

臨床薬理学

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	1人
大学院学生（うち他講座から）	3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）	2人
合 計	9人

2 教官の異動状況

- 大橋 京一（教授）（H5. 10. 1～現職）
 渡邊 裕司（助教授）（H10. 12. 1～現職）
 内田 信也（助手）（H15. 4. 16～現職）
 小菅 和仁（助手）（H15. 4. 15～休職，トロント大学留学中）

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）	11編（1編）
そのインパクトファクターの合計	18.64
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	14編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	22編（19編）
そのインパクトファクターの合計	6.03
(4) 著書数（うち邦文のもの）	10編（9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	1.96

(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. Uchida S, Watanabe H, Nishio S, Hashimoto H, Yamazaki K, Hayashi H, Ohashi K : Altered

pharmacokinetics and excessive hypotensive effect of candesartan in a patient with the CYP2C9*1/*3 genotype. Clin Pharmacol Ther 74 : 505-508, 2003

インパクトファクターの小計 [5.34]

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, Ohashi K, Atumi T, Okabe H, Shimizu T, Nishio S, Li XD, Kosuge K, Watanabe H, Hara Y : Effect of tea catechin inhalation on methicillin-resistant Staphylococcus aureus in elderly patients in a hospital ward. J Hosp Infection 53 : 229-231, 2003
2. Takeuchi K, Watanabe H, Tran QK, Ozeki M, Uehara A, Katoh H, Satoh H, Terada H, Ohashi K, Hayashi H : Effects of cytochrome P450 inhibitions on agonist-induced Ca²⁺ responses and production of NO and PGI₂ in vascular endothelial cells. Mol Cell Biochem 248 : 129-134, 2003
3. 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 : 2274-2278, 2003
4. 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 : 1-2, 2003
5. Furuta T, Shirai N, Xiao F, El-Omar E, Rabkin C, Sugimura H, Ishizaki T, Ohashi K : Polymorphism of Interleukin-1B Affects the Eradication Rates of Helicobacter pylori by Triple Therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2 : 22-30, 2004
6. Ozeki M, Watanabe H, Luo J, Nakano T, Takeuchi K, Kureishi Y, Ito M, Nakano T, Ohashi K, Hayashi H : Akt and Ca²⁺ signaling in endothelial cells. Kluwer Academic Publishers 259 : 169-176, 2004
7. Takeuchi K, Watanabe H, Tran Q, Ozeki M, Sumi D, Hayashi T, Iguchi A, Ignarro L, Ohashi K, Hayashi H : Nitric oxide: inhibitory effects on endothelial cell calcium signaling, prostaglandin I₂ production and nitric oxide synthase expression. Cardiovascular Res 62 : 194-201, 2004

インパクトファクターの小計 [12.44]

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. Urayama A, Yamada S, Ohmori Y, Deguchi Y, Uchida S, Kimura R : Blood-Brain Permeability of [3H]-(3-methyl-His²) Thyrotropin-releasing Hormone (MeTRH) in Mice : Effects of TRH and its Analogues, Drug Metabol Pharmacokin 18(5) : 310-318, 2003
2. 早乙女雅夫, 佐藤洋, 加藤秀樹, 上原明彦, 寺田肇, 林秀晴, 漆田毅, 渡邊裕司 : I群抗不整脈薬の使用により心筋梗塞類似の心電図変化をきたした心房細動の1例. 薬理と治療 31 : 542-

544, 2003.

3. Tateishi T, Ohashi K, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamaguchi J, Fujioka H, Izawa K, Masada M : Interindividual variation of ratio of plasma morphine and its metabolites concentration in cancer patients. Int J Clin Pharmacol Res XXIII(2/3) : 75-82, 2003

インパクトファクターの小計 [0.86]

(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. 内田信也, 山本知広, 鈴木吉成, 橋本久邦 : HPLCによるクラスI抗不整脈薬の同時定量法とTDMへの応用. TDM研究20 : 115-116, 2003.
2. 大橋京一, 渡邊裕司, 内田信也, 小菅和仁, 岩崎甫, 江戸弘治, 斎藤健, 枳邦夫 : 医薬品開発の新しい学生実習の試み 製薬企業実習プログラムについて. 臨床薬理35 : 58S, 2004.
3. 内田信也, 高井伸彦, 橋本久邦, 古瀬洋, 影山慎二, 牛山知己, 鈴木和雄, 大園誠一郎, 山田浩, 大橋京一, 隠岐知美, 大森由貴, 丸山修治, 梅垣敬三, 山田静雄, 木村良平 : 腎不全患者におけるタクロリムスの体内動態に対するMDR1遺伝子変異の影響. 臨床薬理35 : 88S, 2004.
4. 李曉東, 内田信也, 山田浩, 渡邊裕司, 大橋京一, 隠岐知美, 大森由貴, 丸山修治, 梅垣敬三, 山田静雄, 木村良平, トルブタミド及びミダゾラムの体内動態に対するイチョウ葉エキスの影響. 臨床薬理35 : 208S, 2004.
5. 大橋京一 : いまなぜ地域治験ネットか. 臨床薬理 35(1) : 209S, 2004
6. 渡邊裕司 : 第23回日本臨床薬理学会年会シンポジウム「治験中に報告される有害事象の取扱い」担当医として～有害事象発生時のゲノム解析と将来へのデータ有効活用～. 臨床医薬19(3) : 244-248, 2003.
7. 渡邊裕司 : 血管機能評価～新しい血管機能評価法の確立をめざして～「第23回日本臨床薬理学会年会シンポジウム臨床薬理試験における非侵襲的生体機能評価法の位置づけ」. 臨床薬理34(3) : 555S-556S, 2003
8. 渡邊裕司 : エビデンスを使う : 循環器領域～臨床決断とエビデンス～. 臨床薬理34(4) : 223-227, 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)

