1. 前川真人 (代表者) ㈱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」38.8万円（継続）

2. 前川真人（代表者）オリンパス光学工業株「新測光・分離技術による血清蛋白分画の臨床的解析」82万円（継続）
3. 前川真人（代表者）オリンパス光学工業株「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」300万円（継続）

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	1件
(2) シンポジウム発表数	4件	7件
(3) 学会座長回数	3件	5件
(4) 学会開催回数	3件	1件
(5) 学会役員等回数	3件	8件
(6) 一般演題発表数	4件	

(1) 国際会議等開催・参加：

1) 国際学会・会議等の開催

1. Maekawa M: 組織委員長，座長，The 3rd Cherry Blossom Symposium. Hamamatsu Japan, April 3-5, 2002.
2. Maekawa M: 大会長，座長，International society for Enzymology, Hamamatsu Meeting. (Satellite meeting of ICCO Kyoto), Hamamatsu Japan, October 18, 2002.
3. Takeshita A: 組織委員長，International society for Enzymology, Hamamatsu Meeting. (Satellite meeting of ICCO Kyoto), Hamamatsu Japan, October, 18, 2002.
4. Maekawa M: 座長，The 2nd Kyungpook-Hamamatsu Joint Symposium (KHJS) Hamamatsu Meeting. Hamamatsu Japan, December 13, 2002.

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Maekawa M: An electrophoretic variant of a lactate dehydrogenase isozyme and selective promoter methylation of the LDHA gene in human cancer cell line. International Society for Enzymology Hamamatsu Meeting (Satellite Meeting of ICCO Kyoto). Hamamatsu Japan, October, 2002.
2. Takeshita A: New horizons in the diagnosis and treatment of hematological malignancies based on molecular genetic features. The 15th International Symposium of Foundation for Promotion of Cancer Research. Tokyo Japan, January, 2002.
3. Takeshita A, Shinjo K, Maekawa M: Cytocidal effect of Humanized Anti-CD33 Monoclonal Antibody (CMA676) on Leukemia cells. - The Combination Use of it with MDR modifiers - 2nd Hamamatsu and Kyungpook Universities Joint Conference. Hamamatsu Japan, Novem-

ber, 2002.

4. Takeshita A: Monoclonal antibody therapy for acute myeloid leukemia. Molecular pathology and immunotherapy of hematological malignancies: new perspectives. The 9th International Symposium of Cancer Research. Nagoya Japan, February, 2003.

4) 一般発表

ポスター発表

1. Takeshita A, Naito K, Shinjo K, Fujisawa S, Shigeno K, Horii T, Maekawa M, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R: The relationship between intracellular concentrations of retinoic acid or arsenic trioxide and effects on clinical samples from relapsed APL. 7th Annual Meeting of European Hematology Society. June, 2002, Florence, Italy.
2. Naito K, Takeshita A, Matsui H, Horii T, Maekawa M, Kitamura K, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R: Multidrug resistance (MDR) -related protein 1 (MRP1) and lung resistance protein (LRP) are not the main drug resistance mechanisms of gemtuzumab ozogamicin (CMA-676) in AML. 7th Annual Meeting of European Hematology Society. June, 2002, Florence, Italy.
3. Takeshita A, Naito K, Shinjo K, Fujisawa S, Shigeno K, Horii T, Maekawa M, Ohnishi K, Ohno R: A new translocation, t (6, 11), involving the NUP98 gene translocation, in a case of secondary myeloproliferative disorder, which eventually developed clonal evolution and transformed to acute myeloid leukemia. The 44th Annual Meeting of American Society of Hematology. December, 2002, Philadelphia, USA.
4. Morita M, Horii T, Suzuki Y, Ishikawa J, Muramatsu H, Kondo Y, Doi M, Takeshita A, Maekawa M: Molecular epidemiology of levofloxacin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 10th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections. October, 2002, Tsukuba, Japan.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 学会における特別講演・招待講演

