

# 内科学第二

## 1 構成員

	平成20年3月31日現在
教授	1人
准教授	1人
講師（うち病院籍）	2人（2人）
助教（うち病院籍）	5人（2人）
助手（うち病院籍）	0人（0人）
特任教員（特任教授，特任准教授，特任助教を含む）	0人
医員	8人
研修医	0人
特任研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	21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）	6人
合 計	46人

## 2 教員の異動状況

- 中村 浩淑（教授）（H 9. 4. 1～現職）  
 千田 金吾（准教授）（H12. 2. 1～H19. 3. 31助教；H19. 4. 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（助教）（H 5. 4. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）  
 早田 謙一（助教）（H12. 8. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）  
 森田 浩（助教）（H 9. 9. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）  
 須田 隆文（助教）（H 8. 10. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）  
 中村祐太郎（助教）（H19. 4. 1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成19年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	19編（4編）
そのインパクトファクターの合計	57.71
(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）	13編（13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)	11編 ( 11編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	16編 ( 7編)
そのインパクトファクターの合計	8.74

(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. Nakamura H, Noh J Y, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N : Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease.. J Clin Endocrinol Metab. 2007, 2157-2162.
2. Matsushita A, Sasaki S, Kashiwabara Y, Nagayama K, Ohba K, Iwaki H, Misawa H, Ishizuka K, Nakamura H : Essential role of GATA2 in the negative regulation of thyrotropin gene by thyroid hormone and its receptor. Mol Endocrinology. 2007, 865-884.
3. Iino K, Oki Y, Matsushita F, Yamashita M, Hayashi C, Miura K, Nishizawa S, Nakamura H : Immunohistochemical properties of silent corticotroph adenoma and Cushing's disease.. Pituitary 10 : 35-45,2007.
4. Naito T, Suda T, Suzuki K, Inui N, Sato J, Chida K, Nakamura H: Lung dendritic cells have a potent capability to induce production of immunoglobulin A. Am J Respir Cell Mol Biol 38 (2): 161-167, 2008.
5. Inui N, Suda T, Chida K: Use of the QuantiFERON-TB Gold test in Japanese patients with sarcoidosis. Respir Med 102(2): 313-315, 2008.
6. Matsui T, Inui N, Suda T, Chida K: Anti-endothelial cell antibodies in patients with interstitial lung diseases. Respir Med 102(1): 128-133, 2008.
7. Fujisawa T, Ide K, Holtzman M, Suda T, Suzuki K, Kuroishi K, Chida K, Nakamura H : Involvement of the p38 MARK pathway in IL-13-induced mucous cell metaplasia in mouse tracheal epithelial cells. Respirology 13(2): 191-202, 2008.
8. Miwa S, Inui N, Suda T, Miyazaki H, Torizuka T, Chida K: Early detection of cardiac sarcoidosis: comparison of 18F-FDG PET with 11C-choline PET. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis: 24 (2):156-158, 2007.
9. Miwa S, Suda T, Morita S, Inui N, Sato J, Chida K: Clinical analysis of sarcoidosis presenting with heterochronic cardiac involvement. Respirology 12 : 744-748, 2007.
10. Enomoto N, Nagata T, Suda T, Uchijima M, Nakamura Y, Chida K, Nakamura H, Koide Y: Immunization dendritic cell loaded with  $\alpha$ -galactosylceramide at priming phase, but not at boosting phase, enhances cytotoxic T lymphocyte activity against infection by intracellular bacteria. FEMS Immunol Med Microbiol 51 : 350-362, 2007.
11. Nakamura Y, Watchmaker P, Urban J, Sheridan B, Giermasz A, Nishimura F, Sasaki K, Cumberland R, Muthuswamy R, Mailliard RB, Larregina AT, Falo LD, Gooding W, Storkus WJ, Okada H, Hendricks RL, Kalinski P: Helper function of memory CD8+ T cells: heterologous CD8+ T cells support the induction of therapeutic cancer immunity. Cancer Res 15: 67

(20):10012-10018, 2007.

12. Kobayashi Y, Bridle KR, Ramm GA, O'Neill R, \*Britton RS, Bacon BR: Effect of phorbol ester and platelet-derived growth factor on protein kinase C in rat hepatic stellate cells. *Liver International* 27(8):1066-1075, 2007.
13. 余語宏介, 沖隆, 飯野和美, 山下美保, 林千雅, 岡田満夫, 中村浩淑, 西澤茂: 低コルチゾール血症を伴った下垂体機能低下症における早朝唾液中コルチゾール値測定の有用性. *日本内分泌学会雑誌* 83 : 147-149, 2007.
14. 貝田勇介, 須田隆文, 榎本紀之, 中村祐太郎, 乾直輝, 佐藤潤, 永山雅晴, 妹川史朗, 田村亮治, 早川啓史, 千田金吾: 外科的肺生検を施行した膠原病患者における細気管支病変の臨床病理学的検討. *Therapeutic Research* 28(8): 1636-1638, 2007
15. 鈴木勇三, 源馬均, 佐藤雅樹, 小清水直樹, 須田隆文, 千田金吾: インフルエンザに混合感染した細菌性肺炎の検討. *日本呼吸器学会雑誌* 45(9): 667-672, 2007.
16. 高橋百合美, 影山富士人, 竹平安則, 山田正美, 室久剛, 片岡英樹, 佐野宗孝, 岩岡泰志, 池谷真苗, 寺井智宏, 則武秀尚, 渡辺晋也, 小林良正 過去10年間における当院肝膿瘍症例の検討 *肝臓* 49(3):101-107, 2007.