1. 高井伸彦, 小菅和仁, 木村路子, 江口哲世, 勝又美由紀, 乙部恵美子, 斉藤葉子, 吉田弥生, 橋本美紀, 内田信也, 加藤安宏, 可知茂男, 久米ひさ子, 渡邊裕司, 山田浩, 橋本久邦, 大橋京一, 梅村和夫 : 市販のデータベースソフトを用いた被験者情報管理システムの検討. 臨床薬理35 : 34S, 2004.
2. 山田浩, 立石正登, 原田和博, 渥美哲至, 原征彦, 大橋京一 : 地域医療におけるMRSA除菌対策のためのカテキン吸入療法の検討 : 多施設共同ランダム化比較試験. 第19回茶学術研究会講演会要旨集pp.67-70, 2004.

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. 後藤真寿美, 内田信也, 渡邊裕司, 中野眞汎, 大橋京一: 浜松医科大学附属病院におけるHMG-CoA還元酵素阻害薬の使用実態調査. 臨床薬理35: 162S, 2004.
2. 梅垣敬三, 杉山朋美, 窪田洋子, 篠塚和正, 山田静雄, 山田浩, 大橋京一: ラットにおける糖尿病治療薬トルブタミドとイチョウ葉エキスの相互作用に関する検討. 臨床薬理35: 209S, 2004.
3. 樋川昭, 鈴木千恵子, 津島準子, 鈴木留美子, 吉田雅行, 二橋大介, 伊藤龍彦, 大石正晃, 山田浩, 大橋京一, 渥美哲至: 「浜松治験ネットワーク」治験支援システム「SophiaF」についてのアンケート調査. 臨床薬理35: 11S, 2004.
4. 辻 大樹, 山田 浩, 荒川真之, 鈴木千恵子, 松本洋一, 西尾信一郎, 大橋京一, 中島光好: 地域保険薬局と連携した服薬指導の検討: パーソナルコンピューターを利用した服薬コンプライアンス測定器の使用. 臨床薬理35: 19S, 2004.

(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. 渡邊裕司, 大橋京一: 原発性肺高血圧症治療の今後の展望; 新規薬物治療. 血栓と循環 11: 337-344, 2003
2. 大橋京一: モルヒネ代謝酵素の遺伝子多型に関する研究. 平成14年度厚生科学研究がん患者の痛みに対するモルヒネ適用使用に関する研究: 34-42, 2003
3. 大橋京一: 遺伝子解析のup to date -CYP2C19-, Surgery Fronter 10(1): 54-55, 2003
4. 大橋京一: 高齢者の薬物治療における薬物代謝酵素遺伝子多型情報のシステム化と有用性の評価. 平成13-14年度厚生労働科学研究総合研究報告書, 2003
5. 大橋京一: SMOの現状とCRO. 臨床薬理34(5): 291-293, 2003
6. 渡邊裕司: 担当医として~有害事象発生時のゲノム解析と将来へのデータ有効活用~ 「第23回日本臨床薬理学会年会シンポジウム治験中に報告される有害事象の取扱い」. 臨床薬理 34(3): 467S-468S, 2003
7. 大橋京一, 渡邊裕司: エssenシャル・ドラッグとパーソナル・ドラッグ. 薬と治療 (JPT) 32(2, 3): 107-111, 179-182, 185-198, 2004
8. 渡邊裕司: Sildenafilと肺高血圧. 臨床薬理34: 99-100, 2003
9. 渡邊裕司: 肺高血圧症に対するホスホジエステラーゼ5型阻害薬シルデナフィルの内服療法. 呼吸と循環51: 881-886, 2003
10. 渡邊裕司, 津谷喜一郎: インフォーミング・ジャッジメント (6カ国におけるヘルスポリシーと研究のケーススタディ) 訳. 薬理と治療31(6): 459-467, 2003
11. 渡邊裕司: エビデンスに基づく適正な医薬品使用のための必須医薬品リスト. 臨床と薬物治療23: 64-67, 2004
12. 渡邊裕司: ARB (アンジオテンシン受容体拮抗薬) を用いた大規模臨床試験~VALIANTとCHARM試験の伝えること~, 臨床薬理35: 37-38, 2004
13. 渡邊裕司: エssenシャルドラッグとパーソナルドラッグ 「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」班活動について. 薬理と治療32:107-111, 2004
14. 渡邊裕司: 治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究 (主任研究者: 上田慶二) 厚生労働科学研究費補助金 医薬品等医療技術リスク評価研究事業 (平成15年度研究報告書)
 15. 渡邊裕司: 包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用の中での安全性確保を指向した医薬品実態調査と病院医薬品集選択の方法論のモデル構築に関する研究 (主任研究者: 伊賀立二) 厚生労働科学研究費補助金 医薬品等医療技術リスク評価研究事業 (平成15年度研究報告書)
 16. Ohashi K: The current status and perspective of Clinical Pharmacology in Japan. Jpn Pharmacol Ther 30:765-766, 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)

