

# 内科学第二

## 1 構 成 員

	平成22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	9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	1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	49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）	（H 5. 4. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
須田 隆文（助教）	（H 8. 10. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）
森田 浩（助教）	（H 9. 9. 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）
中村祐太郎（助教）	（H19. 4. 1～現職）
川村 欣也（診療助教）	（H20. 10. 1～H22. 3. 31）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成21年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	26編（ 3編）
そのインパクトファクターの合計	52.79
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	6編

(3) 総説数 (うち邦文のもの)	26編 ( 26編)
そのインパクトファクターの合計	0.00
(4) 著書数 (うち邦文のもの)	13編 ( 13編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	19編 ( 19編)
そのインパクトファクターの合計	0.00

(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. Yamashita M, Oki Y, Iino K, Hayashi C, Yogo K, Matsushita F, Sasaki S, Nakamura H: The role of store-operated Ca<sup>2+</sup> channels in adrenocorticotropin release by rat pituitary cells. Regul Pept 156 : 57-64, 2009
2. Takahashi N, Inui N, Morita H, Takeuchi K, Uchida S, Watanabe H, Nakamura H: Effect of thyroid hormone on the activity of CYP3A enzyme in humans. J Clin Pharmacol 50 : 88-93, 2009
3. Hayashi C, Iino K, Oki Y, Matsushita F, Yamashita M, Yogo K, Sasaki S, Kumada T, Nakamura H: Possible contribution of 2-aminoethoxydiphenyl-borate-sensitive Ca<sup>++</sup> mobilization to adrenocorticotropin-induced glucocorticoid synthesis in rat adrenocortical cells. Endocr J 57:109-17, 2010
4. Ohba K, Nishizawa S, Matsushita A, Inubushi M, Nagayama K, Iwaki H, Matsunaga H, Suzuki S, Sasaki S, Oki Y, Okada H, Nakamura H: High incidence of thyroid cancer in focal thyroid incidentaloma detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relatively young healthy subjects: results of 3-year follow-up. Endocr J. 57:395-401, 2010
5. Oki Y, Inoue T, Imura M, Tanaka T, Genma R, Iwabuchi M, Hataya Y, Matsuzawa Y, Iino K, Nishizawa S, Nakamura H : Investigation into the efficacy and safety of Octreotide LAR in Japanese patients with acromegaly: Shizuoka Study. Endocr J. 56:1095-1101, 2009
6. Oki Y, Hashimoto K, Hirata Y, Iwasaki Y, Nigawara T, Doi M, Sakihara S, Kageyama K, Suda T . : Development and validation of a 0.5 mg dexamethasone suppression test as an initial screening test for the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome.. Endocr J 56 : 897-904, 2009.
7. Ozawa Y, Inui N, Naito 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: 68-71, 2009.
8. 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: 203-209, 2009
9. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, Shirai M, Fujii M, Gemma H, Suda T, Chida K : Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyosi-

tis/dermatomyositis. Lung 187: 201-206, 2009.

10. Fujisawa T, S Velichko, P Thai, LY Hung, F Huang, and R Wu : Regulation of airway MUC5AC expression by IL-1<sub>α</sub> and IL-17A; the NF-κB paradigm. J Immunol 183: 6236-43, 2009.
11. Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, Enomoto N, Fujisawa T, Imokawa S, Hashizume H, Naito T, Hashimoto D, Takehara Y, Inui N, Nakamura H, Colby TV, Chida K. : Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. Respir Med 10 : 846-53, 2009 .
12. Ozawa Y, Suda T, Nagata T, Hashimoto D, Nakamura Y, Enomoto N, Inui N, Koide Y, Nakamura H, Chida K. : Mucosal vaccine using CTL epitope-pulsed dendritic cell confers protection for intracellular pathogen. Am J Respir Cell Mol Biol 41: 440-448, 2009 .
13. Uto T, Takehara Y, Nakamura Y, Naito T, Hashimoto D, Inui N, Suda T, Nakamura H, Chida K. : Higher sensitivity and specificity for diffusion-weighted imaging of malignant lung lesions without apparent diffusion coefficient quantification. Radiology 252: 247-254, 2009.
14. Suzuki Y, Suda T, Furuhashi K, Suzuki M, Fujie M, Hashimoto D, Nakamura Y, Inui N, Nakamura H, Chida K. : Increased serum kynurenine/tryptophan ratio correlates with disease progression in lung cancer. Lung Cancer 67: 361-365, 2009.
15. Kuroishi S, Suda T, Fujisawa T, Ide K, Inui N, Nakamura Y, Nakamura H, Chida K. : Epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor-beta1 in mouse tracheal epithelial cells. Respirology 14: 698-703, 2009.
16. Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Nakamura H, Chida K. : Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. Respirology 14: 723-728, 2009.
17. Shirai T, Komiyama A, Hayakawa H, Hashimoto D, Suda T, Chida K. : Eosinophil-associated gastrointestinal disorders with asthma: immunohistochemical analyses. Internal Medicine 48: 1315-1321, 2009.
18. Shirai T, Suda T, Inui N, Chida K. : Correlation between peripheral blood T-cell profiles and clinical and inflammatory parameters in stable COPD. Allergol International 59: 75-82, 2010.
19. 鈴木勇三, 三輪清一, 須田隆文, 千田金吾 : 抗結核薬による副作用に対するDLST. アレルギの臨床 29(4) : 355-358, 2009.
20. 松浦駿, 菅沼秀基, 井上裕介, 伊藤靖弘, 岩嶋大介, 松井潔, 斉藤好久, 小清水直樹, 小林淳, 高嶋義光, 須田隆文, 千田金吾 : 肺癌に合併した肺アスペルギルス症の臨床的検討. 日本呼吸器学会雑誌 47(6) : 455-461, 2009.

