

## 6. 研究活動

### 〔分子・構造学講座〕

#### (1) 細胞情報学分野

##### 1. 研究の概要

生化学から細胞情報学に分野名が変更されてから、細胞内情報伝達、なかでも細胞の生と死の制御メカニズムを主たるテーマとして研究を行ってきた。がん細胞ではアポトーシスを効率よく誘導することが、一方虚血部位や劇症肝炎ではアポトーシスを抑制することが予防や治療につながる。脳神経外科学、消化器病態学、平衡・耳鼻咽喉科学など臨床分野の支援を受けながら、研究を続けてきた。また、H17年4月には血管研究の専門家である林真一郎を東京大学から助手として迎え、血管、特に血管内皮細胞のシグナル(内皮傷害とその予防、血管新生などをテーマに)についても研究を開始した。血管はすべての臓器・組織が成立するための重要な基本単位であり、ポストゲノム時代の重要な研究テーマのひとつである。

##### 2. 名簿

教授： 中島 茂 Shigeru Nakashima  
助教授： 坂野喜子 Yoshiko Banno  
助手： 林 真一郎 Shinichiro Hayashi

##### 3. 研究成果の発表

著書 (和文)

- 1) 坂野喜子, 野澤義則. ホスホリパーゼ C : 石橋貞彦, 市川 厚, 堅田利明編. 生物薬科学実験講座 第7巻 情報伝達物質 II—シグナル伝達系と細胞機能一, 東京: 広川書店; 2005年: 376-387.

著書 (欧文)

なし

総説 (和文)

- 1) 中島 茂. イノシトール, 広範囲 血液・尿科学検査 免疫学的検査—その数値をどう読むか—[第6版], 日本臨床 2004年;(増刊12号, NO.2): 203-205.
- 2) 中島 茂. セラミドを介する放射線応答の分子機構, 放射線の固体影響—機構研究からのアプローチ, 放射線医学総合研究所第4回放射線安全研究センターシンポジウム集 2005年: 165-176.

総説 (欧文)

なし

原著 (和文)

なし

原著 (欧文)

- 1) Yamada J, Yoshimura S, Yamakawa H, Sawada M, Nakagawa M, Hara S, Kaku Y, Iwama T, Naganawa T, Banno Y, Nakashima S, Sakai N. Cell permeable ROS scavengers, tiron and tempol, rescue PC12 cell death by pyrogallol or hypoxia/reoxygenation. *Neurosci Res.* 2003;45:1-8. IF 2.155
- 2) Osawa Y, Nagaki M, Banno Y, Brenner DA, Nozawa Y, Moriwaki H, Nakashima S. Expression of the NF- $\kappa$ B target gene X-ray-inducible immediate early response factor-1 short enhances TNF- $\alpha$  induced hepatocyte apoptosis by inhibiting Akt activation. *J Immunol.* 2003;170:4053-4060. IF 6.486
- 3) Banno Y, Takuwa Y, Yamada M, Takuwa N, Ohguchi K, Hara A, Nozawa Y. Involvement of phospholipase D in insulin-like growth factor-I-induced activation of ERK, but not phosphatidylinositol 3-kinase or Akt, in Chinese Hamster ovary cells. *Biochem J.* 2003;369:363-368. IF 4.278
- 4) Yamada Y, Hamajima N, Kato T, Iwata, H, Yamamura Y, Shinoda M, Suyama M, Mitsudomi T, Tajima K, Kusakabe S, Yoshida H, Banno Y, Akao Y, Tanaka M, Nozawa Y. Association of a polymorphism of the phospholipase D2 gene with the prevalence of colorectal cancer. *J Mol Med.* 2003;81:126-131. IF 4.256
- 5) Sagawa H, Fujita H, Banno Y, Nozawa Y, Katoh H, Kuzumaki N. Gelsolin suppresses tumorigenicity

