

内科学第二

1 構 成 員

	平成16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	10人
研修医	13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	1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）	9人
合 計	54人

2 教官の異動状況

中村 浩淑（教授）	（H9. 4. 1～現職）
千田 金吾（助教授）	（H12. 2. 1～現職）
沖 隆（講師）	（H12. 4. 1～現職）
佐々木茂和（講師）	（H13. 6. 1～現職）
小林 良正（助手）	（H5. 4. 1～現職）
早田 謙一（助手）	（H12. 8. 1～現職）
須田 隆文（助手）	（H8. 10. 1～現職）
森田 浩（助手）	（H9. 9. 1～現職）
西山 孝三（助手）	（H7. 5. 1～現職）
伊東 武志（助手）	（H14. 1. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成15年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	19編（2編）
そのインパクトファクターの合計	61.95
(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）	19編（18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)	21編	(21編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	13編	(10編)
そのインパクトファクターの合計	5.09	

(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. Natsume H, Sasaki S, Kitagawa M, Kashiwabara Y, Matsushita A, Nakano K, Nishiyama K, Nagayama K, Misawa H, Masuda H, Nakamura H : Beta-catenin/Tcf-1-mediated transactivation of cyclin D1 promoter is negatively regulated by thyroid hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 309, 408-13, 2003.
2. Nishiyama K, Baba S, Yamada T, Matsushita A, Natsume H, Nakano K, Sasaki S, Nakamura H : Embryonic Lethal Effect of Expressing a Dominant Negative Mutant Human Thyroid Hormone Receptor alpha1 in Mice. *Endocrinol J* 50, 561-70, 2003.
3. Inui N, Kitagawa K, Miwa S, Hattori T, Chida K, Nakamura H, Kitagawa M : High expression of Cks1 in human non-small cell lung carcinomas. *Biochem Biophys Res Commun* 303, 978-984, 2003.
4. Inui N, Sasaki S, Suda T, Chida K, Nakamura H : The loss of retinoic acid receptor alpha, beta and alcohol dehydrogenase3 expression in non-small cell lung cancer. *Respirology* 8, 302-309, 2003.
5. Nakamura Y, Chida K, Suda T, Hayakawa H, Iwata M, Imokawa S, Tsuchiya T, Ida M, Gemma H, Yasuda K, Yagi T, Shirai T, Tamura R, Nakano Y, Hirata T, Nakamura H, Colby TV : Nonspecific interstitial pneumonia in collagen vascular diseases : comparison of the clinical characteristics and prognostic significance with usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 20, 235-241, 2003.
6. Nakamura Y, Suda T, Nagata T, Aoshi T, Uchijima M, Yoshida A, Chida K, Koide Y, Nakamura H : Induction of protective immunity to *Listeria monocytogenes* with dendritic cells retrovirally transduced with a cytotoxic T lymphocyte epitope minigene. *Infect Immun* 71, 1748-1754, 2003.
7. Nakano Y, Morita S, Kawamoto A, Suda T, Chida K, Nakamura H : Elevated complement C3a in plasma from patients with severe acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 112, 525-530, 2003.
8. Shirai T, Hayakawa H, Akiyama J, Iwata M, Chida K, Nakamura H, Taniguchi M, Reshad K : Food allergy to green tea. *J Allergy Clin Immunol* 112, 805-806, 2003.
9. Shirai T, Matsui T, Uto T, Chida K, Nakamura H : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs enhance allergic reactions in a patient with wheat-induced anaphylaxis. *Allergy* 58, 1071, 2003.
10. Shirai T, Reshad K, Yoshitomi A, Chida K, Nakamura H, Taniguchi M : Green tea-induced asthma : relationship between immunological reactivity, specific and non-specific bronchial responsiveness. *Clin Exp Allergy* 33, 1252-1255, 2003.

