

臨床検査医学

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）	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	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）	2人
合 計	10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15年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	31編（7編）
そのインパクトファクターの合計	58.49
(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）	10編（10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）	1編（1編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0編（0編）
そのインパクトファクターの合計	0

(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. Maekawa M, Taniguchi T, Ishikawa J, Sugimura H, Sugano K, Kanno T : Promoter hypermethylation in cancer silences LDHB, eliminating lactate dehydrogenase isoenzymes

- 1-4. Clin Chem 49 : 1518-1520, 2003.
2. Takeshita A, Shinjo K, Naito K, Fujisawa S, Shigeno K, Horii T, Maekawa M, Izumi M, Kitamura K, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R : P-glycoprotein (P-gp) can be induced by arsenic trioxide (As₂O₃) therapy, but is not the main mechanism of As₂O₃-resistance in acute promyelocytic leukemia cells : analysis of P-gp and intracellular concentration of As₂O₃. Leukemia 17 : 648-650, 2003.
 3. Takeshita A : Recent advance in the treatment of acute myeloid leukemia. Int J Hematol 78 : Sppl . 11-15 , 2003.
 4. Takeshita A, Uehara A, Shinjo K, Naito K, Sahara N, Yamazaki K, Katoh H, Kamikawa T, Ohnishi K, Maekawa M, Hayashi H, Ohno R : Impairment of heart rate variability control during arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia. Leukemia 18 : 647-648, 2004.
 5. 白井直人 : 疾患別 臨床検査の取り扱い 消化器疾患. 月刊 PHARMSTAGE, 54-58, 2003.
 6. 白井直人, 古田隆久, 杉本光繁, 梶村昌良 : *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. 胃分泌研究会誌35, 9-12, 2003.
 7. 白井直人 : Clinical Pharmacogenetics 21世紀の薬物療法の幕開け CYP2C19 in acid-related disease. 臨床医薬19(9), 939-950, 2003.
 8. 竹下明裕, 内藤健助 : 激動時代に生きる臨床検査 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. 日本臨床検査自動化学会誌 28(2), 96-98, 2003.
 9. 竹下明裕 : AMLの治療 : 新薬の展望. 臨床血液44(12) : 1133-1143, 2003.
 10. 前川真人, 谷口照美, 立林千夏, 堀井俊伸, 竹下明裕, 梶村春彦, 菅野康吉, 米川裕之, 長岡智紀, 菅野剛史 : 3次元マイクロアレイシステムによるK-rasコドン12の変異解析に関する基礎的検討. 臨床病理 51 : 306-312, 2003.

インパクトファクターの小計 [15.70]

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. Ishikawa J, Fujita K, Kanno T, Maekawa M : Lactate dehydrogenase (LD) extra isoenzyme electrophoretic band between LD1 and LD2 caused by a complex with α 1-lipoprotein. A case report . Clin Chem Lab Med 42 : 102-104,2004.
2. Sahara N, Takeshita A : Prognostic significance of surface markers expressed in multiple myeloma : CD56 and other antigens. Leuk Lymphoma 45 : 61-65, 2004.
3. Furuta T, Shirai N, Xiao F, El-Omar EM, Rabkin CS, Sugimura H, Ishizaki T, Ohashi K : Polymorphism of interleukin-1beta affects the eradication rates of Helicobacter pylori by triple therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2 (1) : 22-30 , 2004.
4. Muramatsu H, Horii T, Morita M, Hashimoto H, Kanno T, Maekawa M : Effect of basic amino acids on susceptibility to carbapenems in clinical Pseudomonas aeruginosa isolates. Int J Med Microbiol 293 : 191-197, 2003.