- through inhibiting PKC activation in a human lung cancer cell line, PC10. *Br J Cancer*. 2003;88:606-612. IF 3.742
- 6) Banno Y, Nozawa Y. Hydrogen peroxide-induced phospholipase D activation and its PKC dependence are modulated by pH changes in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;312:1087-1093. IF 2.904
  - 7) Nakade Y, Banno Y, T-Koizumi K, Hagiwara K, Sobue S, Koda M, Suzuki M, Kojima T, Takagi A, Asano H, Nozawa Y, Murate T. Regulation of sphingosine kinase 1 gene expression by protein kinase C in a human leukemia cell line, MEG-O1. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1635:104-116. IF 5.004
  - 8) Liu N, Kodama H, Banno Y, Morita M, Shimizu K. Calpain inhibitor-like fraction in rabbit cerebrospinal fluid is probably an oligopeptide. *Bio Med Res*. 2003;24:317-324. IF 0.329
  - 9) Aoki K, Ogawa T, Ito Y, Nakashima S. Cisplatin activates survival signals in UM-SCC-23 squamous cell carcinoma and these signal pathways are amplified in cisplatin-resistant squamous cell carcinoma. *Oncology Rep*. 2004;11:375-379. IF 1.356
  - 10) Hara S, Nakashima S, Kiyono T, Sawada M, Yoshimura S, Iwama T, Sakai N. Ceramide triggers caspase activation during  $\gamma$ -radiation-induced apoptosis of human glioma cells lacking functional p53. *Oncology Rep*. 2004;12:119-123. IF 1.356
  - 12) Sawada M, Nakashima S, Kiyono T, Shinoda J, Naganawa T, Hara S, Iwama T, Sakai N. Molecular mechanisms of TNF- $\alpha$ -induced ceramide formation in human glioma cells. *Cell Death Differ*. 2004;11:997-1008. IF 8.192
  - 13) Tsuchiya Y, Nakashima S, Banno Y, Suzuki Y, Morita H. Effect of high-NaCl or high-KCl diet on hepatic Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup>-receptor sensitivity and NKCC1 expression in rats. *Am J Physiol*. 2004;286:R591-596. IF 3.405
  - 14) Fushimi K, Nakashima S, Banno Y, Akaike A, Takigawa M, Shimizu K. Implication of prostaglandin E2 in TNF- $\alpha$ -induced release of m-calpain from HCS-2/8 chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12:895-903. IF 2.964
  - 15) Terada N, Banno Y, Ohno N, Fujii Y, Murate T, Sarna JR, Hawkes R, Zea Z, Baba T. Compartmentation of the mouse cerebellar cortex by sphingosine kinase. *J Comp Neurol*. 2004;469:119-127. IF 3.400
  - 16) Ohguchi K, Banno Y, Akao Y, Nozawa Y. Involvement of phospholipase D1 in melanogenesis of mouse B16 melanoma cells. *J Biol Chem*. 2004;279:3408-3412. IF 6.355
  - 17) Yamada M, Banno Y, Takuwa Y, Koda M, Hara A, Nozawa Y. Overexpression of phospholipase D prevents actinomycin D-induced apoptosis through potentiation of phosphoinositide 3-kinase signaling pathways in Chinese hamster ovary cells. *Biochem J*. 2004;378:649-656. IF 4.278
  - 18) Sakai T, Sugiyama T, Banno Y, Kato Y, Nozawa Y. Involvement of phosphatidylcholine hydrolysis by phospholipase C in prostaglandin F2 $\alpha$ -induced 1,2-diacylglycerol formation in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. *J Bone Miner Metab*. 2004;22:198-206. IF 1.553
  - 19) Oh Y, Jo NW, Choi JW, Kim HS, Seo SW, Kang KO, Hwang JI, Heo K, Kim SH, Kim Y, Kim IH, Kim JH, Banno Y, Ryu SH, Suh PG. NHERF2 specifically interacts with LPA2 receptor and defines the specificity and efficiency of receptor-mediated phospholipase C- $\beta$ 3 activation. *Mol Cell Biol*. 2004;24:5069-507. IF 7.822
  - 20) Matsumoto K, Banno Y, Murate T, Akao Y, Nozawa Y. Localization of sphingosine kinase-1 in mouse sperm acrosomes. *J Histochem Cytochem*. 2005;53:243-247. IF 2.513
  - 21) Banno Y, Ohguchi K, Matsumoto M, Koda M, Ueda M, Hara A, Nozawa Y. Implication of PLD2 in oxidant-induced PI3 Kinase signaling via Pyk2 activation in PC12 cells. *J Biol Chem*. 2005;280:16319-16324. IF 6.355
  - 22) Koda M, Murate T, Shulin W, Ohguchi K, Sobue S, Ikeda M, Tamiya-Koizumi K, Igarashi Y, Nozawa Y, Banno Y. Sphingosine kinase 1 is involved in dibutyryl cyclic AMP-induced granulocytic differentiation through the upregulation of extracellular signal-regulated kinase, but not p38 MAP kinase, in HL60 cells. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1733:101-110. IF 5.004
  - 23) Sakai T, Banno Y, Kato Y, Nozawa Y, Kawaguchi M. Pepsin-digested bovine lactoferrin induces apoptotic cell death with JNK/SAPK activation in oral cancer cells. *J. Pharmacol Sci*. 2005;98:41-48. IF 2.180
  - 24) Pfaff M, Powaga N, Akinci S, Schuetz W, Banno Y, Wiegand S, Wolfgang K, Wess J, Haberberger RV. Activation of the SPHK/S1P signalling pathway is coupled to muscarinic receptor-dependent regulation of peripheral airways. *Respiratory Res*. 2005;6:48-62. IF 4.028
  - 25) Nozawa S, Ohno T, Banno Y, Dohjima T, Wakahara K, Fan, DG, Shimizu K. Inhibition of platelet-derived growth factor-induced cell growth signaling by a short interfering RNA for EWS-Fli1 via down-regulation of phospholipase D2 in Ewing's sarcoma cells. *J Biol Chem*. 2005;280:27544-27551. IF 6.355
  - 26) Lescolan E, Pchejetski D, Banno Y, Denis N, Mayeux P, Vainchenker W, Levade T, Moreau-Gachelin T. Overexpression of sphingosine kinase 1 is an oncogenic event in erythroleukemic progression. *Blood*. 2005;106:1808-1816. IF 9.782
  - 27) Nakamura N, Banno Y, Tamiya-Koizumi K. Arf1-dependent PLD1 is localized to oleic acid-induced lipids droplets in NIH3T3 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;335:117-123. IF 2.904
  - 28) Ohguchi K, Banno Y, Nakagawa Y, Akao Y, Nozawa Y. Negative regulation of melanogenesis by