インパクトファクターの小計 [36.30]

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. Watchmaker PB, Urban JA, Berk E, Nakamura Y, Mailliard RB, Watkins SC, van Ham SM, Kalinski P: Memory CD8+ T cells protect dendritic cells from CTL killing. *J Immunol* 15;180(6):3857-3865., 2008.
2. Koya T, Miyahara N, Takeda K, Matsubara S, Matsuda H, Swasey C, Balhorn A, Dakhama A, Gelfand EW: CD8+ T cell-mediated airway hyperresponsiveness and inflammation is dependent on CD4+IL-4+ T cells. *J Immunol.* 179(5):2787-2796, 2007.
3. Koya T, Matsuda H, Takeda K, Matsubara S, Miyahara N, Balhorn A, Dakhama A, Gelfand EW: IL-10-treated dendritic cells decrease airway hyperresponsiveness and airway inflammation in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 119(5):1241-1250, 2007.

インパクトファクターの小計 [21.41]

(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. 厚生労働科学研究費補助金 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 平成19年度研究報告書. 2008, 46-48.
2. 千田金吾, 貝田勇介, 柄山正人, 乾直輝, 中村祐太郎, 宮本康敬, 内藤隆文, 川上純一, 須田隆文: シクロスポリン吸入の薬物動態. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患調査研究班 研究報告書 : 118-121, 2008.
3. 千田金吾, 加藤真人, 中村祐太郎, 乾直輝, 貝田勇介, 須田隆文: 間質性肺炎患者における

呼気中一酸化窒素（NO）測定 of 臨床的意義. 厚生労働省研究 特発性間質性肺炎の予後改善  
を目指したサイクロスポリン+ステロイド療法ならびにNアセチルシステイン吸入療法に関する  
臨床研究 : 139-143, 2008.

### (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. 中村浩淑 : 甲状腺中毒症の診断と治療. 日本内科学会誌 97(3) : 558-563, 2008.
2. 中村浩淑 : メタボリックシンドローム[生活習慣病]. 【生きるということは いのち健やかに】. 静岡新聞社, 2007, .
3. 中村浩淑 : 甲状腺腫瘍の取り扱い : 国際的動向, わが国の現状, 臨床的問題点. 日本臨牀 65(11) : 1937-1942, 2007.
4. 中村浩淑 : パセドウ病薬物治療のガイドライン. 内科 100(5) : 807-813, 2007.
5. 飯野和美, 沖 隆 : 褐色細胞腫 : 画像診断の実際と問題点. ホルモンと臨床 55(11) : 5-12, 2007.
6. 須田隆文, 貝田勇介, 黒石重城, 千田金吾 : 閉塞性細気管支炎症候群をめぐって. 呼吸 27(3) : 275-282, 2008.
7. 千田金吾 : 特発性間質性肺炎の診断と治療におけるグレーゾーン. Pharma Medica 26(2) : 96-97, 2008.
8. 中村祐太郎, 千田金吾 : 間質性肺炎の薬物療法の進め方  
特発性間質性肺炎-ガイドラインに基づいて-. Medical Practice 24(6) : 1041-1047, 2007.
9. 千田金吾 : 薬剤性肺疾患 : 診断と治療の進歩. 」 主な薬剤性肺障害. 6 抗菌薬. 日本内科学会雑誌 96(6) : 1143-1148, 2007.
10. 千田金吾 : 胸部単純X線写真における線維化の評価. 呼吸 26(12) : 1148-1150, 2007.
11. 柄山正人, 千田金吾 : 漢方薬による薬剤性肺障害. 呼吸器科 12(2) : 145-150, 2007.

インパクトファクターの小計 [0.00]

#### 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. 小田桐恵美, 成瀬光栄, 田辺晶代, 大村昌夫, 沖隆, 方波見卓行, 齊藤淳, 西川哲男, 柴田洋孝, 土井賢, 平田結喜緒 : 内分泌疾患の検査診断の進歩 コルチゾール測定とその問題点  
プレクリニカルクッシング症候群の診断基準をめぐる問題点. 臨床病理 55 : 549-554, 2007.

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

1. 中村浩淑 : Basedow病の薬物治療 : MMIとPTUはどちらが優れているのか, 最近の検討から. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌. 金澤康徳, 武谷雄二, 関原久彦, 山田信博 (編). 中外医学社, 2008, 162-167.
2. 中村浩淑 : 単純性甲状腺腫. 今日の治療指針2008. 医学書院, 2008, 572-573.
3. 中村浩淑 : Basedow病. 内分泌代謝専門医ガイドブック. 成瀬光栄, 平田結喜緒, 島津章