5. Horii T, Muramatsu H, Morita M, Maekawa M : Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with urinary tract infections during antibiotic therapy. *Microb Drug Resist* 9 : 223-229, 2003.
6. Horii T, Suzuki Y, Monji A, Morita M, Muramatsu H, Kondo Y, Doi M, Takeshita A, Kanno T, Maekawa M : Detection of mutations in quinolone resistance-determining regions in levofloxacin- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : effects of the mutations on fluoroquinolone MICs. *Diagn Microbiol Infect Dis* 46 : 139-145, 2003.
7. Horii T, Morita M, Muramatsu H, Muranaka Y, Kanno T, Maekawa M : Effects of mupirocin at subinhibitory concentrations on flagella formation in *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*. *J Antimicrob Chemother* 51 : 1175-1179, 2003.
8. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Takashita M, Sugimoto M, Kajimura M, Ohashi K, Ishizaki T : High-dose rabeprazole/amoxicillin therapy as the second-line regimen after failure to eradicate *H.pylori* by triple therapy with the usual doses of a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin. *Hepatogastroenterology* 50 (54) : 2274-2278 , 2003.
9. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T : Retreatment of *H.pylori* with dual therapy using high doses of rabeprazole or lansoprazole can be effective. *Aliment Pharmacol Ther* 18 (11-12) : 1175-1176 , No abstract available. 2003.
10. Furuta T, Shirai N, Ohashi K, Ishizaki T : Therapeutic impact of CYP2C19 pharmacogenetics on proton pump inhibitor-based eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 25 (2) : 131-143 , Review. 2003.
11. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁, 梶村昌良, 梶村春彦 : 【SNPsと消化器疾患】胃疾患と遺伝子多型 SNPを中心に. *G. I. Research* 11(5) 379-389, 2003.

インパクトファクターの小計 [17.03]

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, Akasu T, Yoshida T, Maekawa M, Saitoh S, Sasaki H, Nomizu T, Konishi F, Fujita S, Moriya Y, Nagai H : Extensive but Hemiallelic Methylation of the *hMLHI* Promoter Region in Early-Onset Sporadic Colon Cancers With Microsatellite Instability. *Clin Gastroenterol Hepatol* : 147-156,2004.
2. Kitano S, Kanno T, Maekawa M, Sakurabayashi I, Kotani K, Hisatomi H, Hibi N, Kubono K, Harada S : Improved method for the immunological detection of malondialdehyde-modified low-density lipoproteins in human serum. *Analytica Chimica Acta* 509 : 229-235,2004.
3. Ozeki K, Kiyoi H, Hirose Y, Iwai M, Ninomiya M, Kodera Y, Miyawaki S, Kuriyama K, Shimazaki C, Akiyama H, Nishimura M, Motoji T, Shinagawa K, Takeshita A, Ueda R, Ohno R, Emi N, Naoe T : Biologic and clinical significance of the FLT3 transcript level in acute myeloid leukemia. *Blood* 103 : 1901-1908, 2004.
4. Kondo A, Morita H, Nakamura H, Kotani K, Kobori K, Ito S, Manabe M, Saito K, Kanno T, Maekawa M : Influence of fibrate treatment on malondialdehyde-modified LDL concentra-

tion. Clin Chim Acta 339 : 97-103,2003.

5. Li J, Kondo A, Kanno T, Maekawa M : A common truncated variant of lipoprotein lipase in the Japanese population is characterized by pattern B phenotype. Clin Chem Lab Med 41 : 1304-7, 2003.
6. Liu ZJ, Maekawa M, Horii T, Morita M : The multiple promoter methylation profile of PR gene and ERalpha gene in tumor cell lines. Life Sci 73 : 1963-1972, 2003.
7. Liu ZJ, Maekawa M : Polymerase chain reaction-based methods of DNA methylation analysis. Anal Biochem 317 : 259-265, 2003.
8. Liu ZJ, Peng WC, Yang X, Huang JF, Zhang XB, Zhang Y, Maekawa M : Relative mRNA expression of the lactate dehydrogenase A and B subunits as determined by simultaneous amplification and single strand conformation polymorphism. Relation with subunit enzyme activity. J Chromatogr B 793 : 405-412, 2003.
9. Kimura T, Horii T, Morita M, Muramatsu H, Kanno T, Maekawa M : Detection of macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae. Chemotherapy 49 : 56-61, 2003.
10. 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.

