

内科学第三

1 構 成 員

	平成23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	2人
研修医	2人
特任研究員	0人
大学院学生(うち他講座から)	9人 (3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)	10人
合計	32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)
鈴木 大介(診療助教)	(H22.10.1～現職)

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成22年度
(1)原著論文数(うち邦文のもの)	14編 (1編)
そのインパクトファクターの合計	30.24
(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)	8 編 (8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)	4編 (4編)
(5) 症例報告数(うち邦文のもの)	2編 (1編)
そのインパクトファクターの合計	2.69

(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. Hayashi H.: (Editorial) Does remodeling of gap junctions and connexin expression contribute to arrhythmogenesis? –a study in an immobilization rat model-. Circ. J. 74: 2558-2559, 2010. [IF: 2.692]
2. 野中大史, 俵原敬, 浮海洋史, 尾関真理子, 諏訪賢一郎, 田村純: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における nasal CPAP 治療からの脱落因子の検討と, 治療継続による血圧に及ぼす効果. 浜松赤十字病院医学雑誌 .2010;10(1):7-10.
3. Nakamura S, Hirano I, Okinaka K, Takemura T, Yokota D, Ono T, Shigeno K, Shibata K, Fujisawa S, Ohnishi K: The FOXM1 transcriptional factor promotes the proliferation of leukemia cells through modulation of cell cycle progression in acute myeloid leukemia. Carcinogenesis. 31: 2012-2021, 2010. [IF: 4.795]
4. Nakamura S, Yamashita M, Yokota D, Hirano I, Ono T, Fujie M, Shibata K, Niimi T, Suyama T, Maddali K, Asai K, Yamashita J, Iguchi Y, Ohnishi K: Development and pharmacologic characterization of deoxybromophospha sugar derivatives with antileukemic activity. Investigational New Drugs 28(4):381-91, 2010. [IF: 3.396]
5. Kimoto O, Sawada J, Shimoyama K, Suzuki D, Nakamura S, Hayashi H, Ogawa N. Activation of the interferon pathway in peripheral blood of patients with Sjogren's syndrome. J Rheumatol. 38(2):310-6, 2011. [IF: 3.854]
6. Suzuki D., Nagata T., Eweda G., Matsumoto S., Matsumoto M., Tsujimura K., Koide Y : Characterization of murine T-cell epitopes on mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) using DNA vaccination. Vaccine 28(8):2020-25,2010. [IF: 3.616]

インパクトファクターの小計 [18.353]

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. Shiraki K, Satoh H, Saitoh T, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Takehara Y, Sakahara H, Hayashi H: Comparison of global and regional abnormalities in ^{99m}Tc-sestamibi and cardiac magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy. J Card Fail 16: 641-648, 2010. [IF: 3.254]
2. Kitagawa K, Kotake Y, Hiramatsu Y, Liu N, Suzuki S, Nakamura S, Kikuchi A, Kitagawa M: GSK3 regulates the expressions of human and mouse c-Myb via different mechanisms. Cell Div. 21 : 5:27, 2010. [IF: 3.37]
3. Fujie M, Nakamura S, Asai K, Niimi T, Yamashita J, Kiyofuji K, Shibata K, Suzuki M, Aoshima R, Urano T, Yamashita M: A novel phospho sugar analogue: synthesis and evaluation of 2,3-dibromo-

3-methyl-1-phenylphospholane 1-oxide as a new class of potential anti-proliferative materials for leukemia cells. *Heterocyclic Communications*. 30: 945-950, 2010. [IF: 0.519]

インパクトファクターの小計 [7.143]

