

臨床薬理学

1 構成員

	平成17年3月31日現在
教授	0人
助教授	1人
講師（うち病院籍）	0人（0人）
助手（うち病院籍）	2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）	4人（1人）
研究生	1人
外国人客員研究員	1人
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	3人
合 計	12人

2 教官の異動状況

- 大橋 京一（教授）（H5. 10. 1～H17. 1. 31）
 渡邊 裕司（助教授）（H10. 12. 1～現職）
 内田 信也（助手）（H15. 4. 16～H17. 3. 31）
 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16年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	14編（4編）
そのインパクトファクターの合計	30.01
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	3編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	12編（11編）
そのインパクトファクターの合計	0.56
(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. 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. Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, Uchida S, Hayashi H, Ohashi K : Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension, *Hypertension Research* 28, 223-227, 2005.
 3. 渡邊裕司, 大橋京一, 林秀晴 : 肺高血圧症に対するPDE5阻害薬 sildenafil の臨床効果, *日本小児臨床薬理学会*17, 36-39, 2004.
 4. 内田信也, 渡邊裕司, 後藤真寿美, 前田利男, 橋本久邦, 中野眞汎, 大橋京一 : HMG-CoA還元酵素阻害薬Pravastatin 服用患者におけるリスクファクターと血清脂質値に関する調査, *臨床薬理*36, 81-87, 2005.
 5. 内田信也, 高井伸彦, 内藤隆文, 古瀬洋, 牛山知己, 鈴木和雄, 山田浩, 渡邊裕司, 橋本久邦, 大園誠一郎, 大橋京一 : 免疫抑制剤の適切な投与設計確立をめざした代謝酵素およ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, *今日の移植*17 (6), 788-790,2004.

インパクトファクターの小計 [3.96]

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）

1. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁, 石崎高志, 大橋京一 : 高齢者におけるH.pylori除菌療法とCYP2C19遺伝子多型, *臨床薬理*35 (1), 248S, 2004.
2. Furuta T, Sagehashi Y, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Kodaira M, Kenmotsu K, Nagano M, Egashira T, Ueda K, Yoneyama M, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A : Influence of CYP2C19 polymorphism and Helicobacter Pylori genotype determined from gastric tissue samples on response to triple therapy for H Pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3, 564-573, 2005.
3. 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.
4. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Kajimura M, Hishida A, Sakurai M, Ohashi K, Ishizaki T : Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status, *Clin Pharmacol Ther* 76(4), 290-301,2004.
5. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Nakamura A, Kajimura M, Hishida A, Ohashi K, Ishizaki T : Comparison of an increased dosage regimen of rabeprazole versus a concomitant dosage regimen of famotidine with rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotypes, *Clin Pharmacol Ther* 77(4), 302-311, 2005.
6. Yoshihara S, Satoh H, Saotome M, Katoh H, Terada H, Watanabe H, Hayashi H : Modification of sarcoplasmic reticulum (SR) Ca²⁺ release by FK506 induces defective excitation-contraction coupling only when SR Ca²⁺ recycling is disturbed, *Can J Physiol Pharmacol* 83,

357-366, 2005.

インパクトファクターの小計 [15.41]

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. Hirano K, Kimura R, Sugimoto Y, Yamada J, Uchida S, Kato Y, Hashimoto H, Yamada S : Relationship between brain serotonin transporter binding, plasma concentration and behavioral effect of selective serotonin reuptake inhibitors, Br J Pharmacol, 144, 695-702, 2005.
2. Hirano K, Kato Y, Uchida S, Sugimoto Y, Yamada J, Umegaki K, Yamada S : Effects of oral administration of extracts of Hypericum perforatum (St John's wort) on brain serotonin transporter, serotonin uptake and behaviour in mice, J Pharm Pharmacol 56, 1589-95, 2004.
3. Mills E, Foster BC, van Heeswijk R, Phillips E, Wilson K, Leonard B, Kosuge K, Kanfer I : Impact of African herbal medicines on antiretroviral metabolism, AIDS 19(1), 95-7, 2005.