- (編). 診断と治療社, 2007, 121-125.
4. 中村浩淑: 慢性甲状腺炎 (橋本病). 今日の治療指針 2007. 医学書院, 2007, 539-540.
  5. 中村浩淑: 甲状腺機能亢進症. 内科学 第九版. 杉本恒明, 矢崎義雄 (編). 朝倉書店, 2007, 1349-
  6. 中村浩淑: 甲状腺機能低下症. 内科学 第九版. 杉本恒明, 矢崎義雄 (編). 朝倉書店, 2007, 1255-1359
  7. 中村浩淑: メタボリックシンドローム [生活習慣病]. 【生きるということは いのち健やかに】. 静岡新聞社, 2007, 108-114
  8. 沖 隆: 汎下垂体機能低下症. 内分泌代謝専門医ガイドブック. 成瀬光栄, 平田結喜緒, 島津章 (編). 診断と治療社, 2007, 88-95.
  9. 沖 隆: デキサメタゾン抑制ACTH試験. 原発性アルドステロン症診療マニュアル. 成瀬光栄, 平田結喜緒 (編). 診断と治療社.
  10. 千田金吾: 膠原病随伴性肺疾患. EBM 呼吸器疾患の治療., 2007, 239-251.
  11. 千田金吾: ANCA関連肺疾患. 呼吸器専門医テキスト., 2007, 481-488.

## (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. Imokawa S, Yasuda K, Uchiyama H, Sagisaka S, Harada M, Mori K, Kitazawa H, Suda T, Chida K: Chlamydial infection showing migratory pulmonary infiltrates. Internal Med 46 (20): 1735-1738, 2007.
2. Shirai T, Mori M, Uotani T, Chida K: Gastrointestinal disorders in anaphylaxis. Intern Med 46(6): 315-6, 2007.
3. Nakamura Y, Shirai M, Nakano Y, Fujita K, Suda T, Chida K: Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis successhully diagnosed,reated, and followed by ultrathin bronchoscope. Mycoses 51 (1): 86-88, 2008.
4. Fujisawa T, Suda T, Matsuura S, Enomoto N, Takeshita K, Ohnishi K, Chida K: Peripheral T-cell lymphoma with diffuse pulmonary infiltration and an increase in serum KL-6 level. Respirology 12(3): 452-4, 2007.
5. Matsushita M, Takehara Y, Nasu H, Hirai Y, Yamamshita S, Souda K, Kobayashi Y, Miura K: Atypically enhanced cavernous hemangiomas of the liver: centrifugal enhancement does not preclude the diagnosis of hepatic hemangioma. Journal of Gastroenterology 41:1227-1230, 2006.
6. Sumiyoshi S, Kikuyama M, Matsubayashi Y, Kageyama F, Ide Y, Kobayashi Y, Nakamura H: Carcinosarcoma of the liver with mesenchymal differentiation. World Journal of Gastroenterology 13 (5):809-812, 2007.
7. Matsushita M, Nishihara H, Nishiyama R, Kobayashi Y: Acute hemorrhagic colitis associated with oral administration of Oseltamivir for the treatment of influenza A. Journal of Infection Chemotherapy.

8. 豊嶋幹生, 千田金吾, 須田隆文, 原田雅教: 清心蓮子湯による薬剤性肺炎の1例. 日本呼吸器学会雑誌 46(1): 31-34, 2008.
9. 吉富淳, 増田昌文, 土屋智義, 芦澤洋喜, 伊波奈穂, 堀 真, 千田金吾: ステロイド, シベレスタットを使用した超重症レジオネラ肺炎の2例. 感染症学雑誌 82(臨時増刊): 372, 2008.
10. 千田剛士, 井田雅章, 入佐薫, 佐野武尚, 森田純仁, 山田孝, 森木利昭, 平田健雄, 須田隆文, 千田金吾: 肺原発悪性黒色腫の1例. 日本胸部臨床 66(9): 789-795, 2007.
11. 松浦駿, 白井敏博, 古橋一樹, 須田隆文, 千田金吾: 胸腔内破裂に伴いショック状態を来した肺動静脈瘻の一例. 日本呼吸器学会雑誌 45(10): 783-787, 2007.
12. 小澤雄一, 須田隆文, 貝田勇介, 加藤真人, 長谷川浩嗣, 藤井雅人, 井田雅章, 野木村宏, 永山雅晴, 千田金吾: Wangiella dermatitidisの気道感染の1例. 日本呼吸器学会雑誌 45(11): 907-911, 2007.
13. 則武秀尚, 影山富士人, 竹平安則, 山田正美, 吉井重人, 室久剛, 吉田賢一, 岩岡泰志, 寺井智宏, 魚谷貴洋, 渡辺晋也, 平井章子, 小林良正: 多発肝膿瘍と鑑別を要した胆管過誤腫の1例. 肝臓 48(8):370-376,2007.

インパクトファクターの小計 [5.99]

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. Inaba K, Suzuki S, Sakaguchi T, Kobayashi Y, Takehara Y, Miura K, Baba S, Nakamura S, Konno H: Double primary liver cancer (intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma) in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis. Journal of Hepato-biliary-pancreatic Surgery 14(2):204-209, 2007.
2. 青木高広, 永田仁夫, 原田雅樹, 大塚篤史, 新保齊, 鶴信雄, 古瀬洋, 麦谷荘一, 牛山知己, 鈴木和雄, 大園誠一郎, 沖 隆: 下大静脈腫瘍血栓を伴った副腎癌の1例. 泌尿器科紀要 53: 263-26, 2007.

