

内科学第三

1 構成員

	平成20年3月31日現在
教授	1人
准教授	0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	6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）	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	35人

2 教員の異動状況

- 林 秀晴（教授）（H12. 12. 1～現職）
- 佐藤 洋（講師）（H17. 6. 1～現職）
- 小川 法良（講師）（H18. 4. 1～現職）
- 加藤 秀樹（助教）（H13. 6. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
- 中村 悟己（助教）（H16. 6. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
- 漆田 毅（助教）（H16. 7. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
- 重野 一幸（助教）（H17. 6. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
- 早乙女雅夫（助教）（H19.11. 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）	10編（2編）
そのインパクトファクターの合計	12.062
(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）	5編（5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)	2編 (2編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	5編 (3編)
そのインパクトファクターの合計	9.701
すべてのインパクトファクターの合計	21.763

(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. Matsui S, Satoh H, Kawashima H, Nagasaka S, Niu CF, Urushida T, Katoh H, Watanabe Y, Hayashi H: Non-genomic effects of aldosterone on intracellular ion regulation and cell volume in rat ventricular myocytes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 85: 264-273. 2007.
2. Nagasaka S, Katoh H, Niu CF, Matsui S, Urushida T, Satoh H, Watanabe Y, Hayashi H: Protein kinase A catalytic subunit alters cardiac mitochondrial redox state and membrane potential via the formation of reactive oxygen species. *Circ. J.* 71: 429-436. 2007.
3. Niu CF, Watanabe Y, Iwamoto T, Yamashita K, Satoh H, Urushida T, Hayashi H, Kimura J: Electrophysiological effects of SN-6, a novel Na⁺/Ca²⁺ exchange inhibitor on membrane currents in guinea pig ventricular myocytes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 534-539. 2007.
4. 下山久美子, 小川法良, 坂井知之, 澤木 俊興, 河南崇典, 唐澤博美, 正木康史, 田中真生, 福島俊洋, 廣瀬優子, 梅原久範: リウマチ膠原病診療における抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗CCP抗体) の臨床的有用性の検討, *Jpn. J. Immunol* 30 (5) : 408-413, 2007.
5. Saito M, Ota Y, Ohashi H, Dei Y, Shimoyama K, Suzuki D, Hayashi H, Ogawa N: CD40-CD40 ligand signal induces the intercellular adhesion molecule-1 expression through nuclear factor-kappa B p50 in cultured salivary gland epithelial cells from patients with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 17 :45-53, 2007.

インパクトファクターの小計 [5.445]

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. Matoh F, Satoh H, Shiraki K, Saitoh T, Urushida T, Katoh H, Takehara Y, Sakahara H, Hayashi H: Usefulness of delayed enhancement magnetic resonance imaging to differentiate dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *J. Cardiac. Fail.* 13: 372-379. 2007.
2. 竹下明裕, 新庄香, 重野一幸, 中村悟己, 山崎慶介, 林秀晴, 大西一功, 吉山友二, 大野竜三: 亜硫酸の催不整脈作用とアゾール系抗真菌剤併用に関する検討. *臨床血液*48(9):974, 2007.

インパクトファクターの小計 [2.737]

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. Nakayamada S, Saito K, Umehara H, Ogawa N, Sumida T, Ito S, Minota S, Nara H, Kondo H, Okada J, Mimori T, Yoshifuji H, Sano H, Hashimoto N, Sugai S, Tanaka Y: Efficacy and safety of mizoribine for the treatment of Sjögren's syndrome : a multicenter open-label

clinical trial. Mod Rheumatol 17 : 464-469, 2007.

2. Fujisawa S, Ohno R, Shigeno K, Sahara N, Nakamura S, Naito K, Kobayashi M, Shinjo K, Takeshita A, Suzuki Y, Hashimoto H, Kinoshita K, Shimoya M, Kaise T, Ohnishi K: Pharmacokinetics of arsenic species in Japanese patients with relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. Cancer Chemother Pharmacol. 59: 485-93, 2007.
3. 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. Respiriology 12: 452-454, 2007.

