

内科学第三

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）	4人（2人）
医員	8人
研修医	5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	0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）	10人
合 計	42人

2 教官の異動状況

林 秀晴（教授）	（H12.12.1～現職）
大西 一功（助教授）	（H13.4.1～現職）
大橋 弘幸（講師）	（H6.8.1～現職）
寺田 肇（講師）	（H13.4.1～現職）
佐藤 洋（助手）	（H9.4.1～現職）
加藤 秀樹（助手）	（H13.6.1～現職）
内藤 健助（助手）	（H13.9.1～現職）
漆田 毅（助手）	（H16.7.1～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）	24編（6編）
そのインパクトファクターの合計	64.41
(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）	94編（9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）	4編（4編）

(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. Takeuchi K, Watanabe H, Quang-Kim T, Ozeki M, Sumi D, Hayashi T, Iguchi A, Ignarro LJ, Ohashi K, Hayashi H. : Nitric oxide : inhibitory effects on endothelial cell calcium signaling, prostaglandin I2 production and nitric oxide synthase expression. Cardiovasc Res 62 : 194-201, 2004.
2. 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. Mol Cell Biochem 259 : 169-176, 2004.
3. Wakahara N, Katoh H, Yaguchi Y, Uehara A, Satoh H, Terada H, Fujise Y, Hayashi H. : Difference in the cardioprotective mechanisms between ischemic preconditioning and pharmacological preconditioning by diazoxide in rat hearts. Circulation Journal 68 : 156-162, 2004.
4. Sahara N, Takeshita A, Kobayashi M, Shigeno K, Nakamura S, Shinjo K, Naito K, Maekawa M, Horii T, Ohnishi K, Kitamura K, Naoe T, Hayashi H, Ohno R. : Phenylarsine oxide (PAO) more intensely induces apoptosis in acute promyelocytic leukemia and As₂O₃-resistant APL cell lines than As₂O₃ by activating the mitochondrial pathway. Leukemia & Lymphoma 45 : 987-995, 2004.
5. Nakamura S, Kobayashi M, Shibata K, Sahara N, Shigeno K, Shinjo K, Naito K, Ohnishi K : COX-2 independent induction of apoptosis by etodolac in leukemia cells in vitro and growth inhibition of leukemia cells in vivo. Cancer Therapy 2 : 153-166, 2004.
6. Nakamura S, Nakamura R, Shibata K, Kobayashi M, Sahara N, Shigeno K, Shinjo K, Naito K, Ohnishi K, Kasahara N, Iwaki Y : Development of Packaging Cell Lines for Generation of Adeno-Associated Virus Vectors by Lentiviral Gene Transfer of Trans-Complementary Components. European Journal of Haematology 73 : 285-294, 2004.
7. Ohnishi K, Ino A, Kishimoto Y, Usui N, Shimazaki C, Ohtake S, Taguchi H, Yagasaki F, Tomonaga M, Hotta T, Ohno R, on behalf of the Japan Adult Leukemia Study Group : Multicenter prospective study of interferon α versus allogeneic stem cell transplantation for patients with new diagnoses of chronic myelogenous leukemia. Int J Hematol 79 : 345-353, 2004.
8. Sahara N, Takeshita A : Prognostic significance of surface markers expressed in multiple myeloma : CD56 and other antigens. Leuk Lymphoma 45(1) : 61-5, 2004.
9. Shigeno K, Yoshida H, Pan L, Min Luo J, Fujisawa S, Naito K, Nakamura S, Shinjo K, Takeshita A, Ohno R, Ohnishi K : Disease-related potential of mutations in transcriptional cofactors CREB-binding protein and p300 in leukemias. Cancer Lett 213(1) : 11-20, 2004.
10. 佐藤洋 : 心筋梗塞に対する t-PAと冠動脈形成術併用による再灌流療法の急性効果－Hamamatsu PACT試験による分析－. Current Topics of Reperfusion Therapy for Acute Myocardial Infarction. 7, 2004.