1. 山田浩, 大橋京一: 肝機能異常が薬効に及ぼす影響. 月刊薬事 45(2):259-263, 2003
2. 橋本久邦, 内田信也, 加藤安宏, 鈴木咲子, 高井伸彦, 内藤隆文, 山田浩, 大橋京一: 医療現場における遺伝子情報による薬物治療の個別化への取り組み. 日本薬理学雑誌123:41-45, 2004.
3. 山田浩, 立石正登, 原田和博, 渥美哲至, 原征彦, 大橋京一: 地域医療におけるMRSA除菌対策のためのカテキン吸入療法の検討: 多施設共同ランダム化比較試験. 平成15年度茶学術研究助成・顕彰事業実績報告書 pp.22-25, 2004
4. Furuta T, Shirai N, Ohashi K, Ishizaki T: Therapeutic impact of CYP2C19 pharmacogenetics on proton pump inhibitor-based eradication therapy for Helicobacter pylori. Method Findings Exp Clin Pharmacol 25:131-143, 2003
5. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T: Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. Pharmacogenomics 5(2):181-202, 2004

インパクトファクターの小計 [6.03]

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. 熊谷雄治, 渡邊裕司: エビデンスをつたえる「診療ガイドラインとくすり」. EBMジャーナル 4:116-120, 2003

(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, 藤村昭夫 (編・著): 疾患からみた臨床薬理学 (第2版), じほう, 2003
2. 渡邊裕司: 循環器～心不全～疾患からみた臨床薬理学 (改訂2版), 大橋京一, 藤村昭夫 (編). 143-152, じほう, 2003
3. 小菅和仁: -薬物間相互作用-疾患からみた臨床薬理学 (改訂2版), 大橋京一, 藤村昭夫 (編). 65-71, じほう, 2003
4. 大橋京一, 立石正登: 薬物血中濃度モニター法, 新・図解日常診療手技ガイド, 和田 攻, 大久保昭行, 矢崎義雄, 大内尉義 (編), 147-151, 分光堂, 2003

5. 大橋京一：臨床薬効評価。in日本臨床薬理学会（編）臨床薬理学（第2版），医学書院，65-71，2003.

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）

1. 橋本久邦，後藤亜耶乃，内田信也，大橋京一：薬物の体内動態の変動要因，器官別病態生理と治療薬，中島光好（監），橋本久邦（編）. 1205-1233，じほう，2003
2. 橋本久邦，後藤亜耶乃，漆田 毅，渡邊裕司：不整脈，器官別病態生理と治療薬，橋本久邦（編）. 365-409，じほう，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

1. 山田静雄，内田信也：医薬品の吸収・分布・代謝・排泄，クスリのことろがわかる本—クスリを扱う人のための医薬品応用学—渡辺泰雄，梅垣敬三，山田静雄編，地人書館，39-59，2004
2. 岩崎甫，内田英二，大橋京一，景山茂，佐藤和雄，田坂定智，津谷喜一郎，福田隆一，藤原武治：治験Q&A 2004，エルゼビア・ジャパン，2003
3. Tran Q.K., Watanabe H：Myosin Light Chain Kinase in Endothelial Cell Calcium Signaling and Endothelial Functions: In：Pierce GN, Nagano M, Zahradka P and Dhalla NS ed. Atherosclerosis, Hypertension and Diabetes. Kluwer Academic Publishers (Norwell, USA), 163-174, 2003

(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. Nishio S, Yamada H, Yamada K, Okabe H, Okuya T, Yonekawa O, Ono T, Sahara N, Tamashima S, Ihara M：Severe Neutropenia with Gelatinous Bone Marrow Transformation in Anorexia Nervosa, Int J Eat Disord 33：360-363, 2003

インパクトファクターの小計 [1.96]