インパクトファクターの小計 [25.76]

(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 : 遺伝子検査をとりまく環境と現状・将来. 日本臨床検査自動化学会誌 別刷28 (5) : 613-618, 2003.
 2. 前川真人 : 遺伝子診断. 現代医療35(7) : 90-96, 2003.
 3. 前川真人 : イムノアッセイの測定原理とその特徴. 臨床検査47(13) : 1611-1618, 2003.
 4. 竹下明裕 : CD33を標的とする急性骨髄性白血病の抗体療法 : 非抱合型ヒト化抗体HuM195 vs. chemoinmunconjugate (gemtuzumab ozogamicin). 血液腫瘍科46(1) : 51-59, 2003.
 5. 竹下明裕 : AMLの分子病態とその治療」AMLと薬剤耐性. 血液腫瘍科46(5) : 423-429, 2003.
 6. 竹下明裕 : 抗体医療の最近の進歩3. 開発が進む新規抗体療法「対造血器腫瘍」. Molecular Medicine 40(10) : 1206-1213, 2003.

7. 竹下明裕：新規抗癌剤による造血器腫瘍治療 モノクローナル抗体によるAML治療. 血液腫瘍科47(3)：234-243, 2003.
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 別冊：55-59, 2003.
9. 竹下明裕, 新庄香：「白血病 最新の治療の動向と今後の展望」急性白血病に対する抗体療法. 内科92(3)：526-529, 2003.
10. 竹下明裕, 大野竜三：「造血器腫瘍の新しい分子標的療法」新規抗体療法の開発 抗CD33抗体療法. 血液・免疫・腫瘍8(3)：242-250, 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

(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, 大野竜三：抗CD33抗体を用いたAML治療. Annual Review 血液 2003, 中外医学社, 東京, 100-109, 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

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	3件 (480万円)
(2) 厚生科学研究費	1件 (450万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	1件 (60万円)
(5) 受託研究または共同研究	3件 (413.8万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	0件 (0万円)

(1) 文部科学省科学研究費

前川真人 (代表者) 基盤研究 (B) (2) 酸化LDL測定 of 動脈硬化性疾患への臨床応用に関する研究 220万円 (継続)

前川真人 (代表者) 萌芽研究 AP-PCR-SSCRを用いた病態特異的な遺伝子多型の網羅的探索法の確立と応用 210万円 (新規)

竹下明裕 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 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 50万円 (継続)

(2) 厚生科学研究費

前川真人 (分担者) がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発 450万円 代表者 国立がんセンター研究所 山田哲司

(4) 財団助成金

竹下明裕 (代表者) 臨床検査医学研究奨励金「Non-isotopic ligand binding assay法により細胞表面受容体の定量的検出」60万円

(5) 受託研究または共同研究

前川真人 (代表者) オリパス光学工業株式会社「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式会社「三次元マイクロアレイの遺伝子研究の臨床応用に関する研究」300万円 (継続)

前川真人 (代表者) 株式会社ヘレナ研究所「アイソザイム分析の自動解析システムの構築に関する研究」38万8千円 (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	1件	9件

(3) 学会座長回数	0件	8件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	8件
(6) 一般演題発表数	5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

1. 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. 2003.

5) 一般発表

口頭発表

1. Shirai N, Furuta T, Maekawa M : Effect of CYP2C19 genotypic differences on treatment with proton pump inhibitors .The 3rd Hamamatsu-Kyungpook Joint Symposium, September 2003, Korea.

