

内科学第三

1 構 成 員

	平成21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）	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	3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）	10人（ 2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）	8人
合 計	30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）
齋藤 岳兎（診療助教）	（H20. 9. 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）	8編（ 8編）
そのインパクトファクターの合計	25.28
(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）	6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)	2編 (2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. Tominaga H, Katoh H, Odagiri K, Takeuchi Y, Kawashima H, Saotome M, Urushida T, Satoh H, Hayashi H: Different effects of palmitoyl-L-carnitine and palmitoyl-CoA on mitochondrial function in rat ventricular myocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 295: H105-H112, 2008.
2. Saotome M, Szabadkai G, Safiulina D, Das S, Fransson A, Aspenstrom P, Rizzuto R, Hajnoczky G.: Bidirectional Ca²⁺-dependent control of mitochondrial dynamics by the Miro GTPase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105: 20728-20733, 2008.
3. Asai M, Takeuchi K, Uchida S, Urushida T, Katoh H, Satoh H, Yamada S, Hayashi H, Watanabe H: Misinterpretation of the effect of amlodipine on cytosolic calcium concentration with fura-2 fluorospectrometry. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 377: 423-427, 2008
4. Nakamura S, Okinaka K, Hirano I, Ono T, Sugimoto Y, Shigeno K, Fujisawa S, Shinjo K, Ohnishi K: KIS induces proliferation and the cell cycle progression through the phosphorylation of p27Kip1 in leukemia cells. *Leuk Res.* 32: 1358-1365, 2008.

インパクトファクターの小計 [18.286]

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, Odagiri K, Saitoh T, Urushida T, Katoh H, Takehara Y, Sakahara H, Hayashi H: The usefulness of delayed enhancement magnetic resonance imaging for diagnosis and evaluation of cardiac function in patients with cardiac sarcoidosis. *J. Cardiol.* 51: 179-188, 2008.
2. Hayashi T, Nakamura T, Nakamura S, Kurachi K, Fukuzawa A, Nakamura K, Nakajima A, Suzuki S, Konno H: Granulocytic sarcoma presenting as a thrombosed external hemorrhoid in a patient with myelodysplastic syndrome overt leukemia. *J Clin Gastroenterol.* 1; 145-147, 2008.

インパクトファクターの小計 [2.938]

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. Fujisawa S, Nakamura S, Naito K, Kobayashi M, Ohnishi K: A variant transcript, e1a3, of the minor BCR-ABL fusion gene in acute lymphoblastic leukemia: case report and review of the literature. *Int J Hematol.* 87: 184-188, 2008.
2. Sugimoto Y, Nakamura S, Okinaka K, Hirano I, Ono T, Shigeno K, Shinjo K, Ohnishi K:

HOXA10 expression induced by Abl kinase inhibitors enhanced apoptosis through PI3K pathway in CML cells. *Leuk Res.* 32; 962-971, 2008.

インパクトファクターの小計 [4.052]

(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. Satoh H, Matsui S, Hayashi H: Non-Genomic Effects of Aldosterone on Intracellular Ion Regulation and Cell Function in the Heart. *Vascular Disease Prevention*, 6: 142-147, 2009.
2. 重野一幸, 大西一功: 病気と薬パーフェクトガイド2008 “骨髄性白血病”. *薬局*59(4): 1499-1509, 2008.
3. 木本 理, 小川法良: シェーグレン症候群に対する抗B細胞療法 リウマチ科 39(5): 414-420, 2008.
4. 小川法良: Journal Club Salivary proteomic and genomic biomarkers for primary Sjogren's syndrome. *分子リウマチ治療* 1(1): 47, 2008
5. 小川法良: Journal Club Sjogren's syndrome disease damage index and disease activity index : scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjogren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *分子リウマチ治療* 1(1): 47,2008

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. 朝長万左男, 藤田浩之, 矢ヶ崎史治, 半下石明, 重野一幸: 白血病の層別化治療, 血液フロンティア座談会, 2008.