インパクトファクターの小計 [3.88]

(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. 小川法良, 下山久美子: 診療controversy. medical decision makingのために. Sjögren症候群に対するステロイド療法の妥当性は? - 慎重な立場から -. 内科 99(1) : 119-123, 2007.
2. 吉原修, 佐藤洋, 林秀晴: FK506結合蛋白 (FKBP12/12. 6. 心不全 - 最新の基礎・臨床研究の進歩 -. 日本臨床 65 (Suppl 4): 106-110. 2007
3. 重野一幸, 大西一功: トリセノックス注10mg. 化学療法の領域 23(1) : 119-123.2007
4. 重野一幸, 大西一功: 急性前骨髄球性白血病における亜砒酸療法と分子メカニズム. 血液フロンティア 17(4):483-489,2007.
5. 重野一幸, 大西一功: 白血病・リンパ腫・骨髄腫 最新の臨床知見が拓く新たな実地診療の実際急性前骨髄球性白血病 - 著しく予後の改善した治療の進展 -. Medical Practice 24(11), 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. 吉原修, 佐藤洋, 林秀晴: FK506結合蛋白 (FKBP12/12. 6. 心不全 - 最新の基礎・臨床研究の進歩 -. 日本臨床 65 (Suppl 4): 106-110. 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. 林秀晴: 動悸. p120-121. 内科学. 朝倉書店. 2007.
2. 林秀晴: 心臓病について. いのち健やかに. 浜松医科大学公開講座. p60-68. 静岡新聞社. 2007.

(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. Otani H, Satoh H, Odagiri K, Machii M, Urushida T, Katoh H, Hayashi H: Rib notching and

dilated intercostal arteries in a patient with aortic coarctation demonstrated by ECG-gated multislice CT. J. Am. Coll. Cardiol. 50: The cover. 2007.

2. 鈴木大介, 齋藤美和子, 下山久美子, 出井良明, 小川法良, 大橋弘幸: MPO-ANCA高値を呈したリウマチ性多発筋痛症合併側頭動脈炎の一例. 中部リウマチ 38(2): 100-101, 2007.
3. Shimoyama K, Ogawa N, Dei Y, Suzuki D, Saito M, Hayashi H: A case of proteinase3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive Sjögren's syndrome complicated with interstitial nephritis. Mod Rheumatol 17: 514-517, 2007.
4. 出井良明, 齋藤美和子, 鈴木大介, 下山久美子, 小川法良, 林秀晴, 大橋弘幸: インフリキシマブ投与を行った血管ベーチエットの1例. 中部リウマチ 38(2): 123-124, 2007.

インパクトファクターの小計 [9.701]

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	2件 (213万円)
(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	3件 (131万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	24件 (1,754万円)

(1) 文部科学省科学研究費

1. 小川法良 (代表者) 基礎研究 (C) シェーグレン症候群末梢血および唾液腺上皮細胞における遺伝子発現のDNAチップ研究 143万円 (継続)
2. 竹下香 (代表者) 基盤研究 (C) 糖鎖結合を利用したリガンドおよびホルモンのビオチン化と非放射性受容体定量法の確立 70万円 (継続)

(5) 受託研究または共同研究

心電図判読・・・97万円
 セント・ジュード・メディカル(株)・・・4万円
 エーザイ(株)・・・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	1件
(2) シンポジウム発表数	10件	0件

(3) 学会座長回数	0件	2件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	22件	0件
(6) 一般演題発表数	0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

早乙女雅夫：Reactive oxygen species (ROS) control mitochondrial motility. Annual Jefferson Pos-doc Research Symposium. Philadelphia, USA, 2007/6.

5) 一般発表

口頭発表

1. 小田切圭一：Local calcium control of mitochondrial membrane potential and permeability transition pore by calmodulin in rat ventricular myocytes. AHA scientific meeting, Orlando, USA, 2007/11.