インパクトファクターの小計 [0.00]

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. Saito T, Tojo K, Okii Y, Sakamoto N, Matsudaira T, Sasaki T, Tajima N: A case of prolactin deficiency with familial puerperal alactogenesis accompanying impaired ACTH secretion.. Endocr J 54 : 59-62,2007.

インパクトファクターの小計 [1.57]

#### 4 特許等の出願状況

	平成19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19年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 ( 510万円)
(2) 厚生科学研究費	3件 ( 240万円)
(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	18件 ( 665万円)
(6) 奨学寄附金その他(民間より)	76件 (4,599万円)

### (1) 文部科学省科学研究費

千田金吾：基盤研究(C)「ヒト細胞上皮-間葉転換に関わる細胞周期制御の検討」130万円

須田隆文：基盤研究(C)「NKT細胞のリガンドを用いた結核感染症に対する新規樹状細胞ワクチン開発」190万円

中村祐太郎：基盤研究(C)「肺腫瘍に対するスーパー抗原を用いた樹状細胞ワクチンの開発」190万円

### (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：難知性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」40万円

千田金吾：難知性疾患克服研究事業「特発性間質性肺炎の画期的治療に関する臨床研究」20万円

### (5) 受託研究または共同研究

千田 金吾 第一三共(株) 2件

千田 金吾 大日本住友製薬(株)

千田 金吾 日本イーライリリー(株)

千田 金吾 中外製薬(株)

沖 隆 帝人ファーマ(株) 2件

沖 隆 ファイザー(株)

森田 浩 (株)三和化学研究所

森田 浩 サノフィ・アベンティス(株)

森田 浩 アステラス製薬(株)

小林 良正 大塚製薬(株)

小林 良正 ブリストル・マイヤーズ(株) 3件

小林 良正 三菱ウェルファーマ(株)

小林 良正 第一三共(株)

小林 良正 田辺三菱製薬(株)

## 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	7件
(2) シンポジウム発表数	0件	8件
(3) 学会座長回数	0件	8件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	21件
(6) 一般演題発表数	11件	

### (1) 国際学会等開催・参加

#### 5) 一般発表

##### 口頭発表

1. Nakamura H, Matsushita A, Kashiwabara Y, Sasaki S : What is the role of Pit1 in the negative regulation of TSH $\beta$  gene by T3 and its receptors? Annal Meeting of European Thyroid Association. 2007. 09 (Leipzig, Germany)

##### ポスター発表

1. Sasaki S, Nakamura H: Inhibition of GATA2-dependent transactivation of the thyrotropin beta gene by ligand-bound estrogen receptor alpha 78th Annual Meeting of the American Thyroid Association 2007. 10 (New York, USA)
2. Turiya D, Morita H, Takahashi N, Ito T, Oki Y, Nakamura H : Correlation of high sensitive C-reactive protein (hsCRP) with visceral fat and postprandial hyperglycemia in subjects with slightly impaired metabolism . Annual meeting of America Diabetes Association. 2007. 06. (Chicago, USA)
3. Hayashi H, Iino K, Oki Y, Yamashita M, Yogo K, Nakamura H : The role of store-operated Ca<sup>2+</sup> channel in adrenocorticotropin-induced glucocorticoid synthesis by rat adrenocortical cells. The Endocrine Society. 2007. 06. (Toronto, Canada)
4. Iino K, Oki Y, Fumia W, Yamashita M, Hayashi C, Yogo K, Nakamura H : Expression of cell-proliferation-related proteins in prohormone convertase 2 positive human ACTH producing pituitary adenomas. The Endocrine Society. 2007. 06. (Toronto, Canada)
5. Shirai T, Inui N, Suda T, Chida K : Peripheral blood T-cell profiles and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. 2007. 5. (SanFrancisco USA)
6. Hashimoto D, Nagata T, Koide Y, Suda T, Chida K: Introtracheal administration of third-generation Lentivirus vectors encoding MPT51 from M.tuberculosis induces specific T cell responses in lung. American Thoracic Society. 2007. 5. (SanFrancisco, USA)
7. Miyazaki H, Horii T, Suda T, Chida K: diversity of Carbapenem-Resistance gene in Haemophilus influenzae. American Thoracic Society. 2007. 5. (San Francisco, USA)
8. Kaida Y, Enomoto N, Imokawa S, Nakano Y, Yagi T, Utoh T, Suda T, Chida K: Acute



exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. American Thoracic Society. 2007. 5. (San Francisco USA)

9. Ozawa Y, Enomoto N, Naito T, Suda T, Nakano Y, Gennma H, Yasuda K, Nagayama M, Ida M, Shirai T, Fujii M, Chida K: Incidence and risk factor of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. American Thoracic Society. 2007. 5. (San Francisco, USA)
10. Sumiyoshi S, Kobayashi Y, Souda K, Kawamura K, Kawata K, Takahashi Y, Makino S, Noritake H, Nakamura H: Differential expression of hepatic apurinic/aprimidinic endonuclease 1, a DNA repair enzyme, in chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2007. 11. (Boston, 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：甲状腺中毒症の診断と治療。平成19年度 日本内科学会生涯教育講演会。2007年2月（大阪）
2. 中村浩淑：バセドウ病の薬物治療について。日本内科学会東海地方会 生涯教育講演。2007年2月（津）
3. 中村浩淑：甲状腺中毒症の診断と治療。平成19年度 日本内科学会生涯教育講演会。2007年5月（東京）
4. 中村浩淑：甲状腺中毒症の診断と治療。平成19年度 日本内科学会生涯教育講演会。2007年9月（新潟）
5. 中村浩淑：MEET THE EXPERT 甲状腺 日本内分泌学会 臨床内分泌代謝update 2008年3月（高知）
6. 沖 隆：臨床内分泌代謝・最近の進歩 間脳・下垂体 第18回臨床内分泌代謝Update 平成20年3月，高知
7. 沖 隆：先端巨大症におけるGH受容体拮抗薬の効果 第18回臨床内分泌代謝Update 平成20年3月，高知