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: 冠動脈血栓溶解療法. 循環器疾患最新の治療. 2008-2009. 南江堂. pp117-120, 2008.
2. 小川法良: Sjogren症候群における乾燥症状の治療. 眼科診療のコツと落とし穴4 薬物療法 中山書店 pp. 34-36, 2008.
3. 鈴木大介, 小川法良: 両側耳下腺腫脹を主訴に来院した64歳女性. 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ4 膠原病・リウマチ 日本医事新報社 pp. 182-192, 2008.

(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. 鈴木大介, 澤田 仁, 木本 理, 下山久美子, 小川法良: メトトレキサート (MTX) 関節リンパ増殖性疾患をきたした関節リウマチの一例. *中部リウマチ*39 (2): 120-121, 2008.

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. 倉田健太郎, 浅井竜彦, 小出健郎, 朝岡 亮, 堀田喜裕, 大橋弘幸, 小川法良: インフリキシマブ（レミケード）が有効なBehcet病の1例. 眼科臨床紀要 1(8): 833, 2008.

インパクトファクターの小計 [0.00]

4 特許等の出願状況

	平成20年度
特許取得数（出願中含む）	1件

1. 山下光司, 藤江三千男, 中村悟己: 含リン化合物及び抗腫瘍剤 出願番号: 特願 2007-35083

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 (521万円)
(2) 厚生科学研究費	1件 (30万円)
(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	9件 (506.8万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	34件 (2432万円)

(1) 文部科学省科学研究費

林 秀晴: 基盤研究 (C) ミトコンドリアと核のクロストーク: イノシトール三リン酸受容体を介するシグナリング, 156万円

中村悟己 (代表者) 基盤研究 (C) 単糖骨格由来合成化合物の造血器腫瘍治療薬開発に関する研究 360万円 (新規)

小川法良 基盤 (C) ゲノム解析に基づくNSAID潰瘍高リスク群の設定およびその効率的な予防戦略の確立, 平成20年4月～平成22年3月, 5万円

(2) 厚生科学研究費

小川法良 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 「関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究」岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・病態制御科学専攻病態機構学講座・教授・榎野博史, 平成20年4月～平成26年3月, 研究協力者, 30万円

(5) 受託研究または共同研究

林秀晴: 治験番号: 344 課題名: メバロチン特定使用成績調査 金額: 858000

林秀晴: 治験番号: 345 課題名: プラビックス 使用成績調査 金額: 572000

林秀晴: 治験番号: 374 課題名: アテレック特定使用成績調査 金額: 429000

小川法良: 浜松医科大学学術研究プロジェクト助成金「ゲノム解析による個別化治療の推進」

浜松医科大学臨床研究管理センター・准教授・古田隆久，平成20年4月～平成21年3月，研究分担者，20万円

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	0件	0件
(3) 学会座長回数	0件	8件
(4) 学会開催回数	0件	2件
(5) 学会役員等回数	0件	22件
(6) 一般演題発表数	7件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

口頭発表

1. Katoh H, Tominaga H, Odagiri K, Tanaka T, Ohtani H, Saotome M, Urushida T, Satoh H, Hayashi H: Effects of palmitoyl-L-carnitine and palmitoyl-CoA on mitochondrial function in rat ventricular myocytes The 25th Annual Meeting of Internal Society for Heart Research, Japanese Section. 2008. 12. Yokohama.
2. Odagiri K, Katoh H, Kawashima H, Tanaka T, Ohtani H, Saotome M, Urushida T, Satoh H, Hayashi H: Local control of mitochondrial membrane potential, permeability transition pore and ROS by calcium and calmodulin in rat ventricular myocytes. The 25th Annual Meeting of Internal Society for Heart Research, Japanese Section. 2008. 12. Yokohama.
3. Saotome M, Gyorgy H, Hayashi H: Reactive oxygen species (ROS) regulate intracellular mitochondrial movement; The 25th Annual Meeting of Internal Society for Heart Research, Japanese Section, 2008. 12. Yokohama.
4. Saotome M, Tanaka T, Nobuhara M, Katoh H, Yaguchi Y, Urushida T, Satoh H, Hayashi H: Hydrogen peroxide protects myocardium from ischemia/reperfusion injury through transient mitochondrial permeability transition pore opening, The 25th Annual Meeting of Internal Society for Heart Research, Japanese Section. 2008, 12. Yokohama.