ポスター発表

1. 早乙女雅夫: Reactive oxygen species (ROS) control mitochondrial motility. Annual Meeting of Biophysical Society. Baltimore, USA 2007/3.
2. 河島広貴: Protein phosphatase inhibitor 1 augments protein kinase A dependent increase in SR Ca²⁺ loading without changing SR Ca²⁺ release events. The 24th annual meeting of ISHR Japanese section, Bologna, Italy, 2007/6.
3. Shimoyama K, Ogawa N, Suzuki D, Saito M, Dei Y, Hayashi H: Clinical Features of Sjögren's Syndrome Patients Complicated by Malignant Lymphoma. Annual European Congress of Rheumatology 2007/6 Barcelona, Spain.
4. Ogawa N, Shimoyama K, Suzuki D, Saito M, Dei Y, Hayashi H : Peripheral Blood From Sjögren's Syndrome Patients with Malignant Lymphoma has Unique Gene Expression Signatures. Annual European Congress of Rheumatology 2007/6 Barcelona, Spain.
5. Nakamura S, Okinaka K, Hirano I, Ono T, Shigeno K, Shinjo K, Fujie M, Iguchi Y, Niimi T, Ito S, Suyama T, Asai K, Yamashita M, Ohnishi K: Development as Anti-Leukemic Agents, a Novel Synthesis of Phospho Sugar Derivatives in Therapy for Leukemias, and Analysis of Their Characterizations. 49th annual meeting of American Society of Hematology, December 2007, Atlanta.
6. Okinaka K, Nakamura S, Hirano I, Ono T, Fujisawa S, Shigeno K, Shinjo K, Ohnishi K: Elevated foxM1 Expression Promotes Cell Cycle Progression by Induction of KIS Expression and Contributes to the Development of Leukemia Cells. 49th annual meeting of American Society of Hematology, December 2007, Atlanta.
7. Ono T, Nakamura S, Shigeno K, Takeshita K, Okinaka K, Hirano I, Fujisawa S, Ohnishi K: Expression analysis and prognostic significance of the PHLPP gene in acute leukemias and

myelodysplastic syndromes. The 49th annual meeting of the American Society of Hematology, December 2007, Atlanta.

8. Takeshita A, Shinjo K, Yamakage N, Ono T, Hirano I, Okinaka K, Matsui H, Nakamura S, Shigeno K, Maekawa M, Ohnishi K, Ohno R: Reduced Effect of Inotuzumab Ozogamicin (CMC544) on P-Glycoprotein Positive Malignant B Cells and Its Resistance Modifiers. 49th annual meeting of American Society of Hematology, December 2007, Atlanta
9. Yamakage N, Takeshita A, Shinjo K, Ono T, Matsui H, Nakamura S, Shigeno K, Maekawa M, Ohnishi K, Ohno R: Cell Cycle Features and Quantitative Alteration of Target Molecules of Malignant B Cells Treated with Inotuzumab Ozogamicin (CMC544) Alone or in Combination with Rituximab. 49th annual meeting of American Society of Hematology, December 2007, Atlanta.

(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

林秀晴 第37回日本内科学会東海支部生涯教育講演会

4) 座長をした学会名

林秀晴 第70回日本循環器学会総会

小川法良 第51回日本リウマチ学会

(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 日本高血圧学会 評議員

林秀晴 心筋代謝研究会 評議員

林秀晴 日本高血圧学会評議員

林秀晴 日本循環器学会東海支部 幹事

佐藤 洋 日本循環器学会代表会員

佐藤 洋 日本循環器学会東海地方会 評議員

加藤秀樹 日本循環器学会東海地方会 評議員

小川法良 日本リウマチ学会専門医資格認定試験問題作成委員

- 小川法良 第13回アジア太平洋リウマチ学会（APLAR2008）組織委員
 小川法良 日本リウマチ学会エタネルセプト市販後調査小委員会委員
 小川法良 日本リウマチ学会評議委員
 小川法良 中部リウマチ学会評議委員
 小川法良 日本臨床免疫学会評議委員

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）	4件	5件

(2) 外国の学術雑誌の編集

林秀晴 Associate Editor of Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, Canada.
 （インパクトファクター：1.567）

林秀晴 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

林秀晴 Internal Medicine（日本）1回

佐藤 洋：Circulation Journal（日本）2回

Diabetes care（USA）1回

Genesis（USA）1回，Dev Dyn（USA）1回

小川法良：Internal Medicine（JAPAN）1回

Modern Rheumatology（JAPAN）1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	2件

1. 大塚製薬：血小板マイクロパーティクルの測定。
2. 興和創薬：心不全に対するHMG-CoA阻害薬（ピタバスタチン）の効果

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

心不全における心臓の収縮・拡張機能障害の原因として、心筋細胞のCa²⁺代謝の異常が提唱され

ている。不全心筋では、(1) SR Ca^{2+} ATPase (SERCA) による Ca^{2+} 取込みの低下、(2) SR Ca^{2+} 放出channelからのFK506-binding protein (FKBP) の解離による Ca^{2+} 漏出の増加、及び(3) $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換を介する Ca^{2+} 排出の代償的増加が示されている。最近、SERCAの活性化薬であるMCC-135が心筋の収縮・拡張能を改善すること (Sato, 2001) が報告された。また、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換の不完全抑制が心不全細胞の Ca^{2+} 代謝を改善すること (Hobai, 2004) も報告され、最近のKB-R7943, SEA0400, SN-6など、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換に特異的な阻害薬の開発とあわせて、心不全治療への応用が期待される。

