

臨床研究管理センター

1 構成員

	平成19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）	0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	0人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	8人
その他（技術補佐員等）	2人
合 計	0人

2 教員の異動状況

古田 隆久（助教授）（平成17年8月1日 現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成18年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	14編（0編）
そのインパクトファクターの合計	40.60
(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）	4編（4編）
そのインパクトファクターの合計	0.0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	2編（0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. Furuta T, Hayward RL, Meng LH, Takemura H, Aune G J, Bonner WM, Aladjem MI, Kohn KW, Pommier Y. p21(CDKN1A) allows the repair of replication-mediated DNA double-strand breaks induced by topoisomerase I and is inactivated by the checkpoint kinase inhibitor 7-hydroxystaurosporine. Oncogene 2006; 25(20): 2839-49. 【分子生物学】，[6.582]

2. Furuta T, Shirai N, Kodaira M, Sugimoto M, Nogaki A, Kuriyama S, Iwaizumi M, Yamade M, Terakawa I, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori* Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 521-8. 【消化器病学】, [8.066]

インパクトファクターの小計 [14.65]

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. Sugimoto M, Kajimura M, Shirai N, Furuta T, Kanaoka S, Ikuma M, Sato Y, Hishida A. Outcome of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to Helicobacter pylori eradication therapy. Intern Med 2006 Jun;45(6):405-9. 【消化器病学】, [0.797]
2. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Ikuma M, Sugimura H, Akira Hishida A. Influences of Chymase and Angiotensin-I Converting Enzyme Gene Polymorphisms on Gastric Cancer Risks in Japan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Oct;15(10):1929-34. 【消化器病学】, [4.289]
3. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Ikuma M, Hishida A, Ishizaki T. Initial 48-hour acid inhibition by intravenous infusion of omeprazole, famotidine, or both in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status. Clin Pharmacol Ther 2006;80(5):539-48. 【消化器病学】, [8.066]
4. Iwasaki H, Kajimura M, Osawa S, Kanaoka S, Furuta T, Ikuma M, Hishida A. A deficiency of gastric interstitial cells of Cajal accompanied by decreased expression of neuronal nitric oxide synthase and substance P in patients with type 2 diabetes mellitus. J Gastroenterol. 2006 ;41(11):1076-87. 【消化器病学】, [1.927]
5. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Nakamura A, Xiao F, Kajimura M, Sugimura H, Hishida A. Different effects of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta on development of peptic ulcer and gastric cancer. J Gastroenterol Hepatol 2007;22 (1): 51-59. 【消化器病学】, [1.785]

インパクトファクターの小計 [16.80]

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. Takemura H, Rao VA, Sordet O, Furuta T, Miao ZH, Meng L, Zhang H, Pommier Y. Defective MRE11-dependent activation of CHK2 by ATM in colorectal carcinoma cells in response to replication-dependent DNA double-strand breaks. J Biol Chem. 2006 Oct 13;281(41):30814-23. 【専門分野】, [5.828]
2. Nakagawa S, Asaka M, Kato M, Nakamura T, Kato C, Fujioka T, Tatsuta M, Keida K, Terao S, Takahashi S, Uemura N, Kato T, Aoyama N, Saito D, Suzuki M, Imamura A, Sato K, Miwa H, Nomura H, Kaise M, Oohara S, Kawai T, Urabe K, Sakaki N, Ito S, Noda Y, Yanaka A, Kusugami K, Goto H, Furuta T, Fujino M, Kinjyou F, Ookusa T. Helicobacter pylori eradica-

tion and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Dec;24 Suppl 4:214-8. 【消化器病学】， [3.287]

インパクトファクターの小計 [9.12]

(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. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁. 消化器疾患治療における適応外使用のエビデンス. -胃・食道両性疾患, H. pylori除菌, 炎症成長疾患を例に- EBMジャーナル. 7(3): 472-7, 2006.
2. 古田隆久 薬物間相互作用 守りの知識から攻めの知識へ 臨床薬理学会誌 2007.

インパクトファクターの小計 [0.00]

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. 杉本光繁, 白井直人, 古田隆久: 炎症性サイトカイン遺伝子多型検査による胃癌高リスク群の選定. 消化器科 43:121-127, 2006. [0]
2. 杉本光繁, 古田隆久, 白井直人, 小平知世, 西野眞史, 伊熊陸博, 菱田 明: 消化器領域（免疫領域を含む）. J Clin Pharmacol Ther 38(1):15-22, 2007. [0]

インパクトファクターの小計 [0.00]

(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

Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Sugimura H, Hishida A. Polymorphisms associated with gastric cancer risks. Recent Advance in Gastrointestinal Carcinogenesis, 2006:87-98 ISBN: 81-7895-200-9 Editors: Hiromi Bamba and Shinichi Ota..