1. 竹下明裕 (2002) 急性白血病に対するモノクローナル抗体療法. 第23回京滋血液疾患研究会, 11月, 京都

2) シンポジウム発表

1. 前川真人 (2002) 臨床検査医学の臨床の場である検査部の特色を活かすこと. 第12回日本臨床検査専門医春季大会, 4月, 福岡
2. 竹下明裕, 内藤健助: (2002) 激動の時代を生きる臨床検査 診療支援から連携へのポリシーと実践 臨床医の求めている診療室. 第34回日本臨床検査自動化学会, 9月, 神戸
3. 竹下明裕: (2002) 骨髓像検査の白血病診療への活用 - 分化誘導療法の評価とその問題点 -. 日本臨床検査学会東海北陸支部例会, 8月, 名古屋
4. 竹下明裕, 内藤健助, 大西一功, 宮脇修一, 岸本裕司, 三谷絹子, 岡田昌也, 高橋正知, 井

村之彦, 小松則夫, 麻生範雄, 田口博国, 大竹茂樹, 上田龍三, 大野竜三: (2002) Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) 成人急性骨髄性白血病 (AML) における多剤薬剤耐性因子発現量の前方向性研究. 第64回日本血液学会総会,

5. 森田元喜, 堀井俊伸: (2003) 肺炎クラミジア感染症の最近の話題と検査診断法の展開: 診断への新しいアプローチ①-抗原検出法-. 第14回日本臨床微生物学会総会, 1月~2月, 名古屋
6. 白井直人: (2002) CYP2C19 in acid-related disease. 第23回日本臨床薬理学会年会, 12月, 大阪
7. 白井直人, 古田隆久, 肖 芳, 高島みさ子, 杉本光繁, 梶村昌良, 梶村春彦: (2002) *H. pylori* 感染とIL-1 β の胃酸分泌抑制作用, 十二指腸潰瘍再発との関連-IL-1 β の遺伝子多型を含めて-. 第6回壁細胞研究会, 4月, 旭川

3) 座長をした学会名

1. 前川真人 日本臨床検査自動化学界第34回大会
2. 前川真人 第53回日本電気泳動学会総会
3. 前川真人 第49回日本臨床検査医学会総会
4. 前川真人 第42回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会
5. 前川真人 第12回日本臨床検査専門医会春季大会

4) 主催した学会名

1. 第21回日本臨床検査医学会東海・北陸支部例会 8月, 2002, 名古屋

5) 役職についている学会名とその役割

- 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

	国内	外国
学術雑誌編集数 (レフリー数は除く)	5件	0件

(1) 国内の英文雑誌の編集

1. 前川真人 Japanese Journal of Clinical Oncology, Editorial Board, PusMed/Medline登録有り インパクトファクター有り

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

1. 前川真人 Japanese Journal of Clinical Oncology (Japan) 3回
2. 竹下明裕 Leukemia and Lymphoma (USA) 1回
3. 竹下明裕 International Journal of Hematology (Japan) 5回

9 共同研究の実施状況

	平成14年度
(1) 国際共同研究	2件
(2) 国内共同研究	4件
(3) 学内共同研究	7件

(1) 国際共同研究

1. Development of a novel tumor marker for pancreatic cancer, Prof. Diamandis, University of Toronto (Canada)
2. SD Committee on Calibrators in Clinical Enzymology. The members of SD Committee for Enzyme Calibrators since 2001.

(2) 国内共同研究

1. 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. 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. 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の解析
4. 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

(3) 学内共同研究

1. 古田隆久, 杉本光繁, 梶村昌良（第一内科）, 大橋京一（臨床薬理） Rabeprazole 朝または夕投与時の夜間酸分泌の比較-CYP2C19の多型に関して-
2. 古田隆久, 杉本光繁, 梶村昌良（第一内科） *H. pylori* 除菌における早期除菌判定としてのペプシノゲン測定の有用性
3. 古田隆久, 杉本光繁, 梶村昌良（第一内科） *H. pylori* 再除菌療法としての高用量プロトンポンプインヒビター+アモキシシリン
4. 梶村春彦（第一病理）DNAマイクロアレイに関する研究
5. 梶村春彦（第一病理）, 中村達（第二外科学）血漿中のバイオマーカーを用いた悪性腫瘍の早期診断システム確立, およびその臨床応用に関する検討
6. 梶村春彦（第一病理）, 金森雅夫（公衆衛生学）AP-PCR-SSCPを用いた表現型特異的な遺伝子多型の網羅的解析に関する研究
7. 横田尚樹, 難波宏樹（脳神経外科学）脳腫瘍の遺伝子異常に関する研究