- phospholipase D1 through mTOR/p70 S6 kinase 1 signaling in mouse B16 melanoma cells. *J Cell Physiol.* 2005;205:444-451. IF 5.222
- 29) Sobue S, Hagiwara K, Banno Y, Tamiya-Koizumi K, Suzuki M, Takahashi A, Kojima T, Asano H, Nozawa Y, Murate T. Transcription factor specificity protein 1 (Sp1) is the main regulator of nerve growth factor-induced sphingosine kinase 1 gene expression of the rat pheochromocytoma cell line, PC12. *J Neurochem.* 2005;95:950-961. IF 4.824
- 30) Koda M, Banno Y, Naganawa T. Effect of neutrophil adhesion on the size of aggregates formed by agonist-activated platelets. *Platelets.* 2005;16:482-491. IF 2.125
- 31) You F, Osawa Y, Nakashima S. Immediate early gene IEX-1 induces astrocytic differentiation of U87-MG human glioma cells. *J Cell Biochem.* in press. IF 2.964

#### 4. 研究費獲得状況

##### 1) 競争的資金

- 1) 研究代表者：坂野喜子；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)：膜脂質情報変換酵素ホスホリパーゼ D の細胞増殖・生存シグナルの制御機構解明；平成 14－15 年度；3,600 千円(2,200：1,400 千円)
- 2) 研究代表者：鍋島俊隆(名古屋大学大学院 医学系研究科)，共同研究者：坂野喜子；科学技術振興調整費目標達成型脳科学研究 「依存性薬物により誘発される精神障害の機構の解明の研究」；平成 15－16 年度；2,000 千円(1,000：1,000 千円)
- 3) 研究代表者：中島 茂；平成 16 年度岐阜大学活性化経費(研究)：ストレス応答性遺伝子 IEX-1 産物の神経突起伸長メカニズムの解明；平成 16 年度；1,200 千円
- 4) 研究代表者：坂野喜子；平成 16 年度岐阜大学活性化経費(研究)：酸化ストレスによる神経細胞死の制御機構；平成 16 年度；1,200 千円
- 5) 研究代表者：野澤義則(岐阜県国際バイオ研究所)，研究分担者：坂野喜子；科学研究費補助金基盤研究(B)：酸化ストレスのホスホリパーゼ D を中心とする生存シグナル伝達経路の制御機構；平成 16－17 年度
- 6) 研究代表者：坂野喜子；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)：スフィンゴ脂質代謝酵素による細胞増殖・生存の制御機構解明；平成 17－18 年度；3,600 千円(2,000：1,600 千円)
- 7) 研究代表者：森下竜一(大阪大学大学院 医学系研究科)，研究分担者：林 真一郎；科学研究費補助金特定領域研究：肝細胞増殖因子 (HGF) を用いたパーキンソン病に対する遺伝子治療の検討；平成 17－18 年度
- 8) 研究代表者：林 真一郎；岐阜大学活性化経費(研究)：神経幹細胞を用いた神経血管同時再生技術の開発；平成 17 年度；1,200 千円

##### 2) 受託研究

- 1) 坂野喜子：B16 メラノーマ細胞におけるホスホリパーゼ D 活性化誘導物質の探索；平成 16－17 年度；1,700 千円(1,000：700 千円)；岐阜県国際バイオ研究所

##### 3) 共同研究

- 1) 研究代表者：中島 茂，研究分担者：林 真一郎；PDE3 阻害剤(シロスタゾール)の血管内皮細胞機能改善作用の解明；平成 17－18 年度；1,000 千円；大塚製薬株式会社

#### 5. 発明・特許出願状況

- 1) 林 真一郎：3 次元マトリゲル層上における胚性幹細胞から血管特異的器官形成(発明)；平成 16 年度
- 2) 林 真一郎：Alzheimer 病関連タンパク，Amyloid-beta40 の血管再生阻害作用(発明)；平成 17 年度

#### 6. 学会活動

##### 1) 学会役員

中島 茂：

- 1) 日本生化学会評議員(～現在)
- 2) 日本アレルギー学会評議員(～平成 16 年)

##### 2) 学会開催

なし

### 3) 学術雑誌

なし

## 7. 学会招待講演, 招待シンポジスト, 座長

中島 茂:

- 1) 放医研シンポジウムシリーズ 第4回放射線医学安全研究センターシンポジウム放射線の個体影響—機構研究からのアプローチ(平成16年12月, 千葉, 招待シンポジスト「セラミドを介する放射線応答の分子機構」シンポジスト)

坂野喜子:

