

内科学第二

1 構成員

	平成17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	13人
研修医	4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	2人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	9人
合 計	50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16年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	19編（8編）
そのインパクトファクターの合計	36.09
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	4編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	14編（13編）
そのインパクトファクターの合計	2.44

(4) 著書数 (うち邦文のもの)	17編 (17編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	18編 (14編)
そのインパクトファクターの合計	4.58

(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. Kawai K, Sasaki S, Morita H, Ito T, Suzuki S, Misawa H, Nakamura H : Unliganded thyroid hormone receptor- β 1 represses liver X receptor α /oxysterol-dependent transactivation. *Endocrinology* 145 : 5515-5524, 2004.
2. 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.
3. Miwa S, Morita S, Suda T, Suzuki K, Hayakawa H, Chida K Nakamura H : The incidence and clinical characteristics of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after radiation therapy for breast cancer. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 21 : 212-218, 2004.
4. Koide S, Kobayashi Y, Oki Y, Nakamura H : Prostaglandin E2 inhibits platelet-derived growth factor-stimulated cell proliferation through a prostaglandin E receptor EP2 subtype in rat hepatic stellate cells. *Dig Dis and Sci* 49 : 1394-1400, 2004.
5. Kikuyama M, Matsubayashi Y, Kageyama F, Sumiyoshi S, Kobayashi Y : Oblique-viewing endoscope facilitates endoscopic retrograde cholangiography and associated procedures in post-Billroth II gastrectomy patients. *Dig Endoscopy* 17 : 9-12, 2005
6. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, Enomoto N, Ide K, Toyoshima M, Uchiyama H, Tamura R, Ida M, Yagi T, Yasuda K, Genma H, Hayakawa H, Chida K, Nakamura H : Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 32 : 58-64, 2005.
7. 中村祐太郎, 千田金吾, 須田隆文, 横村光司, 桑田博史, 榎本紀之, 八木健, 田村亨治, 小川博示, 金井美穂, 中村浩淑 : Nonspecific Interstitial Pneumonia 予後不良症例の臨床的検討. *日本呼吸器学会雑誌*42 : 293-298, 2004.
8. 山田孝, 安田和雅, 戸館亮人, 内藤立暁, 大井 諭, 伊藤 靖, 須田隆文, 千田金吾, 中村浩淑 : 当院における気胸276例の検討. *日本胸部臨床*63 : 685-693, 2004.
9. 白井正浩, 早川啓史, 中野泰克, 黒石重城, 中野豊, 戸館亮人, 須田隆文, 千田金吾 : 肺 Mycobacterium avium complex 感染症の予後に関する検討. *日本呼吸器学会雑誌*42 : 875-879, 2004.
10. 榎本紀之, 須田隆文, 内藤立暁, 橋本大, 藤澤朋幸, 中野秀樹, 三輪清一, 鈴木研一郎, 横村光司, 井手協太郎, 千田金吾 : 間質性肺炎症例に対するシクロスポリン使用経験と血中濃度モニタリング. *日本呼吸器学会雑誌*42 : 934-940, 2004.
11. 松下雅広, 小林良正, 長澤正通, 清水恵理奈, 竹平安則, 影山富士人, 次木稔, 玉腰勝敏, 中島猛行, 早田謙一, 中村浩淑 : コンセンサスインターフェロン (CIFN) の使用経験. *医学*

と薬学52：835-840, 2004.

12. 榎本紀之, 須田隆文, 乾直輝, 橋本大, 内藤立暁, 藤澤朋幸, 三輪清一, 中野秀樹, 鈴木研一郎, 横村光司, 井手協太郎, 千田金吾：サルコイドーシスの肉芽腫形成機序におけるCD1分子の検討。日本呼吸器学会雑誌43：10-15, 2005.
13. 小澤雄一, 井田雅章, 須田隆文, 藤井雅人, 加藤真人, 長谷川浩嗣, 榎本紀之, 野木村宏, 千田金吾：乳癌患者への放射線照射後に発症したBOOPにおける臨床的検討。日本呼吸器学会雑誌43：71-76, 2005.
14. 中野豊, 土屋智義, 乾直輝, 森田悟, 右藤智啓, 山崎佐和, 柄山正人, 千田金吾, 須田隆文：サルメテロールは喘息発作回復期の短時間作動型β2刺激薬の気管支拡張効果を阻害しない。Progress in Medicine25：542～544, 2005.