11. Suda T, Chida K, Matsuda H, Hashizume H, Ide K, Yokomura K, Suzuki K, Kuwata H, Miwa S, Nakano H, Fujisawa T, Enomoto N, Matsushita A, Nakamura H : High-dose intravenous glucocorticoid therapy abrogates circulating dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol* 112, 1237-1239, 2003.
12. Yokomura K, Suda T, Sasaki S, Inui N, Chida K, Nakamura H : Increased expression of the 25-hydroxyvitamin D (3)-1alpha-hydroxylase gene in alveolar macrophages of patients with lung cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 5704-5709, 2003.
13. Nakano Y, Morita S, Kawamoto A, Naito T, Enomoto N, Suda T, Chida K, Nakamura H : Efficacy of a consensus protocol therapy in adults with acute, severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 90, 331-337, 2003.
14. Otake M, Nishiwaki M, Kobayashi Y, Baba S, Kohno E, Kawasaki T, Fujise Y, Nakamura H : Selective accumulation of ALA-induced PpIX and photodynamic effect in chemically induced hepatocellular carcinoma. *British Journal of Cancer* 89, 730-736, 2003.
15. Nakano K, Matsushita A, Sasaki S, Misawa H, Nishiyama K, Kashiwabara Y, Nakamura H : Thyroid hormone-dependent negative regulation of thyrotropin beta gene by thyroid hormone receptors : Study with a new experimental system using CV1 cells. *Biochem J* 378, 549-557, 2004.
16. Asada K, Sasaki S, Suda T, Chida K, Nakamura H : Antiinflammatory roles of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human alveolar macrophages. *Am J Respir Crit Care Med* 169, 195-200, 2004.
17. 影山富士人, 竹平安則, 室久剛, 川田一仁, 牧野さつき, 菊山正隆, 笹田雄三, 平井律子, 芳澤社, 小林良正 : B型急性肝炎におけるラミブジン治療の有効性とその長期成績. *肝臓* 44, 338-344, 2003.
18. 佐藤雅樹, 源馬均, 千田金吾, 本多康希, 安田和雅, 八木健, 永山雅晴, 吉富淳, 柳瀬賢次, 橋爪一光, 山田勝康, 野田康信, 金井美穂, 志村昌大, 渡邊憲治, 杉山寛治, 成田喜代司, 守屋武 : 【日本におけるレジオネラ症～診断・治療と予防の新しい展開】レジオネラ肺炎の集団発生事例と臨床症例 集団発生事例 静岡県掛川市の温泉レジャー施設の事例. *化学療法*の領域 20, 592-596, 2004.

インパクトファクターの小計 [61.48]

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. Yonemura K, Yasuda H, Fujigaki Y, Oki Y, Hishida A : Adrenal insufficiency due to isolated adrenocorticotropin deficiency complicated by autosomal recessive polycystic kidney disease. *Renal Failure* 25, 485-492, 2003.

インパクトファクターの小計 [0.47]

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

(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. 榎本紀之, 千田金吾, 須田隆文, 中村祐太郎: High Resolution Computed Tomographyにおいて蜂窩肺を示さず, 外科的肺生検にて特発性肺線維症と診断された症例の検討. 特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班平成14年度研究報告書 厚生科学研究 91-95, 2003.
2. 千田金吾, 中村祐太郎, 須田隆文, 榎本紀之: 膠原病関連間質性肺炎におけるNonspecific interstitial pneumonia (NSIP) の予後の検討. 特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班平成14年度研究報告書 厚生科学研究 128-132, 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

(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. 中村浩淑: 甲状腺ホルモン不応症の動物モデル. 最新医学 58, 1671-1678, 2003.
2. 森田 浩, 菊池範行, 伊東武志, 沖 隆: 2型糖尿病治療の在り方. Medical Tribune特別企画 12/4, 2003
3. 須田隆文, 千田金吾: 原因疾患探索のアプローチ. 総合臨床 52, 1847-1883, 2003.
4. 須田隆文, 千田金吾: 【これだけは知っておきたい臨床医の画像診断】胸部 びまん性疾患 器質化肺炎 (BOOP). 臨床医 29, 981-983, 2003.
5. 須田隆文, 千田金吾: 【過敏性肺炎をめぐって】空調病, 加湿器肺. 呼吸器科 4, 315-322, 2003.
6. 須田隆文, 千田金吾: 【びまん性肺陰影を読む】原因疾患探索へのアプローチ. 総合臨床 52, 1874-1883, 2003.
7. 妹川史朗, 豊嶋幹生, 千田金吾: 【薬剤誘起性呼吸器疾患 薬剤誘起性間質性肺炎 画像所見と主な薬剤】薬剤誘起性好酸球性肺炎. Jpn J Chest Dis 62, 1000-1005, 2003.
8. 佐藤雅樹, 源馬均: 肺癌発生のメカニズム. 日本胸部臨床 62, 185-189, 2003.
9. 千田金吾: ステロイド・免疫抑制剤の投与方法と合併症予防. 治療 85, 56-62, 2003.
10. 千田金吾: 【プライマリケアのためのびまん性肺疾患の診かた】ステロイド・免疫抑制剤の投与方法と合併症予防. 治療 85, 1880-1886, 2003.
11. 千田金吾: 【プライマリケアのためのびまん性肺疾患の診かた】特発性間質性肺炎のステロイド・免疫抑制薬の適応について教えてください. 治療 85, 1990-1993, 2003.
12. 豊嶋幹生, 千田金吾: 【薬剤性肺炎】漢方薬. 呼吸器科 4, 23-26, 2003.
13. 山田孝, 千田金吾: DNAワクチンによる感染防御の誘導. 化学療法の領域 19, 1480-1487, 2003.
14. 土屋智義, 千田金吾: 【COPD (慢性閉塞性肺疾患)】治療と管理 COPDにおける気道分泌

物の治療管理. 医学のあゆみ 別冊 114-118, 2003.