11. 漆田毅, 佐藤洋, 山崎慶介, 松永正紀, 上原明彦, 加藤秀樹, 寺田肇, 向井正明, 木村雅彦, 高山真一, 俵原敬, 宮田晴夫, 林秀晴. : 心房粗動の停止前後における心腔内血流及び凝固・線溶系の変化. Therapeutic Research. 2004 ; 25 : 1649-1650.
12. 漆田毅, 佐藤洋, 山崎慶介, 松永正紀, 上原明彦, 加藤秀樹, 寺田肇, 向井正明, 木村雅彦, 高山真一, 俵原敬, 宮田晴夫, 林秀晴. : 慢性心房粗動の停止前後における心腔内血流および凝固・線溶系の変化. 不整脈. 2004 ; 20 : 490-495.
13. 出井良明, 齋藤美和子, 近藤真偉智, 太田策啓, 大橋弘幸, 林 秀晴, 坪井声示 : RA培養細胞におけるIL-18関連分子の検討. 中部リウマチ35 (2) : 108-109, 2004
14. 大橋弘幸, 出井良明, 太田策啓, 近藤真偉智, 齋藤美和子, 渡辺裕司, 林 秀晴 : 膠原病に合併した肺高血圧に対するシルデナフィルの効果. 中部リウマチ35 (1) : 34-35, 2004.

インパクトファクターの小計 [15.88]

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. Watanabe H, Kosuge K, Nishio S, Yamada H, Uchida S, Satoh H, Hayashi H, Ishizaki T, Ohashi K : Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Life Sciences 76 : 281-292, 2004.
2. 渡邊裕司, 大橋京一, 林 秀晴 : 肺高血圧症に対するPDE阻害薬 sildenafil の臨床効果. 日本小児臨床薬理学会17 : 36-39, 2004.
3. Takeshita A, Naito K, Shinjo K, Sahara N, Matsui H, Ohnishi K, Beppu H, Ohtsubo K, Horii T, Maekawa M, Inaba T and Ohno R : Del(6p23) and der(11p15) including NUP98 translocation in a case of secondary myeloproliferative disorder which eventually underwent clonal evolution and transformed to acute myeloid leukemia. Cancer Genetics and Cytogenetics 152 : 56-60, 2004
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 : 647-8, 2004.

インパクトファクターの小計 [8.60]

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. Arimura T, Hayashi T, Terada H, Lee S-Y, Zhou Q, Takahashi M, Ueda K, Nouchi T, Hohda S, Shibutani M, Hirose M, Chen J, Park J-E, Yasunami M, Hayashi H, Kimura A. : A *Cypher*/*ZASP* mutation associated with dilated cardiomyopathy alters the binding affinity to protein kinase C. J Biol Chem 279 : 6746-6752, 2004.
2. Ito S, Kume H, Honjo H, Kodama I, Katoh H, Hayashi H, Shimokata K. : ML-9, a myosin light chain kinase inhibitor, reduces intracellular Ca²⁺ concentration in guinea pig trachealis. Eur. J

Pharmacol 486 : 325-333, 2004.

3. Sugi T, Satoh H, Uehara A, Katoh H, Terada H, Matsunaga M, Yamazaki K, Matoh F, Nakano T, Yoshihara S, Kurata C, Miyata H, Ukigai H, Tawarahara K, Kimura M, Suzuki S, Hayashi H : Usefulness of stress myocardial perfusion imaging for evaluating asymptomatic patients after coronary stent implantation. Circ J 68 : 462-466, 2004
4. Imataki O, Kami M, Kim SW, Gotoh M, Komaba S, Kasai M, Hashino S, Naito K, Masuda M, Anan K, Teshima H, Togitani K, Inoue T, Nishimura M, Adachi Y, Fukuhara T, Yamashita T, Uike N, Kobayashi Y, Hamaguchi M, Higuchi M, Kawakami K, Takaue Y : A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan. Bone Marrow Transplant. 33 : 1173-9, 2004.
5. Morishima Y, Ogura M, Nishimura M, Yazaki F, Bessho M, Mizoguchi H, Chiba S, Hirai H, Tauchi T, Urabe A, Takahashi M, Ohnishi K, Yokozawa T, Emi N, Hirano M, Shimazaki C, Nakao S, Kawai Y, Fujimoto M, Taguchi H, Jinnai I, Ohno R : Efficacy and safety of imatinib mesylate for patients in the first chronic phase of chronic myeloid leukemia : results of a Japanese phase II clinical study. Int J Hematol 80 : 261-6, 2004.
6. Hayashi T#, Fujita Y#, Iwasaki O, Adachi Y, Takahashi K, and Yanagida M : Mis16 and Mis18 Are Required for CENP-A Loading and Histone Deacetylation at Centromeres. Cell 118 : 715-729, 2004.