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	2件 (180万円)
(2) 厚生科学研究費	2件 (210万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	4件 (520万円)
(5) 受託研究または共同研究	4件 (450万円)
(6) 奨学寄附金その他(民間より)	1件 (330万円)

(1) 文部科学省科学研究費

大橋京一(代表者) モルヒネ疼痛治療におけるUGT遺伝子多型の有用性の検討 130万円(継続)

渡邊裕司(代表者) 血管内皮細胞における小胞体ストレス応答のシグナル機構 50万円(継続)

(2) 厚生科学研究費

大橋京一(分担者) 厚生労働科学研究事業 治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究 150万円(新規) 代表者 東京都多摩老人医療センター 上田慶二

渡辺裕司(分担者) 医薬品等医療技術リスク評価研究事業 包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用の中での安全性確保を指向した医薬品実態調査と病院医薬品集選択の方法論のモデル構築 60万円(新規) 代表者 東京大学大学院薬学系研究科 伊賀立二

(4) 財団助成金

大橋京一 臨床薬理研究振興財団「モルヒネ疼痛治療におけるUGT遺伝子多型」300万円

内田信也 Novartis CPCF Research Grant 2004 「免疫抑制剤の適切な投与設計確立をめざした代謝酵素及び薬物輸送担体の遺伝子・機能と薬物動態・臨床効果との関係解析」100万円

内田信也 臨床薬理研究振興財団「薬物の体内動態とCYP活性変動の定量解析」100万円

内田信也 金原一郎記念医学医療振興財団第18回研究交流助成金「米国臨床薬理学会第105回年会」20万円

(5) 受託研究または共同研究

大橋京一(分担者) 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「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(継続) 代表者 名古屋大学大学院医学研究科 中島 泉

大橋京一(分担者) 受託研究 HMG-CoA還元酵素阻害薬の薬効に及ぼす薬物トランスポーター遺伝子多型の影響 250万円(新規) 代表者 東京大学大学院薬学系研究科 杉山雄一

渡邊裕司 学内研究プロジェクト 50万円(新規)

大橋京一 受託研究「医薬品の臨床試験の円滑な実施における事例研究 その2」50万円（継続）呉羽化学工業株式会社

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	1件	25件
(2) シンポジウム発表数	3件	4件
(3) 学会座長回数	1件	7件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	1件	11件
(6) 一般演題発表数	4件	

(1) 国際学会等開催・参加

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

1. Ohashi K : The effect of CYP2C19 genotype on the PPI-based therapy for eradication of H. pylori, Hospital for Sick Children, Special Seminar Hospital for Sick Children, University of Toronto, March, 2004.

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Watanabe H, Nishio S, Ohmae E, Oda M, Kosuge K, Uchida S, Suzuki T, Hayashi H, Yamashita Y, Ohashi K : Assessment of forearm reactive hyperemia using near-infrared time-resolved spectroscopy : a new tool to evaluate endothelial function. The 76th Scientific Sessions of American Heart Association., Orlando, USA. November, 2003.
2. Ohashi K : Clinical Pharmacology Education for Medical Undergraduate Students in Asia-Pacific Region. The 9th Southeast Asian Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists, Korea, Busan, 2003年9月
3. Ohashi K, Watanabe H, Hayashi H : Inhibition of Type 5 Phosphodiesterase : Promising Therapy for Pulmonary Hypertension. The 3rd Hamamatsu-Kyungpook Joint Symposium, Korea, 2003年9月

4) 国際学会・会議等での座長

1. Ohashi K, The 9th Southeast Asian Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists, Busan, Korea, 2003年9月

5) 一般発表

口頭発表

1. Kosuge K : Effects of human milk formula on expression of MDR1, MRP2, and CYP3A in

the C2BBel intestinal cell model. 105th Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Miami Beach, Florida, USA. March 24-27, 2004

ポスター発表

1. Uchida S, Suzuki S, Hashimoto H, Morita H, Ito T, Nakamura H, Watanabe H, Ohashi K : Effects of CYP2C9*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nateglinide in patients with type 2 diabetes mellitus. 2nd Annual Meeting of the International Society of Pharmacogenomics. Joint Meeting with the Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics, Los Angeles, USA, November 3-4, 2003
2. Ohashi K, Uchida S, Watanabe H, Hashimoto H, Yamazaki K, Hayashi H : Altered pharmacokinetics and excessive hypotensive effect of candesartan in a patient with the CYP2C9*1/*3 genotype. 2nd Annual Meeting of the International Society of Pharmacogenomics. Joint Meeting with the Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics, Los Angeles, USA, November 3-4, 2003
3. Uchida S, Takai N, Hashimoto H, Furuse H, Kageyama S, Ushiyama T, Suzuki K, Ozono S, Yamada H, Watanabe H, Ohashi K : The influences of human MDR1 gene polymorphisms on pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. 2004 Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Miami Beach, USA. March, 25, 2002