インパクトファクターの小計 [16.23]

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. Uchida C, Miwa S, Kitagawa K, Hattori T, Isobe T, Otani S, Oda T, Sugimura H, Kamijo T, Ookawa K, Yasuda H, Kitagawa M: Enhanced Mdm2 activity inhibits pRB function via ubiquityin-dependent degradation. EMBO J 30: 390-397, 2004.

インパクトファクターの小計 [10.46]

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. Yamamori E, Iwasaki Y, Okii Y, Yoshida M, Asai M, Kambayashii M, Oiso Y, Nakashima N：Possible involvement of ryanodine receptor-mediated intracellular calcium release in the effect of corticotropin-releasing factor on adrenocorticotropin secretion.. Endocrinology 145: 36-38, 2004
2. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, Kudoh S, Sakamoto N, Okamoto K, Kobayashi G, Washio M, Inaba Y, Tanaka H：Vegetable, Fruit, and cereal intake and risk of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. Ann Nutr Metab 48: 390-397, 2004.
3. Yano M, Hayashi H, Yoshioka K, Kohgo Y, Saito H, Niitsu Y, Kato J, Iino S, Yotsuyanagi H, Kobayashi Y, Kawamura K, Kakumu S, Kaito M, Ikoma J, Wakusawa S, Okanou T, Sumida Y, Kimura F, Kjiwara E, Sata M, Ogata K：A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial in Japan. J Gastroenterol 39: 570-574, 2004.
4. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, Kudoh S, Sakamoto N, Okamoto K, Kobayashi G, Washio M, Inaba Y, Tanaka H：Occupational and Environmental Factors and Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan. Ann Occup Hyg 49: 259-265, 2005.

インパクトファクターの小計 [9.41]

(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発症およびその病態に関する研究。厚生労働省特定疾患研究 ホルモン受容機構異常に関する調査研究 平成15年度研究報告書57-60, 2004.
2. 千田金吾, 榎本紀之, 須田隆文, 宮本康敬, 松本一彦, 橋本久邦：間質性肺炎症例に対するシクロスポリン使用経験と血中濃度モニタリング。厚生労働省研究 特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究 平成16年度研究報告書69-74, 2004.
3. 千田金吾, 榎本紀之, 須田隆文, 宮嶋裕明, 高橋良知：サルコイドーシスの肉芽腫形成機序におけるCD1分子の検討。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 平成15年度報告書：172-177, 2004.
4. 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, 井手協太郎, 須田隆文, 千田金吾：特発性肺線維症I deopathic pulmonary fibrosis (IPF/UIP) における血清マーカーの乖離について。第70回間質性肺炎研究会討議録30-35, 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. Oki Y, Sasano H：Localization and physiological roles of urocortin. Peptides 25：1745-1749, 2004.
2. 中村浩淑, 長山浩士：甲状腺ホルモンの非ゲノム作用。内分泌・糖尿病科19 (6)：635-639, 2004.
3. 西山孝三, 中村浩淑：甲状腺ホルモンによる情報伝達機構。内分泌, 糖尿病科18 (2)：130-13, 2004.
4. 西山孝三, 中村浩淑：異常甲状腺ホルモン受容体の甲状腺特異的発現マウスの作製とその機能解析。ホルモンと臨床52(3)：77-82, 2004.
5. 沖 隆：【内分泌性高血圧の基礎と臨床】臨床 特殊型クッシング症候群 (AIMAH, PPNAD) の成因と治療法。最新医学59 (10)：2300-2305, 2004.
6. 沖 隆：【日常の見逃されやすい内分泌疾患 新しい診断法とその治療の update】Cushing 症候群。成人病と生活習慣病34(9)：1247-1250, 2004.
7. 千田金吾：研究の周辺から。呼吸23：673-674, 2004.
8. 白井正浩, 千田金吾：気管支喘息。臨床医 増刊号30：955-960, 2004.
9. 菅沼秀基, 千田金吾：気管支ファイバースコープ。呼吸器ケア12：32-37, 2004.
10. 横村光司, 千田金吾：インターフェロンと間質性肺炎。THE LUNG perspectives 12：53-58, 2004.
11. 千田金吾：慢性過敏性肺炎をいかに理解するか。4176：1-8, 2004.
12. 豊嶋幹生, 千田金吾：特集「呼吸器疾患管理におけるモニタリング」間質性肺炎。呼吸24：145-148, 2005.
13. 横村光司, 千田金吾：特発性間質性肺炎の診断におけるTBLBと胸腔鏡下肺生検。気管支学 27：26-31, 2005.