インパクトファクターの小計 [47.8]

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. Tateno T, Kato M, Tani Y, Yoshimoto T, Oki Y, Hirata Y. : Processing of high molecular weight form ACTH in human ACTH-secreting tumor cell line (DMS-79) after transfection of prohormone convertase 1/3 gene. J Endocrinol Invest : 33:113-117, 2010.

2. Li Y, Bai Y, Liu Z, Ozaki T, Taniguchi E, Mori I, Nagayama K, Nakamura H, Kakudo K : Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. Pathology International 59(9): 636-641, 2009.
3. Sakihara S, Kageyama K, Oki Y, Doi M, Iwasaki Y, Takayasu S, Moriyama T, Terui K, Nigawara T, Hirata Y, Hashimoto K, Suda T, Evaluation of Plasma, Salivary, and Urinary Cortisol Levels for Diagnosis of Cushing's Syndrome. Endocr J, 57:331-337, 2010
4. Nagao Y, Matsuoka H, Seiki M, Yamasaki K, Kato J, Nakajima T, Miyazaki Y, Ohno T, Inuzuka S, Ohira H, Yokosuka O, Yatsushashi H, Mori T, Honda K, Kawaguchi T, Ide T, Sata M.: Knowledge of Vibrio vulnificus infection among Japanese patients with liver diseases:A prospective multicenter study. Med Sci Monit 15(10): 115-120, 2009.
5. Kikuyama M, Sasada Y, Matsushashi T, Ota Y, Nakahodo J: ERCP after Roux-en-Y reconstruction can be carried out using oblique-viewing endoscope with an overtube. Digestive Endoscopy 21 (3): 180-184, 2009.
6. 菊山正隆, 笹田雄三, 小出茂樹, 松橋亨, 鈴木さつき, 大田悠司, 仲程純:胆膵治療内視鏡のエキスパートテクニック術後胃(BillrothⅠ, Roux-en-Y再建胃)に対するERCP前方斜視鏡を用いたERCP.胆と膵 30(臨時増刊): 1205-1212, 2009.

インパクトファクターの小計 [4.99]

## (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21年度研究報告書 46-48, 2009
2. 千田金吾, 須田隆文: IIPsのうちUCTD所見に合致しない「nonUCTD-NSIP」と合致する「UCTD-NSIP」の臨床的背景の相違についての全国集計. 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 平成21年研究報告書: 45-46, 2010.
3. 千田金吾, 須田隆文, 乾直輝: サルコイドーシス部門報告. 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 平成21年研究報告書: 52-53, 2010.
4. 千田金吾, 河野雅人, 須田隆文, 貝田勇介, 中村祐太郎, 乾直輝: 特発性NSIPにおけるUCTD診断の臨床的意義に関する検討. 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 平成21年研究報告書: 157-163, 2010.

### 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. 本間栄, 高橋弘毅, 海老名雅仁, 稲瀬直彦, 吾妻安良太, 福田悠, 萩原弘一, 酒井文和, 千田金吾, 井上義一, 谷口博之, 福岡順也, 長谷川好規, 田口善夫, 上甲剛, 板東政司, 杉山幸比古: 「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」第2版. 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 平成21年研究報告書: 41-43, 2010.
2. 杉崎勝教, 山口哲生, 千田金吾: サルコイドーシスにおける代替治療について. 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 平成21年研究報告書  
: 295-298, 2010.