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

第10回浜名湖臨床薬理セミナー

治験推進のための一般公開講座「くすりを良く知ろう」

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 渡邊裕司 : EBMと臨床薬理 臨床薬理阿蘇九重カンファレンス 2003年7月20日
2. 渡邊裕司 : 血管を健やかに保つ 浜松科学館「人体への旅 2003」2003年8月12日
3. 渡邊裕司 : 教育講演「肺高血圧症に対するバイアグラ治療」第51回日本心臓病学会学術集会 2003年9月10日
4. 渡邊裕司 : 2002年度学術奨励賞研究結果報告「エビデンスに基づいた医薬品リスト選定の方法論」第24回日本臨床薬理学会 2003年12月12日
5. 渡邊裕司 : 「血管内皮からみた血管病へのアプローチ」第8回東海脂質と血管研究会 2004年2月20日
6. 大前悦子, 渡邊裕司, 西尾信一郎, 小田元樹, 鈴木俊彦, 小菅和仁, 大橋京一, 山下豊 : 近赤外時間分解計測システムを用いた血管内皮機能評価 第42回日本ME学会総会 2003年6月5日
7. 渡邊裕司 : 近赤外光による組織酸素モニター法を応用した新規非侵襲的血管機能評価法の

- 検討 第23回日本老年学会総会・第45回日本老年医学会学術集会, 6月18-20日2003.
8. 渡辺裕司: エビデンスに基づく薬物治療～高脂血症治療を例として～ 愛知県病院薬剤師会東部支部講演会 2003年6月19日.
 9. 渡辺裕司: エビデンスに基づく薬物治療を考える 浜松市医師会研修会 2003年7月24日.
 10. 渡辺裕司: 心血管病へのアプローチ～血管保護の視点から～ 浜名医師会学術講演会 2003年8月30日.
 11. 渡辺裕司: 浜松市薬剤師会学術研修会: 薬物相互作用に留意した「くすり」の使い方2003年9月8日.
 12. 渡辺裕司: 富士宮市医師会講演会: 日常臨床における血管内皮の保護～高血圧症・高脂血症の治療薬を中心に 2003年9月18日.
 13. 渡辺裕司: 新城市医師会講演会: 薬物相互作用に留意した「くすり」の使い方 2003年9月24日.
 14. 渡辺裕司: 静岡県病院薬剤師会講演会: 薬物相互作用に留意した「くすり」の使い方 2003年12月17日.
 15. 大橋京一: 治験推進セミナー～臨床試験の現状と将来～ 医療機関関係者治験研修会(伊豆長岡) 2003年6月17日
 16. 大橋京一: 治験推進セミナー～臨床試験の現状と将来～ 医療機関関係者治験研修会(掛川) 2003年7月8日
 17. 大橋京一: 治験推進セミナー～臨床試験の現状と将来～ 医療機関関係者治験研修会(静岡) 2003年7月22日
 18. 大橋京一: お年寄りと薬のつきあい方 第25回浜松医科大学公開講座 2003年7月12日
 19. 大橋京一: 医療機関におけるモニタリング・監査の実際 H15年度治験コーディネーター研修会 2003年9月10日
 20. 大橋京一: 医師主導治験の問題点と注意事項 第4回鳥取大学治験推進セミナー 2003年10月31日
 21. 大橋京一: 近未来のオーダーメイド薬物治療 H15年度静岡県薬剤師指導者研修会 2003年11月23日
 22. 大橋京一: AMS等を用いた臨床薬物動態試験の新展開 薬物動態談話会 2003年11月28日
 23. 大橋京一: 高齢者の薬物治療における薬物代謝酵素遺伝子多型情報のシステム化と有用性の評価 長寿科学総合研究成果発表会 2003年12月10日
 24. 大橋京一: 臨床試験の現状と将来 第2回富士宮市立病院治験研修会 2004年1月13日
 25. 大橋京一: In vivo probe drugの臨床薬理学的特徴について 創剤フォーラム第14回談話会 2004年2月20日
- 3) シンポジウム発表
1. 渡邊裕司: 「肺高血圧症に対するSildenafil (バイアグラ) の臨床経験」第16回小児循環器HOT研究会シンポジウム: 肺循環を標的とした小児循環器疾患に対する新しい内科的治療戦略～臨床と基礎の接点～ (大阪市) 2003年6月14日.

