

# 内科学第二

## 1 構 成 員

	平成21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）	6人（ 3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	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）	0人
合 計	47人

## 2 教員の異動状況

中村 浩淑（教授）	（H9. 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）	（H5. 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）	（H9. 9. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
須田 隆文（助教）	（H8. 10. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
中村祐太郎（助教）	（H19. 4. 1～現職）
川村 欣也（診療助教）	（H20. 10. 1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成20年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	24編（ 1編）
そのインパクトファクターの合計	87.18
(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)	18編 ( 18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)	9編 ( 9編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	10編 ( 9編)
そのインパクトファクターの合計	0.92

(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. Nagayama K, Sasaki S, Matsushita A, Ohba K, Iwaki H, Matsunaga H, Suzuki S, Misawa H, Ishizuka K, Oki Y, Noh JY, Nakamura H : Inhibition of GATA2-dependent transactivation of the TSHbeta gene by ligand-bound estrogen receptor  $\alpha$ . J Endocrinol 199 : 113-125, 2008.
2. Yamashita M, Oki Y, Iino K, Hayashi C, Matsushita F, Faje A, Nakamura H : The role of ether-a-go-go-related gene K<sup>+</sup> channels in glucocorticoid inhibition of adrenocorticotropin release by rat pituitary cells. Regul Pept 152 : 73-78, 2009.
3. Kashiwabara Y, Sasaki S, Matsushita A, Nagayama K, Ohba K, Iwaki H, Matsunaga H, Suzuki S, Misawa H, Ishizuka K, Oki Y, Nakamura H : Functions of Pit1 in GATA2-dependent transactivation of the thyrotropin  $\beta$  promoter. J Mol Endocrinol 42: 225-237, 2009.
4. Fujisawa T, Suda T, Matsuda H, Inui N, Nakamura Y, Sato J, Toyoshima M, Nakano Y, Yasuda K, Gemma H, Hayakawa H, Chida K. Real-time PCR is more specific than conventional PCR for induced sputum diagnosis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. Respirology 14(2): 203-209, 2009.
5. Kaida Y, Inui N, Suda T, Nakamura H, Watanabe H, Chida K : The CYP2A6\*4 allele is determinant of S-1 pharmacokinetics in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. Clin Pharmacol Ther 83(4): 589-94, 2008.
6. Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, Gemma H, Toyoshima M, Yasuda K, Inui N, Shirai M, Shirai T, Imokawa S, Ida M, Nakano Y, Sato J, Hayakawa H, Chida K : Alterations in Smoking Habits Are Associated With Acute Eosinophilic Pneumonia. Chest 133(5): 1174-1180, 2008.
7. Kuroishi S, Nakamura Y, Hayakawa H, Shirai M, Nakano Y, Yasuda K, Suda T, Nakamura H, Chida K : Mycobacterium avium complex disease:prognostic implication of high-resolution computed tomography findings. Eur Respi J 32(1): 147-152, 2008.
8. Suzuki Y, Miwa S, Shirai M, Ohba H, Murakami M, Fujita K, Suda T, Nakamura H, Hayakawa H, Chida K. : Drug lymphocyte stimulation test in the diagnosis of adverse reactions to antituberculosis drugs. Chest 134(5): 1027-32, 2008.
9. Hashimoto D, Nagata T, Uchijima M, Seto S, Suda T, Chida K, Miyoshi H, Nakamura H, Koide Y : Intratracheal administration of third-generation lentivirus vector encoding MPT51 from Mycobacterium tuberculosis induces specific CD8<sup>+</sup>T-cell responses in the lung. Vaccine 26 : 5095-5100, 2008.
10. Miyazaki H, Suda T, Otsuka A, Nagata M, Ozono S, Hashimoto D, Nakamura Y, Inui N,

Nakamura H, Chida K : Tiotropium does not affect lower urinary tract function in COPD patients with benign prostatic hyperplasia. *Pulm Pharmacol Ther* 21(6): 879-83, 2008.