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

Pommier, YG, Barcelo J, Furuta T, Takemura H, Sordet O, Liao ZY. Cytotoxic mechanisms of topoisomerase I inhibitors. Camptotecins in Cancer Therapy Edited by Adamas VR and Burke TG. Jumana Press Inc 2006

4 特許等の出願状況

	平成18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18年度
(1) 文部科学省科学研究費	1件 (100万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)

(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	0件 (0万円)
(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

科学研究費基盤C(代表者)ファーマコゲノミクスに基づくH. pyloriの個別化治療 H18. 4-
H19. 3 100万円

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	1件
(2) シンポジウム発表数	1件	9件
(3) 学会座長回数	1件	3件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	0件
(6) 一般演題発表数	7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

Furuta T, Pharmacogenomics-based tailored strategy for eradication of Helicobacter pylori. The 12th International Conference on Ulcer Research 2006. 07. 09 Osaka, Japan.

4) 国際学会・会議等での座長

Furuta T, The 12th International Conference on Ulcer Research 2006. 07. 09 Osaka, Japan.

5) 一般発表

口頭発表

Sugimoto M, Furuta T. Effects of polymorphisms of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the development of peptic ulcer and gastric ulcer. The 12th International Conference on Ulcer Research. 2006/07/09, Osaka.

ポスター発表

- Furuta T, Naohito Shirai, Mitsushige Sugimoto, Akiko Nakamura, Satoshi Osawa, Masayoshi Kajimura, Akira Hishida. The effect of CDGP on phosphorylated histone H2AX induced by irradiation in esophageal squamous cancer cells. AACR 2006.
- Iwasaki H, Masayoshi Kajimura, Satoshi Oosawa, Mutushiro Ikuma, Takahisa Furuta, Shigeru Kanaoka, Yoshihiko Sato. Less expression of Neuronal Nitric Oxide Synthase and substance P in gastric interstitial cells of Cajal in patients with Diabetes mellitus. AGA 2006, Los Angeles May 20-25.

3. Sugimoto M, Takahisa Furuta, Naohito Shirai, Akiko Nakamura, Mutuhiro Ikuma, Masayoshi kajimura, Haruhiko Sugimura, Akira Hishida, Takashi Ishizaki. Poor metaboliz genotype status of Cytochrome P450 2C19 is a risk factor for developing gastric cancer in Japanese with Helicobacter infection. AGA 2006, Los Angeles May 20-25.
4. Furuta T, Naohito Shirai, Mitsushige Sugimoto, Akiko Nakamura, Satoshi Osawa, Mutsuhiro Ikuma, Masayoshi Kajimura, Akira Hishida. The effect of CDGP on phosphorylated histone H2AX induced by irradiation in esophageal squamous cancer cells. AGA 2006, Los Angeles May 20-25.
5. Furuta T, Naohito Shirai, Mitsushige Sugimoto, Akiko Nakamura, Mutsuhiro Ikuma, Yoshihiro Soya, Masayoshi Kajimura, Akira Hishida. Mutations of 23S rRNA of H. pylori by a SELMAP (Self selective Multi Amplification Primer)-PCR method. AGA 2006, Los Angeles May 20-25.
6. Furuta T, Naohito Shirai, Mitsushige Sugimoto, Akiko Nakamura, Mutsuhiro Ikuma, Yoshihiro Soya, Masayoshi Kajimura, Akira Hishida. The effect of MDR1 C3435T polymorphism on the eradication rates of H. pylori by a triple therapy with lansoprazole, clarithromycin and amoxicillin. AGA 2006, Los Angeles May 20-25.

(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

古田隆久 ファーマコゲノミクスのH. pylori除菌療法への応用 第23回日本TDM学会・学術大会 ランチョンセミナー 第23回 日本TDM学会・学術大会 2006/07/16-17. 東京

3) シンポジウム発表

1. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁 新規オリゴヌクレオチドプライマーを用いたASP-PCR法による胃粘膜生検組織からのH. pyloriのCAM耐性遺伝子変異の検出 第71回日本消化器内視鏡学会 2006/05/14 東京.
2. 杉本光繁, 古田隆久, 白井直人. クラスロマイシン耐性菌に対するH. pylori除菌療法における胃酸分泌抑制の重要性. 第12回日本ヘリコバクター学会. 2006/06/22-23. 神戸
3. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁. CYP2C19, H. pylori 23S rRNAの遺伝子多型に応じたテーラーメイドのH. pylori除菌療法. ワークショップ4-9 トランスレーショナルリサーチの現況と問題点 第48回 日本消化器病学会大会 (DDW06) 札幌 2006/10/11-14.
4. 杉本光繁, 中村明子, 古田隆久. CYP2C19遺伝子多型を考慮したジアゼパムを使用した安全な上部消化管内視鏡検査の指針 シンポジウム15-8 第48回 日本消化器病学会大会 (DDW06) 札幌 2006/10/11-14.
5. 古田隆久 杉本光繁, 白井直人 胃癌検診における炎症関連サイトカイン遺伝子多型測定の有用性 シンポジウムS21-追2 第48回 日本消化器病学会大会 (DDW06) 札幌 2006/10/11-14.
6. 杉本光繁, 古田隆久, 伊熊睦博 キマーゼ, アンギオテンシンI変換酵素遺伝子多型の胃癌