### (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：濾胞性腫瘍をどう取り扱うか：「甲状腺結節の取り扱い診療ガイドライン」作成にあたって. 内分泌・糖尿病科 29(3): 279-283, 2009.
2. 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. 中村浩淑：バセドウ病の診断と治療. Current Therapy 27(2): 122-126, 2009.
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ガイドライン2006. 成人病と生活習慣病 39(6): 717-720, 2009.
5. 中村浩淑：バセドウ病の薬剤初期治療. 日本醫事新報 No4453 (2009年8月29日号), 2009
6. 中村浩淑：甲状腺ホルモンの心血管系制御機構. 最新医学 64(10): 2247-2255, 2009
7. 松下明生, 中村浩淑：甲状腺ホルモンの作用機構. 総合臨床 58(7): 1499-1505, 2009.
8. 中村浩淑：バセドウ病の薬物治療. 日本甲状腺学会雑誌 1(1): 6-9, 2010
9. 沖 隆：【診療に必須の内分泌画像検査の知識】副腎 皮質腫瘍. 内分泌・糖尿病科 28 : 33-38, 2009.
10. 沖 隆：【内分泌疾患を診るコツ】よく出遭う内分泌疾患【副腎疾患】Cushing症候群. Medicina 46 : 918-922, 2009.
11. 須田隆文：呼吸器ケアのための画像診断. 呼吸器ケア 7(2): 31-33, 2009.
12. 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.
13. 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.
14. 妹川史朗, 千田金吾：院内肺炎－臨床でガイドラインを実践するポイント2)中等症例. 感染と抗菌薬 12(1) : 59-63, 2009.
15. 千田金吾：間質性肺炎と合併症 はじめに. 医学のあゆみ 229(8): 577, 2009.
16. 小澤雄一, 乾 直輝, 千田金吾：間質性肺炎と合併症. 間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法. 医学のあゆみ 229(8): 589-593, 2009.
17. 千田金吾：間質性肺炎と合併症－肺癌からメタボリック症候群まで. 医学のあゆみ 229(8): 577, 2009.
18. 乾 直輝, 千田金吾：特集 特発性肺線維症8. 鑑別すべき疾患～CHP, NSIP, CVD-IP～. 医薬ジャーナル 45(7): 137-141, 2009.
19. 千田金吾：強皮症に伴う肺疾患. アレルギー・免疫 16(9): 1368-1377, 2009.
20. 乾直輝, 橋本大, 鈴木勇三, 小澤雄一, 河野雅人：呼吸器抄読会 浜松医科大学呼吸器内科. 呼吸 : 855, 2009.
21. 千田金吾：慢性呼吸器疾患におけるacute on chronicについて. 日経メディカル 38(9): 64-65, 2009.
22. 中村祐太郎, 千田金吾：ピレスパ(ピルフェニドン). 呼吸 28(9): 908-911, 2009.

23. 菅沼秀基, 小清水直樹, 長谷川浩嗣, 千田金吾: アスベスト関連疾患 石綿肺. 日本胸部臨床 68(10): S120-125, 2009.
24. 乾 直輝: サルコイドーシスー成因とインターフェロン療法との関連を中心に. 呼吸と循環 57(5): 519-524, 2009.
25. 中野 豊: アスピリン喘息と冠動脈れん縮性狭心症. アレルギーの臨床 385: 56-559, 2009.
26. 河野雅人, 千田金吾: COPとOP像を呈する膠原病肺. 日本胸部臨床 69(1): 45-52, 2010.  
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: 甲状腺ホルモン不応症の診断と治療. よくわかる甲状腺疾患のすべて. 伴良雄(編). 永井書店, 2009, 293-297.
2. 中村浩淑: 甲状腺機能低下症. 今日の治療指針. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢(編). 医学書院, 2009, 563-565.
3. 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
4. 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, 51-53.
5. 中村浩淑, 佐々木茂和, 田中 清: 甲状腺ホルモン不応症. 内科学症例図説. 朝倉書店, 2009, 424-4
6. 千田金吾: 肺胞蛋白症. 今日の治療指針. 医学書院, 2009, 232-233.
7. 千田金吾: これで納得胸部X線写真読影. これで納得胸部X線写真読影. 千田金吾(編). 南江堂, 2009.
8. 千田金吾, 早川啓史, 源馬 均, 中野 豊, 須田隆文: 呼吸器疾患エッセンシャルドラッグ108 改訂第2版. 呼吸器疾患エッセンシャルドラッグ108. 千田金吾(編). 南江堂, 2009.
9. 乾 直輝, 榎本紀之, 千田金吾: 膠原病性間質性肺炎. 気管支肺胞洗浄法の手引き. 克誠堂出版, 2009, 76-78.
10. 千田金吾: 特発性器質化肺炎. 今日の治療指針2010. 2010, 257.
11. 千田金吾: 膠原病の呼吸器病変. 呼吸器疾患 最新の治療2010-2012. 南江堂, 2010, 389-393.
12. 千田金吾: びまん性汎細気管支炎. 今日の治療指針 第6版. 2010, 952.