15. 白井敏博, 千田金吾: 【多彩なアレルギー性呼吸器疾患 病態と治療】好酸球性肺炎. アレルギーの臨床 24, 28-32, 2004.
16. 千田金吾: 慢性過敏性肺炎をいかに理解するか. 日本医事新報 4176, 1-8, 2004.
17. 横村光司, 千田金吾: 【他臓器疾患に伴う肺病変】インターフェロンと間質性肺炎. Lung, Perspectives 12, 185-190, 2004.
18. 千田金吾: 【特発性間質性肺炎をめぐって】II Psの診断と治療 NSIPは独立した疾患か? 日本呼吸器学会雑誌 42, 17-22, 2004.
19. Chida K: Limitation of corticosteroids and cytotoxic agents in treating idiopathic pulmonary fibrosis. Japan Medical Association Journal 46, 475-482, 2003.

インパクトファクターの小計 [0]

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. 中村浩淑: 慢性甲状腺炎 (橋本病). 今日の治療指針2003年版 医学書院 506-507, 2003.
2. 中村浩淑, 西山孝三: 甲状腺. 内科学ビュー2003 総合医学社 165-170, 2003.
3. 中村浩淑: 甲状腺ホルモン不応症の診断と治療. よくわかる甲状腺疾患のすべて 永井書店 256-260, 2003.
4. 中村浩淑: 生活習慣病予防の立場から. だからほける. 静岡新聞社 46-54, 2003.
5. 中村浩淑: 甲状腺ホルモン不応症の診断と治療. 第26回日本医学会総会 会誌 2003.
6. 森田浩, 中村浩淑: 糖尿病. 疾患からみた臨床薬理学 じほう 215-224, 2003.
7. 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 照林社 52-53, 2003.
8. 千田金吾: クラミジア肺炎. よくわかる肺炎のすべて 239-246, 2003.
9. 千田金吾: 冬場の健康対策. 静岡新聞社 2003.
10. 千田金吾: 【呼吸器疾患 state of arts 2003-2005】病態生理に関する最新の基礎的研究 樹状細胞からみた呼吸器疾患. 医学のあゆみ 別冊 108-112, 2003.
11. 千田金吾: シクロスポリン治療時に役立つTDMの基礎知識. 呼吸器診療二頁の秘訣 金原出版 262-263, 2003
12. 千田金吾: 浜松医科大学第二内科 呼吸器学. 日本呼吸器学会 320-321, 2003
13. 桑田博史, 千田金吾: 珪肺症. 外来診療のすべて. メディカルビュー 512-513, 2003.
14. 小林良正: 肝炎. 疾患からみた臨床薬理学 じほう 196-204, 2003.
15. 小林良正, 後藤亜耶乃, 橋本久邦: 膵・胆道疾患の病態生理と治療. 器官別病態生理と治療

薬 じほう 732-748, 2003.

16. 千田金吾：肺好酸球性肉芽腫症．今日の治療指針 医学書院 219-220,2004.
17. 千田金吾：肺膿瘍．講義録 呼吸器病学 メジカルビュー社 160-165, 2004.
18. 千田金吾：膠原病肺.呼吸器ケア2004年夏季増刊 症例シュミレーション メディカ出版 188-194, 2004.
19. 千田金吾, 中野豊：呼吸器．ナースの内科学 第6版 中外医学社, 165-214, 2004.
20. 千田金吾, 戸館亮人：アレルギー性気管支炎真菌症．呼吸器疾患最近の治療 2004-2006 311-313, 2004.

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. 橋本久邦, 林あきら, 後藤亜耶乃, 小林良正：肝炎の病態生理と治療．器官別病態生理と治療薬 じほう 701-736, 2003.