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. Yamashita J, Suyama T, Asai K, Yamada M, Niimi T, Fujie M, Nakamura S, Ohnishi K, Yamashita M: Research and development of phospho sugar anti-cancer agents with anti-leukemic activity. *Heterocyclic communications*. 16: 89-97, 2010. [IF: 0.519]
2. Yamada M, Asai K, Yamashita J, Suyama T, Niimi T, Maddali K, Fujie M, Nakamura S, Kimura M, Tanaka Y, Toda M, Yamashita M: Synthesis of some 1-aryl-2,3-dibromophospholanes as novel anti-cancer agents. *Heterocyclic communications*. 16: 173-180, 2010. [IF: 0.519]
3. Yamada M, Yamashita M, Suyama T, Yamashita J, Asai K, Niimi T, Ozaki N, Fujie M, Maddali K, Nakamura S, Ohnishi K: Preparation and characterization of novel 4-bromo-3,4-dimethyl-1-phenyl-2-phospholene 1-oxide and the analogous phosphorus heterocycles or phospho sugars. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 20(19): 5943-5946, 2010. [IF: 2.531]
4. Yamada M, Asai K, Yamashita J, Suyama T, Niimi T, Maddali K, Fujie M, Nakamura S, Yamashita M: Preparation and Characterization of Phospho Sugar Analogs, 2,3-Dibromo-3-methyl-1-phenylphospholane 1-Oxide Derivatives, as Novel Anticancer Agents. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*. 185: 2286-2291, 2010. [IF: 0.692]
5. Kiyofuji K, Tsunekawa K, Yamashita M, Yamashita J, Fujie M, Asai K, Suyama T, Ito S, Krishna RV, Yamada M, Ogawa K, Ozaki N, Sugiyama M, Yamaoka M, Makita R, Nakamura S, Aoki T, Yu G, Aoshima K, Kamikage N, Takehara Y, Sakahara H, Takayanagi H, Laurent S, Carmen B, Elst LV, Muller RN. Preparation and evaluation of novel sugar dendritic Gd-DTPA complexes for MRI contrast agents and phospho sugars for anti-tumour agents. *International Journal of Advanced Materials Research*. 222: 217-220, 2010 [IF: 0.483]

インパクトファクターの小計 [4.744]

(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. 重野一幸, 大西一功: 骨髄性白血病. *病気と薬パーフェクトガイド BOOK2010* 薬局 61: 2119-2129, 2010
2. 重野一幸, 大西一功: 抗体医薬. *血液疾患最新の治療 2011-2013* p87-92, 2010
3. 重野一幸, 大西一功: 血液疾患における分子標的治療 ~ドラッグラグ解消に向けて~ I. 白血病亜ヒ酸による急性前骨髄球性白血病の治療. *血液フロンティア* 20: 1477-1485, 2010
4. 小川法良 *Journal Club*. 分子リウマチ治療 3(2): 48, 2010.
5. 小川法良 Unique gene expression pattern of peripheral blood in patients with Sjögren's syndrome. *Inflammation and Regeneration* 30(3): 169-175, 2010.

6. 小川法良 関節リウマチの病診連携のすすめかた. *Medical Practice* 27(12): 2073-78,2010.
7. 小川法良 生物学的製剤時代におけるウイルス性肝炎のABC. *Current Opinion in Rheumatology* 22: 443-450, 2010.
8. 木本 理, 小川法良 一次性シェーグレン症候群に対するリツキシマブの有効性と安全性. *リウマチ科* 45(1): 88-95,2011.

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 再灌流障害. 循環器疾患最新の治療. 2010-2011. 南江堂. P123-125, 2010.
2. 小川法良 鎮痛薬. 医学生の基本薬 119-130,2010.
3. 小川法良 免疫抑制薬. 医学生の基本薬 135-140,2010.
4. 下山久美子, 小川法良 シェーグレン症候群. 病気と薬 パーフェクト BOOK 2010 薬局増刊号 61(4): 774-776,2010.

(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. Ohtani H, Katoh H, Saitoh T, Shiraki K, Saotome M, Urushida T, Satoh H, Washiyama N, Terada H, Yamashita K, Hayashi H: The Left ventricular pseudo-false aneurysm detected with ECG-gated multi-detector computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. *Circ J.* 2010;74(9):1986-1988. [IF: 2.69]

インパクトファクターの小計 [2.69]

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. 安達美和, 小野孝明, 竹村兼成, 永田泰之, 横田大輔, 平野功, 重野一幸, 中村悟己, 大西一功: 治療抵抗性の血栓性血小板減少性紫斑病に対して Rituximab が奏功した一例 臨床血液 51: 1089, 2010

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22年度
特許取得数(出願中含む)	1件

1. 早乙女雅夫, 林秀晴 心不全の心筋インスリン抵抗性を再現した exvivo 心筋細胞、その作製方法および該心筋細胞を用いたスクリーニング方法

5 医学研究費取得状況

	平成22年度
(1) 文部科学省科学研究費	6件 (445万円)
(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	29件 (1,052万円)
(6) 奨学寄附金その他(民間より)	34件 (2,780万円)