正常ラット心筋細胞において、SERCA活性化薬であるMCC-135の細胞内 Ca^{2+} transientと収縮に及ぼす効果を検討したが、残念ながら期待した陽性変力作用は認められなかった。一方、SN-6はモルモット心筋細胞において特異的に $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換の Ca^{2+} 流入モードを阻害して、 Ca^{2+} 過負荷の予防に有用であることが示された。また、他の $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換阻害薬であるSEA0400は、ラット虚血/再灌流心において、収縮力、エネルギー代謝の回復を促進させる効果が認められた。MCC-135にかわる治療として、最近、蛋白脱リン酸化酵素の阻害薬であるInhibitor-I, Inhibitor-IIがSERCAにおけるphospholambanのリン酸化を介してSR Ca^{2+} 取り込みを選択的に活性化することが報告されている。サポニンにて処理したスキンド心筋細胞を使用し、Inhibitor-Iがprotein kinase A投与時のSERCAによるSR Ca^{2+} 取り込みを増大させるが、 Ca^{2+} sparkにより評価されるSRからの Ca^{2+} 放出を促進せず、結果としてSR Ca^{2+} 含量を増加させることを示した。

今回の研究により、心不全細胞における Ca^{2+} 代謝異常に対して、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換阻害薬および蛋白脱リン酸化酵素阻害薬が有効である可能性が示された。今後は、より生理的な条件でこれらの阻害薬を試み、臨床応用への可能性を検討する予定である。

2. 心室筋細胞におけるミトコンドリア機能の画像的解析

ミトコンドリア内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_m$) は、ミトコンドリア機能の調節だけでなく、細胞内 Ca^{2+} 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。 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 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 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ の役割の一つとして注目されている。これまでの $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 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 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ の測定を行ったものであるが、より生理的な条件で $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 動態を観察するためには、細胞レベルでの $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 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 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 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、 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ とmPTPとの関係について報告した。この研究により、 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 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 $[\text{Ca}^{2+}]_m$ 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Ca²⁺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Ca²⁺調節機構に関する研究において成果を挙げている。

3. 心室筋細胞におけるナトリウム濃度、Na/Ca電流の解析と、病態生理学的役割の研究

- i) Na⁺/Ca²⁺交換機構 (NCX) は、細胞膜の両方向性のイオン輸送蛋白であり、細胞膜内外のNa⁺、Ca²⁺濃度勾配および膜電位により輸送様式が変化する。心筋細胞の興奮収縮連関においてNCXは、生理的には主にCa²⁺排出に働くが、虚血/再灌流などの病態においては、NCXを介するCa²⁺流入の増加がCa²⁺過負荷をきたす原因となる。近年、ベンジルオキシフェニール構造を有するNCXの選択的阻害薬が数種類開発されたが、我々はNCXに最も選択性が強いとされるSEA0400を用いて、虚血/再灌流心モデルにおける機能的および代謝的保護効果を検討した。その結果、(1) SEA0400が、心筋の活動電位に影響することなく、NCX電流を両方向性に抑制する、(2) SEA0400は、基礎心機能には影響しないが、虚血/再灌流後の心機能およびエネルギー代謝の回復を改善し、これらの回復には相関がある、(3) SEA0400は、再灌流時のみの投与でも心機能とエネルギー代謝の改善に有効である、(4) SEA0400の前投与は、再灌流不整脈を増加させる可能性がある。以上より、SEA0400を含むNCXの選択的阻害薬は、虚血/再灌流後の心機能とエネルギー代謝の改善に有効である。しかし、頻拍性再灌流不整脈を増加させる可能性を考慮する必要がある。
- ii) アルドステロンの作用には、レセプターと結合して核内に移動し、DNAと結合して情報伝達計の蛋白合成を行うゲノム作用と、蛋白合成を介さない迅速な反応を引き起こす非ゲノム作用がある。我々は、蛍光色素と共焦点レーザー顕微鏡を用いた研究で、ラット心室筋細胞において、(1) アルドステロンが5分以内の短時間で[Na⁺]_iを増加させる(非ゲノム作用)、(2) その経路としてNa⁺/K⁺/2Cl⁻共輸送機構とNa⁺/H⁺交換機構が関与する、(3) アルドステロンによる[Na⁺]_iの上昇が、Ca²⁺ transientの上昇或いは収縮力増強をきたさず、むしろ細胞容積を増大させ細胞腫大と関係する、という結果を得ている。