2. 渡辺裕司：肺高血圧症に対するPDE5阻害薬sildenafilの臨床効果：シンポジウム「小児の循環器疾患における臨床試験の取り組み」第30回小児臨床薬理学会（大阪）2003年9月26日。
3. 渡辺裕司：シンポジウム「わが国におけるEssential Medicineを考える」はじめに～臨床薬理学とEssential Medicineの概念～ 第24回日本臨床薬理学会 2003年12月11-12日。
4. 大橋京一：「がん疼痛対策-モルヒネのpharmacogenomics」第2回日本臨床腫瘍学会総会 2004年3月13日

4) 座長をした学会名

- 大橋京一 第4回抗不整脈薬TDM研究会
- 大橋京一 第5回臨床薬理試験研究会
- 大橋京一 第20回日本TDM学会学術大会ランチョンセミナー
- 大橋京一 第3回CRCと臨床試験のあり方を考える会議
- 大橋京一 第24回日本臨床薬理学会年会
- 渡邊裕司 第24回日本臨床薬理学会年会
- 渡邊裕司 第23回日本老年学会総会・第45回日本老年医学会学術集会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

- 大橋京一 日本臨床薬理学会 国際交流委員長 評議員
- 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
- 大橋京一 共用試験実施機構医系問題作成分科会委員
- 大橋京一 Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics 評議員
- 渡邊裕司 日本循環器学会，東海地方会 評議員 代表正会員
- 渡邊裕司 日本臨床薬理学会 学術委員
- 渡邊裕司 日本薬理学会 評議員
- 渡邊裕司 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

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	1件	2件

(1) 国内の英文雑誌の編集

臨床薬理 編集委員 インパクトファクター無し

(2) 外国の学術雑誌の編集

Life Science, Editorial Advisory Board, 有り, インパクトファクター1.824

(3) 国内外の英文雑誌のレフラー

4件, 臨床薬理

2件, TDM研究

12件, Cardiovascular Research

各3件, Clin Pharmacol Ther, FASEB J

各1件, Life Science, Cancer Letter, Br J Clin Pharmacol, Diabetologia

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	4件
(3) 学内共同研究	3件

(2) 国内共同研究

1. 津谷喜一郎 (東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学), 景山茂 (東京慈恵会医科大学薬物治療学), 野元正弘 (愛媛大学医学部臨床薬理学), 林登志雄 (名古屋大学医学部老年科学) 高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療の基盤整備に関する研究
2. 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
3. 中野真汎 (静岡県立大学大学院薬学研究科臨床薬剤学) HMG-CoA還元酵素阻害薬の適正使用を目指した薬剤疫学的研究
4. 山田静雄 (静岡県立大学大学院薬学部機構薬剤学) 食物の薬物代謝酵素に対する影響

(3) 学内共同研究

1. 古田隆久 (第一内科) H. pylori除菌におけるCYP2C19遺伝子多型の意義
2. 林秀晴 (第三内科) 内皮依存性血管拡張反応の検討
3. 橋本久邦 (薬剤部) 薬剤の薬物動態・薬力学関連遺伝多型の臨床的意義の解明

10 産学共同研究

	平成15年度
産学共同研究	3件

1. 近赤外光を用いた新規内皮機能を評価法の開発
2. 血球系細胞におけるCaイオンとスーパーオキシド同時測定の実現
3. FRETを利用した微量DNA検体でのSNP測定

11 受賞

(1) 国際的な受賞

小菅和仁: Presidential Trainee Award, 105th Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Miami Beach, Florida, USA. March, 2004

(3) 国内での受賞

大橋京一：臨床薬理研究振興財団研究奨励賞 2003年12月12日

内田信也：Novartis CPCF Research Grant 2004 2003年9月3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. レイノー症候群の前腕血流および血管内皮機能におよぼすシルデナフィルの作用の臨床的検討

レイノー症状は、膠原病の症状の一つと考えられており、末梢血管が収縮することにより血液の流れが一時的に阻害され、皮膚温の低下や、皮膚の色調変化を生じる。その治療には、これまでいくつかの血管拡張薬が使用されてきたが、いまだ根治的な治療薬は見い出されていない。最近我々は膠原病に合併した肺高血圧症患者の治療（平成13年3月29日浜松医科大学医の倫理委員会承認済）を通じて、ホスホジエステラーゼ5型阻害薬であるクエン酸シルデナフィル（バイアグラ）が、レイノー症状の改善にも有効である事を認めた。

本研究は、レイノー症状に対するクエン酸シルデナフィル（バイアグラ）治療の有効性を検討するため、従来より治療薬として用いられているニコチン酸トコフェロール（ユベラN200mg）を対照薬とし、二重盲検ランダム化クロスオーバー法により2種類の薬物投与前後の前腕血流反応を組織酸素化モニター法を用いた血流評価法により検討するものである。