### 3) シンポジウム発表

1. 中村浩淑：Approaches to the management of differentiated thyroid cancer. 日本甲状腺学会総会。2007年11月（神戸）
2. 沖 隆：副腎静脈サンプリングの適応と解釈 原発性アルドステロン症における副腎静脈サンプリングの現況，第80回日本内分泌学会学術総会，2007年6月（東京）
3. 沖 隆：診断・治療に難渋したクッシング病，プレクリニカルクッシング症候群 クッシング病の診断・治療 困難例の対応 第80回日本内分泌学会学術総会，2007年6月（東京）
4. 沖 隆：下垂体疾患 診断と治療のピットホール Acth分泌異常症のピットホール 第80回日本内分泌学会学術総会，2007年6月（東京）
5. 沖 隆：先端巨大症におけるオクトレオチドLARの有効性と安全性 -静岡スタディー-

第18回日本間脳下垂体腫瘍学会（福井）

6. 沖 隆：先端巨大症におけるprgvisomant使用経験 第18回日本間脳下垂体腫瘍学会（福井）
7. 佐々木茂和：核内レセプターと脂質代謝の最前線コレステロール，胆汁酸代謝における核受容体シグナル伝達系のクロストーク 第80回 日本内分泌学会学術総会2007年4月（東京）
8. 須田隆文：特別シンポジウム：閉塞性細気管支炎の発症機序 日本呼吸器学会学術総会，2007年5月（東京）

4) 座長をした学会名

1. 中村浩淑：第80回日本内分泌学会総会
2. 中村浩淑：第50回日本甲状腺学会総会.
3. 沖 隆：第80回日本内分泌学会学術総会
4. 沖 隆：第15回日本ステロイドホルモン学会
5. 佐々木茂和：第50回 日本甲状腺学会
6. 森田 浩：第76回日本糖尿病学会中部地方会
7. 森田 浩：第203回日本内科学会東海地方会
8. 千田金吾：第47回日本呼吸器学会総会

(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. 沖 隆：日本間脳下垂体腫瘍学会 理事
10. 沖 隆：CRH・ACTH研究会 幹事
11. 沖 隆：副腎腫瘍研究会 世話人
12. 佐々木茂和：日本甲状腺学会 評議員
13. 佐々木茂和：日本内分泌学会 代議員
14. 森田 浩：日本糖尿病学会 学術評議員
15. 千田金吾：日本呼吸器学会 代議員
16. 千田金吾：日本肺癌学会 評議員
17. 千田金吾：日本サルコイドーシス学会 理事
18. 千田金吾：気管支内視鏡学会 評議員

19. 須田隆文：気管支内視鏡学会 評議員
20. 須田隆文：日本サルコイドーシス学会 評議員
21. 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）	0件	0件

### (3) 国内外の英文雑誌のレフリー

1. 沖 隆：Endocrine Journal（日本）2回
2. 沖 隆：Internal Medicine（日本）1回
3. 佐々木茂和：Biology of the Cell（英国）1回
4. 千田金吾：Respirology（日本）2回
5. 千田金吾：Internal Medicine（日本）2回
6. 須田隆文：Respirology（日本）2回

## 9 共同研究の実施状況

	平成19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	0件

## 10 産学共同研究

	平成19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. 甲状腺ホルモン・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（T3）が甲状腺ホルモン受容体（TR）を介して甲状腺刺激ホルモン（TSH）遺伝子の転写を抑制する過程は、下垂体-甲状腺の恒常性維持にもっとも重要な制御機構であり、同時に核受容体によるリガンド依存性転写抑制機構を解明する重要な手がかりとなる可能性があるため、内分泌グループのメインテーマとして研究を行ってきた。

これまでに明らかになった点は、①下垂体TSH産生細胞の分化に必須の転写因子であるGATA2がTSH $\beta$ 遺伝子の転写活性化因子である。②TRはT3非依存性にGATA2に直接結合して複合体をなし、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC3）をリクルートする。③TRAP220が複合体に会合し、TSH $\beta$ 遺伝子の転写活性化、および転写抑制に関与する。④HDAC3とTRAP220は異なる時相で作用している。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。⑤TRのDNA結合領域は重要であるが、TRはTSH $\beta$ 遺伝子プロモーター上には結合しない。従来negative TREとして提唱されてきた領域は関係しない。（Biochem