- 1) 文部科学省科学技術振興調整費総合研究公開シンポジウム(平成15年1月, 東京, 招待シンポジスト「ポストゲノム時代をリードするリポドバイオロジー」シンポジスト)
- 2) The 3<sup>rd</sup> Japanese Biochemical Society Biofrontier Symposium(2004. 05, Kamakura, Panel discussion: New aspect of phospholipid biology; Panelist)
- 3) Sapporo Summer Conference 2004(2004. 07, Sapporo, Symposium: Sapporo sphingolipid symposium; Symposist)

林 真一郎:

- 1) 国立成育医療センター2005年特別講演(平成17年10月, 東京, 特別講演「動脈静脈血管の構築および分子機構」演者)
- 2) 徳島大学医学研究科 酵素分子センター2005年度セミナー(平成17年2月, 徳島, 特別講演「血管新生の分子メカニズム」演者)

## 8. 学術賞等の受賞状況

なし

## 9. 社会活動

中島 茂:

- 1) 日本学術振興会特別研究員等審査専門委員(平成16~17年度)

## 10. 報告書

なし

## 11. 報道

坂野喜子:

- 1) 坂野喜子: 活性酸素で一時老化防止: 中日新聞(2005年5月9日)

## 12. 自己評価

評価

この2年間は医学部および附属病院の移転のために, かなりの労力を余儀なくされ, また2ヶ月程度ではあったが実験を中断せざるを得ない時期があった。しかし, この間移転作業を行いながらも, データの再検討や情報収集を行い, 研究を継続する努力を行った。この間, 将来に向けたシーズとなるいくつかの重要な発見があった。また, 助手として東京大学から林真一郎を迎え, 研究体制を整えることができた。総括すると, この2年間は次の大きなジャンプのための, 重要な充電期間であったと位置づけることができる。

現状の問題点及びその対応策

移転により施設は一新されたが, 従来の共通研が事実上消滅しており, 医学研究科全体での研究体制の早急な再検討が望まれる。また, 基礎系分野共通の問題である大学院生の確保は, 初期研修の義務化の実施によりますます困難となった。研修医の大都市集中は日本全体の問題でもあるが, 早急な対策がなされなければ, 早晚, 地方の医療体制, ひいては地方大学の基礎医学研究は人材的に崩壊の危機を迎えるであろう。分野個々の努力として, 学生への働きかけの強化と, 臨床分野との共同研究が今後ます

まず重要になると思われる。発想の柔軟な若手研究者を確保する意味でも、一分野の課題でなく医学研究科全体で早急に取り組むべき問題であり、スカラシップの創設は高く評価できる。これからは各分野が今以上に研究業績を内外にアピールし、学生達に研究の重要性やおもしろさを啓蒙していくことが重要になるであろう。

#### 今後の展望

細胞生・死の制御機構および細胞の分化メカニズムの解明は、ガンの治療や組織の形成・再生の基礎となり得る研究である。また、血管は臓器組織の維持に欠かせない重要な要素である。この両研究テーマはすべての臨床分野にも共通した問題であり、今後本学臨床系分野をはじめとする共同研究機関との連携をより一層深めて、これらの研究をさらに進めていく。また、これらの研究を基礎としてポストゲノム時代に対応した遺伝子治療や再生医療の基礎となる研究も進めていく予定である。

## (2) 分子生理学分野

### 1. 研究の概要

#### 1) 蛋白質一般の高次構造形成過程の物理化学的研究

蛋白質の生理機能発現には、正しい立体構造の形成(折りたたみ;フォールディング)が必要であるが、この問題は「蛋白質構造の構築原理」として、いまだに解決をみない基本的な問題である。その解決の糸口として、中間体の構造解析が試みられ、「モルテン・グロビュール構造」と呼ばれる三次元構造もそのひとつとして考えられている。血清アルブミンが示す N-F 転移による F 型構造が「モルテン・グロビュール構造」をとることを明らかにしたが、アルブミン分子のさまざまな翻訳後修飾 (post translational modification) がアルブミンのフォールディングやリガンド結合能に対してどのような影響を及ぼすかについて、現在検討している。

#### 2) 蛋白質・ペプチドの異常凝集体形成の分子メカニズム

蛋白質の立体構造(コンフォメーション)異常に起因する疾患として、アルツハイマー病やプリオン病が注目されている。その特徴として、特定の蛋白質が長い時間かかって凝集体を形成して組織内に沈着することによって、正常細胞を死に至らしめるので、これらを総称して「コンフォメーション病」と呼んでいる。

上記(1)の研究に関連して、蛋白質の正常な立体構造がどのようなメカニズムによって異常構造、すなわちアミロイド線維や異常凝集体が生じるのかということ、疾患原因蛋白質や非疾患関連蛋白質を対象に、NMR や CD などの測定機器を用いて研究を進めている。

#### 3) 生体内酸化ストレスとレドックス応答

生体はこれを取り巻くさまざまな外部環境条件によって常に何らかのストレスを受容している。とくに紫外線や放射線などに起因する活性酸素種(ROS)によるストレスは酸化ストレス(oxidative stress)と呼ばれ、老化や発ガンに密接に関係している。そのようなストレスに対して生体は優れた酸化還元緩衝機構を有しているが、そのレドックス応答のひとつとしてSH基(システイン残基)による酸化還元緩衝機構がある。