11. Hasegawa H, Inui N, Fujisawa T, Sato J, Nakamura H, Watanabe H, Suda T, Chida K : Once-daily inhaled glucocorticosteroid administration in controlled asthma patients. *Pulm Pharmacol Ther* 21(4): 2008.
12. Enomoto N, Suda T, Uto T, Kato M, Kaida Y, Ozawa Y, Miyazaki H, Kuroishi S, Hashimoto D, Naito T, Fujisawa T, Matsui T, Inui N, Nakamura Y, Sato J, Mizuguchi T, Kato A, Chida K : Possible therapeutic effect of direct haemoperfusion with apolymyxin B immobilized fibre column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbations of interstitial pneumonia. *Respirology* 13(3): 452-460, 2008.
13. Shirai T, Furuhashi K, Suda T, Chida K : Relationship of the asthma control test with pulmonary function and exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthm Immunol* 101(6): 608-13, 2008.
14. Miyazaki H, Horii T, Nagura O, Suda T, Chida K, Nakamura H. Effect of the inoculum size on carbapenem susceptibilities of beta-lactamase-negative, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Curr Microbiol.* 58(1): 18-24, 2009.
15. Ozawa Y, Inui N, Naitoh T, Yasuda K, Nagayama M, Shirai T, Suganuma H, Fujii M, Nakamura H, Suda T, Chida K: Phase II study of combination chemotherapy with S-1 and weekly cisplatin in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 63(1): 68-71, 2009.

インパクトファクターの小計 [47.94]

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. Inui N, Enomoto N, Suda T, Kageyama Y, Watanabe H, Chida K : Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in lung diseases associated with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 41(13): 1074-1077, 2008.
2. Inui N, Matsui T, Suda T, Chida K : Anti-Endothelial Cell Antibodies in Patients With Sarcoidosis. *Chest* 133(4): 955-960, 2008.
3. Aoshi T, Nagata T, Suzuki M, Uchijima M, Hashimoto D, Rafiei A, Suda T, Chida K, Koide Y : Identification of an HLA-A0201-Restricted T-Cell Epitope on the MPT51 Protein, a Major Secreted Protein Derived from *Mycobacterium tuberculosis*, by MPT51 Overlapping Peptide Screening. *Infect Immun* 76(4): 1565-1571, 2008.

インパクトファクターの小計 [10.21]

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. Ebisawa T, Tojo K, Tajima N, Kamio M, Oki Y, Ono K, Sasano H : Immunohistochemical Analysis of 11-beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 and Glucocorticoid Receptor in

- Subclinical Cushing's Disease due to Pituitary Macroadenoma. Endocr Pathol 19: 252-260, 2008.
2. Oki K, Yamane K, Oda Y, Kamei N, Watanabe H, Tominaga A, Amatya VJ, Oki Y, Kohno N  
Combined acromegaly and subclinical Cushing disease related to high-molecular-weight  
adrenocorticotrophic hormone. J Neurosurg 110: 369-373, 2009
  3. Miyahara N, Ohnishi H, Matsuda H, Miyahara S, Takeda K, Koya T, Matsubara S, Okamoto  
M, Dakhama A, Haribabu B, Gelfand EW.: Leukotriene B4 receptor 1 expression on den-  
dritic cells is required for the development of Th2 responses and allergen-induced airway  
hyperresponsiveness. J Immunol 181 (2): 1170-8, 2008.
  4. Okamoto M, Takeda K, Joetham A, Ohnishi H, Matsuda H, Swasey CH, Swanson BJ, Yasutomo  
K, Dakhama A, Gelfand EW.: Essential role of Notch signaling in effector memory CD8+ T  
cell-mediated airway hyperresponsiveness and inflammation. J Exp Med 205 (5): 1087-97,  
2008.
  5. Yamaya M, Azuma A, Tanaka H, Takizawa H, Chida K, Taguchi Y, Mikasa K, Kadota J,  
Kudoh S. : Inhibitory effects of macrolide antibiotics on exacerbations and hospitalization in  
chronic obstructive pulmonary disease in Japan: a retrospective multicenter analysis. J Am  
Geriatr Soc. 56(7): 1358-60, 2008.
  6. 森本玲, 木村伯子, 佐藤文俊, 齋藤淳, 田代晶代, 沖 隆, 成瀬光栄, 三浦幸雄, 伊藤貞嘉:  
褐色細胞腫・パラガングリオーマにおける血中chromogranin A測定 of 臨床的意義, 医学のあ  
ゆみ 225 (12): 1281-1282, 2008.