(1) 文部科学省科学研究費

林秀晴（代表者）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．130万円

佐藤洋（代表者）日本学術振興会平成22年度科学研究費補助金 糖尿病心におけるレニン-アンジオテンシン系の細胞内直接作用についての研究．150万円

早乙女雅夫（代表者）基盤研究（C）インスリン抵抗性心筋細胞における基質代謝変化とトランスポーターの働き 60万円

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、50万円

中村悟己（分担者）挑戦的萌芽研究 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・抗がん剤の基礎的研究、50万円

小川法良 基盤研究（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21年4月～平成23年3月、5万円

(2) 厚生科学研究費

小川法良（分担者）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23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 第一三共 60万円
 林秀晴 第一三共 434 15万円
 林秀晴 サノフィアベンティス 40万円
 林秀晴 持田製薬 374 23.416万円
 林秀晴 エーザイ 411 6万円
 林秀晴 アステラス製薬 467 60万円
 佐藤洋 武田製薬工業 414 5.1915万円
 佐藤洋 武田製薬工業 486 30万円
 佐藤洋 武田製薬工業 414 15万円
 漆田毅 第一三共 405 10万円

重野一幸 日本製薬 4.5715 万円
 小川法良 田辺三菱製薬 460 20.6163 万円
 小川法良 田辺三菱製薬 461 70.2 万円
 小川法良 中外製薬 467 13.7205 万円
 小川法良 ワイス 0.3601 万円
 小川法良 ファイザー 490 90 万円
 小川法良 中外製薬 492 180 万円
 小川法良 田辺三菱製薬 494 73.8 万円
 小川法良 中外製薬 353 45 万円
 小川法良 中外製薬 354 81.0482 万円
 小川法良 アボットジャパン 10.791 万円
 小川法良 アステラス製薬 6.2065 万円
 小川法良 田辺三菱製薬 427 9 万円
 小川法良 中外製薬 438 18 万円
 小川法良 田辺三菱製薬 453 18 万円
 小川法良 アボットジャパン 454 9 万円
 小川法良 プリストル・マイヤーズ 474 10 万円
 小川法良 帝人ファーマ 492 8 万円
 学校心電図判読 118.954 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	0件
(2)シンポジウム発表数	3件	0件
(3)学会座長回数	2件	4件
(4)学会開催回数	2件	0件
(5)学会役員等回数	1件	21件
(6)一般演題発表数	5件	

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

Hayashi H: Executive committee of 20th World Congress of International Congress of Heart Research.
 May 13-16, 2010

Hayashi H: Chairman of Symposium “Mechanism of redox signaling” . 20th World Congress of International Congress of Heart Research. May 16, 2010

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Satoh H, Kawashima H, Saotome M, Katoh H, Hayashi H: Protein phosphatase inhibitor-1 can augment a protein kinase A-dependent increase in the SR Ca²⁺ loading without changing the SR Ca²⁺

release. The 20th World Congress of International Society of Heart Research, 2010.5. Kyoto.

2. Katoh H, Tanaka T, Kumazawa A, Nobuhara M, Saotome M, Urushida T, Satoh H and Hayashi H: Binding of hexokinase to mitochondria prevents ischemia/reperfusion injury. The 20th World Congress of International Society of Heart Research, 2010.5. Kyoto.
3. Saotome M, Nobuhara M, Watanabe T, Urushida T, Satoh H and Hayashi H: Transient mitochondrial permeability transition pore (mPTP) opening by hydrogen peroxide affords cardiac protection from reperfusion injury ; 20th world congress of ISHR, 2010 年 5 月京都

4) 国際学会・会議等での座長

Hayashi H: The 75th Meeting of Japanese Circulation Society, 2011.3, Yokohama.

Satoh H: The 75th Meeting of Japanese Circulation Society, 2011.3, Yokohama.