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. 北原 亮, 橋本 大, 望月初音, 北上ふさ子, 鈴木初音, 吉見輝也, 川合弘太郎, 中村浩淑：高浸透圧性非ケトン状態に伴い発症し、臨床経過を追跡し得た橋中心髄鞘崩壊症の1例．糖尿病 46, 881-885, 2003.
2. 橋本大, 白井敏博, 松井隆, 妹川史朗, 鈴木研一郎, 千田金吾, 中村浩淑：潰瘍性大腸炎に合併し、サラゾスルファピリジンが有効であった肺病変の1例．日本呼吸器学会雑誌 41, 531-536, 2003.
3. 宮崎洋生, 源馬均, 小清水直樹, 佐藤雅樹, 上村桂一, 田村亨治, 関谷洋, 須田隆文, 千田金吾, 中村浩淑：肺葉内肺分画症に続発した若年者の肺非結核性抗酸菌症の2例．日本呼吸器学会雑誌 42, 277-283, 2004.
4. 宮崎洋生, 源馬均, 小清水直樹, 佐藤雅樹, 伊藤以知郎, 須田隆文, 千田金吾, 中村浩淑：エリンギ茸による職業性過敏性肺臓炎の1例．日本呼吸器学会雑誌 41, 827-833, 2003.
5. 黒石重城, 中野泰克, 小野貴久, 白井正浩, 早川啓史, 村上勝, 須田隆文, 千田金吾, 中村浩淑, 小橋陽一郎：結節影として発症し、術後7年目に微細粒状影で再発した肺原発MALTリンパ腫の1例．日本呼吸器学会雑誌 41, 922-927, 2003.
6. 藤澤朋幸, 八木健, 小林淳, 菅沼秀基, 斎藤好久, 高嶋義光, 中村祐太郎, 須田隆文, 千田金吾, 中村浩淑：亜急性に進行し、シクロスポリンが奏効した全身性強皮症に伴う間質性肺炎の1例．日本呼吸器学会雑誌 41, 480-485, 2003.
7. 松井隆, 右藤智啓, 佐野聡, 白井敏博, 妹川史朗, 千田金吾, 中村浩淑：Interstitial pneumonia associated with multiple myeloma. 日本内科学会雑誌 92, 2247-2249, 2003.
8. 影山富士人, 竹平安則, 山田正美, 室久剛, 平沢弘毅, 片岡英樹, 岩岡泰志, 岩泉守哉, 川

田一仁, 濱屋寧, 牧野さつき, 平野真苗, 北川陸生, 池松禎人, 小澤享史, 安見和彦, 小林良正: 自己免疫性肝炎に合併した肝内胆管乳頭腺腫の一例. 日本消化器病学会雑誌 100, 1322-1327, 2003.

9. 松井隆, 白井敏博, 右藤智啓, 妹川史朗, 千田金吾, 中村浩淑: 興味ある画像所見を呈したサルコイドーシスの1例. 日本呼吸器学会雑誌 42, 108-111, 2004.
10. 松田宏幸, 千田金吾, 橋本大, 内藤立暁, 藤澤朋幸, 榎本紀之, 三輪清一, 中野秀樹, 鈴木研一郎, 横村光司, 井出協太郎, 須田隆文, 中村浩淑: 脈絡膜転移による視力障害が発見動機となった肺腺癌の1例. 日本呼吸器学会雑誌 42, 410-414, 2004.
11. Kawata K, Takehira Y, Kobayashi Y, Kitagawa M, Yamada M, Hanajima K, Murohisa G, Kawamura M, Iwaoka Y, Wada T, Morita S, Iwaizumi M, Makino S: Three cases of liver injury caused by Sennomotokounou, a Chinese dietary supplement for weight loss. Internal Medicine 42, 1188-1192, 2003.
12. Honjo Y, Kobayashi Y, Nakamura T, Takehira Y, Kitagawa M, Ikematsu Y, Ozawa T, Nakamura H: Extrahepatic biliary schwannoma. Digestive Diseases and Sciences 48, 2221-2226, 2003.
13. Miyachi A, Kikuyama M, Matsubayashi Y, Kageyama F, Sumiyoshi S, Kobayashi Y: Successful treatment of pancreaticopleural fistula by nasopancreatic drainage and endoscopic removal of pancreatic duct calculi: a case report. Gastrointestinal Endoscopy 59, 454-7, 2004.

インパクトファクターの小計 [5.09]

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15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15年度
(1) 文部科学省科学研究費	5件 (810万円)
(2) 厚生科学研究費	3件 (310万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件
(4) 財団助成金	0件
(5) 受託研究または共同研究	10件 (1,417万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	65件 (4,980万円)

(1) 文部科学省科学研究費

- 中村 浩淑（代表者）萌芽研究「優位阻害型レチノイン酸受容体の肺特異的，時相特異的発現マウスの開発」200万円
- 千田 金吾（代表者）基盤研究（C）「繊維化肺の繊維芽細胞増殖に関わる細胞周期制御異常の検討」170万円
- 沖 隆（代表者）基盤研究（C）「ALADINの局在および細胞内情報伝達系における役割に関する研究」160万円
- 佐々木茂和（代表者）基盤研究（C）「甲状腺ホルモンによる甲状腺刺激ホルモン α ， β 鎖への負の調節の研究」90万円
- 須田 隆文（代表者）基盤研究（C）「結核感染症に対するサイトカイン遺伝子導入樹状細胞を用いた細胞ワクチンの開発」190万円

(2) 厚生科学研究費

- 中村 浩淑：難治性疾患克服研究事業「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」190万円
- 千田 金吾：難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」40万円
- 千田 金吾：特定疾患対策研究事業「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」80万円