インパクトファクターの小計 [10.64]

(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. 渡邊裕司：我が国におけるEssential Medicine を考える：はじめに－臨床薬理学とEssential Medicine の概念－, 臨床薬理35 (3), 372S-373S, 2004.
2. 渡邊裕司：EBMと臨床薬理－エビデンスをどう使う－高脂血症：WOSCOPS, J-LIT等よりスタチン系高脂血症薬使用「慎重派」, 薬理と治療32 (9), 605-606, 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. 宮本康敬, 内田信也, 鈴木吉成, 橋本久邦：Cyclosporin のTDMにおける新規ACMIA法とFPIA法の比較, TDM研究21, 203-204, 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. 大橋京一：臨床薬理とTranslational Research：Translational Research の推進－大学の立場から－, 臨床薬理35 (3), 135-137, 2004.
2. 大橋京一, 立石正登：モルヒネ効果の個人差は酵素や受容体の遺伝子多型が関与か, メディカル朝日9月号, 40-41, 2004.
3. 大橋京一：いまなぜ地域治験ネットワークか, 臨床医薬20, 710-712, 2004.
4. 大橋京一：医薬品の医師主導治験運用マニュアルに関する研究, 平成15年度厚生労働科学研究補助金分担研究報告書, 2004.
5. 大橋京一：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, 平成14年度－15年度科学研究費補助金研究成果報告書, 2004.
6. 渡邊裕司, 大橋京一：PPH治療の今後の展望「新規薬物療法」, 血栓と循環11, 337-344, 2003.

7. 渡邊裕司：特集／臨床薬理とTranslational Research－巻頭言－，臨床薬理35, 123, 2004.
8. Watanabe H：Inhibition of Type-5 Phosphodiesterase：promising therapy for pulmonary hypertension, Intern Med 43, 891-893, 2004.
9. 渡邊裕司：臨床薬理のトピックス：シルデナフィルと肺高血圧症，日本醫事新報4191, 20-22, 2004.
10. 内田信也，渡邊裕司：臨床薬理のトピックス：イチョウ葉エキスと薬の相互作用, 日本醫事新報4221, 50-52, 2005.
11. 内田信也，渡邊裕司：医師に対する処方支援サービス, EBMジャーナル6, 97-102, 2005.
12. 内田信也，大橋京一：医薬品及び健康食品と薬の相互作用, 薬事新報2360, 273-278, 2005.

インパクトファクターの小計 [0.56]

(4) 著 書

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. 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, 2004.

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	3件 (390万円)
(2) 厚生科学研究費	6件 (1753.8万円)
(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 (300万円)
(5) 受託研究または共同研究	3件 (1054万円)
(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

大橋京一（代表者）モルヒネ疼痛治療におけるモルヒネ関連遺伝子多型を用いたオーダーメイド医療への基盤研究 210万円（新規）

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）

内田信也（代表者）インスリン分泌促進薬投与におけるチトクロームP450遺伝子多型の臨床的意義の解明 130万円（新規）

(2) 厚生科学研究費

大橋京一（分担者）医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究班 50万円（継続）代表者 東京都

多摩老人医療センター 上田慶二

渡邊裕司（代表者）長寿科学総合研究事業 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 1,125万円（新規）

渡邊裕司（分担者）医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用の中で安全性確保を指向した医薬品実体調査と病院医薬品集選択の方法論のモデル構想 50万円（継続）代表者 東京大学医学部附属病院薬剤部 鈴木洋史

渡邊裕司（分担者）循環器疾患等総合研究事業 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討 150万円（新規）代表者 名古屋大学大学院医学系研究科老年科学 井口昭久

渡邊裕司（代表者）循環器疾患等総合研究事業チーム整備 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討 348.8万円（新規）

渡邊裕司（分担者）医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 治験の実施におけるGCPの運用改善に関する研究班 30万円（新規）代表者 東京都多摩老人医療センター 上田慶二

(4) 財団助成金

大橋京一（分担者）ヒューマンサイエンス振興財団「臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報用の為の基盤研究」300万円（新規）代表者 大阪大学大学院薬学研究科 東純一

(5) 受託研究または共同研究

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 180万円（継続）代表者 東京大学大学院薬学系研究科 杉山雄一

大橋京一（分担者）TAK-242の健康成人を対象とした臨床第I相試験-30分間静脈内点滴による単回投与試験- 444万円（継続）代表者 浜松医科大学薬理学講座 梅村和夫

大橋京一（分担者）CS-872第I相試験-単回点鼻投与における安全性薬学及び薬物動態の検討 430万円（継続）代表者 浜松医科大学薬理学講座 梅村和夫

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	20件
(2) シンポジウム発表数	4件	5件
(3) 学会座長回数	1件	12件
(4) 学会開催回数	1件	1件
(5) 学会役員等回数	2件	11件
(6) 一般演題発表数	7件	

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

1. 大橋京一，会長，2nd Japan-China Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology（静岡，日本）2004年9月19日，200人

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Uchida S, Yamada H, X. D. Li, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T, Watanabe H, Umegaki K, Ohashi K, Yamada S : Effects of Ginkgo Biloba extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam. 8th World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Brisbane (Australia) 2004 Aug.
2. Uchida S, Watanabe H, Goto M, Maeda T, Hashimoto H, Nakano M, Ohashi K : Risk factors of the patients given HMG-CoA reductase inhibitors in Japan. 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress, Kyoto (Japan) 2004 June.
3. 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.(Japan) December 3, 2004.
4. Watanabe H : Role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions. The 12th Annual Meeting of Pacific rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2005) Kyoto(Japan) April 17-18, 2005.