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. 石田康, 中村直人, 沖 隆, 安部博史, 中原大一郎: 脳内自己刺激行動に伴うモノアミン合成の促進に及ぼす副腎摘除効果. 脳と精神の医学14: 339-344, 2004.

インパクトファクターの小計 [0]

(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: 急性甲状腺炎・亜急性甲状腺炎. 今日の治療指針 2004年版 山口徹 北原光夫 (編) 医学書院529-530, 2004.
2. 中村浩淑: バセドウ病. MMI 内分泌・代謝疾患治療のエビデンス 阿部好文, 西川哲男 (編) 文光堂52-53, 2004.
3. 中村浩淑: 甲状腺機能低下症と甲状腺炎. Annual Review 内分泌・代謝2005 中外医学社 2005, 200-20, 2005.
4. 中村浩淑: バセドウ病の薬物治療・選択基準. 甲状腺疾患 森昌朋 (編) 最新医学社194-203, 2004.
5. 西山孝三, 中村浩淑: 甲状腺機能低下症と甲状腺炎. Annual review 内分泌代謝2004 235-240, 2004.
6. 伊東武志, 沖 隆: ナテグリニドの使用経験と適応症例に関する一考. 2型糖尿病治療におけるナテグリニドの役割67, 2004.
7. 千田金吾: 肺好酸球性肉芽腫症. 今日の治療指針 219-220, 2004.
8. 戸館亮人, 千田金吾: アレルギー性気管支肺真菌症. 呼吸器疾患最近の治療2004-2006 311-313, 2004.
9. 千田金吾: 肺膿瘍, 膿胸. 呼吸器病学160-165, 2004.
10. 千田金吾, 中野豊: 呼吸器. ナースの内科学第6版165-214, 2004.
11. 千田金吾: 膠原病肺. 呼吸器ケア 2004年夏期増刊 症例シュミレーション 呼吸器疾患の治療と管理188-194, 2004.
12. 千田金吾: 肺の病気/その他. 家庭医学大全科1155-1166, 2004.
13. 千田金吾, 土屋智義: 気管支鏡検査. 看護のための最新医学講座 (第2巻) 呼吸器疾患: 159-172, 2005.
14. 豊嶋幹生, 千田金吾: 好酸球性肺炎. 疾患別最新処方 第4版218-219, 2005.
15. 千田金吾: 胸部単純X線写真の所見からみた胸痛の鑑別. 胸部診療のコツと落とし穴146-147, 2005.
16. 千田金吾: 薬剤誘起性好酸球性肺炎. 薬剤による呼吸器障害83-89, 2005.
17. 小林良正: 鉄過剰. C型慢性肝炎における鉄毒性と除鉄治療 日本鉄バイオサイエンス学会 (編) 医薬ジャーナル社51-59, 2004.