(5) 受託研究または共同研究

研究担当者	委託者	治験薬
千田 金吾	富山化学工業	T-3811MEa
千田 金吾	小野薬品工業	ONO-1078
千田 金吾	アストラゼネカ	イレッサ錠250
沖 隆	ファイザー	PNU-180307（長期投与延長試験）
沖 隆	住友製薬	SMP-140
沖 隆	ノボノルディスクファーマ	NN-220
小林 良正	三菱ウエルファーマ	ウルソ100
小林 良正	味の素ファルマ	リーバクト顆粒
森田 浩	藤沢薬品工業	FK614
森田 浩	三共	プラバスタチンナトリウム

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	1件	5件
(3) 学会座長回数	2件	13件

(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	18件
(6) 一般演題発表数	12件	

(1) 国際学会等開催・参加

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

Sasaki S : GATA2 is essential to mediate the negative regulation of TSH alpha subunit gene by T3 and T3 receptor. Annual meeting of American Thyroid Association. 11th international Symposium on Molecular thyroidology, Okinawa (Japan), 2004.03.

4) 国際学会・会議等での座長

中村浩淑 11th International Congress on Hormonal Steroids and 7th International Congress on Hormones and Cancer, Fukuoka (Japan) 2003.06

中村浩淑 11th International Symposium on Molecular thyroidology, Okinawa (Japan), 2004.03.

5) 一般発表

口頭発表

1. Nishiyama K, Baba A., Matsushita A, Nakano K, Kashiwabara Y, Nagayama K, Sasaki S, Nakamura H : Functional Analysis of Transgenic Mice Expressing A Dominant Negative Mutant Human Thyroid Hormone Receptor alpha1, alpha F397X, in Mouse thyroid. International Symposium on Molecular Thyroidology, Matsumoto (Japan), 2003.04.
2. Sasaki S, Nakano K, Matsushita A, Kashiwabara Y, Nagayama K, Nishiyama K, Misawa H, Nakamura H : GATA2 is essential to mediate the negative regulation of TSH alpha subunit gene by T3 and T3 receptor. Annual meeting of American Thyroid Association, Palm Beach (U.S.A.), 2003.09.
3. Nakamura H, Nishiyama K, Baba S, Matsushita A, Nakano A, Kashiwabara Y, Nagayama K, Sasaki S : Analysis of transgenic mice expressing a dominant negative mutant thyroid hormone receptor in thyroid. Annual meeting of European Thyroid Association, Edinburgh (England), 2003.10

ポスター発表

1. Kawai K, Sasaki S., Morita H, Ito T, Suzuki S, Oki Y, Nakamura H : The role of thyroid hormone and thyroid hormone receptor in Liver-X-Receptor dependent transcriptional activation of sterolregulatory element binding protein-1c. American Diabetes Association. New Orleans (U.S.A.), 2003.06.
2. Oki Y, Yamashita M, Nakamura H : Aberrant hormone receptors in subclinical Cushing's syndrome due to bilateral nodular adrenal hyperplasia. Annual meeting of American Endocrine Society. 2003.06. Philladerphia (U.S.A.), 2003.06.
3. Kuwata H, Chida K, Suda T, Nakamura H : Cigarette Smoking Extracts (CSE) Induce

- Interleukin-8 (IL-8) Production by Human Dendritic Cells. American Thoracic Society, Seattle (U.S.A.), 2003.05.
4. Shirai T, Reshad K, Yoshitomi A, Chida K, Nakamura H, Taniguchi M : Green Tea-Induced Asthma : Skin Sensitivity and Airway Responsiveness to Epigallocatechin Gallate and Airway Responsiveness to Methacholine. American Thoracic Society, Seattle (U.S.A.), 2003.05.
 5. Asada K, Suda T, Ide K, Sasaki S, Chida K, Nakamura H : Anti-Inflammatory Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor in Human Alveolar Macrophages. American Thoracic Society, Seattle (U.S.A.), 2003.05.
 6. Nakano Y, Hayakawa H, Shirai M, Kuroishi S, Chida K, Suda T, Nakamura Y, Uchiyama H, Ida M, Tamura R, Nakamura H : Involvement of Chlamydia Pneumoniae Infection in Diffuse Panbronchiolitis and Rheumatoid Arthritis-Associated Bronchiolar Disease. American Thoracic Society, Seattle (U.S.A.), 2003.05.
 7. Sano T, Tanioka F, Kitayama Y, Suda T, Nakamura H, Chida K, Sugimura H : Centromere Numerical Abnormalities in Non Small Cell Lung Cancer and Atypical Adenomatous Hyperplasia. American Thoracic Society, Seattle (U.S.A.), 2003.05.
 8. Matsuda H, Suda T, Suzuki K, Chida K, Nakamura H : -Galactosylceramide, a Ligand of Natural Killer T Cell, Inhibits Allergic Airway Inflammation. American Thoracic Society, Seattle (U.S.A.), 2003.05.
 9. Suzuki K, Matsuda H, Suda T, Hashizume H, Yokomura K, Asada K, Chida K, Nakamura H : Alteration of Balance between Myeloid Dendritic Cells and Plasmacytoid Dendritic Cells in Peripheral Blood of Patients with Asthma. American Thoracic Society, Seattle (U.S.A.), 2003.05.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