ポスター発表

1. Nakamura S, Yamashita M, Yokota D, Hirano I, Ono T, Fujie M, Shibata K, Niimi T, Suyama T, Kasthuraiah MR, Asai K, Yamashita J, Iguchi Y, Ohnishi K: Development and characterization of phospho sugar derivatives, TMPP and DMPP, with anti-leukemic effects. American Society of Hematology. 50th annual meeting, December 6-9, 2008. San Francisco, California, USA.
2. Ogawa N, Sawada J, Kimoto O, Suzuki D, Shimoyama K: Identification of Molecular Marker Candidates for Disease Activity and Progression in Sjogren's Syndrome using DNA

microarray. the 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology 2008/9, Yokohama, Japan.

3. Shimoyama K, Sawada J, Kimoto O, Suzuki D, Ogawa N. A case of cryopyrin-associated periodic syndrome diagnosed in late 30th. The 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology 2008/9, Yokohama, Japan.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

佐藤 洋：第131回日本循環器学会東海地方会. 2008. 6. 浜松.

中村悟己：東海コンファレンス2008 静岡

2) 学会における特別講演・招待講演

小川法良:関節リウマチと鑑別の困難な疾患. 第20回中部リウマチ学会 浜松市 2008年9月6日.

4) 座長をした学会名

林 秀晴：第72回日本循環器学会総会. :2008年3月

林 秀晴：第31回心筋代謝研究会. 2008年7月

林 秀晴：第25回Annual Meeting of ISHR Japanese Section. 2008年12月

早乙女雅夫：第132回日本循環器学会東海, 北陸合同地方会

小川法良：静岡県西部地区膠原病治療談話会 浜松市 2008年9月18日.

小川法良：第17回日本シェーグレン症候群研究会 岐阜市 2008年9月19・20日.

小川法良：第23回日本臨床リウマチ学会 横浜市 2008年11月29・30日

小川法良：第13回アジア太平洋リウマチ学会 横浜市 2008年9月23~27日.

(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
 竹下香：日本血液学会 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）	1件	2件

(1) 国内の英文雑誌の編集

林秀晴：Editorial Board of Circulation Journal, Japan. （インパクトファクター：2.373）

(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：Circulation Journal（Japan） 2回

佐藤洋：Atherosclerosis（USA） 1回

佐藤洋：Circulation Journal（Japan） 1回

佐藤洋：Heart and Vessel（Japan） 1回

中村悟己：Journal: Cancer Gene Therapy（USA） 1回

中村悟己：Journal: Cancer Science（Japan） 1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	1件
(3) 学内共同研究	1件