(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. Shirai T, Matsui T, Uto T, Chida K, Nakamura H : Development of non-steroidal anti-inflammatory drug intolerance over a 3 year period, *Allergology International* 53 : 191-192, 2004.
2. Miyachi A, Kikuyama M, Kageyama F, Sumiyoshi S, Kobayashi Y : Successful treatment of pancreaticopleural fistula by nasopancreatic drainage and endoscopic removal of pancreatic duct calculi : a case report. *Gastrointest Endosc* 59 : 454-457, 2004.
3. Matsushita M, Kobayashi Y, Kobayashi H, Nagasawa M, Sato Y, Nakamura H : A case of gastrointestinal stromal tumour of the ampulla of Vater. *Dig Liv Dis* 37 : 275-277, 2005.
4. 八木十詩子, 加藤夏野, 坂本益雄, 沖隆, 中村浩淑 : 【内分泌 興味ある症例】副腎 両側副腎腫大を認めたアジソン病の1症例. *ホルモンと臨床*52巻臨時増刊 52 : 106-111, 2004.
5. 山下美保, 沖隆, 林千雅, 飯野和美, 小澤恵, 松下文枝, 西澤茂, 中村浩淑 : 当院における先端巨大症の心血管系リスクの評価. *日本内分泌学会雑誌*80巻Suppl 80 : 88-90, 2004.
6. 林千雅, 沖隆, 飯野和美, 山下美保, 川合弘太郎, 松下文枝, 笹野公伸, 中村浩淑 : アンドロゲン非抑制クッシング症候群の1例. *日本内分泌学会雑誌*80巻Suppl 80 : 32-34, 2004.
7. 源馬理恵子, 橋川優子, 松永英之, 釣谷大輔, 工藤真哉, 沖隆, 中村浩淑, 笹野公伸 : 右側副腎に double adenoma を伴ったCushing 症候群の1例. *日本内分泌学会雑誌*80巻Suppl 80 : 29-31, 2004.
8. 榎本紀之, 中野豊, 妹川史朗, 須田隆文, 千田金吾, 中村浩淑 : 気管支肺胞洗浄において好中球増加を示した夏型過敏性肺炎の1例. *日本胸部臨床*63 : 385-392, 2004.
9. 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, 井手協太郎, 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.
10. 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 : レジオネラ肺炎の集団発生事例と臨床症例1) 集団発生事例②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.
11. 宮崎洋生, 源馬均, 上村桂一, 小野貴久, 増田昌文, 佐野武尚, 佐藤雅樹, 小清水直樹, 須田隆文, 千田金吾 : バラ温室栽培従業者に発生した *Aspergillus niger* による過敏性肺臓炎の一例. *日本呼吸器学会雑誌*42 : 676-681, 2004.
12. 小澤雄一, 井田雅章, 須田隆文, 加藤真人, 榎本紀之, 藤井雅人, 野々村宏, 千田金吾, 中村浩淑 : シクロフォスファミドが奏効したステロイド抵抗性の特発性間質性肺炎の一例. *日本呼吸器学会雑誌*42 : 945-950, 2004.
13. 住吉信一, 小林良正, 早田謙一, 川村欣也, 熊岡浩子, 本城裕美子, 松下雅広 : 直腸静脈瘤破裂に対して内視鏡的静脈瘤結紮術および硬化療法が奏効した1例. *Gastroenterol Endosc* 46 : 1503-1509, 2004.
14. 中野泰克, 黒石重城, 白井正浩, 早川啓史, 村上勝, 須田隆文, 千田金吾, 馬場聡 : 学校検診にて発見されたPulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma の1例. *日本呼吸器学会*

雑誌42：1001-1008, 2004.

15. 豊嶋幹生, 千田金吾, 須田隆文：喘息症状改善後に好酸球性肺炎を合併したアスピリン喘息の1例. 呼吸24：268-271, 2005.
16. 松下雅広, 小林良正, 早田謙一, 木田栄郎, 小澤享史, 竹平安則：稀な十二指腸乳頭疾患乳頭部カルチノイド. 消化器内視鏡17：106-107, 2005.

インパクトファクターの小計 [2.29]

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. Matsuno A, Okazaki R, Oki Y, Nagashima T. : Secretion of high-molecular-weight adrenocorticotrophic hormone from a pituitary adenoma in a patient without Cushing stigmata. Case report. J Neurosurg 101 : 874-877, 2004.
2. 松野彰, 長島正, 岡崎亮, 沖隆：【内分泌病理学 最近の進歩2004】下垂体 クッシング病徴候を欠いたACTH産生下垂体腺腫の内分泌学的・病理学的検討. ホルモンと臨床52巻臨時増刊52：65-69, 2004.

インパクトファクターの小計 [2.29]

4 特許等の出願状況

	平成16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16年度
(1) 文部科学省科学研究費	6件 (780万円)
(2) 厚生科学研究費	3件 (255万円)
(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	13件 (1,303万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	55件 (3,442万円)

(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」130万円

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」120万円

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」150万円

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」60万円

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」140万円

西山 孝三（代表者）基盤研究（C）「甲状腺特異的な異常甲状腺ホルモン受容体発現トランスジェニックマウスの機能解析」180万円

(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班」180万円

千田 金吾：難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患調査研究班」35万円

千田 金吾：難治性疾患克服研究事業「突発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究班」40万円

(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	田辺製薬	APTA-2217（成人）
千田 金吾	第一製薬	DU-6859a
千田 金吾	田辺製薬	APTA-2217（慢性）
千田 金吾	塩野義製薬	S-7701
沖 隆	ファイザー	B2036-PEG
沖 隆	日本ケミカルリサーチ	JR-401
沖 隆	日本ケミカルリサーチ	JR-401（長期）
沖 隆	ノボノルディスクファーマ	NN-220
沖 隆	ファイザー	B2036-PEG（長期）
小林 良正	第一製薬	BM532
小林 良正	第一製薬	フェロン
小林 良正	中外製薬	ペガシス皮下注
森田 浩	ノボノルディスクファーマ	ノボラピッド30ミックス