- 発症への影響 第105回日本消化器病学会東海支部第105回例会 シンポジウム I 2006. 11. 25名古屋
7. 古田隆久, 杉本光繁, 小平知世, 西野眞史, 大澤恵, 白井直人, 伊熊陸博, 菱田明 食道癌細胞における放射線誘導 γ H2AXに対するCDGPの影響 第3回日本消化管学会 コアシンポジウム 4 2007. 02/01-02 東京
8. 杉本光繁, 古田隆久, 白井直人.小平知世, 西野眞史, 岩泉守哉, 伊熊陸博. 慢性胃炎から胃癌発症へのレニン-アンギオテンシンシステムの関与 第3回日本消化管学会 コアシンポジウム 1 2007. 02/01-02 東京
9. 杉本光繁, 古田隆久, 白井直人.小平知世, 西野眞史, 伊熊陸博. キマーゼ, アンギオテンシンI変換酵素遺伝子多型の慢性胃炎と胃癌発症への影響 第3回日本消化管学会 ワークショップ3 2007. 02/01-02 東京
- 4) 座長をした学会名
- 第3回 日本消化管学会 東京2007. 02. 02
- 第79回 日本消化器病学会東海地方会 津 2006. 06. 07
- 第12回 日本ヘリコバクター学会 神戸 シンポジウム 耐性菌への対策 神戸 2006.06.25

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	1件

(1) 国内の英文雑誌の編集

J Gastroenterol, Editorial board, PubMed/Medline登録有, インパクトファクター: 1.927

(3) 国内外の英文雑誌のレフリース

Clinical Pharmacology & Therapeutics	2回	米国
Journal of Gastroenterology and Hepatology	9回	オーストラリア
Alimentary Pharmacology and Therapeutics	4回	英国
European Journal of Clinical Pharmacology	6回	英国
Annals of Internal Medicine	1回	米国
Gastroenterology	4回	米国
British Journal of Clinical Pharmacology	2回	英国
Helicobacter	2回	米国
Digestion	1回	英国
Indian Journal of Medical Research	1回	インド
Pharmacogenetics and Genomics	2回	英国
Molecular Cancer Therapeutics	1回	米国
Internal Medicine	1回	日本

9 共同研究の実施状況

	平成18年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	2件
(3) 学内共同研究	0件

(2) 国内共同研究

古田隆久：H. pylori除菌の胃癌再発予防における効果 北海道大学 浅香正博先生 他との協同研究 症例登録

成果：Nakagawa S, Asaka M, Kato M, Nakamura T, Kato C, Fujioka T, Tatsuta M, Keida K, Terao S, Takahashi S, Uemura N, Kato T, Aoyama N, Saito D, Suzuki M, Imamura A, Sato K, Miwa H, Nomura H, Kaise M, Oohara S, Kawai T, Urabe K, Sakaki N, Ito S, Noda Y, Yanaka A, Kusugami K, Goto H, Furuta T, Fujino M, Kinjyou F, Ookusa T. Helicobacter pylori eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Dec;24 Suppl 4:214-8.

古田隆久：GERD, NERD におけるPPIの効果 島根医科大学木下芳一先生 他との協同研究 症例登録, 成果：Miwa H, Sasaki M, Furuta T, Koike T, Habu Y, Ito M, Fujiwara Y, Wada T, Nagahara A, Hongo M, Chiba T, Kinoshita Y; THE ACID-RELATED SYMPTOM (ARS) RESEARCH GROUP †. Efficacy of rabeprazole on heartburn symptom resolution in patients with non-erosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease: a multicenter study from Japan. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Jul;26(1):69-77

10 産学共同研究

	平成18年度
産学共同研究	1件

ASP-PCR法によるH. pyloriのクラリスロマイシン耐性遺伝子の検出方法の確立 東洋紡との協同研究

成果：Nakamura A, Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Kajimuram M, Soya Y, Hishida A. Determination of Mutations of 23S rRNA Gene of *H. pylori* by Allele Specific Primer-PCR method. J Gastroenterol Hepatol 2007 Jul; 22 (7): 1057-63.