インパクトファクターの小計 [29.03]

## (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20年度研究  
報告書 46-48, 2008
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: 甲状腺機能亢進症 (バセドウ病) Medical Practice 25 (9): 1594-1598, 2008.

3. 中村浩淑：甲状腺疾患の診かた，見つけかた. 神戸市医師会報 577(1): 49-61, 2009.
4. 中村浩淑：バセドウ病薬物治療のすすめかた. Medical Practice 26(1): 101-104, 2009.
5. 中村浩淑：バセドウ病の診断と治療. Current Therapy 27(2): 122-126, 2009.
6. 沖 隆：【診療に必須の内分画像検査の知識】副腎 皮質腫瘍. 内分泌・糖尿病科 28: 33-38, 2009
7. 沖 隆：【クッシング症候群の臨床】Cushing症候群の長期予後. ホルモンと臨床 56: 1113-1119, 2008
8. 松下明生, 中村浩淑：ホルモンの病態異常と臨床検査 4.甲状腺, 副甲状腺, 1)甲状腺ホルモン. 臨床検査 52(11): 1220-1225, 2008.
9. 須田隆文, 千田金吾：閉塞性細気管支炎. 呼吸と循環 56(7): 711-720, 2008.
10. 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
11. 須田隆文：各種疾患にみられる呼吸器病変 強直性脊椎炎. 別冊日本臨床 : 598-602, 2009.
12. 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.
13. 千田金吾：気管支随伴リンパ組織由来のリンパ腫(BALToma)について. 呼吸 27(4): 391-400, 2008.
14. 千田金吾：過敏性肺炎の診断：疑うコツから原因抗原の同定まで. 呼吸器科 13(5): 390-398, 2008.
15. 千田金吾：顔面と四肢の浮腫. 呼吸器疾患診療マニュアル 137(特別): 95-, 2008.
16. 白井敏博, 池田政輝, 穂積宏尚, 朝田和博, 鈴木研一郎, 須田隆文, 千田金吾：重症持続型喘息におけるサルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤(SFC)の有用性 単一デバイスによる相乗作用. アレルギー・免疫 15(10): 1424-1429, 2008.
17. 貝田勇介, 千田金吾：特発性間質性肺炎におけるANCA. 呼吸器科 14(4): 318-323, 2008. 千田金吾：アレルギー性肺疾患 金属喘息 . 別冊日本臨床 : 68-71, 2009.
18. 鈴木研一郎, 白井敏博, 千田金吾：アレルギー性肺疾患 薬剤性好酸球増多症. 別冊日本臨床: 181-184, 2009.

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：糖尿病を防ごう. 長寿社会の健康学 輝いて生きる. 静岡新聞社，2008，86-95.
4. 中村浩淑：Basedow病. 内分泌代謝専門医ガイドブック. 成瀬，平田，島津(編). 診断と治療社，2009，133-137.

5. 中村浩淑：Basedow病の薬物治療．甲状腺疾患診療マニュアル．成瀬・田上・西川・伊藤（編）．診断と治療社，2009.
6. 佐々木茂和：甲状腺疾患診療マニュアル（編集：田上哲也ほか）「甲状腺ホルモンの調節」
7. 柄山正人，千田金吾：IV．類縁疾患から学ぶ鑑別診断のポイント  
気管支拡張症．COPDのすべて．2008，309-313.
8. 千田金吾：お医者さんからちょっと健康アドバイス．しずおかの国保 11(346): 10-13, 2008
9. 千田金吾：これで納得 胸部X線写真読影 南光堂 2009