ポスター発表

1. Maekawa M, Taniguchi T, Tatebayashi C, Ishikawa J, Horii T, Takesita A, Kanno T, Sudo K, Takahata N, Toyoda S : Alu Insertion And A Missense Mutation In A Case Of Phenotypically Butyrylcholinesterase Deficiency - An Insertion Mutation May Cause Pcr-based Mutation Detection Failure. 15th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 22nd National Congress of the Spanish Society of Clinical Biochemistry and Molecular Pathology , June 2003, Barcelona Spain.
2. Takeshita A, Shinjo K, Kurabe T, Naito K, Horii T, Maekawa M, Ohnishi K, Naoe T , Ohno R : Efficacy of anti-CD44 monoclonal antibody on ATRA-, arsenic- and multidrug-resistant acute promyelocytic leukemia cells. The Hematology Journal 4 : 200, 2003. 8th Annual Congress of European Hematology Society, 2003, Lyon, France.
3. Shinjo K, Takeshita A, Naito K, Shigeno K, Kaneko M, Horii T, Shirai N, Maekawa M, Ohnishi K, Ohno R : Laboratory data during the treatments for acute promyelocytic leukemia (APL); Comparison between the treatment of all-trans retinoic acid (ATRA) and that of arsenic trioxide. The Hematology Journal 4 : 201, 2003. 8th Annual Congress of European Hematology Society, Lyon, France, 2003.
4. Takeshita A, Shinjo K, Ohnishi K, Miyawaki S, Kishimoto Y, Okada M, Mitani K, Asou N, Komatsu N, Okada M, Ohtake S, Kobayashi Y, Ueda R, Ohno R : Clinical relevance of P-glycoprotein, multidrug resistance associated protein and lung resistance related protein expression in acute myeloid leukemia : the JALSG-AML95 study. Blood 102 : 605a, 2003. The 45th Annual Meeting of American Society of Hematology. San Diego, USA, 2003.

(2) 国内学会の開催・参加

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 竹下明裕：急性骨髄性白血病の新規治療薬．第65回日本血液学会総会・第43回日本臨床血液学会総会，2003.8，大阪

3) シンポジウム発表

1. 前川真人：テイラーメイド医療 — オーバービュー．日本臨床検査自動化学会第17回春季セミナー 2003.4 津
2. 前川真人：検査部マネージメントの改革．第13回日本臨床検査専門医会春季大会 2003.4 山形
3. 前川真人：栄養アセスメントタンパクによる褥瘡の治療効果の判定および予知．第50回日本臨床検査医学会総会 2003.10 広島
4. 前川真人：免疫血清検査の原理，特徴，問題点．H15年度衛生検査所精度管理責任者等研修会 2003.12 静岡
5. 小谷一夫，前川真人：酸化LDL（MDA-LDL） — 測定系の構築と臨床的意義 —．第22回日本臨床化学会夏期セミナー 2003.7 徳島
6. 石川仁子，菅野剛史，前川真人，：LDアイソザイムの自動解析システム構築．第22回日本臨床化学会夏期セミナー 2003.7 徳島
7. 白井直人，古田隆久，杉本光繁，梶村昌良：三剤PPI/CAM/AMPC療法失敗例に対する高用量PPI/AMPC分割投与方法．第9回日本ヘリコバクター学会 2003.6 松本
8. 白井直人：消化器疾患とテラーメイド医療 — 酸関連疾患とCYP2C19遺伝子多型 —．日本臨床検査自動化学会 第17回春季セミナー 2003.4 津
9. 近藤 明，菅野剛史，前川真人：酸化LDLから見た高脂血症．日本臨床検査自動化学会第17回春季セミナー 2003.4 津

4) 座長をした学会名

1. 前川真人 日本臨床検査自動化学会第17回春季セミナー
2. 前川真人 第33回静岡県血栓症研究会
3. 前川真人 第35回日本臨床検査自動化学会総会
4. 前川真人 第43回日本臨床化学会年会
5. 前川真人 第50回日本臨床検査医学会総会
6. 前川真人 第54回日本電気泳動学会総会
7. 前川真人 第307回日本臨床化学会東海・北陸支部例会
8. 前川真人 第43回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

1. 前川真人 日本臨床検査医学会 評議員
2. 前川真人 日本臨床化学会 理事

- 3. 前川真人 日本電気泳動学会 理事
- 4. 前川真人 日本遺伝子診療学会 評議員
- 5. 前川真人 日本臨床検査医会 幹事
- 6. 竹下明裕 日本血液学会 評議員
- 7. 竹下明裕 日本造血細胞移植学会 評議員
- 8. 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（レフリース数は除く）	1件	0件