J 378:549,2004 Mol Endocrinol 21:865, 2007)。

さらにTSH $\beta$ プロモーター機能を詳細に検討し、以下の興味ある知見を得た。①TSH $\beta$ 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する配列が存在し、これを除去すると転写は著しく亢進する。②Pit1は転写抑制因子がTSH $\beta$ プロモーターに結合するのを阻害し、GATA2の機能を保護している。③Pit1のGATA2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あり、極めて厳密に規定されている。TSH $\beta$ 遺伝子活性はまた、エストロゲン(E2)とエストロゲン受容体(ER $\alpha$ )によっても抑制を受ける。その機序は、細部では差異があるものの基本的にはT3/TRによる抑制機序に類似していることが分かった。ヒトで閉経後、血中TSHレベルが上昇することが知られているが、その機序の一つと考えている。これらの成績は海外の学会で報告し、現在投稿中である。

(研究担当者：佐々木茂和, 松下明生, 長山浩士, 三澤啓子, 中村浩淑)

## 2. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) によるTSH $\beta$ 鎖遺伝子の転写活性化機構

TRH/TRH受容体はTSH $\beta$ 遺伝子活性を増強する。私達の検討で明らかになったのは以下の点である。①TRHによる活性増強作用もGATA2が中心的な働きをしており、とくにGATA2のZnフィンガー領域が重要である。②TRHはプロテインキナーゼCの活性化を介し、作用を発揮する。③TRH刺激によってTSH $\beta$ プロモーターへのGATA2の結合が増強する。現在chromatin immunoprecipitationアッセイによってIn vivoでのGATA2の関与、ヒストンアセチル化の状態を解析している。

転写因子GATA2が細胞膜のTRH刺激を受け取って活性化の主体となると同時に、T3結合TRの負の調節の標的になっている点は重要な発見である。「活性化の主体こそが負の調節の標的でもある」という概念が普遍的な原則となるならば、研究方法論的に大きな貢献となる。

(研究担当者：大場健司, 佐々木茂和, 中村浩淑)

## 3. 甲状腺ホルモン・甲状腺ホルモン受容体による心筋ミオシン重鎖 $\beta$ の転写抑制機構

甲状腺ホルモンの心機能への作用は臨床的に極めて重要である。心筋収縮の主体であるミオシン重鎖(MHC)には $\alpha$ と $\beta$ のアイソザイムがあり、ヒトでは約90%がMHC $\beta$ である。T3はMHC $\beta$ を低下させるが、その機序は不明である。私達はT3/TRによる転写抑制の別モデルとして、MHC $\beta$ 遺伝子の活性化因子であるMEF2Cに注目した。MEF2CをCV1細胞に導入すると、MHC $\beta$ 遺伝子プロモーターが活性化される。このMEF2C依存性MHC $\beta$ 遺伝子転写活性はT3/TRで抑制された。さらにMEF2結合配列のみを有する人工的プロモーターでも、T3/TRによる抑制が確認された。このことからMEF2Cによる活性化自体にT3/TRによる負の調節を感知する性質が存在すると考えられた。TR欠失変異体を用いたレポーターアッセイ、GST-pulldownアッセイから、T3依存性負調節にはTRのリガンド結合領域のみならず、DNA結合領域が必要であることが判明した。MHC $\beta$ プロモーターにおけるMEF2Cの結合配列は不明であったが、転写開始点近傍のA/T rich配列が重要であることを同定した。さらに、この配列の近傍には筋細胞特異的転写因子TEFファミリーの結合配列MCATが存在することからTEFの検討を進め、TEF-1がやはりMHC $\beta$ プロモーターを活性化し、T3/TRによって抑制されることを発見した。現在、MHC $\beta$ 遺伝子の発現におけるMEF2C

とTEFの相互作用の検討を進めている。

(研究担当者：岩鬼裕之，佐々木茂和，中村浩淑)

#### 4. 甲状腺ホルモン・甲状腺ホルモン受容体による 2 型 脱ヨード酵素の転写抑制機構

2 型 脱ヨード酵素 (D2) はT4からT3への変換をになう酵素で，下垂体TSH産生細胞などに発現する。T3で抑制されることから生理的条件下で血中T3濃度を規定しているとして注目されている。TSH産生細胞がGATA2を発現していることから，T3/TRがGATA2を介してD2遺伝子の転写を制御している可能性がある。解析の結果，D2遺伝子もTSH $\beta$  遺伝子同様，GATA2単独で活性化され，T3/TRによって抑制を受けることを見いだした。プロモーター領域の欠失実験を行い，転写開始点近傍に新規のGATA2結合配列を見いだした。現在PKA系との関連，TRH刺激の関与など詳細な解析を進めている。

(研究担当者：松永英之，佐々木茂和，中村浩淑)

#### 5. DNA結合領域の異常甲状腺ホルモン受容体の機能解析

甲状腺ホルモン不応症は，異常TR $\beta$ により正常TR機能が阻害されるために生じる（ドミナントネガティブ作用）。これまで見つかったTR $\beta$  遺伝子異常はT3 結合領域のホットスポットに限られ，DNA結合領域の異常はドミナントネガティブ作用が発揮されないために不応症とならないと考えられてきた。しかし最近私達は，DNA結合領域に変異を導入しDNA結合能を消失させた変異TRでもドミナントネガティブ作用が存在しうることを見いだした。人工的異常TRではあるが，このような変異体の発見は従来のドミナントネガティブ作用の概念を根底から覆す可能性を秘めている。またTR異常の見つからない甲状腺ホルモン不応症患者がかなり存在することが分かってきたが，その一部を説明するものかもしれない。現在，正の調節，負の調節の両面から解析を進めている。