血清アルブミンは生体内でもっとも多量に存在するSH基含有蛋白質であるが、その緩衝機構は分子間SH/S-S交換反応によって行われ、還元型アルブミンと酸化型アルブミンとの動的平衡状態であることを、特殊なカラムを用いたHPLCによって明らかにしてきた。現在、血清中のそのような緩衝機構ばかりではなく、ごく微量の細胞外液(前房水、顎関節液、脳脊髄液など)中のアルブミンの酸化還元状態解析をも分析し、個体全体としてのレドックス応答のメカニズムの解明に取り組んでいる。

#### 4) 蛋白質と水分子間相互作用の分子メカニズム(生体系の水の分子生理)

水は生体の60%を占める分子集団で、さまざまな生体高分子にその活動の場を提供している。われわれはNMRによって、交差緩和時間とよばれるNMRパラメーターを用いて生体高分子と水分子との相互作用の研究を行ってきたが、このパラメーターを用いると蛋白質と水との相互作用の微妙な相違を検出することが明らかになり、本研究課題を生体組織内の水構造相違の検出へと応用している。

#### 5) MRI情報と生体組織の分子生理・分子病理

上記(4)の研究の延長上に、MRIによる分子イメージング法がある。これまでの応用研究の結果から、MRIのパルス照射をうまく利用することによって、「交差緩和率イメージング」を撮像することができることを明らかにしてきたが、この方法をヒト乳腺組織に応用し、正常と乳がん組織の組織構造上の微細な相違を早期に捉えることに成功した。その機序として、生体組織内の結合水の状態の相違が示唆されているので、現在その詳細を検討中である。

### 2. 名簿

教授:	恵良聖一	Seiichi Era
助手:	寺田知新	Tomoyoshi Terada
助手:	村山幸一	Koichi Murayama

### 3. 研究成果の発表

著書(和文)

- 1) 恵良聖一、伊藤正男、井村裕夫、高久文磨編。医学大辞典、東京:医学書院;2003年。
- 2) 尾崎幸洋、村山幸市。4.2章 構造解析のための分子スペクトル分析法、4.2.3 近赤外分光法:中村 洋編。分析試料前処理ハンドブック、東京:丸善;2003年:262-264。
- 3) 林 知也、富田美穂子、今井 一、河合憲司、石丸純一、恵良聖一。ヒト血清アルブミンの酸化・還元状態とフリーラジカルとの関わり-血清以外の細胞外液の解析-:松澤直輝、青柳一正編。腎とフリーラジ

カル 第7集, 東京: 東京教学社; 2004年: 168-171.

- 4) 寺脇博之, 吉村和修, 長谷川俊男, 松山幸枝, 根川常夫, 玉造光子, 中山昌明, 細谷龍男, 恵良聖一. 1液型酸性透析液では, 腹腔内の酸化的ストレスは2液型中性透析液よりも高い: アルブミンの redox state を用いた検討: 日本腹膜透析研究会編. 腎と透析 57巻, 東京: 東京教学社; 2004年: 449-452.

著書 (欧文)

- 1) Ozaki Y, Murayama K, Kasemsumran S, Yuan B. Near-infrared spectroscopy and chemometrics studies of proteins in aqueous solutions from quantitative analysis to structural studies. In: *Ricordo di Alessandro Bertoluzza, ed. Clues*; 2003:273-301.

総説 (和文)

- 1) 恵良聖一. 血清アルブミンの多面的機能とその解析, 臨床検査 2004年; 48巻: 501-511.
- 2) 桑田一夫. プリオン中間体と治療薬開発-分子感染機構と創薬制御, 蛋白質 核酸 酵素 2004年; 49巻: 1110-1112.
- 3) 寺田知新, 羅 智靖. マスト細胞におけるセリン-スレオニンのリン酸化とシグナル伝達, アレルギー科 2004年; 3巻: 228-232.

総説 (欧文)

- 1) Tomida M, Ishimaru J, Miyamoto K, Mizui T, Esaki Y, Hayashi T, Murayama K, Era S, Shibata T. Biochemical aspects of the pathogenesis of temporomandibular joint disorders. *Asian J Oral Maxillofac Surg.* 2003;15:118-127.

原著 (和文)

- 1) 桑田一夫, 中島利彦, 副田明男, 糟谷幸徳, 桑田弘美. スピン・ロック周波数を用いた T<sub>1</sub>ρ 強調撮像法, インナービジョン 2003年; 17巻: 38-39.
- 2) 桑田一夫. たんぱく質の“かたち”の変貌と神経変性疾患, 日本医事新報 2003年; 4123巻: 19-22.
- 3) 桑田一夫. 21世紀は蛋白質の時代になる. 食の安全性, 東京教育情報センター 2004年; 31-43.