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	3件
(2) シンポジウム発表数	0件	3件
(3) 学会座長回数	0件	10件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	18件
(6) 一般演題発表数	9件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

ポスター発表

1. Yamashita M, Oki Y., Hayashi C, Nakamura H : The role of K⁺- channel on the inhibitory

- effect of glucocorticoid on ACTH release by rat anterior pituitary cells. Annual Meeting of Endocrine Society. 2004.06. New Orleans (USA)
2. Sasaki S, Matsushita A, Nakano K, Kashiwabara Y, Nagayama K, Nishiyama K, Misawa H, Nakamura H : The negative regulation of thyroid stimulating hormone (TSH) beta gene is mediated through the interaction between DNA binding domain of thyroid hormone receptor and the zinc finger region of transcription factor, GATA2. Annual Meeting of the American Thyroid Association. 2004.10. Vancouver (Canada)
 3. Nishiyama K, Matsushita A, Nakano K, Kashiwabara Y, Nagayama K, Misawa H, Sasaki S, Nakamura H : Hypothyroidism of transgenic mice expressing a dominant negative mutant thyroid hormone receptor in thyroid. Annual Meeting of the American Thyroid Association. 2004.11. Vancouver (Canada)
 4. Honjyo Y, Kobayashi Y, Sasaki S, Nakamura H : Inhibition of farnesoid X receptor-induced BSEP gene expression by ligand-activated Vitamin D receptor. 55th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. 2004.10. Boston (USA).
 5. Suzuki K, Suda T, Chida K, Nakamura H : Alveolar Macrophages are devoided of toll-like receptor 9 and fail to responses to CpG oligodeoxynucleotides. American Thoracic Society, 2004.5, Orlando (USA)
 6. Miwa S, Inui N, Suda T, Torizuka T, Chida K, Nakamura H : Detection of cardiac involvement in patients with sarcoidosis : Comparison of 18F-FDG position emission tomography (PET) with 11C-choline PET. American Thoracic Society, 2004. 5, Orlando (USA).
 7. Nakano H, Suda T, Nagata T, Okada Z, Chida K, Koide Y, Nakamura H : Induction of immunity to Mycobacterium tuberculosis with dendric clls retrovirally transduced with Gene Coding Ag85A and Ag85B. American Thoracic Society. 2004. 5, Orlando (USA).
 8. Fujisawa T, Ide K, Suda T, Chida K, Nakamura H : Involvement of MAPK and p38 MAPK pathway in IL-13-induced Mucus Metaplasia in primary culture of mouse tracheal epithelial cells. American Thoracic Society. 2004. 5, Orlando (USA).
 9. Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K : Effect of pet removal in pet allergic Asthma. American Thoracic Society. 2004. 5, Orlando (USA).

(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. 中村浩淑：甲状腺ホルモン受容体と甲状腺ホルモン不応症（三宅賞受賞講演）
第47回日本甲状腺学会総会 2004年11月（前橋）
2. 中村浩淑：バセドウ病治療のガイドライン
第47回日本甲状腺学会総会 2004年11月（前橋）
3. 中村浩淑：バセドウ病治療ガイドラインの集大成
第15回臨床内分泌代謝 Update 2005年3月（札幌）

3) シンポジウム発表

1. 中村浩淑：バセドウ病治療ガイドライン作成にむけて
第77回日本内分泌学会総会 2004年6月（京都）
2. 沖 隆：ACTH分泌低下症の診断
第31回日本神経内分泌学会 2004年10月（弘前）
3. 佐々木茂和：甲状腺ホルモンによるTSH α , β 鎖遺伝子への負の転写調節
第77回日本内分泌学会総会 2004年6月（京都）