4. 心筋症の鑑別、重症度評価における心臓核磁器共鳴 (MRI) の有用性

肥大型心筋症 (HCM) は種々な形態、機能、臨床像をきたす疾患群である。HCMの中で、左室の拡張と収縮障害をきたす拡張相HCMは、組織障害が強く、心不全や致死的不整脈を合併して予後不良である。また、拡張相HCMの臨床像および形態は拡張型心筋症 (DCM) と類似しているため、鑑別が困難であることが多い。遅延造影磁気共鳴画像 (DE: delayed enhancement _MRI) により心筋病変を詳細かつ非侵襲的に描出することが可能となり、種々の心疾患に応用されている。我々は、(1) HCMではDCMに比較してDEを生じた症例が多く、DEが生じた部位としては左室前壁中隔領域が多い、(2) HCMにおいては、左室機能低下例でDE量が大きく、DE量と左室の拡大、収縮能低下に有意な相関がある、(3) DEがHCMにおける将来の左室機能低下の予測に有用であることを示した。DE-MRIは、HCMの心機能評価、拡張相HCMへの進行度評価、および拡張相HCMとDCMの鑑別に有用である。今後、HCMおよびDCMの心事故リスクの階層化への応用が期待される。

5. シェーグレン症候群末梢血および唾液腺上皮細胞における遺伝子発現のDNAチップ研究

【目的】シェーグレン症候群（SS）末梢血および唾液腺上皮細胞における遺伝子発現異常の有無、および特定の遺伝子発現異常と病態との関連を検討するため、DNA microarray解析を施行した。

【対象と方法】一次性SS14例（全例女性，59.3±13.8歳），二次性SS5例（全例女性，60.6±5.0歳，合併症：強皮症4例，SLE1例）の末梢血およびSS3症例の唾液腺上皮細胞の遺伝子発現をJapan Genome Solution（JGS）社のDNA microarray（778遺伝子）を用いて解析し，遺伝子発現と臨床像，検査データとの関連を検討した。

【結果】1) SS末梢血においてinterferon誘導遺伝子群が高発現していた。2) 一次性SSと二次性SS末梢血の遺伝子発現パターンは類似していたが，一次性SSにおいてよりIFN誘導遺伝子の発現が顕著であった。3) SS末梢血において最も高発現していたinterferon α -inducible protein 27（IFI27）遺伝子の発現量は患者血清中の免疫グロブリンIgG値と $r=0.600$ ， $p<0.01$ の有意な正の相関を示した。4) MALTリンパ腫合併SS患者末梢血においてはribosomal protein S27とS29遺伝子発現が増大していた。5) SS唾液腺上皮細胞において特徴的な遺伝子発現異常を認めなかった。

【結語】SS末梢血は，正常と異なる特有の遺伝子発現パターンを示した。そのうちinterferon誘導遺伝子であるIFI27遺伝子発現は免疫異常と，ribosomal protein S27とS29遺伝子発現はリンパ種と関連していることが示唆された。

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

1. 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。

15 新聞，雑誌等による報道

林秀晴 たっぷり静岡【患者の負担を軽く，最新のCT装置】NHKテレビ，平成19年10月18日

林秀晴 生活習慣病を予防するために。静岡新聞。平成20年1月26日

小川法良「リウマチ治療充実へタグー県内医師からネット設立へ」 中日新聞 2007年9月3日

小川法良「リウマチ退治へ県内ネット始動—医師に最新療法／患者に診療情報」 静岡新聞 2007年10月9日

小川法良「この人—静岡リウマチネットワーク代表幹事—小川法良さん」 静岡新聞 2007年10月16日

小川法良「リウマチネット，静岡で初総会。診療環境向上を目指す」 静岡新聞 2007年11月19日