4) 国際学会・会議等での座長

1. Watanabe H : The 12th Annual Meeting of Pacific rim Association for Clinical Pharmacogenetics 2005 (PRACP2005) Kyoto, April 17-18, 2005.

5) 一般発表

口頭発表

1. Uchida S, Yamada H, Li X. D, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T, Watanabe H, Umegaki K, Ohashi K, Yamada S : Effects of Ginkgo Biloba extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam, 8th World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics Aug, 2004, Brisbane (Australia).

ポスター発表

1. Uchida S, Nishio S, Li X. D, Ito T, Morita H, Nakamura H, Yamada H, Watanabe H, Ohashi K : INFLUENCES OF CYP2C9 GENOTYPE AND FLUVASTATIN ON PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF NATEGLINIDE. 2004 Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Mar 5 2005, Orlando, FL, (USA).

2. Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, Uchida S, Ohashi K : Pharmacokinetic drug interactions of simvastatin with amlodipine or diltiazem in patients with hypercholesteremia and hypertension. 8th World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Aug 2004, Brisbane (Australia).
3. Uchida S, Watanabe H, Goto M, Maeda T, Hashimoto H, Nakano M, Ohashi K : Risk factors of the patients given HMG-CoA reductase inhibitors in Japan, 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress, June 2004, Kyoto (Japan).
4. Naito T, Uchida S, Takai N, Furuse F, Kageyama S, Ushiyama T, Suzuki K, Ozono S, Yamada H, Watanabe H, Ohashi K, Hashimoto H : The influences of human cytochrome P450 3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients, 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress, June 2004, Kyoto(Japan).
5. Hirano K, Yamada S, Kimura R, Sugimoto Y, Yamada J, Uchida S, Kato Y, Hashimoto H : Relationship among brain serotonin transporter binding, plasma concentration and behavioral effect of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress, June 2004, Kyoto (Japan).
6. Maruyama S, Ohmori Y, Oki T, Yamada S, Sugiyama T, Umegaki K, Li X. D, Uchida S, Yamada H, Watanabe H, Ohashi K : Effects of Ginkgo Biloba extract on pharmacokinetics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers. 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress, June 2004, Kyoto (Japan).

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 第11回浜名湖臨床薬理セミナー

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 大橋京一 : AMS等を用いた臨床薬物動態試験の新展開, Inveresk Research セミナー, 大阪, 2004年4月20日.
2. 大橋京一 : 治験ネットワークの現状と実際の事例, 治験ネットワークの現状と実際の事例と依頼者側からみた活用方法セミナー, 東京, 2004年7月23日.
3. 大橋京一 : 臨床試験を巡って, 医療機関関係者治験研修会, 沼津中央病院, 2004年7月22日.
4. 大橋京一 : 臨床試験の新しい展開, 医療機関関係者治験研修会, 遠州総合病院, 2004年7月29日.
5. 大橋京一 : 医療機関におけるモニタリング・監査の実際, 治験コーディネーター養成研修, 東京, 2004年9月8日.
6. 大橋京一 : モルヒネの遺伝的多型の現状と将来, 緩和ケア学術講演会, 厚木, 2004年11月26日.
7. 渡邊裕司 : 「血管内皮保護を考慮した心血管病へのアプローチ」, 薬物動態談話会特別例会