10 産学共同研究

	平成14年度
産学共同研究	7件

1. (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」
2. オリンパス光学工業(株)「新測光・分離技術による血清蛋白分画の臨床的解析」
3. オリンパス光学工業(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」
4. 第一製薬株式会社「第6回抗菌剤感受性年次別推移の検討」
5. 住友製薬株式会社「メロペン特別調査（全国感受性調査：2002年度）」
6. 第一化学薬品(株)「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」
7. 和光純薬(株) 膵がんマーカーに関する研究

11 受賞

前川真人 公益信託臨床病理学研究振興基金 小酒井望賞 平成15年2月7日

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 癌におけるLDH遺伝子プロモーターのメチル化に関する研究
消化器系の癌細胞株において、LDHB 遺伝子は特に胃癌細胞株でプロモーターがメチル化していた。これは、癌における特異なLDHアイソザイムパターンを説明する一因となると考えられた。
(前川真人)
2. ミトコンドリアDNAのメチル化を指標とした癌の体液診断に関する研究
2種類の胃癌細胞株を除いた胃癌組織、全ての癌細胞株・大腸癌組織でミトコンドリアDNAのメチル化は認められず、ミトコンドリアDNAのメチル化を癌細胞の指標とすることは困難であった。
(前川真人)
3. 膵がん抗原・自己抗体などを指標とした膵がんマーカー測定法の開発
SELEX法により、膵がん患者血清中に膵がん細胞株構成蛋白に対する抗体を見いだした。これらの抗体が認識する抗原、および抗体が膵がんマーカーとしての可能性を有している。
(前川真人)
4. 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
酸化LDLからみた動脈硬化の進展には、高TG血症に低HDL-C血症の併発が不可分になっていることが明らかとなった。
(前川真人)
5. 白血病の薬剤耐性
白血病の薬剤耐性は治療上の大きな障壁となっている。薬剤耐性の獲得がその予後に影響することは知られていたが、臨床検体を用いて多くの症例にて前方向的研究は少ない。MRK16抗体を使

用した抗原抗体反応と耐性克服剤を併用した薬剤耐性関連P糖蛋白質 (P-gp) の測定をflow cytometryにて簡便かつ高感度に検討している。P-gp以外ではmultidrug associated proteinやlung resistant proteinの検討も同時に解析中である。

(竹下明裕)

6. 白血病の抗体療法の評価

従来の化学療法は腫瘍細胞に作用する以外に正常細胞にも非特異的な副作用を示し、これら副作用を減少させることが課題の一つである。特異性を高める方法の一つとして分子標的療法が開発され、なかでも単クローン抗体は腫瘍細胞上の抗原に対する特異性が極めて高く、しかも大量に製造可能であるため、これを用いた抗体療法の開発が盛んである。これらは抗体療法が標的細胞特異的に作用し、正常細胞への影響が少ないと予想されていただけに、その副作用発症メカニズムを理解することは重要である。しかし、これらの抗体は臨床開発が先行し、特異的、非特異的細胞死のメカニズムは解明されていない部分が多く抗体療法の評価を行う標準的検査方法が確率されていない。今後急速に増加してくる抗体療法に関して、細胞表現型による抗体療法の有効性の差異（たとえば標的抗原以外にHLA-DRやCD34を共有している細胞に対する殺細胞効果等）、標的外細胞への副作用、そして標的細胞の死亡により細胞から遊離した抗癌剤の影響などをモニタリングして欲しいとする臨床側からの要求が予想される。DiOとpropidium iodide (PI)、DAPIを使用することにより、multilineageの細胞をco-incubate後に識別し、dual laser搭載multi-parameter flowcytometryを用いてそれぞれの細胞のviable cell count, cell cycleを解析し、video-microscopeシステムにて各細胞の形態学的変化を経時的に解析する。これらの方法により抗体療法の細胞表現型別の有効性と特異抗原非発現細胞（正常細胞）における細胞障害の程度とメカニズムを解析する。

(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。本年度は、肺炎クラミジアの迅速検出のための新しい検査診断法を構築するための研究ならびに学会シンポジウムの企画、黄色ブドウ球菌の病原因子をコードする*holin*遺伝子を利用した疫学的解析手法の開発に関する研究、病原真菌の迅速診断のための遺伝子検査法の開発、新奇の検査技術であるコンパクトドライSCD法の検査診断法への応用に関する研究などを行った。