5) 一般発表

口頭発表

1. Nakamura S Identification of target molecules and anti-leukemic effects of novel phospho sugar derivative, TMPP. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research (Washington DC, USA, Apr, 19, 2010)
2. Nakamura S, Nagata Y, Takemuta T, Yokota D, Hirano I, Ono T, Shigeno K, Fujisawa S, Ohnishi K: Activation of Raf-1 through the depletion of RKIP by Bcr-Abl promotes CML cell proliferation. 52th annual meeting of American Society of Hematology (Orland, FL, USA, Dec, 2010)

ポスター発表

1. Nobuhara M, Saotome M, Watanabe T, Urushida T, Katoh H, Satoh H, Hayashi H; A novel ex vivo model to investigate metabolic deficiency in cardiac myocytes: differentiated H9C2 cells to assess the insulin-dependent heart. The 55th Annual biophysical Meeting, 2011 March, Baltimore USA,
2. Nakamura S: Identification of target molecules and anti-leukemic effects of novel phospho sugar derivative, TMPP. 101th annual meeting of American Association for Cancer Research (Washington DC, USA, Apr, 19, 2010)
3. Nakamura S, Nagata Y, Takemuta T, Yokota D, Hirano I, Ono T, Shigeno K, Fujisawa S, Ohnishi K: Activation of Raf-1 through the depletion of RKIP by Bcr-Abl promotes CML cell proliferation. 52th annual meeting of American Society of Hematology (Orland, FL, USA, Dec, 2010)

(2) 国内学会の開催・参加

4) 座長をした学会名

林秀晴 第14回日本適応医学会 教育講演座長

佐藤洋 日本循環器学会 東海、北陸地方会

小川法良 第19回日本シェーグレン症候群学会 浦安 2010年9月8-9日.

小川法良 第25回日本臨床リウマチ学会 東京 2010年11月27-28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 評議員
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 理事
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 評議員、日本循環器学会東海地方会 評議員
加藤秀樹 日本循環器学会東海地方会 評議員
漆田 毅 日本循環器学会東海地方会 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 日本リウマチ学会評議員
小川法良 中部リウマチ学会評議員
小川法良 日本臨床免疫学会評議員
小川法良 日本炎症再生医学会評議員
小川法良 日本臨床リウマチ学会評議員
小川法良 分子リウマチ編集委員

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

Hayashi H Editorial Board of Circulation Journal, Japan. (インパクトファクター：2.692)

(2) 外国の学術雑誌の編集

Hayashi H Associate Editor of Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, Canada.

(インパクトファクター：1.341)

Hayashi H 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

Hayashi H Circulation Journal (Japan) 3回

Satoh H American Journal of Cardiology (USA) 1回

中村悟己 Journal: Cancer Science (Japan) 2回

中村悟己 Carcinogenesis (USA) 1回

中村悟己 PLOS One (USA) 1回

小川法良 Modern Rheumatology 2回

9 共同研究の実施状況

	平成22年度
(1)国際共同研究	1件
(2)国内共同研究	2件
(3)学内共同研究	3件

(1) 国際共同研究

中村悟己 Department of Neurological Surgery, James Comprehensive Cancer Center, The Ohio State University, OH, USA Ichiro Nakano, MD, PhD Associate Professor, Director of Neural Cancer Stem Cell Program,

脳腫瘍における転写因子 FOXM1 の発現解析 平成 22 年 4 月～平成 23 年 3 月 抗体の提供及び資料交換

(2) 国内共同研究

中村悟己 曾我朋義 (慶応大学) 生命先端科学研究所教授 白血病癌幹細胞のメタボローム解析 平成 22 年 4 月から平成 23 年 3 月, 研究資料提供及び解析

中村悟己 山下光司 (静岡大学工学部) リン糖誘導体の合成及びその抗腫瘍効果 平成 22 年 4 月から平成 23 年 3 月, 化合物の解析と抗腫瘍効果の評価

(3) 学内共同研究

中村悟己 北川雅敏、北川恭子 (生化学第一) リンパ系腫瘍の分化・増殖機構の解明, 平成 22 年 4 月から平成 23 年 3 月, 研究資料の解析

中村悟己 梶村春彦 (第一病理学) 胃がん組織における CrkL 発現解析と CrkL 標的ペプチド開発 平成 22 年 4 月から平成 23 年 3 月, 研究資料の解析

中村悟己 小川美香子 (光量子医学研究センター; ゲノムバイオフォトニクス研究分野) Effect of macrophage foam cell formation on [18F]FDG uptake in atherosclerotic plaques 平成 22 年 4 月から平成 23 年 3 月, 研究の補助

10 産学共同研究

	平成22年度
産学共同研究	6件

1. 興和創薬 心不全に対する HMG-CoA 阻害薬 (ピタバスタチン) の効果
2. 持田製薬 高血圧におけるアテレックの安全性と効果 (市販後調査)