##### 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. 宇佐見郁治, 大西一男, 加藤勝也, 岸本卓巳, 日下幸則, 鈴木栄一, 千田金吾, 久永直美, 広瀬俊雄: 「石綿の健康影響に関するQ&A」-石綿関連四学会連絡会: 編-. 石綿の健康影響に関するQ&A. 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. 飯野和美, 沖隆, 松下文枝, 山下美保, 林千雅, 余語宏介, 松永英之, 前川真人, 中村浩淑: Pachydermoperiostosis (特発性肥厚性皮膚関節症-PDP-) に遺伝性尿細管疾患の合併が疑われた1家系例. 日本内分泌学会雑誌 85: 107-109, 2009.
2. 大石敏弘, 柿沢圭亮, 長山浩士, 山下美保, 余語宏介, 飯野和美, 森田浩, 沖隆, 中村浩淑, 山田正三: オクトレオチドにより巨大下垂体腺腫が著明に縮小した先端巨大症の一例. 日本内分泌学会雑誌 85: 17-19, 2009.
3. 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.
4. 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.
5. 豊嶋幹生, 千田金吾, 須田隆文, 長博之, 田久保康: 縦隔炎を合併したトキソプラズマ症の1例. 呼吸 28(5): 528-529, 2009.
6. 草ヶ谷英樹, 横村光司, 大山吉幸, 安井秀樹, 松井隆, 松田宏幸, 中野豊, 羽田祐司, 丹羽宏, 須田隆文, 千田金吾: 両側胸水を認めたサルコイドーシスの1例. 日本呼吸器学会雑誌 47(6): 531-536, 2009.
7. 長谷川浩嗣, 中村祐太郎, 貝田勇介, 榎本紀之, 橋本大, 乾直輝, 須田隆文, 千田金吾: 慢性C型肝炎に合併した剥離性間質性肺炎の1例. 日本呼吸器学会雑誌 47(8): 698-703, 2009.
8. 小清水直樹, 佐藤雅樹, 源馬均, 上村桂一, 千田金吾: 急激な経過をたどったAcinetobacter baumanniiによる市中肺炎の1剖検例. 感染症学雑誌 83(4): 392-397, 2009.
9. 宇賀神基, 三輪清一, 須田隆文, 白井正浩, 早川啓史, 千田金吾: 神経性無食欲患者に合併し, 治療に難渋した緑膿菌による呼吸器感染症の1例. 日本呼吸器学会雑誌 47(12): 1126-1130, 2009.
10. 横村光司, 松島紗代美, 大山吉幸, 草ヶ谷英樹, 安井秀樹, 松井隆, 松田宏幸, 中野豊, 須田隆文, 千田金吾: 清心蓮子飲による薬剤性肺炎の2例. アレルギー 58(12): 1441-1446, 2009.
11. 豊嶋幹生, 千田金吾, 須田隆文: チャレンジテストにて確定診断したシクロフォスファミドによる早発性肺障害の1例. 日本呼吸器学会雑誌 47(12): 1082-1085, 2009.
12. 長谷川浩嗣, 中村祐太郎, 河野雅人, 赤松泰介, 貝田勇介, 乾直輝, 須田隆文, 千田金吾: 気管支喘息を合併し, IgG4の関与が考えられた細気管支炎の1例. 日本呼吸器学会雑誌 48(4): 317-321, 2009.
13. 河野雅人, 須田隆文, 貝田勇介, 乾直輝, 中村祐太郎, 千田金吾: 筋炎症状を伴わなかった抗Signal recognition particle (SRP) 抗体陽性間質性肺炎の1例. 日本呼吸器学会雑誌 48(1): 92-97, 2010.
14. 安井秀樹, 松井隆, 横村光司, 中野豊, 須田隆文, 千田金吾: みかん農家に発症した職業性過敏性肺炎の3例. 日本呼吸器学会雑誌 48(2): 172-177, 2010.