中村浩淑：第69回日本糖尿病学会中部地方会

2) 学会における特別講演・招待講演

中村浩淑：バセドウ病の薬物治療 第14回臨床内分泌代謝Update

3) シンポジウム発表

中村浩淑：甲状腺ホルモン不応症の診断と治療。第26回日本医学会総会

中村浩淑：バセドウ病治療のガイドライン。第46回日本甲状腺学会

沖 隆：[私の診断法 — 本態性高血圧と診断する前に —] 臨床内分泌代謝Update

沖 隆：[クッシング症候群に伴う精神障害] 臨床内分泌代謝Update

妹川史朗：膠原病肺の診断・治療 関節リウマチに伴う肺病変 第42回日本呼吸器学会総会

4) 座長をした学会名

中村浩淑：第100回日本内科学会
中村浩淑：第26回日本医学会総会
中村浩淑：第76回日本内分泌学会
中村浩淑：第46回日本甲状腺学会
中村浩淑：第69回日本糖尿病学会中部地方会
森田 浩：第68回日本糖尿病学会中部地方会
森田 浩：第69回日本糖尿病学会中部地方会
森田 浩：第190回日本内科学会東海地方会
伊東武志：第69回日本糖尿病学会中部地方会
千田金吾：第42回日本呼吸器学会総会
千田金吾：第53回日本アレルギー学会総会
千田金吾：第23回日本サルコイドーシス学会総会
小林良正：第27回日本鉄バイオサイエンス学会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

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：日本甲状腺学会 監事，評議員
中村 浩淑：日本内分泌学会 代議員
中村 浩淑：日本臨床代謝学会 評議員
中村 浩淑：日本ステロイド学会 評議員
沖 隆：日本内分泌学会 代議員
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
佐々木茂和：日本甲状腺学会 評議員
佐々木茂和：日本内分泌学会 代議員
森田 浩：日本糖尿病学会 学術評議員
千田 金吾：日本呼吸器学会 代議員
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 代議員
千田 金吾：気管支内視鏡学会 評議員
須田 隆文：気管支内視鏡学会 評議員
小林 良正：日本肝臓学会東部会 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）1回

佐々木茂和：Endocrine Journal（日本）1回

9 共同研究の実施状況

	平成15年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	0件
(3) 学内共同研究	3件

(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15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

1. 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

甲状腺ホルモン受容体（TR）がホルモン（T3）依存性にTSH遺伝子の転写を抑制する機構は、甲状腺ホルモンの制御におけるもっとも重要な過程であるが、その分子生物学的機序はほとんど解明されていない。我々はこれまでに、腎細胞由来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 遺伝子活性の負調節を高感度に測定出来る系を確立し、この系を用いることによって、①TRそのものがTSH β 遺伝子の転写活性化因子ではなく、活性化にはGATA2，pit1が必須で、特にGATA2が主体と考えられること、②TR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、③Pit1はGATA2と関連しGATA2の作用を強めること、等の成績を得た。さらに研究をすすめ、TSH α プロモーターにおいてもGATA2が活性化因子であり、TRはT3依存性に転写を抑制すること、まったく別のGATA2の標的遺伝子であるCD34遺伝子プロモーターにおいてもT3/TRが転写抑制すること、TRはDNA結合領域でGATA2とT3の有無によらず結合していること、等を明らかにした。またpit1の作用に関

しては、TSH β プロモーター上にGATA2の作用を阻害する因子が結合すると想定され、pit1はこの阻害因子からGATA2をプロテクトしていることを示唆するデータを得ている。GATA2とTRはそれぞれに共通するある特定の因子を競合している可能性が高く、その同定をすすめている。研究の前半はBiochem Jに発表し、その後の研究について現在論文をまとめている。

(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)

