

臨床薬理学

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）	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）	2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）	2人
合 計	7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20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	54.66
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	2編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	10編（10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）	6編（6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. Yan D, Yang Y, Uchida S, Misaka S, Luo J, Takeuchi K, Inui N, Yamada S, Ohashi K, Watanabe H : Effects of ursodeoxycholic acid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 377(4-6): 629-636, 2008. [2.161]
2. Hirao A, Kondo K, Takeuchi K, Inui N, Umemura K, Ohashi K, Watanabe H : Cyclooxygenase - dependent vasoconstricting factor(s) in remodeled rat femoral arteries. *Cardiovasc Res*, 79(1): 161-168, 2008 [6.127]
3. 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 [2.072]
4. Inui N, Matsui T, Suda T, Chida K: Anti-endothelial cell antibodies in patients with sarcoidosis. *Chest*, 133(4): 955-960, 2008 [4.143]
5. 渡邊裕司, 景山茂, 栗原千絵子 : GCP調査の実情と今後の課題－「オーバー・クオリティ問題」解決に向けて：日米欧制度比較を中心に－. *臨床評価*, 35(3): 667-681, 2008.

インパクトファクターの小計 [14.5]

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. 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): 589-594, 2008. [8.066]
2. 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. [2.161]
3. 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): 663-667, 2008. [2.56]
4. Sugimoto M, Furuta T, Nakamura A, Shirai N, Ikuma M, Misaka S, Uchida S, Watanabe H, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A: Maintenance time of sedative effects after an intravenous infusion of diazepam: a guide for endoscopy using diazepam. *World J Gastroenterol*, 14(33): 5197-5203, 2008. [3.318]
5. Kaida Y, Inui N, Suda T, Watanabe H, Chida K : Response to "The Unanswered Question: What Is the Determinant of S-1 Pharmacokinetics?". *Clin Pharmacol Ther*, 84(2): 204, 2008. [8.066]
6. 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 functions in COPD patients with benign prostatic hyperplasia. *Pulm Pharmacol Ther*, 21(6): 879-883, 2008. [2.56]
7. 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 a polymyxin B immobilized fibre column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbations of interstitial pneumonia. *Respirology*, 13 (3): 452-460, 2008. [1.847]
8. Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, Shirai M, Gemma H, Shirai T, Toyoshima M, Imokawa S, Yasuda K, Ida M, Nakano Y, Inui N, Sato J, Hayakawa H, Chida K : Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest*, 133 (5): 1174-1180, 2008 [4.143]
9. 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. [3.455]
10. 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. [1.847]

インパクトファクターの小計 [38.02]

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. Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yoshizumi M, Yokote K, Kubota K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A: Importance of Lipid Levels in Elderly Diabetic Individuals -Baseline Characteristics and 1-Year Survey of Cardiovascular Events-. *Circulation Journal*, 2 (2): 218-225, 2008. [2.135]
2. 大橋京一, 内田英二, 梅村和夫, 熊谷雄治, 小林真一, 野元正弘, 渡邊裕司, 栗原千絵子, 齋尾武郎, 高石勝, 伊藤勝彦: 医薬品医療製品規制庁 (MHRA) 第 I 相臨床試験認証スキーム. *臨床評価*, 35 (3): 501-528, 2008.
3. 大橋京一, 内田英二, 梅村和夫, 熊谷雄治, 小林真一, 野元正弘, 渡邊裕司, 栗原千絵子, 齋尾武郎, 高石勝, 伊藤勝彦: 欧州医薬品庁 (EMA) 第 I 相臨床試験査察手順. *臨床評価*, 35 (3): 529-533, 2008.
4. 大橋京一, 内田英二, 梅村和夫, 熊谷雄治, 小林真一, 野元正弘, 渡邊裕司, 栗原千絵子, 齋尾武郎, 高石勝, 伊藤勝彦: 英国製薬工業協会 (ABPI) 第 I 相臨床試験ガイドライン. *臨床評価*, 35 (3): 535-592, 2008.

インパクトファクターの小計 [2.14]

(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: 信頼性調査のあるべき方向性について, *日本QA研究会会報*, 37: 9-21, 2009.