Furuta T, Soya Y, Sugimoto M, Shirai N, Nakamura A, Kodaira, Nishino M, Okuda M, Okimoto T, Murakami K, Fujioka T, Akira Hishida A. Modified allele specific primer-PCR method for analyses of susceptibility of *H. pylori* strains to clarithromycin. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:1810-5

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. CYP2C19遺伝子多型と酸関連疾患の治療

CYP2C19遺伝子多型に応じたPPIの投与法を検討，確実な胃酸分泌抑制を達成するための遺伝子多型に応じたPPI処方設計を立案した。遺伝子多型に応じ個別化された*H. pylori*の除菌療法を確立

した。H2受容体併用時の胃酸分泌抑制効果の検討や、除菌治療での上乘せ効果を遺伝子多型に応じ検討している。遺伝子多型検査法として、invader法、ASP-PCR法、改良型ASP-PCR法によりCYP2C19遺伝子多型及びクラリスロマイシンの耐性菌検出法を開発した。本技術は、先進医療として認可された。

(古田隆久, 杉本光繁, 白井直人, 中村明子)

2. 炎症性サイトカイン遺伝子多型と*H. pylori*感染症の病態について

*H. pylori*感染時の胃酸分泌に炎症性サイトカインであるInterleukin (IL) -1 β が関与していることを報告してきた。このIL-1 β には遺伝子多型が存在し、胃炎の進展、胃酸分泌の個体差、十二指腸潰瘍自然史に関与していることを明らかにし、*H. pylori*の除菌療法にも影響することを報告した。現在TNF- α 、IL-RN、IL-10をはじめとする種々の炎症関連サイトカインの遺伝子多型を検討し、胃癌、胃潰瘍、十二指腸潰瘍のサイトカインからみた遺伝的背景を明らかにしつつある。

(杉本光繁, 古田隆久, 白井直人)

3. ジアゼパムによる安全な内視鏡治療法の確立

ベンゾジアゼピン系薬剤であるジアゼパムは内視鏡検査において苦痛軽減のために頻用される。この薬剤は血中半減期が長いことから投与後の管理が重要と考えられ、またジアゼパムは薬物代謝酵素のCYP2C19により代謝され、遺伝子多型による影響を受ける。ジアゼパムの薬理作用の持続時間に関してCYP2C19遺伝子多型別に検討するとともに、安全な内視鏡検査を行う基準を作成することを目標に検討を行っている。

(杉本光繁, 中村明子, 古田隆久, 白井直人)

4. 抗ガン剤によるヒストンH2AXのリン酸化に関する検討

DNAにイオン化放射線によって二重鎖切断が形成されると、ヒストンのH2AXがリン酸化されることが近年明らかになった。近年、放射線化学療法が消化器癌でも高い奏功率をしめすためその機序を検討した。すると、シスプラチンの誘導体であるネダプラチンは、イオン化放射線によって誘導されるDNAの二重鎖切断の修復を低用量でも阻害することが明らかになった。

(古田隆久, 白井直人, 杉本光繁, 大澤恵)

5. 食道癌の新治療法開発

低用量分割CDGP/5-FU放射線化学療法、同地固療法（第2相試験食道癌に対する化学放射線療法は食道を温存でき手術療法に匹敵する治療効果が報告されているが、初期CR率の高さに比して、その後の再発率が高いことが克服すべき課題の一つである。CDGP分割投与の優位性に着目し、低用量CDGP/5-FUを用いた化学放射線療法を施行し高いCR率を得ている。CRを得た症例に対し、CDGP分割投与によるCDGP/5-FUによる地固め化学療法を根治的治療として検討を行っている。

(大澤 恵, 高垣航輔, 古田隆久, 杉本光繁, 金岡 繁, 梶村昌良, 伊熊睦博)

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

1. CYP2C19多型に基づくH. pyloriの個別化除菌療法は先進医療技術として認められた

15 新聞，雑誌等による報道

- 古田隆久
1. 遺伝子を調べ，薬を調整 山口新聞 2006/09/17
 2. 体質に合わせピロリ除菌 東奥日報 2006/09/18
 3. 体質に合わせピロリ除菌 デーリー東北 2006/09/19
 4. 体質に合わせピロリ除菌 埼玉新聞 2006/09/20
 5. 遺伝子調べ薬を調節 山陰新聞 2006/09/23
 6. オーダーメイドで除菌 愛媛新聞 2006/09/25
 7. ピロリ菌オーダーメイド療法 佐賀新聞 2006/09/26
 8. オーダーメイド医療 ピロリ除菌に効果 岩手日報 2006/10/02
 9. 遺伝子調べピロリ除菌 神戸新聞，2006/10/18
 10. 「医学の世界，奥深い」静岡新聞，2007/03/31