4) 座長をした学会名

1. 中村浩淑：第77回日本内分泌学会総会
2. 中村浩淑：第47回日本甲状腺学会総会
3. 沖 隆：第77回日本内分泌学会総会
4. 沖 隆：第193回日本内科学会東海地方会
5. 佐々木茂和：第47回日本甲状腺学会総会
6. 森田 浩：第70回日本糖尿病学会中部地方会
7. 森田 浩：第71回日本糖尿病学会中部地方会
8. 森田 浩：第193回日本内科学会東海地方会 千田金吾：第43回日本呼吸器学会総会
9. 千田金吾：第54回日本アレルギー学会総会
10. 千田金吾：第24回日本サルコイドーシス学会総会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

1. 中村 浩淑：日本内科学会 評議員
2. 中村 浩淑：日本甲状腺学会 監事
3. 中村 浩淑：日本内分泌学会 代議員
4. 中村 浩淑：日本臨床代謝学会 評議員
5. 中村 浩淑：日本ステロイド学会 評議員
6. 沖 隆：日本内分泌学会 代議員
7. 沖 隆：日本神経内分泌学会 評議員
8. 沖 隆：日本ステロイド学会 評議員
9. 佐々木茂和：日本甲状腺学会 評議員
10. 佐々木茂和：日本内分泌学会 代議員
11. 森田 浩：日本糖尿病学会 学術評議員
12. 千田 金吾：日本呼吸器学会 代議員
13. 千田 金吾：日本肺癌学会 評議員
14. 千田 金吾：日本サルコイドーシス学会 理事
15. 千田 金吾：日本アレルギー学会 代議員
16. 千田 金吾：気管支内視鏡学会 評議員
17. 須田 隆文：気管支内視鏡学会 評議員

18. 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

9 共同研究の実施状況

	平成16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	4件

(3) 学内共同研究

1. 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）
2. レンチウイルスを用いた結核感染症に対する経気道の粘膜ワクチンの開発（微生物）
3. 肺癌における chromosomal instability の検討（第一病理）
4. 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16年度
産学共同研究	0件

11 受賞

(3) 国内での受賞

中村浩淑 三宅賞（日本甲状腺学会）2004年11月

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）依存性に甲状腺刺激ホルモン（TSH）遺伝子の転写を抑制するステップは、甲状腺ホルモンの恒常性におけるもっとも重要な制御機構である。ここ数年来、その分子生物学的機序の解明を最重要課題として研究を進めている。これまでに、TSHβ遺伝子の転写活性化因子は、従来考えられていたようなT3非結合TRではなく、下垂体TSH産生細胞の分化に必須の転写因子であるGATA2であることを明らかにしてきた（Biochem J 2004）。今年度はさらに以下のような新しい知見を得た。①TSHβ遺伝子のプロモーター上に、T3/TRによる負調節に必要なDNA配列（negative TRE）が提唱されてきたが、TRはDNAに直接結

合せず、このDNA配列はT3/TRによる負の調節にはまったく不要である。②TRはT3非依存性にGATA2に直接結合し、複合体をなす。ここにヒストン脱アセチル化酵素（HDAC3）がリクルートされる。またRNAポリメラーゼIIの機能を調節するTRAP220という因子が、複合体に会合している。③HDAC3とTRAP220は異なる時相で作用しており、T3がTRに結合した後、HDAC3によるヒストン脱アセチル化が生じ、その後TRAP220が複合体から離脱する。④TSH β プロモーター上にはGATA2の作用を阻害する未知の因子が結合している。Pit1はこの阻害因子からGATA2を保護している。⑤Pit1はGATA2と結合するが、GATA2のZnフィンガー領域が関与している。Pit1によるGATA2の保護作用が発揮されるには、両者の相対的な位置関係が重要で、極めて厳密に規定されている。⑥TSH α プロモーターにおいてもGATA2が活性化因子であり、T3/TRが転写抑制する。さらにエストロゲン（E2）とその受容体（ER）によってもTSH β 、 α 遺伝子プロモーターは抑制を受ける。T3/TR、あるいはE2/ERによるTSH遺伝子の負調節機序を明らかにするため、引き続き詳細な検討を行っている。

（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

甲状腺における甲状腺ホルモン受容体の機能的意義を解明するため、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、それと相同の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、甲状腺特異的に発現させた。予想外なことに、両TGマウスとも出生後甲状腺機能低下症を呈し、一部は機能低下のため早期に死亡した。この機能低下は甲状腺濾胞形成の障害に基づくものであると考えられた。T3と結合した正常TRは胎生期からの甲状腺の発達、分化、濾胞形成にきわめて重要であることが、初めて明らかにされた。