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. 景山茂, 渡邊裕司: シンポジウム1: 国際競争力を持つ治験推進のためのシステム作り. 臨床薬理, 39 (3):15S, 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. 竹内和彦, 渡邊裕司: 高齢者の薬物療法の問題点－循環器領域疾患. 臨床薬理, 39(1): 25-29, 2008.
2. 渡邊裕司: 肺動脈性肺高血圧症治療薬 ホスホジエステラーゼ5阻害薬 シルデナフィル. 4-40, 2008.
3. 竹内和彦, 渡邊裕司: 薬物療法に伴うリスク管理. 呼吸と循環, 56(2): 129-135, 2008.
4. 竹内和彦, 渡邊裕司: 肺高血圧症の現状と治療薬. (社)日本病院薬剤師会, 44(9): 1339-1344, 2008.
5. 渡邊裕司: 特集/日本における動脈硬化性疾患の臨床研究 意義, 実施体制, デザインとエンドポイントに関する考察, 結果の解釈 「MEGA研究」. 臨床薬理, 39(5): 147-150, 2008.
6. 渡邊裕司: 血管内皮細胞とERストレス. 血管医学, 9(4): 51-57, 2008.
7. 渡邊裕司: 5 シルデナフィル併用例. ベラプロスナトリウム徐放錠 症例集, 12-13, 2008.
8. 乾直輝, 榎本紀之, 千田金吾: 膠原病性間質性肺炎. 気管支肺胞洗浄(BAL)法の手引き. 克誠堂出版, 76-78, 2008.
9. 乾直輝, 貝田勇介, 千田金吾, 渡邊裕司: 非小細胞肺癌患者における薬物代謝酵素CYP2A6遺伝子多型の存在とS-1の薬物動態. 臨床薬理, 40: 65-66, 2009.

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. 貝田勇介, 乾直輝, 渡邊裕司: 非小細胞肺癌患者における薬物代謝酵素CYP2A6遺伝子多型の存在とS-1の薬物動態に及ぼす影響. 財団法人臨床薬理研究振興財団 臨床薬理の進歩, 81-87, 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. 渡邊裕司: 第7章 循環と薬. シリーズ看護の基礎科学 薬とのかかわり 臨床薬理学, 日本看護協会出版会, 147-170, 2008.
2. 渡邊裕司: 第18章 エイジングと薬. シリーズ看護の基礎科学 薬とのかかわり 臨床薬理学, 日本看護協会出版会, 313-330, 2008.
3. 渡邊裕司: 第6講座 医療機関と治験体制. プロたちが語る「医療ビジネス」医薬品産業日本の競争力, かんき出版, 144-166, 2008.

4. 渡邊裕司：第I章 GCPの概要 1. 治験と倫理. GCPハンドブック 医薬品の臨床試験の実施の基準 第4版, じほう, 3-12, 2008.
5. 渡邊裕司：8 EBmと臨床試験. 創薬育薬医療スタッフのための 臨床試験テキストブック, 株式会社 メディカル・パブリケーションズ, 260-263, 2009.

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2008, 医学書院, 1345-1424, 2008.

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 (360万円)
(2) 厚生科学研究費	2件 (600万円)
(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	12件 (1,115.6万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	7件 (657万円)

(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 100万円 (継続)
- ・ 乾 直輝 (代表者) 基盤研究C 薬物代謝酵素CYP2A6遺伝子多型に基づいた抗癌剤S1による肺癌治療の有用性 150万円 (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 治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究 500万円 (新規)
- ・ 渡邊裕司 (分担者) 医療技術実用化総合研究事業 日本臨床薬理学会認定制度を基本とした臨床研究体験型教育プログラムの研究開発 100万円 (継続)

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	0件

(2) シンポジウム発表数	0件	7件
(3) 学会座長回数	2件	12件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	1件	8件
(6) 一般演題発表数	2件	

(1) 国際学会等開催・参加

4) 国際学会・会議等での座長

1. 渡邊裕司：Asian Clinical Trial Update In Okinawa 2008, 沖縄, 2008年10月24日.
2. 渡邊裕司：国際共同治験推進会議 in Tokyo, 東京, 2009年2月7日.