（渡邊裕司，西尾信一郎，内田信也，大橋京一，大橋弘幸，林秀晴）

2. 薬物トランスポーター遺伝子多型が薬物代謝に及ぼす影響

薬物代謝における個人間の格差については種々の要因に影響されていると考えられる。これまでにCYPを中心とした薬物代謝酵素の遺伝的多型性が薬物動態を変化させ、個人間較差の要因となることが明らかにされてきたが、薬物トランスポーターの遺伝的多型性が薬物代謝に及ぼす影響については、ほとんど検討されていない。薬物トランスポーターは諸臓器に発現し、がん細胞の多剤耐性獲得の原因となるなど、薬物を含む多くの物質輸送に関与する。近年、有機アニオントランスポーターであるOATPや、Multidrug Resistance (MDR) 1, Multidrug Resistance Protein (MRP) 2などのトランスポーター遺伝子に多くの多型が存在することが報告されている。本研究では、OATP, MDR1とMRP2により輸送されるテモカプリルあるいはプラバスタチンを投与されている患者を対象とし、薬物トランスポーターの遺伝的多型性および発現量が薬物動態におよぼす影響について解析する。

（渡邊裕司，西尾信一郎，内田信也，大橋京一）

3. 高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報を考慮した適正な薬物治療の基盤整備に関する研究（平成16年度厚生労働科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業）

高齢者では青壮年者に比べ有害反応や薬物相互作用が出現しやすい。このような背景から諸外国（米国，Veterans Affairs；Australia, Health and Aging）では、高齢者に対する医薬品使用のデータベースを構築し、解析データをもとに高齢者独自の薬物治療プログラムの開発が進められている。一方、薬物有害反応の出現に薬物代謝関連遺伝子の多型が関与する事が明らかになっているが、その関与の程度が、青壮年者と高齢者では異なるのかについては未だ明らかではなく、

高齢者での薬物代謝関連遺伝子情報をもとにした適正な薬物投与設計に関するデータベースも構築されていない。多剤併用の頻度が高く、医薬品使用量が青壮年患者以上である高齢者の薬物治療の現状を考慮すると、高齢者において薬物代謝関連遺伝子情報に基づいた適正な薬物治療の基盤整備が急務であると思われる。

本研究は、高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報に基づいた適正な薬物治療の推進を目的とし、以下の研究計画に従いその基盤を整備する。

・循環作動薬、中枢神経系薬、糖尿病治療薬、非ステロイド系抗炎症鎮痛薬（NSAIDs）を対象とし、これらの薬物を投与中の青壮年者と高齢者における薬物有害反応出現の特性と薬物代謝関連遺伝子の関係を、以下の項目で科学的に比較分析する。

- 1) 薬物有害反応出現例を調査し、当該事象例での薬物代謝酵素遺伝子多型と薬物トランスポーター遺伝子多型を解析し、青壮年者と高齢者で比較分析する。
- 2) また、有害反応出現例において、薬物動態を解析し、青壮年者と高齢者間における薬物動態上の変化と有害事象発生との関連を検討する。
- 3) CYP薬物代謝酵素のみでなく、薬物トランスポーター遺伝子多型との関連を分析し、薬物代謝関連遺伝子情報をもとにした薬物投与設計に関するデータベースを構築する。
- 4) 最終的には、高齢者における薬物代謝関連遺伝子情報に基づく適正な薬物投与設計を提案する。

（渡邊裕司，大橋京一，橋本久邦，津谷喜一郎，景山茂，野元正弘，林登志雄）

4. 血管内皮細胞Ca²⁺流入経路関連遺伝子の同定と新規Ca²⁺チャネル作動薬の開発

血管内皮細胞は血管透過性や血管トーンを調節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極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（Ca²⁺）濃度の変化が関与し、とくに細胞外からの容量性Ca²⁺流入が重要であることが注目されている。

最近我々は、容量性Ca²⁺流入が失活した培養血管内皮細胞系を樹立することに成功した。本研究では、容量性Ca²⁺流入を保持した培養血管内皮細胞系と、容量性Ca²⁺流入が失活した細胞系とを分子遺伝学的に比較することにより、これまで未知であった内皮細胞におけるCa²⁺流入チャネル関連遺伝子を同定し、新たな心血管作動薬の開発を目指すものである。

これまでに樹立した容量性Ca²⁺流入が失活した培養血管内皮細胞系と、容量性Ca²⁺流入を保持した細胞とでmRNAを抽出し、PCR-Select cDNAサブトラクション法を用い、アップレギュレーションまたはダウンレギュレーションが生じているcDNAからアレイによるスクリーニングを行い差次的発現遺伝子を単離する。ドットプロット法によるディファレンシャルスクリーニングとパーティシャルノーザンプロット法によりcDNA発現量の差を確認後、cDNAのシーケンシングを実施し既知遺伝子およびESTの配列と比較し、クローンを同定する。

（渡邊裕司，西尾信一郎，内田信也，大橋京一，仲野友康，林秀晴）

5. 肺高血圧症治療薬エンドセリン受容体拮抗薬による肝障害関連遺伝子多型の検討

肺高血圧症治療薬としてのET受容体拮抗薬ボセンタンの有用性が期待されている。しかし、そ

の高用量使用群では有害事象として肝機能障害の発生が指摘されており、そのメカニズムとして、ボセンタンがcanalicular bile salt export pump (BSEP ABCB11) を抑制し、細胞障害性のある胆汁酸塩を蓄積する事により、肝障害を惹起する事が動物実験レベルで示唆されている。