## (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. Kitahara A, Saga K, Koide S, Isobe T, Oki Y, Nakamura H : Iatrogenic hyperadrenocorticism and steatohepatitis caused by unapproved medicine. Intern Med : 1231-1236, 2008.
2. 則武秀尚，山田正美，竹平安則，影山富士人，吉井重人，岩岡泰志，寺井智宏，魚谷貴洋，渡辺晋也: 全結腸に病変が認められ内視鏡所見および三次元CT画像が診断に有用であった静脈硬化性大腸炎の1例. Gastroenterological Endoscopy 50(4); 1115-1122 2008
3. 河野雅人，藤井雅人，赤松泰介，須田隆文，千田金吾：悪性胸腺腫に発症し，空洞と嚢胞性陰影を呈したニューモシスティス肺炎の一例. 日本呼吸器学会雑誌 46(4): 297-301, 2008.
4. 右藤智啓，乾直輝，宮崎洋生，松島紗代実，黒石重城，橋本大，内藤立暁，中村祐太郎，佐藤潤，須田隆文，千田金吾：甲状腺に病変を認めたサルコイドーシスの1例. 日本呼吸器学会雑誌 46(8): 667-672, 2008.
5. 妹川史朗，森和貴，原田雅教，匂坂伸也，佐野武尚，内山啓，安田和雅，浮田利浩，藤澤朋幸，須田隆文，千田金吾：シベレスタットの併用が有効であったニューモシスティス肺炎による重症呼吸不全の1例. 日本呼吸器学会雑誌 46(6): 461-465, 2008.
6. 鈴木勇三，早川啓史，村上美保，大場久乃，三輪清一，白井正浩，須田隆文，千田金吾：ARDSを呈した抗リン脂質抗体症候群の1例. 日本呼吸器学会雑誌 46(11): 955-959, 2008.
7. 池田政輝，鈴木研一郎，白井敏博，古橋一樹，須田隆文，千田金吾：全身に刺青のある男性に認められた肉芽腫性肺疾患の1例. 日本サルコイドーシス 肉芽腫性疾患学会雑誌 28(1): 63-68, 2008.
8. 池田政輝，鈴木研一郎，白井敏博，古橋一樹，須田隆文，千田金吾：肝硬変を合併し，肝肺症候群をきたしたサルコイドーシスの1例. 日本サルコイドーシス 肉芽腫性疾患学会雑誌 28(1): 75-79, 2008.
9. 大山吉幸，横村光司，松田宏幸，草ヶ谷英樹，安井秀樹，松井隆，中野豊，須田隆文，千田金吾：非感染性血栓性心内膜炎による多発性脳梗塞が初発症状であった肺腺癌の1例. 日本呼吸器学会雑誌 47(1): 42-46, 2009.
10. 小清水直樹，井上裕介，伊藤靖弘，岩嶋大介，菅沼秀基，小林淳，朝田和博，須田隆文，千田金吾，田久井量：若年者にみられた原発性副鼻腔・気管気管支アミロイドーシスの一例. 気管支学 31(1): 25-30, 2009.

インパクトファクターの小計 [0.92]

#### 4 特許等の出願状況

	平成20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20年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件（505万円）
(2) 厚生科学研究費	3件（280万円）
(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（100万円）
(5) 受託研究または共同研究	10件（1,384万円）
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	71件（5,460万円）

##### (1) 文部科学省科学研究費

中村浩淑（代表者）基盤研究（C）「2型脱ヨード酵素遺伝子制御機構の解析」195万円

須田隆文（代表者）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の開発」150万円

中村祐太郎（代表者）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」160万円

##### (2) 厚生科学研究費

中村浩淑：難治性疾患克服研究事業「ホルモン受容機構の異常に関する調査研究」180万円

千田金吾：難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」80万円

「特発性肺線維症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」20万円

##### (4) 財団助成金

佐々木茂和 山口内分泌疾患研究振興協会研究助成金 T3とその受容体による負の転写調節  
100万円

##### (5) 受託研究または共同研究

研究担当者 委託者

千田 金吾 塩野義製薬(株) 2件

千田 金吾 特定非営利活動法人NEOCI 2件

千田 金吾 第一三共(株)