（研究担当者：西山孝三，中村浩淑）

3. 脂質代謝と核内受容体

脂質代謝に重要な転写因子であるsterol regulatory element binding protein 1c（SREBP-1c）の遺伝子プロモーターには、転写因子型核内受容体であるliver X受容体（LXR）が結合し転写制御を行っている。これまでに、このLXRが結合するDNA領域（LXRE）にTRが結合することを見だし、T3存在下ではTRはSREBP-1cのプロモーター活性を刺激するが、T3非存在下ではTR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という非常に興味深いデータを報告した。引き続きLXR作用に対するTRの抑制機序を詳細に検討し、N-CoRなどの転写抑制因子がTRによってリクルートされることが必須であることを明らかにした。また、T3/TRのSREBP-1c遺伝子活性化作用を、HepG2細胞を用い内因性TR β で確認した。この結果から、甲状腺ホルモンによる脂質代謝制御の一部はSREBPを介するものであると考えられ、これらの結果を米国内分泌学会誌Endocrinologyに発表した（Endocrinology 145: 5515-5524, 2004）。

（研究担当者：川合弘太郎，森田浩，佐々木茂和，釣谷大輔，伊東武志，中村浩淑）

4. 下垂体・副腎調節機序に関する研究

以下の項目につき研究を進めている。①非機能性下垂体腺種として扱われるもののうちACTHを産生しているが分泌能の低いものは silent corticotroph adenoma (SCA) とされている。SCAとクッシング病下垂体腺種との病理学的差異を検討する目的で、POMCプロセッシングに必要な prohormone convertase (PC) 1/3の発現について免疫組織学的に検討した。ACTH免疫活性を示したSCA3例では、FSH, GH, chromogranin A (CgA), PC1/3の免疫活性が同時に検出された。PC1/3はCgA陽性細胞で必ず検出されることが報告されており、PC1/3をクッシング病とSCAの鑑別に用いることは困難であると結論づけた。(飯野, 沖) ②グルココルチコイド (GC) によるラット下垂体からのACTH分泌抑制機構のうち早期 (2時間以内) に見られる現象を解明する目的で、膜電位の制御に係わるKチャンネルについて検討を行った。ERG-Kチャンネル阻害薬によってGCによるACTH抑制が見られなくなった。これは、GCがACTH産生細胞においてERG-Kチャンネルの開口をを介して膜脱分極を抑制し、ACTH分泌抑制に作用している可能性を示した。(山下, 沖) ③ACTHによる副腎皮質からのグルココルチコイド産生に cAMPが重要な働きを有することは知られている。通常、cAMP系において store-operated calcium channel (SOC) の関与は知られていないが、偶発的にSOC阻害薬がACTHによるラット副腎皮質束状層細胞からのコルチコステロン分泌促進作用を抑制することを見いだした。これまでに報告されていない機構であり、今後さらに検討する。

(林, 沖)

5. 胆汁酸代謝と核内受容体

消化管における脂溶性ビタミンやコレステロールの吸収に重要な役割を果たしている胆汁酸の生体内ホメオスタシスは、肝細胞における胆汁酸の合成と分泌および肝細胞と腸管細胞における胆汁酸の再吸収により維持されている。肝細胞において合成された胆汁酸は、毛細胆管膜に存在する輸送蛋白 bile salt export pump (BSEP) により胆汁中へ排泄されるが、そのBSEPの発現は核内受容体型転写因子の一つである farnesoid X受容体 (FXR) により調節されている。FXRは、胆汁酸受容体として機能し、レチノイドX受容体 (RXR) とヘテロダイマーを形成してBSEPのプロモーター領域にある特殊な配列IR-1に結合し、胆汁酸依存性にその転写を活性化させる。一方、RXRとヘテロダイマーを形成する核内受容体型転写因子であるRAR, TR, VDR, PPAR γ , LXRは、その相互作用により転写活性が修飾されることが知られている。そこで、今回、各種核内受容体とそのリガンドがFXRによるBSEPの発現に及ぼす影響について検討したところ、ビタミンD3 (Vit. D) が、VDRを介して、FXRによるBSEPの発現を転写レベルで抑制することを見出した。このことは、VitDが肝細胞からの胆汁酸の排泄を低下させる可能性を示唆している。

(研究担当者：本城裕美子, 小林良正, 佐々木茂和, 中村浩淑)

6. 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 の増殖と共に、結核感染症に対する防御免疫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)