インパクトファクターの小計 [39.93]

(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. 林秀晴 : 慢性心不全における気道過敏性. CLINICIAN 531 : 708-710, 2004.
2. 中村悟己, 大西一功 : ATG, CyA, G-CSF併用療法後のM-CSF投与により血球改善を得た重症再生不良性貧血の一例 Macrophage Forum 11 (3) : 704-707, 2004.
3. 大西一功 : Imatinib mesylate 導入後のCML治療の進歩と本邦の臨床研究. 血液・腫瘍科48 : 27-33, 2004
4. 大西一功 : イマチニブ・メシレートの基礎と臨床－イマチニブの有害反応と対策. 血液フロンティア14 : 57-64, 2004
5. 大西一功 : 白血病治療の最前線－慢性骨髄性白血病 (CML). CURRENT THERAPY 2004 : 2, 2004.
6. 大西一功 : 慢性骨髄増殖性疾患－慢性期の薬物療法. 最新医学別冊94-101, 2004.
7. 大西一功 : CMLの治療体系の変化と課題. Modern Physician 24 : 1566-1570, 2004.
8. 大西一功 : 慢性骨髄性白血病と関連疾患. 中外医学社12; 30 : 2123-2127, 2004.
9. 大橋弘幸 : 日常病にどう対応しますか? 頻度順に考える症状/疾病の対処法. 治療86 : 1213-1214, 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. 大西一功, 平井久丸, 押味和夫, 坂田洋一 eds. : インターフェロン. In: 血液の辞典: 朝倉書店; 8: 133-135, 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. 佐藤洋, 林秀晴: 1枚の心電図から. 日本医事新報 No.4164: 69-70, 2004
2. 佐藤洋: 臨床クイズ; 激しい胸痛発作を呈した冠危険因子が重複する66歳女性. 内科専門医学会誌. 16; 102, 2004.
3. 入澤 寛, 太田策啓, 齋藤美和子, 出井良明, 近藤真偉智, 大橋弘幸, 林 秀晴: 原因不明の難治性紫斑およびサイトメガロウイルス (CMV) 感染症を合併したSLEの1例. 中部リウマチ35 (2): 172, 2004.

インパクトファクターの小計 [0]

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	2件 (290万円)
(2) 厚生科学研究費	3件 (456万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	5件 (152万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	47件 (3420万円)

(1) 文部科学省科学研究費

佐藤 洋: 心室筋細胞におけるナトリウム・トランジェントの検出と, 病態生理学的役割の研究。

平成16年度年度科学研究費補助金基盤研究 (C) (2)。80万円

加藤秀樹: 不全心筋におけるミトコンドリア機能?心不全治療の target としてのミトコンドリアの役割~平成16年度年度科学研究費補助金基盤研究 (C) (2)。210万円

(2) 厚生科学研究費

大西一功 (分担研究者) がん研究助成金「成人難治性白血病の分子生物学的特徴に基づく治療法に関する研究」216万円 (新規) 主任研究者 名古屋大学大学院医学系研究科教授 直江知樹

大西一功 (分担研究者) 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「難治性白血病に対する標準

的治療法の確立に関する研究」150万円（継続）主任研究者 愛知県がんセンター総長 大野竜三

大西一功（研究協力者）難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究」90万円（継続）主任研究者 昭和大学教授 小峰光博

(5) 受託研究または共同研究

大橋弘幸：「ブレディニン錠ループス腎炎特別調査」90万円

大西一功：「リツキサン注の使用成績調査」10万円

大西一功：「トリセノック注10mg使用成績調査」2万円

佐藤 洋：「メドトロニックInsync8040及びアテインリードの使用成績調査」20万円

寺田 肇：「ハンプ注射用1000特別調査—急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪期を含む）におけるハンプ単独投与時の安全性，有効性の検討—」30万円

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	2件
(2) シンポジウム発表数	5件	2件
(3) 学会座長回数	0件	7件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	1件	16件
(6) 一般演題発表数	8件	

(1) 国際学会等開催・参加

1) 主催した学会名

Hayashi H (Director) International Society for Heart Research. The 21th Annual Meeting of the Japanese Section. Kofu, Japan. 2004. 11.