本研究では、ボセンタンを投与された患者を対象とし、BSEP遺伝子多型と肝障害発生の関連を明らかにし、遺伝子情報の活用により将来の有害事象発生を回避することを目的とする。

(渡邊裕司, 西尾信一郎, 内田信也, 大橋京一)

6. 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 (PGI₂)、PGI₂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PGI₂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。

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対するクエン酸シルデナフィルの短期および長期 (3ヶ月) の効果について心臓カテーテル検査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, 上原明彦, 加藤秀樹, 佐藤洋, 寺田肇, 林秀晴)

7. 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气試験等により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)

8. 薬剤の薬物動態・薬力学関連遺伝多型の臨床的意義の解明

近年、薬物代謝酵素や薬物受容体などの薬物動態・薬力学関連遺伝子に遺伝子多型が存在し薬物の体内動態や薬物の臨床効果へ影響を及ぼすことが報告されている。本研究では薬物動態・薬力学関連遺伝子多型が薬剤（経口インスリン分泌促進薬、免疫抑制薬、精神神経系薬、循環器病薬等）の体内動態と臨床効果・副作用に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、①対象薬物投与患者の遺伝子型と薬物動態の関係、②対象薬物投与患者の遺伝子型と臨床効果・副作用の関係を検討する。現在までにチトクロームP450などの代謝酵素の遺伝子多型が対象薬剤の薬物動態に影響を与えることを明らかにした。さらにいくつかの薬剤においてはこれらの遺伝子多型が臨床効果にも影響を与えることが示唆された。本研究結果は薬剤の投与設計に科学的な根拠を与えるだけでなく副作用回避に重要な情報を与えうると考えられる。

(内田信也, 渡邊裕司, 大橋京一, 橋本久邦)

9. HMG-CoA還元酵素阻害薬の適正使用を目指した薬剤疫学的研究

高コレステロール血症治療薬としてHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）は欧米諸国と同様、わが国においても臨床的に広く用いられている。多くの大規模臨床試験により虚血性心疾患に対する有用性は確立しているが、虚血性心疾患発症リスクが低い患者群における有用性は十分に証明されているとはいえない。本研究ではスタチン投与患者の背景を調査した。本研究の結果虚血性心疾患発症のリスクが比較的低いと考えられる症例に対してもスタチンが投与されていることが明らかとなり、今後このような患者群に対する本薬剤投与のエビデンス構築が必要と考えられた。

(内田信也, 渡邊裕司, 大橋京一, 橋本久邦, 中野眞汎, 後藤真寿美)

10. 食物の薬物代謝酵素に対する影響

近年健康食品が一般市場で容易に手に入る時代となり、その安全性、特に医薬品を併用した場合の相互作用が看過できない問題となっている。医薬品との相互作用を引き起こす健康食品には、人における主要な薬物代謝酵素であるチトクロームP450（CYP）に影響を与え作用するものがあり、西洋オトギリ草はCYP3A4を誘導することが知られている。イチヨウ葉エキス（Ginkgo biloba extract, GBE）は記憶や注意・集中などの認知機能の改善を目的として、わが国では栄養補助食品として市販されている。本研究ではGBEがヒトのCYPに及ぼす影響を検討した。健常男性にGBEを28日間投与したところ、CYP2C9の基質であるトルブタミドの血漿中濃度が減少したことから、GBE投与によりCYP2C9が誘導されることが示唆された。さらに75gグルコース経口投与後におけるトルブタミドの血液中グルコース濃度上昇抑制作用がGBE投与により減弱する傾向が認められた。一方CYP3A4の基質であるミダゾラムの血漿中濃度はGBEの28日間投与により著明に上昇し

た。本研究の結果、CYP2C9および3A4の基質薬物投与中の患者におけるGBEの使用は、注意を要すると考えられた。

(内田信也, 渡辺裕司, 李曉東, 大橋京一, 山田浩, 山田静雄)

13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

1. 近赤外光を用いた新しい血管機能評価法の確立

我々は浜松ホトニクス(株)と共同して新たな血管機能の非侵襲的評価法を開発した。本評価法は、近赤外光による組織酸素モニター法を応用したリアルタイム血流評価法であり、測定プローブを体表に装着することにより、前腕血流や脳血液量の変化が、体動時にも1秒毎に測定可能である。検者間の測定誤差は少なく、簡便で信頼性の高い血管機能評価法と期待され、現在その臨床応用に向けて、種々の血管作動薬の血流反応に及ぼす影響を検討している。

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. 大橋京一 市民公開講座「続・元気で長生きするために」(2003) 静岡新聞, 7月13日
2. 大橋京一 地域治験ネットワークの現状と将来 薬事日報, 12月5日