小林 良正 大日本住友製薬(株)

小林 良正 田辺三菱製薬(株)

小林 良正 第一三共(株)

小林 良正 味の素ファルマ(株)  
 森田 浩 ノボノルディスクファーマ(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	1件
(2) シンポジウム発表数	0件	5件
(3) 学会座長回数	0件	10件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	22件
(6) 一般演題発表数	13件	

### (1) 国際学会等開催・参加

#### 5) 一般発表

##### 口頭発表

1. Nakamura H, Ohba K, Nagayama K, Matsushita K, Kashiwabara Y, Iwaki H, Matsunaga H, Misawa H, Ishizuka K, Sasaki S : The mechanism of TRH-induced transactivation of TSH beta gene. Annual Meeting of European Thyroid Association. 2008. 09. (Thessalonik, Greece)

##### ポスター発表

1. Oki Y, Iino K, Yamashita M, Hayashi C, Yogo K, Nakamura H: Growth hormone-releasing peptide-2 stimulates ACTH secretion through CRH activation in patients with Cushing's disease. Annual meeting of Endocrine Society. 2008. 05. (San Francisco, USA)
2. Yamashita M, Oki Y, Iino K, Hayashi C, Yogo K, Matsushita F, Nakamura H: The role of ether-a-go-go-related-gene potassium channel in inhibitory effect of glucocorticoid on adrenocorticotropin release. Annual meeting of Endocrine Society. 2008. 05. (San Francisco, USA)
3. Iino K, Oki Y, Matsushita F, Yamashita M, Hayashi C, Yogo K, Nishizawa S, Nakamura H : A possible relevance between prohormone convertase-2 expression and tumor cell proliferation in human ACTH-producing pituitary adenoma. Annual meeting of Endocrine Society. 2008. 05. (San Francisco, USA)
4. Tsuriya D, Morita H, Morioka T, Takahashi N, Sasaki S, Oki Y, Nakamura H : Additive and antagonistic effects among combinations of agonists of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ) on transcriptional activity. Scientific Session of American Diabetes Association. 2008. 06. (San Francisco, USA)
5. Sasaki S, Ohba K, Matsushita A, Iwaki H, Matsunaga H, Suzuki S, Misawa H, Ishizuka K, Nakamura H: TRH-induced protein kinase C signal enhances DNA binding of GATA2 and stimulates transactivation of TSH  $\beta$  gene. Annual Meeting of the American Thyroid Association. 2008. 10. (Chicago, USA)
6. Matsushita M, Takahashi Y, Kobayashi Y : The efficacy and safety of long-term pioglitazone



treatment for nonalcoholic fatty liver disease. 73<sup>rd</sup> American College of Gastroenterology Annual Meeting. 2008.10 (Orlando, USA)

7. Kawata K, Kobayashi Y, Souda K, Kawamura K, Sumiyoshi S, Takahashi Y, Makino S, Noritake H, Watanabe S, Nakamura H : Enhanced hepatic Nrf2 activation after ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis 59<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. 2008. 11 (San Francisco, USA)
8. 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. American Thoracic Society. 2008, 05. (TORONTO)
9. Kaida Y, Inui N, Yasuda K, Fujii M, Nakano Y, Toyoshima M, Nagayama M, Suganuma H, Suda T, Watanabe H, Chida K : The Influence of CYP2A6 Gene Polymorphism on S-1 Therapy in Non-Small Lung Cancer Patients. American Thoracic Society. 2008. 5. (TORONTO)
10. Ozawa Y, Inui N, Naito T, Yasuda K, Fujii M, Shirai T, Nagayama M, Suganuma H, Suda T, Chida K : A Phase II Study of S-1 with Weekly Cisplatin in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. American Thoracic Society. 2008. 5. (TORONTO)
11. Toyoshima M, Suda T, Chida K : Suplatast Tosilate for Early Intervention in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Preliminary Study. American Thoracic Society. 2008. 5. (TORONTO)
12. Nakamura Y, Suda T, Kaida Y, Enomoto N, Imokawa S, Yasuda K, Morita S, Suganuma H, Hayakawa H, Chida K, T.V.Colby : Prognosis of Diffuse Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis: Comparison of Interstitial Pneumonia with Small Airway Disease. American Thoracic Society. 2008. 5. (TORONTO)