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Hayashi H, Yoshihara S, Satoh H, Saotome M, Katoh H, Terada H. : Calcium regulation in a pharmacological model of heart failure. Symposium International Conference on Recent Advances in Biomedical and Therapeutic Sciences Symposium "Molecular basis of heart disease". Jhansi, India, 2004. 1.
2. 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 4th Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical Symposium. 2004.12.
3. Yamazaki K, Terada H, Satoh H, Uehara A, Katoh H, Hayashi H. : Arrhythmogenic Effects of Arsenic Trioxide in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia and Electrophysiological Study in Isolated Guinea Pig Papillary Muscles. XVIII World Congress of the

International Society for Heart Research. 2004.8. Brisbane, Australia

4. Takeshita A, Ohnishi K, Miyazaki Y, Jinnai I, Miyawaki S, Takahashi M, Murakami T, Inoue N, Tanaka J, Asou N, Kobayashi Y, Ueda R, Ohno R and Japan Adult Leukemia Study Group. : P-glycoprotein is related to the achievement of complete remission but not to disease-free survival in adult acute lymphoblastic leukemia : A prospective analysis in the JALSG-ALL97 study. The 45th Annual Meeting of American Society of Hematology, San Diego, USA, 2004.12.
5. Takeshita A, Shinjo K, Matsui H, Naito K, Horii T, Maekawa M, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. : Efficacy of Mylotarg on ATRA- and/or arsenic-resistant acute promyelocytic leukemia (APL) cells. The 9th Congress Meeting of European Hematology Society, Geneva, Switzerland, 2004.6.

5) 一般発表

口頭発表

1. Watanabe H, Nishio S, Ohmae E, Ohta Y, Ohsashi H, Yamashita Y, Hayashi H, Ohashi K : Sildenafil improves forearm blood flow in patients with Raynaud's phenomenon. European Society of Cardiology, 2004.8.

ポスター発表

1. Matsunaga M, Saotome M, Satoh H, Katoh H, Uehara A, Terada H, Hayashi H : Sarcolemmal Na/Ca exchange and mitochondria are both involved in Ca paradox induced cell injury : effects on [Ca]_i and [Ca]_m. The 18th World Congress of International Society for Heart Research. 2004.8. Brisbane, Australia.
2. Ozeki M, Watanabe H, Nakano T, Uehara A, Katoh H, Satoh H, Terada H, Ohashi K, Hayashi H : A novel Ca²⁺-dependent Akt phosphorylation in endothelial cells. The 18th World Congress of International Society for Heart Research. 2004.8. Brisbane, Australia.
3. Nakano T, Ozeki M, Katoh H, Uehara A, Satoh H, Terada H, Hayashi H, Watanabe H, Ohashi K : Endoplasmic reticulum Ca²⁺ depletion induces apoptosis independent of caspase-12 signaling pathway. The 18th World Congress of International Society for Heart Research. 2004.8. Brisbane, Australia.
4. Yamazaki K, Terada H, Satoh H, Uehara A, Katoh H, Hayashi H : Arrhythmogenic effects of arsenic trioxide in patients with acute promyelocytic leukemia and electro-physiological study in isolated guinea pig papillary muscles. The 18th World Congress of International Society for Heart Research. 2004.8. Brisbane, Australia
5. Saotome M, Katoh H, Nagasaka S, Tominaga H, Satoh H, Terada H, Hayashi H : Mitochondrial membrane potential alters the activity of mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchange to extrude Ca²⁺ from mitochondrial matrix. The 21th Annual meeting of the Japanese section of the International Society for Heart Research, 2004.11. Yamanashi

6. Urushida T, Satoh H, Watanabe H, Katoh H, Terada H, Hayashi H : Involvement of [Na⁺]_i and Na⁺/Ca²⁺ exchanger in the negative inotropic effect of Na⁺ channel blockers. The 21th Annual meeting of the Japanese section of the Internal Society for Heart Research, 2004.11. Yamanashi
7. Watanabe H, Ohashi H, Hayashi H, Ohashi K : Sildenafil improves forearm blood flow in patients with Raynaud's phenomenon. The 21th Annual meeting of the Japanese section of the Internal Society for Heart Research, 2004.11. Yamanashi