15. 千田剛士, 影山富士人, 竹平安則, 山田正美, 吉井重人, 本城裕美子, 高井哲成, 岩岡泰志, 魚谷貴洋, 末廣智之, 鏡卓馬, 山崎哲, 鈴木聡, 小林良正: TACEを先行した内視鏡的ステント留置が有用であった肝細胞癌胆管浸潤の1例. 肝臓 50(6): 303-311, 2009.

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. 大田悠司, 菊山正隆, 笹田雄三, 松橋亨, 仲程純, 小出茂樹, 片岡佳樹, 中山昇, 梶原健熙: 腎癌術後に発見され線維性被膜用構造の描出が特徴的であった非機能性膵内分泌腫瘍の1例. 肝胆膵画像 11(4): 436-439, 2009.
2. 松橋亨, 菊山正隆, 笹田雄三, 大田悠司, 仲程純: 内視鏡的経鼻膵管ドレナージが膵膿瘍のコントロールに有効であった膵管破綻を伴った重症急性膵炎の1例. Gastroenterological Endoscopy 51(4): 1159-1164, 2009.
3. 仲程純, 菊山正隆, 笹田雄三, 松橋亨, 大田悠司, 稲葉圭介, 坂口孝宣, 鈴木昌八: 限局性肝転移および肝直接浸潤を示した胆嚢癌の1例. 肝胆膵画像 11(3): 336-339, 2009.
4. 大田悠司, 笹田雄三, 仲程純, 松橋亨, 小出茂樹, 菊山正隆: 顆粒球除去療法が有効であった重症型アルコール性肝炎の1例. 日本消化器病学会雑誌 106(12): 1778-1782, 2009.

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21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21年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 ( 420万円)
(2) 厚生労働科学研究費	3件 ( 235万円)
(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 (382万5012円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	70件 (5,750万円)

(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」 100万円

須田隆文 (代表者) 基盤研究(C)「インドレアミン・ジオキシゲナーゼ阻害を介した結核に対する新規細胞ワクチンの開発」 160万円

中村祐太郎 (代表者) 基盤研究(C)「細胞性免疫誘導型樹状細胞の結核ワクチンの応用」 160万円

(2) 厚生労働科学研究費

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」 140万円



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  
 沖 隆：難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診断指針の作成」 15万円

(5) 受託研究または共同研究

研究担当者 委託者  
 中村 浩淑 第一三共（株）  
 千田 金吾 大日本住友製薬（株）  
 千田 金吾 日本イーライリリー（株）  
 千田 金吾 第一三共（株） 2件  
 沖 隆 帝人ファーマ（株）  
 沖 隆 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	2件	1件
(2) シンポジウム発表数	0件	6件
(3) 学会座長回数	2件	7件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	22件
(6) 一般演題発表数	4件	

(1) 国際学会等開催・参加

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

1. Nakamura H: Management of Graves' disease. International Congress of Endocrinology 2010. 2010年3月 (Kyoto, Japan)
2. Oki Y: Diagnosis and clinical workshop of subclinical Cushing's syndrome 12<sup>th</sup> Congress of the Asia Association of Endocrine Surgeons 2010年3月

4) 国際学会・会議等での座長

1. Nakamura H: Thyroid Satellite Symposium of International Congress of Endocrinology 2010. 2010年3月 (Kyoto, Japan)
2. Sasaki S: International Congress of Endocrinology 2010. 2010年3月 (Kyoto, Japan)

5) 一般発表

口頭発表

1. Nakamura H, Iwaki H, Misawa H, Sasaki S: Molecular mechanism of trans-repression of myosin heavy chain $\beta$  gene by thyroid hormone. Annual Meeting of European Thyroid Association. 2009,9 (Lisbon, Portugal)
2. Matsunaga H, Sasaki S, Matsusita A, Ohba K, Iwaki H, Suzuki S, Misawa H, Ishizuka K,

Nakamura H.: GATA2 regulates the transcription of type 2 deiodinase in thyrotroph9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress. 2009. 11. (Nagoya)

3. Sasaki S, Iwaki H, Ohba K, Matsushita A, Matsunaga H, Suzuki S, Misawa H, Ishizuka K, Nakamura H.: Molecular mechanism of negative regulation of the cardiac myosin heavy chain  $\beta$  gene by thyroid hormone 14th Internal Congress of Endocrinology. 2010. 3. (Kyoto)
4. Ohba K, Sasaki S, Matsushita A, Iwaki H, Matsunaga H, Suzuki S, Misawa H, Ishizuka K, Oki Y, Nakamura H.: GATA2 mediates transvriptional activation of the thyrotropin  $\beta$  gene by thyrotropin-releasing hormone 14th Internal Congress of Endocrinology. 2010. 3. (Kyoto)