- 特別講演，2004年10月28日.
8. 渡邊裕司：「血管系細胞シグナル調節と心血管病治療へのアプローチ」，Heart Perfuser's Club 特別講演，2004年12月18日.
 9. 渡邊裕司：「薬物相互作用に留意した「くすり」の使い方」，浜松医科大学プライマリーケア実践講座，2004年12月18日.
 10. 渡邊裕司：教育講演「原発性肺高血圧症と最近の話題」，静岡県健康福祉部・静岡県医師会主催平成16年度静岡県特定疾患医師研修会，2005年1月22日.
 11. 渡邊裕司：今後期待される心血管病へのアプローチ，磐周医師会講演会，2004年1月29日.
 12. 渡邊裕司：血管内皮保護を考慮した心血管病へのアプローチ，引佐郡医師会講演会，2004年4月15日.
 13. 渡邊裕司：薬物相互作用に留意した「くすり」の使い方，愛知県東三医師会学術講演会，2004年5月20日.
 14. 渡邊裕司：近赤外光を用いた新規血管機能評価法の紹介，第23回臨床薬理阿蘇九重カンファレンス，2004年7月25日.
 15. 渡邊裕司：薬物相互作用に留意した「くすり」の使い方，志太医師会学術講演会，2004年10月5日.
 16. 渡邊裕司：循環器疾患治療薬と薬物相互作用，高脂血症学術講演会，2004年10月22日.
 17. 渡邊裕司：エビデンスに基づく高脂血症治療を考える，磐周医師会学術講演会，2004年11月11日.
 18. 渡邊裕司：薬物相互作用に留意した「くすり」の使い方，岡崎医師会学術講演会，2004年12月6日.
 19. 渡邊裕司：エビデンスに基づく高脂血症治療とは－これだけは知っておきたい高脂血症治療－，静岡県病院薬剤師会西部支部例会，2005年2月17日.
 20. 渡邊裕司：コレステロール低下療法の意義について考える，HPS研究会，2005年4月2日.

3) シンポジウム発表

1. 渡邊裕司：シンポジウム「タバコの及ぼす害」－血管に対する影響－，第10回静岡循環器・生活習慣病フォーラム，2004年7月21日.
2. 渡邊裕司：近赤外光を用いた新規血管機能評価法の紹介，第23回臨床薬理阿蘇九重カンファレンス，2004年7月24-25日.
3. 渡邊裕司：近赤外光を用いた新たな血管内皮機能評価法の確立，第14回日本循環薬理学会シンポジウム「血栓形成と血管リモデリング」，2004年11月26日.
4. 内田信也：医薬品および健康食品と薬の相互作用，日本病院薬剤師会関東ブロック第34回学術大会（つくば），2004年8月.
5. 内田信也，高井伸彦，内藤隆文，古瀬洋，牛山知己，鈴木和雄，山田浩，渡邊裕司，橋本久邦，大園誠一郎，大橋京一：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，Ciclosporin Pharmacological Clinical Forum 2004（名古屋），2004年7月.

4) 座長をした学会名

- 大橋京一 知って得する「くすりと病気」の話, 浜松, 2004年1月31日.
大橋京一 第5回抗不整脈薬TDM研究会, 福岡, 2004年5月22日.
大橋京一 第23回臨床薬理阿蘇九重カンファランス, 大分, 2004年7月24日.
大橋京一 新GCPのもとでの治験推進研修会, 名古屋, 2004年1月10日.
大橋京一 第68回日本循環器学会, 東京, 2004年3月29日.
大橋京一 静岡薬物治療研究会, 浜松, 2004年5月13日.
大橋京一 第1回適正な臨床研究審査を考える会, 東京, 2004年6月11日.
大橋京一 第25回日本臨床薬理学会, 静岡, 2004年9月17日.
大橋京一 薬物動態談話会, 浜松, 2004年10月28日.
渡邊裕司 第9回浜松自由基礎研究(旧浜松NO研究会)平成16年5月12日.
渡邊裕司 第36回静岡薬物治療研究会, 平成16年5月13日.
渡邊裕司 第28回心筋代謝研究会, 浜松, 平成17年7月17日.

(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
大橋京一 第2回日中薬理・臨床薬理Joint Meeting (2nd Japan-China Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology) 会長
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 評議員 ゲノム委員 編集委員
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 1.944

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

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16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	4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. 林秀晴（第三内科）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
2. 林秀晴（第三内科）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
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
4. 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

10 産学共同研究

	平成16年度
産学共同研究	4件

1. 武田 TAK-242の健康成人を対象とした臨床第I相試験－30分間静脈内点滴による単回投与試験－
2. 三共 CS-872第I相試験－単回点鼻投与における安全性薬学及び薬物動態の検討
3. 浜松ホトニクス 近赤外光による血管機能評価法の確立

4. キッコーマン クラムベリージュースの血清脂質値および内皮機能に及ぼす影響

11 受賞

(1) 国際的な受賞

2004年8月 IUPHAR Young Investigator Award (Gold Award), 8th World Conference on Clinical Pharmacology Therapeutics

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N 200mg）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バーチ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)

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気試験等により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。イチョウ葉エキス（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，渡邊裕司，李曉東，大橋京一，山田浩，山田静雄)

15 新聞，雑誌等による報道

1. 大橋京一，上塚芳郎：ラジオ短波「医学講座」ワルファリンの基礎と臨床，2004年4月4日．
2. 大橋京一，中野重行，安原一，中野眞汎：薬物治療における臨床薬理学の貢献と今後の展望，週間医学界新聞，2599号，2004年9月6日．