5) 一般発表

ポスター発表

1. Kokudai M, Takeuti K, Inui N, Uchida S, Yamada S, Kawakami J, Kagawa Y, Watanabe H：Effects of Simvastatin, Atorvastatin and Pitavastatin on the Pharmacokinetics of Oral Midazolam in Healthy Volunteers, La IX^e Conference mondiale de pharmacologie clinique et therapeutique /P 第9回世界臨床薬理学会議, 2008年7月29日, Quebec, (Canada).
2. Takeuti K, Utsumi A, Watanabe H: Effects of Bradykinin and Bradykinin Receptor Blocker on Ca²⁺ Responses via Protease-activated Receptors in Endothelial Cells, La IX^e Conference mondiale de pharmacologie clinique et therapeutique /P 第9回世界臨床薬理学会議, 2008年7月30日, Quebec, (Canada).

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 第15回浜名湖臨床薬理セミナー

3) シンポジウム発表

1. 渡邊裕司：PDE5阻害薬シルデナフィルの肺高血圧症治療への応用, 第119回日本薬理学会関東部会, 東京, 2008年10月4日.
2. 渡邊裕司：「ゲノム薬理学研究の国際比較」, 第29回日本臨床薬理学会年会パネルディスカッション1, 東京, 2008年12月6日.
3. 竹内和彦, 内海明子, 乾直輝, 渡邊裕司：「LDLとHDL CETPの臨床試験を題材に」, 第29回日本臨床薬理学会年会シンポジウム7, 東京, 2008年12月4日.
4. 乾直輝, 貝田勇介, 千田金吾, 渡邊裕司：「非小細胞肺癌患者におけるCYP2A6遺伝子多型とS-1の薬物動態」, 第29回日本臨床薬理学会年会シンポジウム12, 東京, 2008年12月5日.
5. 渡邊裕司：「ヒト血管内皮機能の測定法の問題点と今後の可能性」, 第29回日本臨床薬理学会年会ワークショップ1, 東京, 2008年12月4日.
6. 竹内和彦, 岡崎裕史, 内山博英, 内海明子, 乾直輝, 渡邊裕司：「アミオダロンの功罪におけるジレンマ」, 第29回日本臨床薬理学会年会ワークショップ2, 東京, 2008年12月5日.

7. Iida K, Sakata K, Watanabe H : Clinical Impact after Cessation of Antiplatelet Therapy in Patients with Drug Eluting Stent Implantation, The73st Annual Scientific Meeting the Japanese Circulation Society (第73回日本循環器学会学術集会プレナリーセッション・シンポジウム), 大阪, 2009年 3月20-22日.

4) 座長をした学会名

1. 渡邊裕司：第10回臨床薬理試験研究会，松山，2008年 6月14日。
2. 渡邊裕司：第44回日本小児科循環器学会総会 ランチョンセミナー，東京，2008年 7月 3日。
3. 渡邊裕司，山田勝士：第27回阿蘇九重臨床薬理カンファレンス，別府，2008年 7月19日。
4. 渡邊裕司：第6回東海Vascular Medicine研究会，名古屋，2008年 9月27日。
5. 渡邊裕司：第119回日本臨床薬理学会関東部会，東京，2008年10月 4日。
6. 渡邊裕司：第49回日本脈管学会総会ランチョンセミナー8，東京，2008年10月25日。
7. 渡邊裕司：第45回静岡薬物治療研究会，浜松，2008年11月27日。
8. 渡邊裕司：第29回日本臨床薬理学会年会，東京，2008年12月 4日。
9. 渡邊裕司：第29回日本臨床薬理学会年会，東京，2008年12月 5日。
10. 渡邊裕司：The73st Annual Scientific Meeting the Japanese Circulation Society，大阪，2009年 3月20日。
11. 渡邊裕司：The73st Annual Scientific Meeting the Japanese Circulation Society，大阪，2009年 3月21日。
12. 竹内和彦：The73st Annual Scientific Meeting the Japanese Circulation Society，大阪，2009年 3月21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 理事・評議員・総務委員長
 渡邊裕司 日本循環器学会 東海地方会評議員・健保対策委員
 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
 渡邊裕司 日本NO学会 評議員
 渡邊裕司 International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) 日本代表委員
 乾 直輝 日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会 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 [6.13]

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

渡邊裕司：Cardiovascular Research (Europe) 6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：Cancer Science (日本) 2回

Clinical Biochemistry (Canada), Lung Cancer (EU), Clinical Cancer Research (USA),

Yonsei Medical Journal (韓国), Pharmacogenomics (USA), The Journal of Clinical Pharmacology (USA), 日本呼吸器学会雑誌 (日本) 各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	2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