## (2) 国内学会の開催・参加

### 1) 主催した学会名

1. 中村浩淑：第80回日本糖尿病学会中部地方会

### 2) 学会における特別講演・招待講演

1. 中村浩淑：(教育講演) バセドウ病の最新薬物療法：日本内分泌学会総会 2009年4月(前橋)

### 3) シンポジウム発表

1. 中村浩淑：(教育講演) バセドウ病の最新薬物療法：日本内分泌学会総会 2009年4月(前橋)
2. 中村浩淑：「甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン-甲状腺濾胞性腫瘍をどのように取り扱うべきか」作成について。日本甲状腺学会総会。2009年11月(名古屋)
3. 沖 隆：Cushing病における治療と成績 日本内分泌学会総会 2009年4月(前橋)
4. 沖 隆：低悪性度副腎皮質癌 日本内分泌学会総会 2009年4月(前橋)
5. 沖 隆：両側副腎性Cushing症候群：原発性色素性結節性副腎異形成 日本内分泌学会総会 2010年3月(京都)
6. 須田隆文：急速進行性の間質性肺炎：第48回日本呼吸器学会総会，2009年6月，東京

### 4) 座長をした学会名

1. 中村浩淑：第51回日本甲状腺学会総会
2. 中村浩淑：第19回臨床内分泌代謝Update
3. 沖 隆：第82回日本内分泌学会総会
4. 佐々木茂和：第51回日本甲状腺学会総会
5. 千田金吾：第28回日本サルコイドーシス学会総会，2008年11月，仙台
6. 千田金吾：第48回日本呼吸器学会総会，2008年6月，神戸
7. 須田隆文：第48回日本呼吸器学会総会，2008年6月，神戸

(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：CRH・ACTH研究会 幹事
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（レフリース数は除く）	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），役割（Editorial Board），PubMed/Medline登録有，インパクトファクター有（1.6）

(3) 国内外の英文雑誌のレフリース

中村浩淑：Internal Medicine（Japan） 1回

中村浩淑：Endocr J（Japan） 1回

沖 隆：Endocr J（Japan） 3回

沖 隆：Intenal Medicine（Japan） 2回

- 沖 隆：Regulatory Peptides (Netherland) 1回  
 千田金吾：Respirology (Japan) 2回  
 須田隆文：Respirology (Japan) 1回

## 9 共同研究の実施状況

	平成21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21年度
産学共同研究	0件

## 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 (TR) によるTSHβ遺伝子の転写抑制機構の解明

T3/TRによるTSH遺伝子の転写抑制は、視床下部-下垂体-甲状腺系におけるもっとも典型的なネガティブフィードバック機構であると共に、核受容体によるリガンド依存性転写抑制機構の非常に良い研究モデルであって、種々の疾患における恒常性の破綻を考える上で重要な示唆を得ることが出来る。これまでの我々の研究で以下の事を明らかにしてきた①転写因子GATA2はPit1とならんでTSH産生細胞の分化決定因子であるが、GATA2がTSHβ遺伝子の真の転写活性化因子である。②TRはT3非依存性にGATA2に直接結合している。③TRは、TSHβ遺伝子プロモーター上の特定のDNA配列に結合しているのではなく、DNA結合領域を介してGATA2と蛋白-蛋白相互作用している。④RNAポリメラーゼ複合体のコンポーネントの一つであるTRAP220は、GATA2のコアクチベーターとして働くほか、T3/TRと相互作用する。負の調節においては、RNAポリメラーゼ複合体の機能そのものがT3/TRによって制御されている可能性がある。⑤クロマチン免疫沈降法 (ChIP) で調べると、T3依存性にヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC3) がリクルートされ、ヒストンの脱アセチル化が生じる。その結果TRAP220が複合体から離脱、転写抑制に至ると考えられる。⑥TSHβ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(SR)が存在する。⑦SRに結合する因子がTSHβプロモーターに結合するのをPit1は阻害し、GATA2の機能を保護している。Pit1とGATA2の相対的な位置関係が重要で、これは極めて厳密に規定されている。今後はRNAポリメラーゼ複合体/TRAP220への制御とアセチル化、メチル化の変化がどのような関係になっているのかを、時間軸で検討したい。培養TSH産生細胞としてはTαT1細胞が唯一使用可能であるが、TαT1細胞には十分量のGATA2が発現していない。最近、下垂体由来のLβT2細胞に豊富な内因性GATA2を発現していることを見いだした。この細胞を用い、更なる研究をすすめる。

