

臨床薬理学

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）	0人（0人）
助教（うち病院籍）	2人（0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	0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）	5人（1人）
研究生	0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）	2人
合 計	11人

2 教員の異動状況

渡邊 裕司（教授）（H17. 4. 1～現職）

乾 直輝（助教）（H17. 6. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）

竹内 和彦（助教）（H18. 6. 1～H19. 3. 31助手；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）	8編（1編）
そのインパクトファクターの合計	16.55
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	1編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	3編（3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）	3編（3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. 渡邊裕司：エビデンスに基づいた医薬品リスト選定の方法論，臨床薬理，38(4)，273-278，2007.
2. 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.

インパクトファクターの小計 [2.09]

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. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, Matsushita F, Nakajima H, Kumagai J, Senoo K, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Ikuma M, Watanabe H, Umemura K, Ishizaki T, Hishida A：Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of Helicobacter pylori infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of Helicobacter pylori, Aliment Pharmacol Ther, 26, 693-703, 2007.
2. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Ikuma M, Watanabe H, Ohashi K, Hishida A, Ishizaki T：Treatment strategy to eradicate Helicobacter pylori infection: Impact of pharmacogenomics-based acid inhibition regimen and alternative antibiotics, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 8(16), 2701-2717, 2007.
3. Naito T, Suda T, Suzuki K, Nakamura Y, 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, 2007.
4. Miwa S, Suda T, Morita S, Inui N, Sato J, Chida K：Clinical analysis of sarcoidosis presenting with heterochronic cardiac involvement, Respirology, 12(5), 744-748, 2007.
5. 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, 156-158, 2007.
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.

インパクトファクターの小計 [14.46]

(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：循環器疾患と臨床薬理－臨床試験の経験から見た今後の課題－循環器疾患治療薬のエビデンス：臨床試験の現状と将来，臨床薬理，38(3)，43S－44S，2007.

(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. 竹内和彦, 渡邊裕司：高齢者における心血管薬物療法ガイドライン，循環器科，62(2)，168-173，2007.

2. 乾直輝, 千田金吾: サルコイドーシスの臓器病変. サルコイドーシスの基礎と臨床Up-to-Date, 呼吸器科, 12(5), 458-462, 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. 古田隆久, 浦江明憲, 三輪宜一, 植田真一郎, 渡邊裕司: 薬理遺伝学に基づく治験・臨床研究, BIO Clinica, 22(14), 56-61, 2007.

(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. 渡邊裕司: Cardiovascular Pharmacogenomics: Advances and Challenges in Personalized medicine, AHA Highlights 2007, 協和企画, 126-131, 2007.

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. 越前宏俊, 渡邊裕司: 薬物の副作用と相互作用, 今日の治療指針2007, 医学書院, 1295-1366, 2007.
2. 津谷喜一郎, 渡邊裕司: ケーススタディから学ぶ医療政策-エビデンスからポリシーメイキングへ-, ライフサイエンス出版, 2007. ISBN978-4-89775-234-1

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 (290万円)
(2) 厚生科学研究費	1件 (400万円)
(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	7件 (620.8万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	5件 (225万円)

(1) 文部科学省科学研究費

渡邊裕司 (代表者) 基盤研究B 血管内皮細胞カルシウム流入経路関連遺伝子の網羅的解析と創薬ターゲット遺伝子の探索 110万円 (継続)

竹内和彦 (代表者) 基盤研究C 虚血性脳卒中における血中遊離脂肪酸および20-HETEの関与 180万円 (新規)

(2) 厚生科学研究費

渡邊裕司（代表者）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 信頼性調査
のあるべき方向性に関する研究 400万円（新規）

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	1件	1件
(2) シンポジウム発表数	1件	3件
(3) 学会座長回数	3件	10件
(4) 学会開催回数	1件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	6件
(6) 一般演題発表数	2件	

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

1. 渡邊裕司：実行委員長 国際共同治験推進会議 in Hamamatsu, (浜松, 日本), 2008年1月26日. 約500名.

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

1. Watanabe H：Keynote Lecture：Endothelial Ca²⁺-Control in health and disease 74th Annual Meeting of the German Cardiac Society：Mannheim (German), 2008年3月27日.

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Takeuchi K：Inhibition of tpe-5 phosphodiesterase:promising therapy for pulmonary hypertension and other cardiovascular diseases, 第5回国際受容体・シグナリング・薬物作用シンポジウム, 2007年5月11日, 静岡(日本).

4) 国際学会・会議等での座長

1. 渡邊裕司：第5回国際受容体・シグナリング・薬物作用シンポジウム, 静岡, 2007年5月11日.
2. 渡邊裕司：第3回日韓臨床薬理合同シンポジウム, 栃木, 2007年11月30日.
3. 渡邊裕司：国際共同治験推進会議 in Hamamatsu, 浜松, 2008年1月26日.

5) 一般発表

口頭発表

1. Iida K, Sakata K, Takeuti K, Utsumi A, Watanabe H：Clinical impact after cessation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stent implantation, The 8th US-Japan-Asia Dialogue on Cardiovascular Diseases, 2007年8月25日, 東京(日本).