(1) 国内の英文雑誌の編集

JJCO Editorial Board 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ス

Eur J Hematol (EU) 2

Br J Hematol (英国) 3

Leukemia and Lymphoma (米国) 1

Int J Hematol (日本) 6

Jpn J Clin Oncol (日本) 4

9 共同研究の実施状況

	平成15年度
(1) 国際共同研究	1件
(2) 国内共同研究	4件
(3) 学内共同研究	5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) 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. 山田哲司（国立がんセンター）がん検診に有用な新しい腫瘍マーカーの開発
3. 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. 梶村春彦（第一病理）DNAマイクロアレイに関する研究
2. 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

3. 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
4. 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
5. 森田浩，中村浩淑（第二内科）糖尿病患者におけるMDA-LDLの測定

10 産学共同研究

	平成15年度
産学共同研究	3件

1. 前川真人 オリジナル光学工業株式会社「新測光・分離技術による血清蛋白分画の臨床的解析」
2. 前川真人 オリジナル光学工業株式会社「三次元マイクロアレイの遺伝子研究の臨床応用に関する研究」
3. 前川真人 株式会社ヘレナ研究所「アイソザイム分析の自動解析システムの構築に関する研究」

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. 癌における遺伝子プロモーターのメチル化に関する研究

これまでの研究より，網膜芽細胞腫のLDH異常分画は，LDHA遺伝子プロモーター領域のメチル化と通常体細胞で発現しているものとは異なるエクソンから始まる転写産物（タイプ2）によるものであることが判明した。一方，LDHB遺伝子は胃がん細胞株6種中4種などでメチル化していた。これらの細胞株ではLDHB遺伝子の発現が沈黙しており，LDHアイソザイムパターンはLDH-A優位なパターン（5型の上昇）にシフトしていた。臨床材料でも25例の大腸がんにはLDHBのメチル化は認められなかったが，20例の胃がんのうち，3例で部分的なメチル化を認めた。また，逆のパターンとなる1型の著増した胚細胞性腫瘍症例を解析した結果，LDHA遺伝子プロモーターのメチル化を見いだした。

（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

胃癌や大腸癌の臨床材料，細胞株でミトコンドリアDNAのメチル化を調べたところ，ミトコンドリアDNAのメチル化は稀であり，それを癌細胞の体液診断の指標とすることは有効とはいえないことが判明した。

（前川真人）

3. AP-PCR-SSCP法を用いた遺伝子多型の網羅的解析

SNPから表現型へ進むのではなく，特定の表現型を説明できる遺伝型を探索するという逆のプロセス，つまり，特定の表現型に共通して有意に多い遺伝型はないだろうかと探索する手法を考案した。本法の基本的手法として，AP-PCR (arbitrary primed PCR)-SSCP (single strand conformation polymorphism) を利用した。長寿者に共通する遺伝子多型を調べたところ，100歳以上

の長寿者に多く存在するSNPも見いだすことができた。

(前川真人)

4. 酸化LDL測定 of 動脈硬化性疾患への臨床応用に関する研究

インスリン、スタチンで治療している糖尿病患者でMDA-LDL/アポB比がどのような態度をとるかどうかを調べたところ、スタチン投与群では非投与群とMDA-LDL/アポB比に有意差はみられなかったが、インスリン投与群ではMDA-LDL/アポB比の有意な下降を認めた。従って、インスリンはアポBが高い場合であってもLDLの酸化を防ぐ働きを有しており、その抗酸化作用には注目すべきであると考えられた。

次に糖尿病患者におけるフィブレート系薬剤の脂質プロファイル、特にLDLの分子サイズ、およびMDA-LDL、アポBに及ぼす影響について検討したところ、糖尿病患者においてフィブレート治療を行うことはMDA-LDL濃度を下げる効果があることが判明した。

(前川真人)