原著 (欧文)

- 1) Sogami M, Uyesaka N, Era S, Kato K. Saturation transfer in human red blood cells with normal and unstable hemoglobin. *NMR Biomed.* 2003;16:19-28. IF 3.414
- 2) Matsushima S, Sasaki F, Sarumaru S, Ohta D, Era S, Sogami M, Inaba T, Kinoshita Y. Equivalent cross relaxation rate image for decreasing a false negative case of sentinel lymph node biopsy. *Magn Reson Imaging.* 2003;21:1045-1047. IF 1.469
- 3) Kuwata K, Matsumoto T, Cheng H, Nagayama K, James TL, Roder H. NMR-detected hydrogen exchange and molecular dynamics simulations provide structural insight into fibril formation of prion protein fragment 106-126. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:14790-14795. IF 10.452
- 4) Tomida M, Kimura M, Kuwata K, Hayashi T, Okano Y, Era S. Development of a high-level expression system for deuterium-labelled human serum albumin. *Jpn J Physiol.* 2003;53:65-69. IF 0.810
- 5) Kasahara Y, Kaneko H, Fukao T, Terada T, Asano T, Kasahara K, Kondo N. Hyper-IgM syndrome with putative dominant negative mutation in activation-induced cytidine deaminase. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:755-60. IF 7.205
- 6) Terada T, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Asano T, Li AL, Kasahara K, Kondo N. Semiquantitative evaluation of mRNAs for the membranous form of immunoglobulin heavy chain is useful for investigating the etiology in CVID. *Scand J Immunol.* 2003;58:649-54. IF 1.912
- 7) Ozaki Y, Murayama K, Wu Y, Czarnik-Matusiewicz B. Two-dimensional infrared correlation spectroscopy studies on secondary structures and hydrogen bondings of side chains of proteins. *Spectroscopy.* 2003;17:79-100. IF 1.145
- 8) Murayama K, Yuan B, Ozaki Y, Tomida M, Era S. Near-infrared spectroscopy for liquids of microliter volume using capillaries with wall transmission. *Analyst.* 2003;128:957-959. IF 2.783
- 9) Yuan B, Murayama K, Wu Y, Tsenkova R, Dou X, Era S, Ozaki Y. Temperature-dependent near-infrared spectra of bovine serum albumin in aqueous solutions: spectral analysis by principal component analysis and evolving factor analysis. *Appl Spectrosc.* 2003;57:1223-1229. IF 1.848
- 10) Kasemsumran S, Du Y, Murayama K, Huehne M, Ozaki Y. Simultaneous determination of human serum albumin,  $\gamma$ -globulin and glucose in a phosphate buffer solution by near-infrared spectroscopy with moving window partial least-squared regression. *Analyst.* 2003;128:1471-1477. IF 2.783
- 11) Tomida M, Ishimaru J-I, Hayashi T, Nakamura K, Murayama K, Era S, Kawakami Y. The redox states of serum and synovial fluid of the patients with temporomandibular joint disorders. *Jpn J Physiol.* 2003;53:351-355. IF 0.810
- 12) Tomida M, Hayashi T, Ishimaru J-I, Imai H, Negawa T, Murayama K, Matsuyama Y, Era S. Observation for the redox state of human synovial fluid albumin from patients with temporomandibular joint disorders. *Acta Sch Med Univ Gifu.* 2003;51:21-28.
- 13) Tomida M, Ishimaru J, Hayashi T, Murayama K, Kajimoto T, Kurachi M, Era S, Shibata T.