2. 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。この点を解明するため、強いドミナントネガティブ作用を発揮する異常TRを甲状腺に特異的に発現するトランスジェニック (TG) マウスを作出した。重篤な甲状腺ホルモン不応症患者より発見した異常ヒトTR β 1 F451Xと、それと相同なC端欠失異常を持つよう人工的に構築した異常ヒトTR α 1 F397Xをそれぞれサイログロブリンプロモーターに融合し、甲状腺に特異的に発現させた。 α F397X-TGマウス、 β F451X-TGマウスとも、出生後甲状腺機能低下症を呈し、一部は離乳後早期に死亡した。成育TGマウスの甲状腺は正常位置に存在したが、びまん性に軽度腫大し、扁平化した濾胞上皮細胞で囲まれコロイドを充満し拡大した濾胞構造を呈した。甲状腺濾胞形成の障害は、出生直後のTGマウスにも認められた。このことから、正常TRは胎生期からの甲状腺発達、分化、濾胞形成に重要であり、ドミナントネガティブ型TRによりその作用が障害されると、甲状腺の発達障害を来し甲状腺機能低下症になると考えられた。

(研究担当者：西山孝三，中村浩淑)

3. 脂質代謝と核内受容体

甲状腺ホルモンはacetyl-CoA carboxylase (ACC), fatty acidsynthase (FAS) などの酵素活性を上昇させ、脂肪酸合成を活性化する。一方、脂質代謝にはTRと類似の転写因子型核受容体であるliver X受容体 (LXR) が重要な働きをしており、ACCやFASの遺伝子発現を調節する転写因子sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP-1c) がLXRの調節を受けることが示されている。私たちはこれまでに、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) にTRが直接結合し、T3存在性にSREBP-1c遺伝子の転写を刺激すること、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することを見出している。LXR作用に対するTRの強い抑制が、TRによるN-CoRなどの転写抑制因子のリクルートによることを明らかにし、またT3/TRのSREBP-1c遺伝子活性化作用をHepG2細胞でも確認した。以上の結果から、甲状腺ホルモンによる脂質代謝制御の一部はSREBPを介するものと考えられ、これらの結果を論文にまとめ、投稿している。

(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)

4. 下垂体からのACTH分泌・皮質束状層からのグルココルチコイド分泌調節

下垂体からのACTH分泌はグルココルチコイド (GC) によって抑制的に制御されているが、クッシング病患者の下垂体腺腫からのACTH分泌は、GCによる抑制に抵抗性である。この機序を

明らかにするため、ACTH分泌を制御する膜電位の調節系とくにK⁺チャンネルに着目し検討している。培養ラット下垂体前葉細胞で、各種K⁺チャンネル阻害剤を用い、CRHによるACTH分泌に対するGC抑制効果を検討した。K⁺チャンネル阻害剤として広範囲K⁺チャンネル阻害剤であるTetraethylammonium chloride (TEA), SK (small conductance) K⁺チャンネル阻害剤であるapamine, ERG (ether-a-go-go related gene) K⁺チャンネル阻害剤であるastemizoleを用いた。AstemizoleはGCによるACTH分泌抑制を解除したが、他のK⁺チャンネル阻害剤は影響しなかった。GCによるACTH抑制に対し抵抗性を生じさせるものとして、ERG-K⁺チャンネルを介した膜電位の調節を想定している。また、副腎皮質束状層からのGC分泌調節にCa²⁺が重要であるが、その作用は主に電位依存性Ca²⁺チャンネル (VDCC) が重要と考えられてきた。今回、細胞内Ca²⁺濃度を調節する機構として知られるstore-operated Ca²⁺ channel (SOC) について、培養ラット副腎束状層細胞を用い検討した。SOC阻害剤であるSKF96365およびterfenadineがACTHによるGC増加作用を抑制することを見出したことから、ACTHによるGC増加にSOCも関与している可能性を追求している。

(研究担当者：飯野和美，沖隆，山下美保，林千雅，中村浩淑)

5. レトロウイルスベクターによって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で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。さらに、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)

6. 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：鈴木研一郎，須田隆文，千田金吾)

7. 気道上皮細胞のmucus metaplasiaにおけるIL-13の役割

気管支喘息において、気道上皮の粘液細胞異形成は、その難治化に深く関与している。IL-13は粘液細胞異形成をもたらす主要なTh2サイトカインとされているが、その詳細な機序は不明である。そこで、マウス気管上皮の初代培養を用いて、IL-13による粘液細胞異形成の機序を検討した。air-liquid interface (ALI) を作成し、IL-13添加または非添加で培養し、杯細胞のマーカーであるMUC5ACの蛍光免疫染色により陽性細胞数を評価した。また、シグナル経路をウエスタンブロット法にて検討し、MUC5ACのmRNA発現をRT-PCRにて検討した。IL-13添加によりMUC5AC陽性細胞数とmRNA発現は増加した。また、IL-13添加によりSTAT6及びERK1/2, p38 MAPKのリン酸化を認めた。更に、U0126 (MEK阻害剤) およびSB202190 (p38 MAPK阻害剤) の添加により、IL13によるMUC5AC陽性細胞とmRNA発現の増加は抑制された。以上より、IL-13は気道上皮の粘液細胞分化を誘導し、その過程にはSTAT6及びMAPK経路が関与していると考えられた。