5. 白血病細胞に対する抗体療法の有用性

これまで急性骨髄性白血病 (AML) に対するcalicheamicin結合ヒト化抗CD33抗体 (Gemtuzumab Ozogamicin, GO) 抗体療法のAML細胞に対するの殺細胞効果をCD45, CD33, CD34, P糖蛋白 (P-gp), multidrug-resistance-associated protein 1 (MRP1) の各発現量および色素取込試験とともに解析してきた。P-gp発現量の多い細胞あるいは薬剤排泄能の高い細胞ではGOの薬剤効果が低下していた。そこでP-gpの発現量が比較的少量とされる急性前骨髄球性白血病 (APL) 細胞に対する本剤の有効性を検討した。APLではall-trans retinoic acid (ATRA) やarsenic trioxide (As) が特異的に有効であるが、最近これらの薬剤にも耐性があり、P-gpを代表とする多剤耐性機序とは異なることが証明されている。APLでは直接の分子標的であるCD33を他のAML亜型より多く発現していた。これまで樹立したAPL細胞株とその亜型を使用してGOの有効性をさらに検討した。ATRA耐性APL細胞株ではGOはその耐性度にかかわらず、増殖を抑制するとともに殺白血病細胞効果を示した。As耐性APL細胞株でも同様にその有効性が示された。

(竹下明裕)

6. 遺伝子多型を考慮したTS-1 化学療法

進行消化器癌に対して、抗癌剤による治療が以前より行われているが、最近はいたずらに入院期間を延ばすのではなく、外来での化学療法が行われ、quality of lifeを高めた治療が行われている。抗癌剤としては現在 5-FU (TS-1) の内服薬を中心としたレジメンが用いられているが、TS-1は5-FU系抗癌剤テガフルと、その抗癌剤が簡単に体内から排出されないようにするための酵素阻害剤 (CDHP) と、腸管での抗癌剤による副作用を防ぐための薬剤 (オテラシルカリウム) の合剤である。さらに、このTS-1に含まれるテガフルはプロドラックであり、体内で代謝されて効果を発揮する。ところでこのTS-1が代謝される際の酵素活性には遺伝的に決定されている個人差があり (CYP2A6, DPD), このことが副作用の出現や、耐性獲得、抗癌剤の治療効果の差を生む原因の一つと考えられている。以上のような抗癌剤の代謝酵素活性を考慮したオーダーメイドの

治療ができれば、治療効果を高め不必要な副作用を軽減可能であると考えられる。そこで、TS-1を含む化学療法を施行されている患者で、5-FUの血中濃度と代謝酵素の遺伝子多型および治療効果と副作用の出現を検討し、今後のTS-1治療のオーダーメイド化を目指すものである。

現在症例を蓄積中である。

(白井直人)

7. 再除菌療法としての高用量PPI/AMPCとPPI/AMPC/MNZの比較

ヘリコバクター学会より3剤プロトンポンプ阻害剤 (PPI)/アモキシシリン (AMPC)/クラリスロマイシン (CAM) 療法による除菌不成功例にはPPI/AMPC/メトロニダゾール (MNZ) 療法が有効であると推奨され、高い再除菌率を達成している。さて、我々は3剤PPI/AMPC/CAM療法による除菌不成功には*H. pylori*のCAM耐性、及びCYP2C19の遺伝子多型が関与することをこれまでに報告し、除菌失敗例にAMPC耐性菌は認めず、再除菌法として高用量PPI/AMPC分割投与療法を行ってきた。そこで、両再除菌療法による除菌成功率の比較検討を行った。

両療法とも100%近い除菌率を達成し、再除菌療法として妥当な治療法であると考えられた。詳細はH16年ヘリコバクター学会等で発表の予定である。

(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

1. 白血病の多剤耐性因子発現の検討

多剤耐性P糖蛋白 (P-gp) を抗原量と機能面から解析した。抗原量の測定はビオチン化MRK16 (Fab') を用い非特異性、再現性が問題であった臨床検体上のMDRを簡便に検出可能とした。機能は蛍光色素または抗がん剤をMDR modifierの存在下、非存在下に目的細胞と培養後その蛍光量の差を測定した。MDR modifierは特異性の高く将来的に臨床的価値が高いMS209 (Mistui) やPSC833 (Novartis) を使用した。簡便性、再現性、定量性に優れた本法は前方向性研究を容易とし、Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) の協同研究として大学病院、癌センターから測定検体がよせられ、化学療法感受性の予測に寄与している。

(竹下明裕)

15 新聞、雑誌等による報道