## (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. 沖 隆: 臨床内分泌入門 内分泌検査の方法と判定. 第19回臨床内分泌代謝update, 2009

### 3) シンポジウム発表

1. 中村浩淑: 甲状腺穿刺細胞診: 濾胞性腫瘍の取り扱い—濾胞性腫瘍の問題点. 日本臨床細胞学会. 2008. 06. (東京)
2. 沖 隆, 井上達秀, 井村満男, 田中篤太郎, 源馬理恵子, 岩渕昌康, 脇昌子, 松澤裕次 : 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. 第19回日本間脳下垂体腫瘍学会, 2008
3. 沖 隆 : Subclinical Cushing症候群 Subclinical Cushing病と症候群 診断の問題点. 第81回日本内分泌学会学術総会, 2008
4. 沖 隆 : アクロメガリーの新しい治療薬 GH受容体拮抗薬ペグビソマントについて. 第19回日本間脳下垂体腫瘍学会, 2008
5. 須田隆文 : 間質性肺炎の治療の展開 第48回日本呼吸器学会総会, 2008年6月, 神戸

4) 座長をした学会名

1. 中村浩淑：第81回日本内分泌学会総会
2. 中村浩淑：第51回日本甲状腺学会総会.
3. 沖 隆：第81回日本内分泌学会学術総会
4. 沖 隆：第19回日本間脳下垂体腫瘍学会
5. 佐々木茂和：第51回日本甲状腺学会
6. 森田 浩：第207回日本内科学会東海地方会
7. 小林良正：第205回日本内科学会東海地方会
8. 千田金吾：第28回日本サルコイドーシス学会総会.
9. 千田金吾：第48回日本呼吸器学会総会.
10. 須田隆文：第48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 理事  
「バセドウ病薬物治療のガイドライン」作成委員会 委員長  
「甲状腺結節取り扱いガイドライン」作成委員会 委員長
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：間脳・下垂体・副腎研究会 世話人
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. 須田隆文：日本呼吸器学会 代議員
22. 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）	1件	0件

### (1) 国内の英文雑誌の編集

沖 隆：Endocrine Journal（日本内分泌学会），編集者，PubMed/Medline登録有，IF=1.572

### (3) 国内外の英文雑誌のレフリー

中村浩淑：J Clin Endocrinol Metab（米国） 1回

中村浩淑：Thyroid（米国） 1回

沖 隆：Regulatory Peptides（米国） 2回

沖 隆：Endocrine J（日本） 2回

沖 隆：Internal Medicine（日本）

千田金吾：Respirology（日本） 2回

須田隆文：Respirology（日本） 2回

## 9 共同研究の実施状況

	平成20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	2件

### (3) 学内共同研究

1. 樹状細胞指向性の分子を用いた細胞内寄生菌に対するワクチンの開発（微生物学）
2. レンチウイルスを用いた結核感染症に対する経気道的粘膜ワクチンの開発（微生物）

## 10 産学共同研究

	平成20年度
産学共同研究	0件

## 11 受賞

国内での受賞

大場健司：第51回日本甲状腺学会若手奨励賞（平成20年11月）

## 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 $\beta$ 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のもっとも重要な制御機構である。また核受容体によるリガンド依存性転写抑制機構を研究する非常に良いモデルであることから、一貫して内分泌グループのメインテーマとして精力的に研究を行っている。

これまでに、①TSH $\beta$ 遺伝子の転写活性化因子はTSH産生細胞の分化に必須の転写因子であるGATA2である。②TR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。③TR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。④T3がTRに結合するとTRAP220が会合する。その後HDAC3によるヒストン脱アセチル化が生じTRAP220が複合体から離脱、転写抑制に至る。⑤TSH $\beta$ 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する。⑥Pit1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が、両者の相対的な位置関係は重要で、極めて厳密に規定されている。