Misinterpretation of the effect of amlodipine on cytosolic calcium concentration with fura-2 Fluorospectrometry. (第3内科)

10 産学共同研究

	平成20年度
産学共同研究	12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
H20. 4. 1 - H21. 3. 31

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究について

本研究の目的は、治験における被験者の保護と信頼性を保証する基盤となる治験審査委員会（以下IRB）における審査の質を維持し、さらに向上させるための方策を提案する事である。GCP省令第27条に基づき設置されるIRBの、設置、任務、運営及び調査審議に関わる事項を対象とした。改正GCP省令により実施医療機関の長の判断のもと、実施医療機関の内外問わずにIRBを選択するこ

とが可能となった。外部 IRBに調査審議を依頼する場合には、治験に係る事故が生じた際の対応すべきIRBの明確化やその責任の範囲などを実施医療機関あるいは実施医療機関IRBと事前に協議しておかなければならない。さらにIRBの設置者の対象が拡大したが、安易な調査審議により被験者の安全性が侵害されることのないように、IRBの登録制度の義務化、IRBへの監査システム構築などについても検討する必要がある。IRBの審査の質とは、それを構成する審査委員の質にほかならず、調査審議の均質化をはかるためIRB委員への継続的な教育機会を提供する社会的システム構築が求められる。さらに改正GCPでは、IRBの審議の透明性を向上させるため、IRBの手順書、委員名簿や審議記録の概要を公開する事となった。本研究班ではIRB 調査審議の透明性向上という目的と、審査委員のプライバシー確保と委員会での自由活発な審議の尊重、および依頼者の知的財産権の確保、それぞれの要素を考慮し、審議記録の概要公表のモデル案を作成し、公表した。
(渡邊裕司：厚生省科研費研究「治験審査委員会のあるべき方向性に関する研究」)

2. 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

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20年度研究では、前年度研究で作製したFunctional DNAチップを用いて、容量性 Ca^{2+} 流入応答を保持する初代培養細胞と、容量性 Ca^{2+} 流入応答を失活した長期継代培養細胞で変化する遺伝子の発現解析を行った。細胞機能変化である細胞質 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fura-2/AMを細胞に負荷し、励起波長340nmと380nm、蛍光波長510nmでの蛍光強度比の変化を画像解析装置により測定した。また容量性 Ca^{2+} 流入を調節する外的要因としてpHの役割を検討し、細胞外アシドーシスが容量性 Ca^{2+} 流入を強く抑制し、血管内皮機能である一酸化窒素 (NO) やPGI₂産生を阻害する事を深く見いだした。同時に、細胞膜に存在する容量性 Ca^{2+} 流入に深く関わる蛋白としてOrai1, Ca^{2+} 貯蔵部位である小胞体に存在するセンサー蛋白としてStim 1が注目されており、得られた遺伝子情報から Ca^{2+} 流入経路関連遺伝子としてOrai1とStim 1遺伝子を探索した。さらに容量性 Ca^{2+} 流入応答を保持する初代培養細胞と、容量性 Ca^{2+} 流入応答を失活した長期継代培養細胞で変化するOrai1とStim 1の発現解析を行い、Orai1とStim 1の会合変化などを免疫染色にて検討している。NOやプロスタサイクリンの産生など血圧調節や抗血栓作用に関わる内皮機能は、容量性 Ca^{2+} 流入により調節を受けており、本研究の成果は、血管内皮細胞の Ca^{2+} 調節異常が関与する動脈硬化、高血圧などの血管病態の発症メカニズムの解明にも大きく寄与するものと思われる。

(渡邊裕司)

3. 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

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20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による細胞内カルシウム濃度測定、6ケト-プロスタグランジンF_{1 α} 免疫酵素測定法によるプロスタグランジンI₂産生測定、DAF-FM/DAによるNO測定により、ヒト血中に存在する主要遊離脂肪酸の血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。【結果】① ω 6多価不飽和脂肪酸であるアラキドン酸 (0.1-