3. 武田薬品 タケプロンの安全性と効果（市販後調査）
4. 三共製薬 高血圧におけるオルメテックの安全性と効果（市販後調査）
5. 興和創薬 冠動脈疾患患者に対する HMG-CoA 阻害薬（ピタバスタチン）の効果
6. 第一三共 ベプリコール錠使用成績調査（持続性心房細動）

11 受賞

(3) 国内での受賞

早乙女雅夫 第15回浜松医科大学同窓会学術奨励賞受賞、2010年6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. 心筋細胞内 Ca^{2+} ホメオスター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 Ca^{2+} 代謝の異常が提唱されている。不全心筋では、(1) SR Ca^{2+} ATPase (SERCA) による Ca^{2+} 取込みの低下、(2) SR Ca^{2+} 放出 channel からの FK506-binding protein (FKBP) の解離による Ca^{2+} 漏出の増加、及び (3) $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換を介する Ca^{2+} 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 (Sato, 2001) が報告された。また、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換の不完全抑制が心不全細胞の Ca^{2+} 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、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 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 Ca^{2+} 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 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換の Ca^{2+} 流入モードを阻害して、 Ca^{2+} 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。 $[Ca^{2+}]_m$ 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 $[Ca^{2+}]_m$ の役割の一つとして注目されている。これまでの $[Ca^{2+}]_m$ 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 $[Ca^{2+}]_m$ の測定を行ったものであるが、より生理的な条件で $[Ca^{2+}]_m$ 動態を観察するためには、細胞レベルでの $[Ca^{2+}]_m$ 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 $[Ca^{2+}]_m$ 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、 $[Ca^{2+}]_m$ と mPTP との関係について報告した。この研究により、 $[Ca^{2+}]_m$ 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 $[Ca^{2+}]_m$ 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。

4. インスリン抵抗性心筋細胞における基質代謝変化とトランスポーターの働き

心筋細胞のエネルギー産生は生理的条件下で脂肪酸 (60-70%)、糖質 (20%)、乳酸 (10%) を利用しているが、慢性心不全などの病態生理下ではインスリン抵抗性による糖代謝障害および脂肪酸代謝への依存が生じる。心筋基質の脂肪酸代謝依存はミトコンドリアの構造的変化と機能不全を起こして、細胞内活性酸素を上昇させるだけでなく、虚血再灌流時の細胞障害を起こすため、循環器疾患に大きく関わる増悪因子であると考えられている。インスリン抵抗性による脂肪酸代謝依存は基質トランスポーターである GLUT4 および FAT/CD36 分布の変化によって生じると考えられているが、インスリン抵抗性における

二つのトランスポーターの働きやメカニズムについては未だ明らかにされていない。さらに、今までの研究では *in vitro* での研究が中心であり、病態生理下の基質代謝変化やインスリン抵抗性を再現する有用なシステムを作成できず、基質代謝の変化を引き起こすトランスポーターの役割を明らかにすることが困難であった。本研究においては、「心不全の心筋インスリン抵抗性を再現した *ex vivo* 心筋細胞、その作製方法および該心筋細胞を用いたスクリーニング方法」(特許出願中)を開発し、インスリン抵抗性下のトランスポーターの変化と基質代謝との関係に関する研究を行っている。本研究によって心不全における心筋代謝が明らかになれば、心筋代謝改善薬の開発へとつながる可能性が高く、非常に意義深い研究であると考えている。

5. 造血器腫瘍における新規分子標的治療薬の開発

我々は初めて糖のヘミアセタール環内酸素残基をリン残基で置き換えたリン糖誘導体を化学合成し、約 500 種類の非天然化合物の中から優位に白血病細胞増殖を抑制した TMPP; 2,3,4-tribromo-3-methyl-1-phenyl phospholane 1-oxide と DMPP; 2,3-bromo-3-methyl-1-phenyl phospholane 1-oxide の生理活性を明らかにしました。これらの化合物は (1) 白血病細胞において 10 ~ 50 μ M の濃度で細胞増殖抑制効果を示しました。(2) 白血病細胞にアポトーシスを高率に誘導しました。(3) 正常単核球に対する細胞毒性は軽度でした。また、標的蛋白質との立体構造上での結合能をコンピューター上でシミュレーションを行い、細胞周期蛋白質である Aurora kinase B、細胞生存に関与する Survivin との優位な結合が示されました。