現在、RNAiによるTRAP220のノックダウン、変異TRAP220への置換などの実験を行って、TRAP220の機能を解析している。

（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 $\beta$ 遺伝子の転写活性化機構

TRHはTRH受容体に結合しTSH $\beta$ 遺伝子活性を増強する。これまで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が標的であり、GATA2のZnフィンガー領域が特に重要である。②TRHによるプロラクチン遺伝子の活性化にはプロテインキナーゼC（PKC）とMAPキナーゼ（MAPK）の両者が関与するが、TSH $\beta$ 遺伝子の活性化にはPKCが関与しMAPKは影響しない。この差異は最終的な転写活性化因子（TSH $\beta$ ではGATA2，PRLではEtsファミリー）の違いによると推定される。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。④GATA2はTSH $\beta$ 遺伝子の転写活性化因子であり、TRHの標的であるが、同様にT3結合TRの負の調節の標的でもある。両者の作用力を比較すると、T3/TRによる抑制の方がTRHの活性化よりはるかに強力である。現在、培養TSH産生細胞であるT $\alpha$ T1細胞を用い、TRH刺激におけるGATA2の意義を解析している。

（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

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る。心不全のマーカーといわれるMHC $\beta$ はT3によって転写レベルで抑制されるが、その抑制機序はTSH $\beta$ 同様不明であった。MHC $\beta$ 遺伝子プロモーター領域にはTATAボックス直上に2つのMCATとその間にA/T-rich配列が存在する。これまでに転写因子TEFファミリーおよびMEF2CがヒトMHC $\beta$ の転写を活性化することを見いだし、2つのMCATならびにA/T-rich配列にTEFが結合することをゲルシフトアッセイによって確認した。さらに、TEFあるいはMEF2によるMHC $\beta$ 遺伝子活性化作用がT3/TRによって抑制をされることを見いだした。MEF2ファミリーはTEFのコアクチベーターとして機能することが知られている。以前からTRとMEF2は直接相互作用することが知られていたが、今回免疫沈降実験によってTEF1もまたTRと相互作用することを証明した。現在、培養心筋細胞であるH9c2細胞での確認実験を行う一方、glutathione-Sトランスフェラーゼ（GST）とTEF1との融合蛋白を作成し結合部位のマッピングを進めている。またTSH $\beta$ への負の調節との異同を追求する目的で、TRAP220の関与を追求している。

(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。これまでの実験で，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でcAMP応答領域直下に新規のGATA2結合配列を2ヶ所見つけ，実際にGATA2によって認識されることをゲルシフトアッセイで確認した。

心筋にはGATA4が発現していることから，GATA4がD2プロモーターを刺激すること，その活性化をT3/TRが抑制することを見いだした。D2プロモーター上には転写因子Nkx2.5の結合配列が存在しD2発現を誘導するが，Nkx2.5による転写活性化はT3による抑制を受けなかった。現在，Nkx2.5とGATA4との関連，心筋H9c2細胞を用いたin vivoでの解析を行っている。

(研究担当者：松永英之，鈴木伸吾，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)。これまで見つかっている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。最近私達は，ドミナントネガティブ作用がDNA結合領域のZnフィンガー形成に関わる幾つかのシステインをアラニンに置換した変異TR $\beta$ 1では示されるが，同じ変異のTR $\beta$ 2では示されないこと，SF-1変異体と相同のアミノ酸置換を有する変異G182Eは，TR $\beta$ 1でもTR $\beta$ 2でも同様にドミナントネガティブ作用が発揮されることを見つけた。この機序を検討し，ドミナントネガティブ作用のメカニズム解明に寄与したい。

(研究担当者：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. GHRP-2のACTH分泌促進作用に関する研究

GHRP-2のACTH促進作用が，臨床に应用可能か否か，健常人ならびに下垂体機能低下症患者において，検討している。現時点で，午後にGHRP-2試験をすることによって，よりよい反応を観察

可能であった

(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)