(研究担当者：鈴木伸吾，三澤啓子，佐々木茂和，中村浩淑)

#### 6. ACTH産生下垂体腺腫の増殖能に関する検討

クッシング病の原因であるACTH産生下垂体腺腫には，マイクロアデノーマとマクロアデノーマが存在し，少なからずACTH産生能についても差異を認める。腫瘍サイズの差異について，細胞増殖に関与する細胞内情報伝達機構としてArkに注目して検討を行っている。

また，マクロアデノーマではPOMCプロセッシングが異なることから，PC2との関連性についても検討している。

(研究担当者：飯野和美，沖 隆)

#### 7. グルココルチコイドのACTH分泌抑制におけるERG-Kチャンネルの関与

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 (1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ところ，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。

(研究担当者：山下美保，沖 隆)

#### 8. ACTHによるステロイド合成促進機構におけるSOCチャンネルの関与

これまで、ACTH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。

(研究担当者：林 千雅，飯野和美，沖 隆)

#### 9. ニューロペプチドWのACTH促進機構に関する検討

ニューロペプチドWは視床下部を介してACTHを促進している可能性を見出し、下垂体培養系および生体において検討を行っている。

(研究担当者：余語宏介、沖 隆)

#### 10. 唾液コルチゾールの臨床的有用性

唾液中コルチゾールの測定によって、クッシング症候群や副腎機能低下症のスクリーニングが、血中コルチゾール測定と同様に可能であることを見出した。血中コルチゾール測定より簡便で、在宅でも検体採取が可能であることから。今後の発展が期待される。

(研究担当者：余語宏介、沖 隆)

#### 11. 糖代謝，脂質代謝：PPAR- $\gamma$ のfull agonist およびpartial agonistの相互作用

脂肪細胞分化およびインスリン抵抗性に関与する転写因子PPAR- $\gamma$ のリガンドであるチアゾリジン誘導体とそのpartial agonistとして最近報告されているアンギオテンシン受容体拮抗薬のtelmisartanや抗糖尿病薬であるglimepirideのPPAR- $\gamma$ 活性化における相互作用について検討中である。これらの薬剤は実際の臨床で用いられているが、同時に投与されたときには相乗作用や一部拮抗作用を有する可能性がある。これまでの検討では、partial agonist同士では相加作用を示し、full agonistとの併用では低濃度で相加作用を示すが、高濃度では拮抗的な作用を示す可能性が示唆されている。今後、これらの相互作用の機序を確認するとともに動物実験においても検討し、実際の臨床での有用性について検討を進めている。

(研究担当者：釣谷大輔，森田 浩，森岡 哲，佐々木茂和，中村浩淑)

#### 12. CYP3A4活性に及ぼす甲状腺機能の影響

CYP3A4は主に肝臓に発現する薬物代謝酵素であるが、その発現は核内受容体Pregnane X Receptor (PXR) によってリガンド依存性に転写レベルで調節されることが知られている。一方、肝臓は甲状腺ホルモンの代表的な標的臓器であり、甲状腺ホルモンがその発現調節に関与している可能性がある。これまでに肝細胞のcell lineであるHep G2を用いた研究でCYP3A4の発現に対し

て甲状腺ホルモンが抑制的に働く知見を得ている。今後その機序およびin vivoでの甲状腺ホルモンの影響について検討予定である。

(研究担当者：高橋典男，森田 浩，佐々木茂和，中村浩淑)

## 呼吸器

### 1. 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、naïve 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。

(内藤立暁，須田隆文)

### 2. 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。

(榎本紀之，千田金吾)

### 3. CYP2A6遺伝子多型がテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (TS-1) の薬物作用に及ぼす影響の検討

CYP2A6には20以上の遺伝子多型があり、薬物代謝酵素活性が低下、欠損する型が存在する。TS-1は5-FUのプロドラッグであるテガフルにギメラルルおよびオテラシルカリウムを配合することにより血中及び腫瘍内5-FU濃度を高めて、抗腫瘍効果を増強した薬剤である。テガフルは主としてCYP2A6の作用により5-FUに変換されるため、CYP2A6の遺伝子多型とテガフルの薬物代謝の関係を理解することは本剤を用いたテーラーメイド治療の助けになる。そこで、肺癌症例を対象として、TS-1を投与し、血中テガフル及び5-FU濃度を測定し、遺伝子多型とTS-1の薬物動態、臨床効果との関連を明らかにする。

(貝田勇介，乾直輝)

### 4. TGF- $\beta$ による上皮間葉転換 (epithelial mesenchymal transition, EMT) の研究

気管支喘息の主たる病態である気道リモデリングが形成される機序を解明するために、気道上皮細胞がEMTをおこし、間葉系細胞に変化する可能性を、マウス気道上皮細胞のair-liquid interface培養系を用いて検討する。

(黒石重城，藤澤朋幸)