(Nakamura S, et al: Invest New Drugs)

6. 慢性骨髄性白血病における Bcr-Abl キメラ蛋白質の新規制御タンパク質の解析

THAP11 (thanatos-associated protein 11) は c-Myc の発現を制御する転写因子の一つである。一方、慢性骨髄性白血病 (CML) においては c-Myc の高発現を認めており、c-Myc は細胞増殖、アポトーシス、細胞周期制御に関与しているが、白血病細胞におけるその発現制御機構は不明である。我々は BCR/ABL キメラタンパク質の発現が THAP11 の発現抑制を介して、c-Myc の過剰発現に寄与していることを明らかにした。CML 細胞では THAP11 の発現抑制が認められ、ABL キナーゼ阻害剤処理や BCR/ABL のノックダウンにより、THAP11 mRNA の発現増加が認められた。また、THAP11 ノックダウンにより ABL キナーゼ阻害剤による CML 細胞増殖抑制効果は減弱した。逆に THAP11 過剰発現により c-Myc の発現の減少が認められ、CML 細胞増殖が抑制された。CML 由来 ALDH^{hi}/CD34⁺ 細胞でも BCR/ABL ノックダウンや ABL キナーゼ阻害剤処理により THAP11 mRNA の発現が亢進し、コロニー形成も抑制された。CML 細胞において、BCR/ABL は THAP11 の発現を抑制することにより c-Myc による細胞周期促進、細胞増殖シグナルが亢進させることが示唆された。また、THAP11 の発現誘導が CML 由来 ALDH^{hi}/CD34⁺ 細胞の増殖制御にも有効であると考えられた。

(Nakamura S, et al: Int J Cancer)

7. 急性白血病細胞における転写因子 FOXM1 による細胞周期制御機構の解明

転写因子 FOXM1 は細胞周期制御や細胞増殖、転移に重要な役割を果たしていることは、様々な性腫瘍で報告されている。しかしながら、白血病細胞における FOXM1 の発現やその機能について報告はなかった。我々は種々の急性白血病細胞株と急性白血病 127 症例における FOXM1 の発現の解析と ALDH^{hi} 急性白血病前駆細胞において FOXM1 のアイソフォームの一つ、FOXMI1B の過剰発現を明らかにした。また、FOXMI1B のノックダウンは白血病細胞の細胞周期での G2/M 期停止を誘導し、それは Aurora kinase B、Survivin、Cyclin B1、Skp2、Cdc25B の発現減少と p21^{Cip1} と p27^{Kip1} の蓄積によることを明らかにした。ALDH^{hi} 急性白血病前駆細胞においても FOXMI1B のノックダウンは白血病細胞のコロニー形成能の抑制と Cyclin B1 と Cdc25B の発現減少を認め、急性白血病細胞での FOXMI1B の役割が明らかとなり、白血病治療において標的分子となりうることを示した。

(Nakamura S, et al: Carcinogenesis)

8. 脳腫瘍における転写因子 FOXM1 の発現と FOXM1 を標的とした治療法開発の研究

FOXM1 は上述したように多くの固形腫瘍において癌の悪性度や進行に関係しています。我々の発表した論文 (Carcinogenesis (2010) 31 (11): 2012-2021) 等でも FOXM1 を標的とした分子標的治療薬を開発しようとされています。オハイオ州立大学脳外科の中野伊知郎先生は脳腫瘍に対する治療法開発の研究を行っております。取り組んでいる分子標的のひとつが FOXM1 であります。これまでの研究成果をまとめ、FOXM1 を標的とした治療薬開発を共同で行っています。

(中村悟己)

9. マクロファージの [¹⁸F]FDG 取り込みにおける foam cell formation の効果研究

マクロファージ浸潤依存的なプラークを [¹⁸F]FDG-PET を用いて検出する研究を光量子医学研究センターとの共同研究で行い、動脈硬化における foam cell formation を [¹⁸F]FDG-PET を用いて検出可能であることを、国際動脈硬化学会等で報告してきた。

(中村悟己)