(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. Ohnishi K. Invited lecture-CML in the imatinib era. The Xth Congress of the International Society of Hematology, Asian-Pacific Division. Nagoya, Japan; 2004. 9. 2
2. 大西一功：亜砒酸による骨髄腫治療., 第29回日本骨髄腫研究会総会, 11. 13. 名古屋

3) シンポジウム発表

1. Uehara A, Kurata C, Hayashi H, Terada H, Satoh H, Katoh H, Watanabe H, Nakano T, Katoh F, Yoshihara S, Shimane A, Nagasaka S, Matsunaga M, Yamazaki K, Ozeki M, Wakahara N, Saotome M, Matsui S. Stress myocardial SPECT is cost-effective in diagnosis and management of ischemic heart disease (IHD) in diagnosis procedure combination (DPC) era. Plenary Session "Role of diagnostic imaging in the management of coronary artery disease and its cost effectiveness". The 68th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society, 2004. 3.Tokyo
2. 大西一功：血液疾患のEBM・ガイドラインの作成と検証に向けて-CML治療のEBM, 第66回日本血液学会総会・第46回日本臨床血液学会総会, 9. 19 : 144a, 京都

4) 座長をした学会名

- 林 秀晴 The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo. 2004, 3
- 林 秀晴 第27回心筋代謝研究会 2004. 7
- 林 秀晴 第8回日本心不全学会 2004. 9
- 佐藤洋 第11回日本心血管インターベンション学会東海北陸地方会 2004. 4
- 大西一功 第63回日本癌学会総会. 福岡; 2004. 10. 1
- 大橋裕幸 第48回日本リウマチ学会総会 2004. 4
- 大橋裕幸 第16回中部リウマチ学会総会 2004. 9

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

- 林 秀晴 日本循環器学会 評議員
- 林 秀晴 日本内科学会 評議員

林 秀晴 国際心臓研究学会日本部会 理事
 林 秀晴 The Japan Section Council of the International Academy of Cardiovascular Sciences
 林 秀晴 日本生理学会 評議員
 林 秀晴 日本心不全学会 評議員
 林 秀晴 日本適応医学会 評議員
 林 秀晴 日本病態生理学会 評議員
 林 秀晴 日本心臓病学会特別正会員 (FJCC)
 林 秀晴 心筋代謝研究会 評議員
 林 秀晴 日本循環器学会東海支部 幹事
 大西一功 日本血液学会 評議員・幹事
 大西一功 日本臨床血液学会 評議員
 大西一功 日本網内系学会 評議員
 佐藤 洋 日本循環器学会 代表会員
 竹下 香 日本血液学会 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）	0件	2件

(2) 外国の学術雑誌の編集

Hayashi H Associate Editor of Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, Canada.

インパクトファクターの小計 [1.375]

Hayashi H Editorial Board of Experimental and Clinical Cardiology, The Journal of International Academy of Cardiovascular Sciences, Canada.

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

Hayashi H Canadian Journal of Physiology and Pharmacology (Canada), 5回

Hayashi H Clinical Experiments of Pharmacology and Physiology (Canada), 1回

Hayashi H Circulation Journal (日本), 1回

Satoh H Journal of Molecular Cellular Cardiology (USA), 1回

Satoh H Journal of Nuclear Medicine (USA), 1回

Satoh H Circulation Journal (日本), 1回

Ohashi H Modern Rheumatology (日本), 1回

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

- 渡邊裕司（臨床薬理学）血管内皮細胞の細胞内Ca²⁺濃度調節機構に関する研究
- 間遠文貴（救急部）心臓MRIを用いた臨床的研究
- JALSOGにおける多施設共同臨床研究と随伴研究
- JOCGにおける多施設共同臨床研究と随伴研究