(2) 国内共同研究

中村悟己：山下光司（静岡大学 創造科学技術大学院）がんの超早期発見・早期治療を可能に

する複合機能化MRI造影剤・抗がん剤の基礎研究，平成20年4月から平成21年3月，化合物合成後の抗腫瘍効果活性の評価

(3) 学内共同研究

中村悟己：北川雅敏（生化学第一）リンパ系腫瘍の分化・増殖機構の解明，平成20年4月から平成21年3月，研究の補助

10 産学共同研究

	平成20年度
産学共同研究	12件

1. 林秀晴：治験番号：344 課題名：メパロチン特定使用成績調査 金額：858000
2. 林秀晴：治験番号：345 課題名：プラビックス 使用成績調査 金額：572000
3. 林秀晴：治験番号：374 課題名：アテレック特定使用成績調査 金額：429000
4. 小川法良：浜松医科大学学術研究プロジェクト助成金「ゲノム解析による個別化治療の推進」
浜松医科大学臨床研究管理センター・准教授・古田隆久，平成20年4月～平成21年3月，研究分担者，
5. 小川法良：治験番号：361 アステラス製薬 プログラフカプセルの特定使用成績調査.
6. 小川法良：治験番号：468 ワイス SBI-087の特定使用成績調査.
7. 小川法良：治験番号：467 中外製薬 オクレリズマブの特定使用成績調査.
8. 小川法良：治験番号：460 田辺三菱製薬 CNT0148の特定使用成績調査.
9. 小川法良：治験番号：357 アボットジャパン(株)ヒュミラ皮下筋注の特定使用成績調査.
10. 小川法良：治験番号：353 中外製薬 アクテムラの特定使用成績調査.
11. 小川法良：治験番号：354 中外製薬 アクテムラの特定使用成績調査.
12. 循環器：心電図判読料

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 Ca²⁺ ATPase (SERCA) によるCa²⁺取込みの低下，(2) SR Ca²⁺ 放出channelからのFK506-binding protein (FKBP) の解離によるCa²⁺漏出の増加，及び(3) Na⁺/Ca²⁺交換を介するCa²⁺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 (Satoh, 2001) が報告された。また，Na⁺/Ca²⁺交換の不完全抑制が心不全細胞のCa²⁺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，Na⁺/Ca²⁺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Ca²⁺ 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Na⁺/Ca²⁺交換のCa²⁺流入モードを阻害して，Ca²⁺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 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 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) $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 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^+ 、 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 流入の増加が Ca^{2+} 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、 Ca^{2+} 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. 新規合成リン糖誘導体の抗腫瘍効果の機序と標的分子の同定

新規合成リン糖誘導体TMPP, DMPPには固形腫瘍や白血病細胞などの造血器悪性腫瘍に増殖抑制効果が認められた。増殖抑制効果は細胞周期のG2/M期での停止とアポトーシスの誘導によることが示された。また、ドッキングシミュレーションを用いた標的分子探索により、Aurora kinase B とBcl-2との結合が強く認められ、示された作用機序との整合性が認められた。

6. 慢性骨髄性白血病におけるBcr-Ablを介した白血病前駆細胞の増殖機構の解明

新たに同定したAkt脱リン酸化酵素PHLPP1,2の欠乏は、Bcr-Ablによる恒常的なAktのリン酸化により慢性骨髄性白血病細胞の増殖を促進させる。我々はBcr-AblがPHLPP1,2の発現を抑制する

ことにより、Aktからの増殖シグナルがonの状態で維持されることを明らかにした。これにより、慢性骨髄性白血病前駆細胞における増殖に関与していることが示された。

7. 抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解導入治療の現状と その有効性と安全性に関する観察研究

本研究は、わが国の専門医療機関において新たに診断されたANCA 関連血管炎患者を対象として実施される寛解導入療法を調査し、治療の有効性と安全性を解析することを目的とした患者登録システムによる前向き観察コホート研究であり、今年度はプロトコルを確定し、次年度より症例の登録を開始する。

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。

2. リン糖誘導体の抗腫瘍効果

我々の合成した化合物は他の研究室での合成は報告されておらず、その独創性は高いものと考えられる。また、各種の国際学会においても発表の機会を得ることができ、多くの研究者の興味を引くことができた。今後は動物実験などを経て、より精製された化合物、あるいはこれらの合成技術を用いて、新規の化合物合成をおこなっていく予定である。

15 新聞、雑誌等による報道

1. 静岡リウマチネットワークの紹介」 第285号静岡市清水医師会報 2008年8月1日発行.
2. 「リウマチ治療 理解深めて 浜松で静岡ネットワーク 27日に市民講座」静岡新聞、2008年7月9日
3. 「リウマチへ理解深める 中区で市民公開講座 早期治療の重要性解説」静岡新聞、2008年7月28日
4. 「リウマチ専門医が講演」静岡新聞（朝刊）2008年11月2日.