10. がん幹細胞におけるメタボローム解析と代謝阻害剤の開発

キャピラリー電気泳動質量分析装置によるメタボローム解析により細胞内でのエネルギー代謝を網羅的に解析する技術が確立され、癌細胞におけるメタボローム解析から代謝経路を阻害する治療開発が今後行われていくことが予想される。白血病細胞における治療標的として、Bcr-Abl に代表される、白血病細胞における増殖シグナル制御因子、表面抗原、転写因子などを標的とした治療薬の開発が盛んにおこなわれている。我々は白血病幹細胞を特異的な標的とし、副作用の少ない治療薬の開発を目指している。これまで行われていない、白血病幹細胞のエネルギー代謝をメタボロミクス解析技術により解析し、エネルギー代謝から白血病幹細胞特異的な代謝経路を同定し、新たな治療標的、治療薬剤の開発を行うことを目的とする。

11. T リンパ球分化機構における Myb の機能解析

がん遺伝子 c-Myb は造血と造血器悪性腫瘍の両者に深く関与している。その発現は転写制御のみならずユビキチン-プロテアソーム経路により制御されているが、詳細は不明である。この研究で、F ボックス蛋白質である Fbw7 が c-Myb と結合し、ユビキチン化と分解を促進することを見出しました。また、c-Myb の Thr-572 のリン酸化が Fbw7 によるユビキチン化に必須であることも明らかにしました。さらに GSK3 が c-Myb の転写抑制することを見出し、c-Myb の発現は異なる経路により制御させていることが明らかとなりました。(Kitagawa K, et al; Cell Div) また、T リンパ球の分化への関与も示唆され、今後解析していく予定である。

12. 胃がん細胞における CrkL の機能解析

CrkL は増殖シグナル経路におけるアダプター因子の一つであり、慢性骨髄性白血病における BCR/ABL を介した増殖シグナル経路においても重要な働きを担っている。第一病理学の梶村教授グループと CrkL 胃がん細胞におけるシグナル経路の解析を行い、CrkL の抑制が胃がん細胞増殖抑制に有効であることが示され、その結果から CrkL に対するペプチド合成を行い、その増殖抑制効果を明らかにした。今後、CrkL に対する分子標的治療薬開発につながる可能性が示唆された。

13. 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・槇野博史、平成 20 年 4 月～平成 23 年 3 月、研究協力者、30 万円

13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

1. 中村悟己: 造血器腫瘍における新規分子標的治療薬の開発

初めて糖のヘミアセタール環内酸素残基をリン残基で置き換えたリン糖誘導体を化学合成し、その合成方法により既に特許を取得しています。この技術により新しい化合物の合成も進んでいます。

2. 慢性白血病幹細胞における BCR/ABL キメラ蛋白質の新規制御タンパク質の解析

慢性骨髄性白血病細胞における Bcr-Abl キメラタンパク質が、細胞内においてどのようなシグナル経路に影響を与えているかをマイクロアレイから、候補遺伝子を抽出し、各々について機能解析を行っています。

3. 急性白血病幹・前駆細胞における転写因子 FOXM1 を標的とした治療薬の開発

白血病および脳腫瘍を中心として、様々な化合物合成とスクリーニングを試行している。

4. がん幹細胞におけるメタボローム解析と代謝阻害剤の開発

白血病幹細胞における自己複製と細胞生存の制御に重要な代謝経路の同定をメタボロミ

クス技術を用いて解析しています。

5. 小川法良 抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎のガイドラインを発行した。

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

1. 中村悟己：造血器腫瘍における新規分子標的治療薬の開発

国内および国外を含めて我々の合成技術により合成される化合物の報告はなく、様々な化合物合成に応用が可能であり、今後臨床応用へ向けた化合物合成、生成を進めていきます。また、細胞周期制御転写因子等を標的とした分子治療薬についても世界に先駆けて行っていきたいと思えます。

2. 中村悟己：慢性・急性白血病幹細胞における新規標的タンパク質の検索

BCR/ABL キメラタンパク質は多くの細胞増殖シグナルに影響を及ぼしていることが推測されている。我々はこれまでに報告のない、BCR/ABL キメラタンパク質の下流で発現の増減が認められる遺伝子やタンパク質の機能解析を行っている。また、急性白血病における細胞周期制御に関与する蛋白質を同定し、機能解析を行っている。このことは病態解明の上で重要であり、新しい標的分子や治療法の発展に寄与すると考えられます。

15 新聞，雑誌等による報道

1. 小川法良 リウマチ治療薬 副作用紹介—浜松市中区で大会、患者が悩みや質問— 静岡新聞（朝刊）2010年6月8日。