10 産学共同研究

	平成16年度
産学共同研究	0件

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 心筋細胞内Ca²⁺ホメオスタシス機構の画像解析

共焦点レーザー顕微鏡により、筋小胞体からのCa²⁺放出を示す心筋細胞内の微小なCa²⁺信号（Ca²⁺ spark）を検出して、心筋の興奮-収縮連関の研究を進めた。不全心筋においてCa²⁺ transientの peak が減少し、その減退速度が著明に緩徐になっていることが、心不全における収縮障害と拡張障害の原因となっている。このCa²⁺ transient の変化をきたす原因として重要と考えられている筋小胞体（SR）のCa²⁺-ATPase（SERCA）の発現および活性の低下と、Na⁺/Ca²⁺交換の up regulation を心筋細胞で作成することにより、正常心筋細胞において不全心におけるCa²⁺調節機構異常を再現できることを示した（薬理学的心不全モデルの作成）。最近Marksらにより、不全心筋においてはカテコラミンによるSRのリアノジンレセプター（RyR：またはCa²⁺放出チャネル）のリン酸化によりFK-binding protein（FKBP-12.6）がRyRから解離して、RyRの非協調的放出（uncoupled gating）が起こっていると報告された。この報告は、β遮断薬が心不全患者で心収縮力を回復させる機構として注目される。我々は、FKBPを解離する薬剤であるFK506が、薬理学的心不全モデルにおいてCa²⁺ spark の開口時間を長くして、RyRの非協調的放出を引き起こすことを、生理学的に初めて立証した。

ミトコンドリア内Ca²⁺濃度（[Ca²⁺]_m）は、ミトコンドリア機能の調節だけでなく、細胞内Ca²⁺動態や細胞の homeostasis の調節においても重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。一方、ミトコンドリア内膜に存在する permeability transition pore（mPTP）の開口は、内膜の透過性を一過性に亢進させることにより、細胞の apoptosis や necrosis と関連していることが報告され、虚血・再灌流障害時の細胞障害の機構としても重用である。[Ca²⁺]_m は mPTPの開口促進因子として知られており、病態生理時における [Ca²⁺]_m の役割の一つとして注目されている。これまでの [Ca²⁺]_m に関する研究の多くは、単離ミトコンドリアを用いた生化学的手法によって [Ca²⁺]_m の測定を行ったものであるが、より生理的な条件で [Ca²⁺]_m 動態を観察するためには、細胞レベルでの [Ca²⁺]_m の測定法を確立する必要がある。我々は、カルシウム感受性蛍光色素である rhod-2 をラット心室筋細胞に負荷した後に、細胞膜をサポニンにより化学的に除去（permeabilize）してミトコンドリアを選択的に loading し、共焦点レーザー顕微鏡を用いて蛍光強度を測定することにより [Ca²⁺]_m の測定方法を確立した。また、我々は心筋細胞において、蛍

光色素の calcein を用いて mPTPの開口を画像法で評価する方法を報告しており、この方法を skinned myocyte に応用することで、ミトコンドリア内膜の膜電位、 $[Ca^{2+}]_m$ と mPTPとの関係について報告した。この研究により、 $[Ca^{2+}]_m$ の動態とその調節機構について細胞レベルでの解析が可能となり、さらに $[Ca^{2+}]_m$ と mPTPとの関係を明らかにした。これらの研究は世界で始めて可能となったものである。

その他、培養血管内皮細胞の Ca^{2+} 調節機構における細胞内情報伝達系や、気管平滑筋における収縮と Ca^{2+} 調節機構に関する研究において成果を挙げている。

2. 心筋細胞におけるナトリウム・トランジェントの検出と、病態生理学的役割の研究

心筋細胞の興奮収縮連関において中心的な役割を果たしている Ca^{2+} transient (CaT) は、細胞膜のL型 Ca^{2+} channelを介する Ca^{2+} 流入と、筋小胞体 (SR) からの Ca^{2+} 放出により決定される。これまでの興奮収縮連関の研究は、 Ca^{2+} channel とSRの機能連関を中心に進められてきた。しかし心筋細胞では、細胞膜の Na^+/Ca^{2+} 交換機構 (NCX) が発達し、NCXは細胞膜電位と $[Na^+]_i$ の変化により Ca^{2+} 流入、排出の両方向に働くため、 $[Na^+]_i$ は、CaTの振幅や動態に重要な影響を及ぼす。従って、種々の刺激による $[Na^+]_i$ の変化を捕らえて、CaT、活動電位との関係を検討することは、興奮収縮連関を理解する上で非常に重要である。I群抗不整脈薬の中には、陰性変力作用が強いものがあり、心筋梗塞患者の予後をかえって悪化させる。陰性変力作用の機序としては、 Na^+ channel との解離が遅い薬剤では、 $[Na^+]_i$ 低下作用が重要と思われるが、現在まで解明されていない。蛍光色素法を用いて、モルモット心筋細胞の細胞収縮とCaTを測定し、(1) I群抗不整脈薬のPilsicainide (Pil) が0.5~2Hzの刺激頻度で用量依存性に細胞収縮とCaTを低下させること、(2)NCXの Ca^{2+} 流入モードの阻害薬であるKB-R7943は、2Hzでの刺激時のみ細胞収縮とCaTを低下させること、(3)KB-R7943を作用させた後では、Pilの陰性変力作用は消失することを示した。さらに、レーザー顕微鏡と Na^+ 感受性色素の sodium-green を用いて $[Na^+]_i$ の数ミリ秒での変化の可視化に成功した。結果、(1) $[Na^+]_i$ は、高頻度刺激でのみ増加すること、(2) $[Na^+]_i$ の増加は、ジギタリス剤により増強し、Pilにより用量依存性に低下することが示された。