#### 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)

#### 13. 単球のレジスチンの発現に及ぼす各種リガンドの影響

インスリン抵抗性に関与すると考えられているレジスチンはヒトにおいては主として単球に発現していることが知られているが，その生理的意義や分泌の調節については不明な点が多い。健康人および糖尿病患者における血清中のレジスチン濃度，単球中のレジスチン遺伝子と血糖コントロール状況，合併症の進展との関連を検討し，レジスチンの発現に関与する因子について検討中である。また，各種薬剤のレジスチン分泌に及ぼす影響についても，検討する予定である。

(研究担当者：森岡 哲，森田 浩)

#### 14. 原発性胆汁性肝硬変におけるウルソデオキシコール酸療法が酸化ストレス応答転写因子Nrf-2とその関連分子の発現に及ぼす影響について

原発性胆汁性肝硬変（以下PBC）は厚生労働省，難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定された『難病』である。PBCは慢性に経過する肝内胆汁うっ滞症であり，肝硬変，肝不全へと進行し，終末期の治療は肝移植である。現在のところ，肝病態進展抑制のための第一選択薬は，ウルソデオキシコール酸（UDCA）であるが，必ずしも満足する効果ではない。最近，UDCAに抗酸化作用があることが報告される一方で，PBCにおける胆管細胞傷害や肝細胞傷害に酸化ストレスが関与していることも明らかとなった。また，酸化ストレスに対する生体防御反応系の重要な転写因子として，酸化ストレス応答転写因子Nrf-2があり，UDCAにより活性化されることが報告された。そこで，PBCのUDCA療法において，UDCAの抗酸化作用がどのような機序で働いているのか明らかにすることを目的とした。UDCA投与前後で肝生検を施行し得たPBC患者を対象として，UDCA投与前後における血液検査所見，肝組織所見，肝組織の酸化ストレス，Nrf2およびリン酸化Nrf2の蛋白発現，Nrf2誘導関連分子の蛋白発現を解析したところ，UDCA投与後，血中肝胆道系酵素の低下や肝組織所見の改善に伴い，肝細胞および胆管細胞における酸化ストレスの軽減が観察された。また，Nrf2およびリン酸化Nrf2の蛋白発現は，UDCA投与後，明らかに増加し，胆管細胞におけるリン酸化Nrf2の増加が目立った。Nrf2誘導関連分子の蛋白発現に関しては，TRXおよびTrxR1が互いに協調的に増加したが， $\gamma$ GCS，HO-1，PRX，GPx2の変化は認められなかった。以上より，UDCAはPBCにおいてNrf2を活性化しTRXとTrxR1を誘導することにより酸化ストレスを軽減し病態進展を抑制する可能性が示された。今後は，UDCAによるNrf2の活性化機序について検討し，PBCの病態解明とより効果的な薬物治療の確立を目指したい。

(肝臓内科：小林良正，川田一仁)

#### 15. 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、naive 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)

#### 16. 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。

(千田金吾)

#### 17. CYP2A6遺伝子多型がテガフル・ギメラルシル・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)

#### 18. 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)

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. 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がT3依存性に甲状腺刺激ホルモン遺伝子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。そこで培われた方法論を拡張し、心筋ミオシン重鎖 $\beta$ 遺伝子、2型脱ヨード酵素遺伝子においてもそれぞれ特異的な活性化因子が存在し、T3による負の調節の標的となっていることを明らかにした。

### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. これまで実験系の困難さから、甲状腺ホルモンとその受容体 (T3/TR) がTSH遺伝子を抑制す



る分子メカニズムはほとんど不明であったが、我々はCV1細胞を用いた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。この分野では世界でもっとも先端を進んでいる。また、MHC $\beta$ ならびにD2遺伝子もT3/TRにより転写抑制を受けるが、そのメカニズムがTSH $\beta$ 遺伝子におけるものと類似であることを明らかにしてきた。「標的遺伝子を活性化する主体因子が抑制の標的因子でもある」という概念が、遺伝子の抑制的制御機構の普遍的なものとなりうるのか、今後も追求していきたい。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。

2. 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

小林良正：SBSプロモーション健康講座“B型肝炎の最新治療” 静岡新聞 2008.9.21