## 肝臓

### 1. 非アルコール性脂肪性肝障害に対するピオグリタゾンの治療効果

非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) は、肝障害を惹起する程度のアアルコール摂取歴がなくウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎などの原因の明らかなものを除外した肝への脂肪沈着を認める肝疾患である。この疾患は、従来の過栄養性脂肪肝に相当するが、これまで予後良好な疾患と認識されていたことから、積極的な薬物療法の対象とはならなかった。しかしながら、最近、NAFLDに肝硬変や肝癌へ進展する予後不良な疾患群である非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) が含まれていることが明らかとなり、薬物療法による治療介入の必要性が言われるようになった。NAFLDには、その背景にインスリン抵抗性があることから、薬物治療にはインスリン抵抗性改善剤が期待され、これまでに欧米よりチアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤による治療効果が報告されている。しかしながら、高用量で短期間の治療効果が報告されているにすぎず、欧米人より体格が小さい日本人にとっては、チアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤の高用量投与は浮腫、体重増加を来しやすいことから、低用量による治療効果と安全性の検討が必要である。そこで、私たちは血清ALTが異常高値を示すNAFLD患者37症例を対象にチアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤ピオグリタゾン15mg/日の96週間投与による治療効果と安全性を検討することとした。血清ALT値は、投与開始後4週より明らかに低下し、その後、96週まで持続的に改善した。血清ALTの正常化は、投与開始後24週で38.7%、48週で36.7%、96週で50%の症例で認められた。また、糖代謝系では、HbA1c、空腹時血糖およびインスリン値、HOMA指数の改善が認められ、脂質系では、中性脂肪と遊離脂肪酸の低下とHDLコレステロールの増加がみられた。この間、有害事象として肝機能異常の増悪、明らかな体重増加や浮腫はみられなかった。以上より、NAFLDに対する低用量ピオグリタゾン投与は極めて有用であると考えられ、今後、さらに長期間の治療効果と安全性を検討していく予定である。

(小林良正, 高橋百合美)

### 2. ウィルス性慢性肝炎におけるDNA塩基除去修復機構の破綻と肝発癌

肝細胞癌症例の70%以上が、B型肝炎ウイルス (HBV) あるいはC型肝炎ウイルス (HCV) に関連したものであり、これら2種のウイルスが最も重要な肝発癌因子とみなされている。しかしながら、HBV、HCVとも、肝炎ウイルスが存在するだけでは発癌に至らず、慢性炎症が持続して初めて高率に発癌することから、肝炎による肝細胞死とそれに引き続く再生を繰り返すうちに、発癌にcriticalな遺伝子変異が引き起こされるのではないかと推測されている。しかしながら、生体では傷害されたDNAを修復する機構も備えられており、その修復機構の破綻により発癌することも知られている。そこで、今回はDNA修復機構のなかでも塩基除去修復に関わる主要な蛋白であるapurinic/aprimidinic endonuclease 1 (APE1) についてB型およびC型慢性肝炎の肝組織における発現を検討した。B型慢性肝炎の肝組織におけるAPE1の発現は、C型慢性肝炎と比較して、蛋白レベルおよびmRNAレベルにおいて明らかに低下しているとともに、C型慢性肝炎とは異なり、酸化ストレスマーカーである8OHdGの発現との間に正の相関が認められないことから、B型慢性肝炎における肝APE1の発現は、酸化ストレスとは異なる制御を強く受けている可能性が考えられた。現在のところ、HBVのウイルス蛋白がAPE1の転写活性を低下させている可能性を想定してい



る。

(小林良正, 住吉信一)

### 13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

#### 内分泌

これまでの一連の研究で, 従来まったく分かっていなかった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) を抑制する機序をはじめ分子レベルで解明し, 作用機序のモデルを打ち立てたが, さらにそれをおしすすめ, 心筋ミオシン重鎖  $\beta$ , 2型 脱ヨード酵素においても同様に, それぞれ特異的な活性化因子が存在し T3/TR は活性化因子を標的としていることを明らかにした。

#### 呼吸器

CYP2A6 遺伝子多型がテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (TS-1) の薬物作用に及ぼす影響を肺ガン患者で検討し, テーラーメイド医療への方向性を示した。

### 14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

#### 内分泌

甲状腺を刺激する TSH が甲状腺ホルモンとその受容体 (T3/TR) によって抑制され, 一方視床下部から分泌される TRH が TSH を刺激することが, 甲状腺ホルモンの恒常性維持に最も重要である。これまで実験系の困難さから分子メカニズムはほとんど不明であったが, 我々は新しい実験系を組み立てることに成功し, TSH  $\beta$  遺伝子の活性化因子が GATA2 であること, TRH も GATA2 を標的とすることを明らかにした。さらに TSH  $\beta$  プロモーター解析を詳細に行い, pit 1 の機能を解明した。TSH の転写抑制機構の研究では我々世界をリードしていると自負している。甲状腺ホルモン不応症に関しては, 中村浩淑が厚生労働省難病情報センターの情報企画委員であり, 我々の研究室が日本における中心的機関として機能している。

#### 呼吸器

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。

### 15 新聞, 雑誌等による報道

中村浩淑: 「甲状腺刺激ホルモンの分泌抑制 遺伝子レベルで解明 浜松医大の研究グループ  
「GATA2」特定」 静岡新聞 朝刊 2007年 4月22日

中村浩淑: 「糖尿病はなぜ怖い 適切な食事, 運動が大切 浜松医大 中村浩淑氏 静岡新聞 朝

刊 2007年12月 9 日

小林良正:「C型肝炎その最新治療を学ぶ－C型肝炎の診断と治療」市民公開講座 静岡新聞  
2007年10月14日