- Intra-articular oxidative state correlated with the pathogenesis of disorders of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004;42:405-409. IF 0.689
- 14) Soejima A, Matsuzawa N, Hayashi T, Kimura R, Ootsuka T, Fikuoka K, Yamada A, Nagasawa T, Era S. Alteration of redox state of human serum albumin before and after hemodialysis. *Blood Purif.* 2004;22:525-529. IF 1.789
- 15) Terawaki H, Yoshimura K, Hasegawa T, Matsuyama Y, Negawa T, Yamada K, Matsushima M, Nakayama M, Hosoya Y, Era S. Oxidative stress is enhanced in correlation with renal dysfunction: examination with the redox state of albumin. *Kidney Int.* 2004;66:1988-1993. IF 4.790
- 16) Suda K, Hagiwara H, Komabayashi T, Izawa T, Imai H, Hayashi T, Era S. Effect of acute exercise on ANP-induced inhibition of aldosterone release in rat adrenals. *Adv Exerc Sports Physiol.* 2004;10:43-47.
- 17) Kuwata K, Kamatari OY, Akasaka K, James TL. Slow conformational dynamics in the hamster prion protein. *Biochemistry.* 2004;43:4439-4446. IF 4.008
- 18) Asano T, Kaneko H, Terada T, Kasahara Y, Fukao T, Kasahara K, Kondo N. Molecular analysis of B-cell differentiation in selective or partial IgA deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2004;136:284-90. IF 2.518
- 19) Furumoto Y, Nunomura S, Terada T, Rivera J, Ra C. The Fcepsilon RIbeta ITAM exerts inhibitory control on MAP kinase and Ikappa B kinase phosphorylation and mast cell cytokine production. *J Biol Chem.* 2004;279:49177-49187. IF 6.355
- 20) Kasemsumran S, Du Y, Murayama K, Huehne M, Ozaki Y. Near-infrared spectroscopic determination of human serum albumin,  $\gamma$ -globulin and glucose in a control serum solution with searching combination moving window partial least-squared regression. *Anal Chim Acta.* 2004;512:223-230. IF 2.588
- 21) Murayama K, Tomida M. Heat-induced secondary structure and conformation change of bovine serum albumin investigated by Fourier-transform infrared spectroscopy. *Biochemistry.* 2004;43:11526-11532. IF 4.008
- 22) Matsushima S, Sasaki F, Yamaura H, Iwata H, Ohsaki H, Era S, Sogami M, Inaba T, Uike M, Kinoshita Y. Equivalent cross-relaxation rate imaging for sentinel lymph node biopsy in breast carcinoma. *Magn Reson Med.* 2005;54:1300-1304. IF 3.468
- 23) Imai H, Era S, Hayashi T, Negawa T, Matsuyama Y, Okihara K, Nakatsuma A, Yamada H. Effect of propolis supplementation on the redox state of human serum albumin during high-intensity kendo training. *Adv Exerc Sports Physiol.* 2005;11:109-113.
- 24) Yamazaki K, Murayama K, Ishikawa R, Ozaki Y. An infrared spectroscopy study of acid stability and thermal unfolding process of granulocyte-colony stimulating factor. *J Biochem.* 2005;137:265-271. IF 2.292
- 25) Yamazaki K, Iwura T, Murayama K, Ishikawa R, Ozaki Y. Effects of the concentration and heating rate on the thermal denaturation and reversibility of granulocyte-colony stimulating factor studied by circular dichroism and infrared spectroscopy. *Vib Spectrosc.* 2005;38:33-38. IF 1.441
- 26) Murayama K, Iwai I, Hirao T. Change in secondary structures of keratin in porcine stratum corneum induced by acrolein carbonylation: ATR/FT-IR spectroscopic study. *ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicine.* 2005;6:41-44.
- 27) Murayama K. Changes in protein hydration during urea unfolding process of lysozyme monitored by FT-NIR spectroscopy. *ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicine.* 2005;6:55-58.
- 28) Murayama K, Tomida M, Ootake Y, Mizuno T, Ishimaru J-I. Principal component analysis for diagnosis of oral cancer using capillary near-infrared spectroscopy of onedrop of human saliva. *ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicine.* 2005;6:101-104.

#### 4. 研究費獲得状況

##### 1) 競争的資金

- 1) 研究分担者：桑田一夫；科学研究費補助金基盤研究(B)(2)：アミロイドーシスの高圧予防・治療法の開発；平成 13-15 年度；11,900 千円
- 2) 研究代表者：桑田一夫；岐阜県脳医学研究補助金：fMRI による高次脳機能障害の診断法及び各種治療評価法の開発；平成 14-15 年年度；3,000 千円(1,500：1,500 千円)
- 3) 研究分担者：桑田一夫；高度先進医療開発経費：免疫・アレルギー疾患病因タンパク質立体構造，生物学的創薬による治療法の確立；平成 14-16 年度；1,568 千円
- 4) 研究代表者：寺田知新；科学研究費補助金若手研究（B）：分類不能型免疫不全症の病因遺伝子の網羅的解析と診断・治療への応用；平成 15-16 年度；3,600 千円(2,200：1,400 千円)
- 5) 研究代表者：桑田一夫；科学研究費特定領域研究：核磁気共鳴法を用いた新しい抗プリオン薬開発戦略の確立；平成 16-17 年度；8,800 千円(4,400：4,400 千円)
- 6) 研究代表者：桑田一夫；科学研究費特定領域研究：温度ジャンプによるプリオン中間体形成反応の速度論的解析；平成 16-17 年度；14,400 千円(6,400：8,000 千円)
- 7) 研究分担者：桑田一夫；科学研究費補助金基盤研究(A)：プリオン蛋白構造解析に基づくバイオンフォーマティックスによるプリオン病治療薬開発；平成 16-18 年度；5,000 千円(5,000：0 千円)



- 8) 研究代表者：寺田知新，研究分担者：村山幸市，根川常夫；岐阜大学活性化経費(研究)：高親和性 IgE 受容体  $\beta$  鎖 C 末端領域の機能解析とシグナル伝達の解明；平成 17 年度；1,200 千円

## 2) 受託研究

なし

## 3) 共同研究

なし

## 5. 発明・特許出願状況

- 1) 桑田一夫，西田教行，片峰 茂：アミロイド前駆体特殊構造形成阻害剤；平成 15 年度
- 2) 森脇久隆，福島秀樹，恵良聖一：酸化型アルブミン低下剤（発明）；平成 17 年度

## 6. 学会活動

### 1) 学会役員

恵良聖一：

- 1) 日本生理学会評議員(～現在)
- 2) 日本生理学会教育委員会委員(～現在)
- 3) 日本病態生理学会評議員(～平成 15 年 12 月)
- 4) 日本病態生理学会理事(平成 16 年 1 月～現在)
- 5) 日本磁気共鳴医学会評議員(～平成 17 年 3 月)
- 6) 日本磁気共鳴医学会代議員(平成 17 年 4 月～現在)

村山幸市：

- 1) 日本生物物理学会中部地区編集委員(平成 15 年 4 月～平成 16 年 3 月)