ポスター発表

1. Takeuchi K, Utsumi A, Inui N, Watanabe N : Biomarkers in cardiovascular diseases: A new tool to evaluate endothelial function, The 3rd China-Japan Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology, 2007年 8 月23日, Dalian, (China).

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 第14回浜名湖セミナー

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 渡邊裕司 : 医療機関と治験体制, H19年度東京大学公開講座 「医療経営イニシアティブ」, 東京, 2007年12月18日.

3) シンポジウム発表

1. 伊藤真也, 渡邊裕司, 永井将弘, Simon Maxwell, 鶴岡秀一 : 「病院における臨床薬理学の役割と貢献」, 第28回日本臨床薬理学会年会, 栃木, 2007年11月30日.
2. 渡邊裕司 : 浜松医科大学附属病院における新診療科「臨床薬理内科」の設立, 第28回日本臨床薬理学会年会, 栃木, 2007年11月30日.
3. 乾直輝 : 免疫機序で語る異分野疾患－免疫学的病態－, 第35回日本臨床免疫学総会, 大阪, 2007年10月19日.

4) 座長をした学会名

1. 渡邊裕司 : 第9回臨床薬理試験研究会, 東京, 2007年 6 月 9 日.
2. 渡邊裕司 : 第23回信州・甲州・静岡循環セミナー, 沼津, 2007年 8 月31日.
3. 渡邊裕司 : 第55回日本心臓病学会学術集会, 東京, 2007年 9 月11日.
4. 乾直輝 : 浜松市喘息セミナー, 浜松, 2007年11月16日.
5. 景山茂, 渡邊裕司 : 第28回日本臨床薬理学会年会, 栃木, 2007年11月28日.
6. 渡邊裕司 : 第28回日本臨床薬理学会年会, 栃木, 2007年11月28日.
7. 渡邊裕司 : 第2回抗加齢医学研究会, 浜松, 2008年 2 月9日.
8. 乾直輝 : 第2回抗加齢医学研究会, 浜松, 2008年 2 月 9 日.
9. 大橋京一, 渡邊裕司 : 第 2 回APDDシンポジウム, 東京, 2008年 3 月13日.
10. 渡邊裕司 : The72st Annual Scientific Meeting the Japanese Circulation Society, 福岡, 2008年 3 月29日.

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

渡邊裕司 日本臨床薬理学会 評議員・学会監事

渡邊裕司 日本循環器学会 東海地方会評議員

渡邊裕司 日本薬理学会 評議員

渡邊裕司 日本老年医学会 評議員
 渡邊裕司 日本適応医学会 評議員
 渡邊裕司 心筋代謝研究会 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	1件

(2) 外国の学術雑誌の編集

渡邊裕司：Cardiovascular Research（Europe心臓病学会） Editorial Board PubMed/Medline
 登録有

インパクトファクターの小計 [5.28]

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

渡邊裕司：Cardiovascular Research（Europe）7回

Circulation Journal（日本）3回

心臓（日本）2回

Clin Pharmacol Ther（USA）， Life Science（USA）， 臨床薬理（日本）各1回

乾 直輝：Clinical Biochemistry Official Journal of the Canadian Society of Clinical Chemists
 （Canada） 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	1件
(3) 学内共同研究	1件

(2) 国内共同研究

浜松ホトニクス ナノ粒子薬物の薬効評価，及び薬物動態と臓器分布計測に関する研究

(3) 学内共同研究

The CYP2A6*4 Allele Is Determinant of S-1 Pharmacokinetics in Japanese Patients With Non-small-cell Lung Cancer（第2内科）

10 産学共同研究

	平成19年度
産学共同研究	7件

1. 浜松ホトニクス ナノ粒子薬物の薬効評価，及び薬物動態と臓器分布計測に関する研究

H19. 10. 4-H20. 3. 31

11 受賞

(3) 国内での受賞

Iida K, Sakata K, Takeuti K, Utsumi A, Watanabe H : The 8th US-Japan-Asia Dialogue on Cardiovascular Diseases ポスター賞 Clinical impact after cessation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stent implantation 2007年 8月25日.

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. GCP信頼性調査は、被験者の人権、安全及び福祉の保護を確保し、治験の倫理性を担保するとともに、承認申請資料を通じて試験の科学性が確保されているかを確認し、わが国で実施される治験の信頼性を保証するために重要である。一方、治験実施医療機関及び治験依頼者にとっては、規制当局によるGCP信頼性調査の対応のために多くの人的資源と時間を費やしており、結果的に治験完了を遅延させる要因の一つとなっている可能性が懸念されている。本研究では、わが国における信頼性調査の現状を把握するとともに、日本、米国、EUの3極間でのGCP信頼性調査に関する対照表を作成して相違点を明らかにした。本研究の結果、機構・治験依頼者・医療機関それぞれにおいて、信頼性保証に対する見解や問題認識が異なっていた側面が明らかとなった。今後、特定の治験や状況下での指摘事項と治験一般に敷衍可能な事項とを区別するため、GCP実地調査の一般的な指摘事項については機構が積極的に公開し、機構・治験依頼者・医療機関で情報を共有することで、相互に問題点を把握し理解を深めることが可能であり、問題の改善につながると考えられる。国際共同治験をはじめ、日本の治験環境は大きく変化してきており、GCP実地調査を治験実施中に可能とするような制度改革・運用改善も検討すべき課題である。また、書面の正確性よりもシステムとしての信頼性に焦点を置いた信頼性調査が必要かもしれない。GCP信頼性調査に関わる課題は、機構・治験依頼者・医療機関それぞれが相互に問題点を把握し、共通認識に立った議論により解決されるものとする。