(研究担当者：松下明生，佐々木茂和，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。これまでの検討で以下のことを明らかにした。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。③従来の推定とは異なり、T3の結合していないTRはTRHのシグナル伝達には必要ない。④TRH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。⑤GATA2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、同時に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 (dominant) である。この結論はTRH/Pax8のダブルノックアウトマウスの報告に一致する。⑥T $\alpha$ T1細胞を用いた検討でGATA2がTRHシグナルのlimiting factorである。⑦TRHによるGATA2の転写活性化能の増強にも、TRAP220が関与している可能性が高い。

(研究担当者：大場健司，佐々木茂和，中村浩淑)

## 3. T3によるGATA2ならびにPit1発現への負の調節機構

T3/TRによる負の調節の本態はTRとGATA2との相互作用であるが、この系では24時間後のT3による抑制は70~80%にとどまる。ところが臨床的にはTSH分泌へのネガティブフィードバックは極めて鋭敏で、甲状腺機能亢進症でTSHは測定感度以下に抑制される。逆に重篤な機能低下症では正常上限の100倍にまで上昇する。すなわちT3、T4の変化に対しTSH産生は指数関数的に増減する。トランスジェニックマウスを用いた解析結果によれば、GATA2遺伝子のプロモーターには2種類あり、血球系でのGATA2発現には上流のプロモーターが重要である。このプロモーターにはGATA2応答配列が存在し、ポジティブフィードバック機構が存在する可能性が推定されたことから、LBT2細胞やT $\alpha$ T1細胞を用いてGATA2蛋白の発現を検討したところ、T3によって10分の1程度にまで抑制された。この事はGATA2に依存するTSH $\beta$ 発現が2重の意味でT3結合TRによる抑制を受けていること、そしてネガティブフィードバック機構の背後にポジティブフィードバックによる調節が存在する可能性を示唆する。我々はさらにPit1の発現もGATA2に依存しており、T3による負の調節を受けている事をin vitroのプロモーター解析で見いだした。今後、TSH $\beta$ の発現制御の全貌を明らかにしたい。

(研究担当者：佐々木茂和，三澤啓子，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心筋ミオシン重鎖 $\beta$ の転写抑制機構

ミオシン重鎖 (MHC) には $\alpha$ と $\beta$ のアイソザイムがあり、心筋収縮を担っている。MHC $\beta$ 遺伝子はT3によって転写レベルで抑制されるが、その抑制機序は不明であった。これまでに以下の知見を得ている。①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、さらにT3/TRによって抑制をされることを見いだした。②MHC $\beta$ 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配列が存在するが、ここにTEFが結合する。これらは培養心筋細胞であるH9c2細胞でも確認された。③TRはTEFファミリーに共通なTEA

ドメインと相互作用する。④TEF存在下でTRAP220を過剰発現するとMHCβのプロモーター活性は増強するが、TEF非存在下では認められない。免疫沈降法によってTEFとTRAP220の相互作用が証明された。

(研究担当者：岩鬼裕之，佐々木茂和，中村浩淑)

#### 5. 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から活性型ホルモンであるT3への変換をになう。下垂体TSH産生細胞でD2はT3に抑制されるが、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。以下の知見をこれまでに得た。①D2遺伝子もGATA2で活性化され、T3/TRによって抑制される。GATA2の重要性はJEG3細胞、TαT1細胞でも確認された。②D2遺伝子プロモーター上の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。現在、LβT2細胞を用いChIP法による確認を行っている。骨格筋もcAMPがD2発現を増加させるが、我々はT3/TRによって負調節を受ける事を見出した。現在、cAMP系の標的となる転写因子を検索している。また骨格筋の分化を規定する転写因子であるserum responsive factor (SRF) によってもD2プロモーターが活性化されることを見いだしたが、興味深い事にその活性化はT3/TRで抑制されない。SRFは運動刺激で増加し、低分子G蛋白のRhoによって核内移行が制御される。D2発現は、胆汁酸など液性因子と機械的刺激により別々に増強され、それぞれT3感受性が異なる可能性がある。

(研究担当者：松永英之，鈴木伸吾，佐々木茂和，中村浩淑)

#### 6. 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TRβにより正常TR機能が阻害される (ドミナントネガティブ作用) ために生じる。これまで発見されたTRβ遺伝子異常はすべて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TRが標的遺伝子に結合できないためドミナントネガティブ作用を発揮できないと考えられてきた。しかしTRの正制御と負制御はメカニズムがまったく異なることから、正制御を受ける標的遺伝子ではドミナントネガティブ作用を発揮できない異常TRが、TSHβ遺伝子にはドミナントネガティブ作用を発揮する可能性は否定できない。TRのDNA結合領域で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TRβを作成してこれを検討した結果、これを裏付けるデータが得られてきた。TSHβと同様に負調節を受けるTSHα、MHCβなどでも検討を進めている。