一心拍ごとの $[Na^+]_i$ の変化を捕らえることを試みたが、有意な変化は認めなかった。しかし、ラットの心筋細胞にアルドステロンを灌流すると、用量依存性に $[Na^+]_i$ のわずかな上昇が数分以内におこり、bumetanideにより抑制されることから、アルドステロンの non-genomic 作用として、 $Na^+-K^+-2Cl^-$ チャネルを介する Na^+ 流入が証明された。今後、CaTや細胞容積への影響を検討する予定である。

3. 慢性骨髄性白血病 (CML) に対する臨床研究

未治療慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) におけるイマチニブの有効性・安全性、長期予後の検討および、イマチニブにより十分な効果が得られなかった患者に対するイマチニブ+IFN α またはイマチニブ+cytarabine ocfosfate の比較を目的としたCML202試験は、2002年4月登録開始以来2005年3月時点で371例登録され、1例が併用群に登録された。2004年6月に行われた271例での中間解析では、9ヶ月時点の major 細胞遺伝子学的効果は92%に及んだ。イマチニブは慢性期CMLに対し欧米の成績とほぼ同等に著効を呈しており安全性について現時点では問題ない事が確認された。

CML-lymphoid crisis 症例に対するイマチニブとHyper-CVAD/MTX, ara-Cによる phase I/II 試験は2004年7月より開始され、現時点で1例登録されている。この研究においてはBCR-ABLの変異解析を同時に行っている。

4. 造血器腫瘍におけるオーファンG蛋白質共役型受容体 (G-protein coupled receptor; GPCR) の検討

オーファンGPCRのCCBP2とCCRL2遺伝子のクローニングを行い、293細胞とK562, U937, CEM細胞へ遺伝子導入を行ったが、細胞毒性や形態学的変化は認められなかった。一方、CCRL2に対する siRNA作製し、K562, U937, CEM細胞に遺伝子導入を行った結果、Erk1/2蛋白の脱リン酸化が認められ、CCRL2は細胞内情報伝達に関与する可能性が示唆された。

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

共焦点レーザー顕微鏡により、心筋細胞内の微小なCa信号 (Ca spark), Na 信号, 細胞容積とミトコンドリアの膜電位の測定ができるようになり、細胞機能への筋小胞体やミトコンドリアの関与が明らかになった。また、生きた細胞を用いてのミトコンドリア内のCa²⁺濃度の測定を世界で初めて可能とした。また、ミトコンドリアの permeability transition pore の画像化も確立したため、細胞障害におけるミトコンドリア内Ca 濃度, 細胞内代謝レベルとアポトーシスの関係も検討中である。この研究は世界でも始めて可能となったものである。

造血器腫瘍の治療に関するエビデンスは、日本で独自に作られたものは少なく、多くは海外のデータを代用しているのが現状である。我々はJALSGという日本の多施設共同研究において白血病に対する臨床試験を行い、日本のデータによるエビデンスに基づく標準療法の確立を目指している。造血器腫瘍におけるオーファンG蛋白質共役型受容体については、これまでの研究経過により、CCBP2とCCRL2が白血病においてERK1/2, MEK1/2を介する signal pathway の存在が予想された。これはCCBP2とCCRL2は新たな分子標的治療薬につながる可能性があると考えられる。

15 新聞, 雑誌等による報道

1. 大西一功. IRIS試験最新データおよびMolecular response について - ASH2003より - : Glivec News; 2004年4月27日
2. 大西一功. 医学の現場から - 血小板減少症 (ITP). 中日新聞 2004 : 17