(渡邊裕司：厚労省科研費研究「信頼性調査のあるべき方向性に関する研究」)

2. 血管トーンや透過性調節など多くの内皮機能の発現・調節に細胞内カルシウムイオン (Ca^{2+}) 濃度の変化が関与し、とくに細胞外からの容量性 Ca^{2+} 流入が重要であることが注目されている。平成19年度研究では、以下の研究方法に従い、容量性 Ca^{2+} 流入を保持した培養血管内皮細胞系と、容量性 Ca^{2+} 流入が失活した細胞系とで発現量が変化する遺伝子群を網羅的に取得し、得られたcDNAの遺伝子配列を決定し、Functional DNAチップを作製した。
 - 1) 対象：ブタ下行大動脈血管内皮細胞から分離樹立した容量性 Ca^{2+} 流入が失活した培養血管内皮細胞系 (D系) と、容量性 Ca^{2+} 流入を保持した細胞系 (W系) を対象とした。
 - 2) D系と、W系とで得られた遺伝子フラグメントをAffymetrix417Arrayerを用いてスポットしFunctional DNAチップを作製した。容量性 Ca^{2+} 流入応答が変化する事が知られる、ミオシン軽鎖キナーゼ阻害薬やチロシンキナーゼ阻害薬曝露後の検体により変化する遺伝子の発現解析を、平成18年度研究の方法に準じて行った。細胞機能変化である細胞質および核内 Ca^{2+} 動態解析は、蛍光色素法を用いイオン特異性蛍光プローブであるfluo-3/AMを細胞に負荷し、励起波長480nm、蛍光波長530nmでの蛍光強度の変化を画像解析装置により測定した。核の部位は、顕微

鏡下で識別可能であるが、propidium iodideとのdual loadingを行い確認した。

3) シーケンス配列解析は、ベースコールされた全ての配列 (input sequence) について配列解析処理を行い、塩基配列データベースに対するBLASTホモロジーサーチはNCBIのnon redundant 核酸データベースを用いた。

(渡邊裕司)

3. 血中遊離脂肪酸と虚血性脳心血管イベントとの関連が報告されているがそのメカニズムは明らかではない。平成19年度は、初代培養ブタ大動脈血管内皮細胞を対象として、fura-2/AMを用いた細胞内カルシウム濃度測定と6-ケト-プロスタグランジンF_{1α}免疫酵素測定法を用いたプロスタグランジンI₂産生測定により、遊離脂肪酸の血管内皮機能に及ぼす影響を検討し以下の結果を得た。

①アラキドン酸 (0.1–10μM)、リノール酸 (0.1–10μM) は、血管内皮細胞におけるブラジキニン誘発性カルシウム応答を濃度依存的に抑制した。

②アラキドン酸、リノール酸は、血管内皮細胞におけるブラジキニン誘発性プロスタグランジンI₂産生を濃度依存的に抑制した。

③ステアリン酸 (10μM)、パルミチン酸 (10μM) は、血管内皮細胞におけるブラジキニン誘発性カルシウム応答およびプロスタグランジンI₂産生に影響しなかった。

以上の結果よりアラキドン酸をはじめとするある特定の遊離脂肪酸のみが血管内皮カルシウム応答を抑制し血管内皮機能を低下させることが明らかとなった。現在、アラキドン酸・リノール酸による血管内皮抑制作用が20-HETE経路を介したものであるかを検討している。遊離脂肪酸による血管障害機構が明らかになることにより新たな脳心血管イベントの予防ターゲットを見出すことが可能となることが期待される。

(竹内和彦)

15 新聞、雑誌等による報道

1. 渡邊裕司：日刊薬業 厚労省検討会 医療機関ごとのIRB設置、撤廃で一致 2007年5月21日.
2. 渡邊裕司：静岡新聞 広めたい「治験」新薬の効果、副作用調べる 県内は3医療機関が拠点 2007年9月14日.
3. 渡邊裕司：薬事日報 国際競争力を持つ治験推進のためのシステム作り 2007年11月21日.
4. 渡邊裕司：医学界新聞 日本の医療の50年－薬物治療から振り返る 2008年1月7日.
5. 渡邊裕司：静岡新聞 国際共同治験を推進 浜松で会議 迅速化の課題議論 2008年1月27日.
6. 渡邊裕司：中日新聞 新薬承認スピードアップ「国際共同治験」拡充を 2008年1月27日.
7. 渡邊裕司：医学界新聞 早く、正確に、患者にくすりを届けるために 「国際共同治験推進会議」開催 2008年2月18日.