②病原因子の解析に関する研究として、動物モデルを構築し、病原性大腸菌O-157が志賀毒素の産生に関係なく胃炎ならびに十二指腸潰瘍を発症することを組織学的に証明した。

③抗菌薬療法に関する研究として、抗菌薬耐性菌の疫学的ならびに分子生物学的解析、新しい抗菌薬療法の探索に関する研究を実施している。本年度は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) のフルオロキノロン系薬耐性、緑膿菌のカルバペネム系薬およびフルオロキノロン系薬耐性、肺炎球菌のマクロライド系薬耐性に関する疫学的ならびに分子生物学的解析のほか、抗菌薬耐性ピロリ菌の新たな抗菌薬療法の探索と特徴づけを行った。また、グラム陽性細菌感染症

についての総説を共著で発表した。

- ④感染制御に関する研究として、病院感染対策に関する研究を実施している。本年度は、C型肝炎ウイルスの病院感染の事例解析とヘルペスウイルス感染症の全入院患者サーベイランスを実施した。

(堀井俊伸)

8. Nocturnal gastric acid breakthrough (NAB) の原因研究

プロトンポンプインヒビター (PPI) は胃壁細胞での H^+K^+ ATPを阻害する、非常に強力な胃酸分泌抑制剤である。しかし、近年このPPIを内服しても夜間に胃酸分泌が回復する現象 (NAB) が報告されており、胃酸関連疾患の原因として注目を集めている。さらにこの現象はヘリコバクター・ピロリ陰性の健常者に多くみとめられ、特に難治性の逆流性食道炎においては重要な原因の一つと考えられています。また、PPIはその代謝においてCYP2C19の多型の影響を受けることもわかっている。そこで、PPIを朝または夕の投与方法が夜間の酸分泌の抑制効果にどのような影響を与えるか、血中薬物濃度および胃内pHモニタリングにより、CYP2C19の多型とともに検討する。

(白井直人)

9. *H. pylori* 除菌における早期除菌判定としての血清ペプシノゲン測定の有用性の検討

血清ペプシノゲン (PG) は*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の除菌により、PG IもPG IIもいずれも低下するが、PG IよりPG IIの低下がより大きいために、結果としてPG I/PG II比が増加する。現在行われている培養法、迅速ウレアーゼ試験、検鏡法、尿素呼気試験による除菌療法は、偽陰性を減らすため除菌療法終了後4週以降に実施することが推奨されている。除菌後のPG I/PG II比の測定により*H. pylori*除菌判定が可能であることが報告されているが、血清PGが*H. pylori* 除菌における早期除菌判定に利用できるか否かを検討する。

(白井直人)

10. *H. pylori*再除菌療法としての高用量プロトンポンプインヒビター (PPI) +アモキシシリン (AMPC)

現在*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌としてPPI+AMPC+クラリスロマイシン (CAM) の3剤除菌療法が広く行われている。しかし、一度このレジメンで除菌に失敗すると高率にCAM耐性を獲得することが判明している。現在再除菌療法としてPPI+AMPC+メトロニダゾール (MNZ) による治療が日本ヘリコバクター学会より推奨されている。しかし、このレジメンで除菌失敗する症例はCAM耐性かつPPIの代謝が速くて十分胃酸分泌抑制がされていない症例が多くを占めていることが判っており、またMNZには肺癌のリスクを高めるという報告もあり、使用に対し注意が必要である。そこで、胃酸分泌を十分抑制し、AMPCが十分抗菌効果を果たすためにCYP2C19の多型性を考慮し、高用量のPPIを用いる除菌療法と、PPI+AMPC+MNZによる除菌療法を比較検討する。

(白井直人)

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

1. The 3rd Cherry Blossom Symposium (2002) 研究室の自動化模索，静岡新聞，4月4日
医療の機械化を推進，中日新聞，4月5日
2. 前川真人 財団法人東海学術奨励会研究助成金授与 (2002) 中日新聞，12月25日
(2003) 中日新聞，1月24日
3. 前川真人 中谷電子計測技術振興財団研究助成金授与 (2003) 日経産業新聞，2月18日