(研究担当者：三澤啓子，佐々木茂和，中村浩淑)

#### 7. 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)

#### 8. 視床下部神経ペプチドによるCRH調節機構

ラット脳室内にカニューラを留置し、NPW、Kisspeptinなど情動に関与する神経ペプチドを投与し、末梢ACTHの変化によって視床下部下垂体副腎に対する影響を検討している。これらは、始まったばかりの研究ではあるが、ストレス応答ホルモンであるCRHの役割の解明に取り組んでいる。

(研究担当者：余語宏介，芝田尚子，山下美保，沖 隆)

#### 9. 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)

#### 10. CYP3A4活性に及ぼす甲状腺機能の影響

我々は、肝臓に存在する薬物代謝酵素CYP3A4の活性が、ヒトにおいて甲状腺ホルモン過剰状態により抑制されることを証明した。このことから、甲状腺機能亢進状態においてはCYP3A4による薬物代謝が修飾を受ける可能性があり、その血中濃度の上昇や効果の増強に注意が必要と考えられた。

(研究担当者：高橋典男，森田 浩)

#### 11. 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、検討中である。

(研究担当者：森岡 哲，森田 浩)

#### 12. スーパー抗原を用いた抗腫瘍樹状細胞ワクチンの開発：生体で最も強力な抗原提示細胞である樹状細胞 (Dendritic cell; DC) を用いた樹状細胞ワクチン (DCワクチン) は、癌細胞排除に最も肝要とされる細胞性免疫を誘導することから、その臨床効果が期待されている。一方スーパー抗

原は、*Streptococcus*属や*Staphylococcus*属等の細菌より産生される蛋白でDCのMHC分子とT細胞のT細胞レセプター (TCR) に接着し、非特異的にまた強力にT細胞を活性化することが知られている。更にスーパー抗原の存在下にDCとCD8<sup>+</sup>T細胞を同時に培養し、その後CD40Lで刺激したところDCより有意に抗腫瘍免疫の誘導を促すIL-12p70の産生が増加することが確認された。我々はこれらの性質を利用し、スーパー抗原をDCにパルスしたワクチンを免疫することにより、T細胞を活性化するのみならず、生体内でTh1の免疫誘導を惹起することを確認し、より有効な抗腫瘍効果をきたすワクチンの作製に成功した。

(中村祐太郎, 河野雅人)

13. 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、naïve 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。さらに、肺内樹状細胞を、CD103陽性とCD11b陽性に分けて検討したところ、CD11b陽性樹状細胞が肺における主たるIgA誘導抗原提示細胞であることが示された。

(須田隆文, 鈴木勇三)

14. 特発性非特異的間質性肺炎 (idiopathic NSIP) において、約半数の症例がundifferentiated connective tissue disease (UCTD) の診断基準を見たし、また、診断基準を満たした症例は、満たさない症例と比較し、予後が良好であることを見出した。これは、idiopathic NSIPと診断された症例の中にUCTDの肺病変が含まれている可能性を示唆し、しかも予後が異なることから、本症の治療に関する新たな重要な知見と考えられる。

(須田隆文, 河野雅人)

15. COPD患者において、抗血管内皮抗体が検出されることをはじめて明らかにし、本症の発症に、血管内皮に対する自己免疫学的な機序が関係している可能性を示した。

(乾直輝, 柄山正人)

16. 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)

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. 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。一連の研究は、「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」という概念の可能性を示し、その最も重要な転写活性化因子であるかを明らかにすれば、かならずしも組織特異的な細胞をつかわずとも分子生物学的実験が可能である事を示している。
2. COPD患者において、抗血管内皮抗体が検出されることをはじめて明らかにし、本症の発症に、血管内皮に対する自己免疫学的な機序が関係している可能性を示した。

### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. T3/TRによる転写抑制機構は、これまで実験系の困難さからほとんど研究されてこなかったが、我々の一連の研究でTSH $\beta$ 、MHC $\beta$ ならびにD2遺伝子における抑制機構の解明が進んできた。この分野では我々が世界でもっとも先端であると自負している。ネガティブフィードバックによる恒常性維持は生命の基本である。将来、これらの研究は代謝性疾患や腫瘍性疾患の研究にも繋がると期待できる。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や腫瘍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、悪性腫瘍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。