(研究担当者：藤澤朋幸，井手協太郎，千田金吾)

8. C型慢性肝炎における鉄代謝異常について

肝臓は鉄貯蔵の中心的臓器であり、鉄が過剰に沈着する病態がある。一次性鉄過剰症として遺伝性ヘモクロマトーシスがあるが、多種多様な基礎疾患による二次性鉄過剰症もある。私たちは、以前からC型慢性肝炎の肝鉄過剰に注目し、肝病態へ及ぼす影響について検討してきた。C型慢性肝炎には、B型慢性肝炎と異なり、肝組織における鉄過剰が認められ、C型慢性肝炎の肝鉄過剰が単に持続的な壊死・炎症反応に帰因するものではないことを明らかにした。また、鉄は酸化ストレスを惹起する金属であることから、C型慢性肝炎の肝組織における酸化ストレスを検討したところ、B型慢性肝炎と比較して明らかに強い酸化ストレスがあることを示した。そこで、鉄過剰を軽減させる瀉血療法をC型慢性肝炎患者に行ったところ、血清ALT値の低下、肝組織における壊死・炎症反応の軽減、肝線維化の抑制がみられるとともに、肝組織における鉄過剰の消失と酸化ストレスの軽減も認められた。この結果を踏まえて、私たちは、臨床上、C型慢性肝炎の治療として瀉血療法を導入している。また、私たちは、以前、肝鉄過剰がインターフェロン単独療法に対するウイルス学的治療効果を減弱させることを示したが、インターフェロン単独療法では高ウイルス量のC型慢性肝炎に対して治療効果が期待できない。そこで、最近、高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する標準的治療法となったインターフェロン・リバビリン併用療法において、ウイルス学的効果と鉄代謝異常との関連性について検討した。その結果、血清鉄、鉄飽和度、総鉄結合能が高い例や、類洞壁細胞の鉄沈着が強い例は、インターフェロン・リバビリン併用療法によるウイルス学的治療効果を減弱させる可能性を示した。

(研究担当者：川村欣也，早田謙一，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. 甲状腺ホルモンとその受容体によるTSH遺伝子の転写抑制機構の研究は、これまで適切な培養細胞系がないことからアプローチが大変難しく、ほとんど解明されていなかった。遺伝子導入が容易なCV1細胞系にGATA2, pit 1を共発現させることで、TSH遺伝子調節機構の解析を可能にしたことから、いくつかの新しい知見を得ることが出来た。TSH β もTSH α 遺伝子とともに転写活性

化因子はGATA2であり、T3/TRはGATA2の作用をブロックすることで転写抑制に働くという、まったく新しいモデル機構を提唱するところまで来た。さらにTSH β 遺伝子プロモーター上にはGATA2に抑制的に作用する未知の因子が結合しており、pit 1はGATA2とダイマー形成することでその抑制因子からプロテクトしているのではないか、という作業仮説をたてている。

2. 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、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。IL-13が気道上皮の粘液細胞への分化を促進することを明らかにした。
3. インターフェロン療法の無効例や非適応例で肝庇護療法により肝炎の活動性を十分低下させることができないC型慢性肝炎患者に対して、瀉血療法を施行することにより、長期に肝炎の活動性を低下させ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

1. T3/TRによるTSH β 遺伝子抑制機序に関する私達の研究は、いくつかの海外の学会発表で注目され、欧州甲状腺学会のホームページでは私達の発表を2つのpioneering worksの一つに取り上げた。またTRが甲状腺の発達に重要であること示す異常TR-甲状腺発現トランスジェニックマウスの研究も、2003年の欧州甲状腺学会でTopic Highlightsに選ばれた。一方、甲状腺ホルモン不応症に関しては私どもの研究室が日本における中心的機関として機能しており、全国から症例の紹介があり、TR遺伝子検索を積極的に行っている。
2. 呼吸器グループでは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. C型慢性肝炎における鉄代謝異常に関する研究は、本邦では私たちが先駆けて始め、この十年間一貫して続けている研究プロジェクトである。欧米でも、C型慢性肝炎において鉄過剰は認識されているが、鉄過剰になりやすい遺伝的背景があるため、生体内におけるC型肝炎ウイルス自体の鉄代謝への影響を見ることが困難である。したがって、鉄過剰になりやすい遺伝的背景がない本邦において、本研究を行う意義がある。今後、鉄過剰が与える肝細胞障害、肝線維化、肝発癌への影響や鉄過剰の発生機序を解明することにより、C型慢性肝炎に対する新たな治療法の発見につながる可能性もあり、本研究は継続するつもりである。

15 新聞、雑誌等による報道

1. 「適切な食事と運動習慣を」静岡新聞 2003.09.01
2. 「生活習慣病 肥満は万病のもと」 2003.09.14