10 μM) とリノール酸 (0.1-10 μM) 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アラキドン酸とリノール酸は、血管内皮細胞におけるブラジキニン誘発性のプロスタグランジンI₂及びNO産生を濃度依存的に抑制した。③飽和脂肪酸であるステアリン酸 (10 μM) およびパルミチン酸 (10 μM)、1価不飽和脂肪酸であるオレイン酸は、血管内皮細胞におけるブラジキニン誘発性のカルシウム応答、プロスタグランジンI₂産生、NO産生に影響しなかった。④20-HETEは、その合成酵素であるCYP4Aを介してアラキドン酸、リノール酸から生成され、血管拡張を抑制することが報告されている。本研究において、これらω6多価不飽和脂肪酸による血管内皮機能抑制が20-HETEを介したものであるかを20-HETE合成酵素阻害剤を用いて検討したが、有意な結果は得られなかった。

以上の結果より、主要ヒト血中遊離脂肪酸においてω6多価不飽和脂肪酸のみが血管内皮細胞内カルシウム応答を抑制し内皮依存性血管拡張因子の産生を低下させることが示唆された。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)

4. 薬物代謝酵素CYP2A6遺伝子多型に基づいた抗癌剤S1による肺癌治療の有用性

本試験は、S-1投与中の日本人非小細胞肺癌患者で、参加同意が文書で取得可能な症例を対象としている。対象患者は、浜松医科大学附属病院を中心に協力病院として静岡県内の8総合病院で組織する静岡県肺癌治療グループで行っていて、現在順調に目標症例数に向けて集積中である。現在までの集積済みの症例での検討では、肺癌患者に遺伝子多型が存在し、健常者を対象とした既報と同様に、CYP2A6*4alleleが約20%の割合で存在していた。酵素活性のないCYP2A6*4/*4は1例。CYP2A6*4 alleleを持つ患者で多型を持たない患者に比べ、抗腫瘍効果を発揮する5-FUのmaximum plasma concentrations (C_{max}) やarea under the plasma concentration-time curveが低く、5-FUのプロドラッグであるテガフルのC_{max}が増加していることが明らかになっている。薬物治療効果に影響を及ぼす様々な因子の中で、遺伝子多型による代謝酵素活性の変化は効果大きな影響を与える。今後、症例数を重ねる事により、本研究の目標である「非小細胞肺癌患者におけるCYP2A6の遺伝子多型の存在とその頻度を明らかにし、CYP2A6遺伝子多型がS-1の薬物代謝と薬効に与える影響を明らかにする」し、副作用を抑えた効率的なS-1の投与方法の確立や個人の遺伝的体質に即したテーラーメイド治療が可能となり、患者に優しい個別化した癌薬物療法の発展に寄与できると考えられる。

(乾 直輝)

15 新聞、雑誌等による報道

1. 渡邊裕司：ラジオNIKKEI スズケンDIアワー〔スズケン〕 肺動脈性肺高血圧治療薬 シルデナフィル 2008年6月5日 20:25-20:40.
2. 渡邊裕司：Medical Tribune 第48回日本呼吸器学会学術講演会記事広告「ターニングポイントを迎えた肺高血圧症治療」2008年6月11日.
3. 渡邊裕司：Medical Tribune 第48回日本呼吸器学会学術講演会記事広告「ターニングポイント

を迎えた肺高血圧症治療」Five-Year Survival in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Treated with the Combination of Sildenafil and Beraprost 2008年9月18日.

4. 渡邊裕司：Medical Tribune 対談企画「膠原病性肺高血圧症の治療」up-to-date 2008年9月25日.
5. 渡邊裕司：日刊薬業 浜松医大・渡邊教授 「PAHの治療を変える」2008年10月24日.
6. 渡邊裕司：化学工業日報 PAH治る時代に レバチオなど薬剤療法進歩 2008年10月31日.
7. 渡邊裕司：熊本日日新聞 肺動脈性肺高血圧症 既存薬応用した治療も 2008年11月11日.
8. 渡邊裕司：Medical Tribune ED治療薬の転用により肺高血圧症に新たな治療選択肢 2008年11月20日.
9. 渡邊裕司：薬事ニュース PAH治療薬として適応拡大したシルデナフィルを評価 浜松医科大学の渡邊教授が講演 2008年11月29日.
10. 渡邊裕司：薬事新報 肺高血圧症に新たな選択肢「レバチオ錠」ファイザーセミナー 2008年12月4日.
11. 渡邊裕司：IPPO 肺動脈性肺高血圧症 勃起不全治療薬と同成分の薬が特効薬 12月号.
12. 渡邊裕司：朝日新聞 原発性肺高血圧症 新薬への希望⑥情報編 2009年3月8日・朝刊.