7. 肺内樹状細胞の特異的IgA誘導能

粘膜面に存在する樹状細胞 (mucosal DC) は、粘膜免疫の主要な防御抗体である抗原特異的IgA抗体の誘導能が優れていることが腸管などの研究で明らかにされている。しかし、肺において肺内樹状細胞が強いIgA抗体誘導能を持つかどうかはわかっていない。そこで、OVA-transgenic mouse 由来のT細胞をもちいて、naive B細胞と、肺内樹状細胞、または脾樹状細胞と共培養することによって、OVA特異的なIgA抗体の誘導能を検討したところ、肺内樹状細胞はIgA抗体の誘導能が強いことが明らかとなった。肺内の抗原提示細胞である肺胞マクロファージはほとんどIgA抗体の産生を誘導できなかった。以上より、肺内樹状細胞は肺内にIgA抗体を誘導する主要な抗原提示細胞であることが明らかになった。

(研究担当者：内藤立暁, 須田隆文)

8. 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)

9. Alpha-GalCer を用いた樹状細胞ワクチンの効果の増強

NKT細胞の ligand である alpha-GalCer を樹状細胞ワクチンに添加することによって、NKT細胞の活性化を介して、そのワクチン効果が増強されることをリステリア感染モデルで明らかにした。

(研究担当者：藤澤朋幸, 井手協太郎, 千田金吾)

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. T3/TRによるTSH遺伝子制御機構の研究はこれまでほとんど進められていない。この理由の一つがTSH遺伝子活性を測定できる適切な培養細胞系がないことであったが、我々はCV1細胞に下垂体TSH細胞の分化に必要な pit 1, GATA2を発現させることで、高感度にTSHプロモーター活性を測定できる系を開発した。この実験系を用いることで新しい知見を次々得ることが出来た。特に、転写因子GATA2がTSH β , および α 遺伝子の活性化因子であることを明らかにしたことは、大きなインパクトを与えるものであった。引き続き、正の調節と負の調節機序の両方において、ヒストンのアセチル化/脱アセチル化のみならず、TRAP220が重要な関与を果たしていることを見出した。またTSH β 遺伝子では pit 1 とGATA2が相互作用しているが、どのような機能を果たしているのか、その意義の一端を明らかにすることが出来た。T3/TRによるTSH遺伝子転写抑制機構の解明をめざし、研究を続けている。

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、リステリア感染のみでなく、結核感染に対しても有用であることを証明した。NKT細胞の ligand である α -GalCer が樹状細胞ワクチンの効果をさらに増強することを明らかにした。また、肺内での特異的IgA抗体産生を誘導する主要な抗原提示細胞は肺内樹状細胞であることを示し、さらに肺内樹状細胞のIgA抗体誘導能は脾由来の樹状細胞などと比較して、極めて強いことを明らかにした。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. 甲状腺ホルモン受容体の作用機構は当教室の永年のメインテーマである。ここ数年は、従来まったく研究が進んでいないT3/TRによるTSH遺伝子の転写抑制機構の解明を行っている。転写抑制を検討するためには、TSH遺伝子の基礎活性が十分高くなければならないが、従来はこれを満たす実験系がなかった。我々が開発した系はこの点で非常に優れており、そのおかげでこれまで非常に不十分な実験系で提唱されてきた成績を一新し、新しい作用機構モデルを打ち立てるところまで進めることが出来た。平成17年に開催される国際シンポジウムでも招待講演の予定である。一方、TR異常症としてとらえられている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、全国から疑わしい症例の臨床データの相談、TR遺伝子検索の依頼を受けている。また中村浩淑は、厚生労働省難病情報センターの甲状腺ホルモン不応症に関する情報企画委員を担当している。

2. FXRによるBSEPの発現に及ぼすVitD/VDRの影響に関する研究は、2004年アメリカ肝臓学会会長推薦演題に選ばれ国際的に注目されている。今後は、FXRの活性化により誘導される蛋白SHP（コレステロールから胆汁酸を合成する過程の律速酵素である7 α -hydroxylase の発現を転写レベルで抑制するDNA結合性蛋白）、I-BAAP（腸管細胞で再吸収された胆汁酸の細胞内輸送担体）の発現に及ぼすVitD/VDRの影響を検討することにより、胆汁酸の生体内ホメオスターシスに及ぼすVitD/VDRの影響を探求するつもりである。

3. 当教室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。