### 2) 学会開催

なし

### 3) 学術雑誌

なし

## 7. 学会招待講演，招待シンポジスト，座長

恵良聖一：

- 1) 38th. Apimondia International Apicultural Congress(2003. 08, Ljubljana, Slovenia, Symposium: The influence of propolis ingestion on redox state of human serum albumin: a study of patients under severe oxidative stress; Symposist)
- 2) 第 4 回メタロチオネイン研究会(平成 15 年 11 月，岐阜，特別講演「メタロチオネインの構造」演者)
- 3) 第 15 回日本病態生理学会大会(平成 17 年 1 月，岐阜，シンポジウム「難治性疾患の病態解明・治療薬開発ー岐阜医薬工連携プロジェクトから」座長)

桑田一夫：

- 1) International symposium to celebrate the 30<sup>th</sup> anniversary of Medical Research Institute of Tokyo Medical and Dental University and establishment of School of Biomedical Science (2003. 01, Tokyo, Invited Lecture: Dynamics based drug design for prion diseases; Lecturer)

村山幸市：

- 1) 第 19 回非破壊計測シンポジウム(平成 15 年 11 月，つくば，招待講演「キャピラリー近赤外分光法による 1 滴の生体液からの癌診断法」演者)
- 2) The first Asian symposium on two-dimensional correlation spectroscopy(2004. 06, Kyungju, Republic of Korea, Invited Lecture : Two dimensional infrared correlation spectroscopy studies on pH-dependent structural changes in secondary structures and in hydrogen bondings of side chains of human serum albumin in aqueous solutions; Lecturer)

## 8. 学術賞等の受賞状況

- 1) 寺田知新：岐阜医学奨励賞(平成 15 年度)
- 2) 村山幸市：第 19 回非破壊計測シンポジウムベストポスター賞(平成 15 年度)

## 9. 社会活動

なし

## 10. 報告書

- 1) 桑田一夫，副田明男，岩間 亨，桑田弘美，中島利彦：fMRI による高次脳機能障害の診断法及び各種治療法の開発：岐阜脳医学研究会報告集：1(2004 年)

## 11. 報道

- 1) 恵良聖一，今井 一：プロポリスの抗酸化作用実証. 山田養蜂場と岐阜大医学部・教育学部の共同研究で，世界 49 カ国，国際養蜂学会で発表：健康食品新聞(2003 年 8 月 20 日)
- 2) 恵良聖一，今井 一：体内で抗酸化作用. プロポリス，山田養蜂場が初確認：山陽新聞(2003 年 8 月 20 日)
- 3) 恵良聖一，今井 一：プロポリス，活性酸素に抗酸化作用：日刊工業新聞(2003 年 8 月 22 日)
- 4) 恵良聖一，今井 一：プロポリスの体内における抗酸化の働きについての研究：朝日新聞(2004 年 2 月 13 日)

## 12. 自己評価

評価

平成 14 年度の大講座制への移行によって第 2 生理学教室は，その研究内容により特化した名称，すなわち高次情報統御学講座 蛋白高次機能学分野へと名称を変えたが，平成 16 年度より正式に部局化(大学院医学研究科)されて，分子・構造学講座 蛋白高次機能学分野となった。そのような中，同年 9 月には，大学内に「人獣感染防御研究センター」が新設されるのに伴って，当該分野助教授の桑田一夫がそのセンター長として異動・昇進した。このことは，当該分野の前任教授である曾我美 勝名誉教授が昭和 44 年に講座主任として着任・スタートした「蛋白質科学に関する一連の研究業績」の着実な蓄積がまさに開花・結実したものと高く評価され，同センターは国内の蛋白質の高次構造研究の，とくにプリオン蛋白研究の拠点として，高分解能 NMR 装置や X 線結晶構造解析装置なども設置され，今後の蛋白質研究の拠点形成としてその活躍が期待されている。

また当該分野は，上述の研究以外にも生理学分野の教育も行っているために，平成 17 年 4 月より，分子・構造学講座 分子生理学分野 (Department of Physiology and Biophysics) へと名称を変更した。

現状の問題点及びその対応策

全国の基礎医学系の研究施設で常に問題になることのひとつは，その人的資源の確保，後継者の育成問題である。昨今の医学教育改革や教育の高負担，加えて研究の先端化・高度化など，即応すべき問題が山積しているにもかかわらず，相変わらずの慢性的な人材不足によって小回りの利く満足な対応策がとれないというのが現状であろう。さらに当該分野に限って言えば，前項 (1) に関連して，助教授ポストが削減された結果，教室の構成が教授 1 と助手 1 のみとなり，上述の問題はより深刻な状態にあるといえる。

この問題の打開策のひとつとしては，現行の大講座が小分野の単なる寄せ集め集団というのではなく，人的資源も含めて，各分野相互の有機的な統合・実質的な運営を行っていくことが，今後は不可欠であろうと思われる。

今後の展望

大学院が部局化された現在，大学院生の確保，競争的資金の獲得，研究内容が類似した小分野同士の相互協力体制によって，基礎・臨床研究をさらに発展させることが急務である。

### (3) 薬理病態学分野

#### 1. 研究の概要

薬理学的手法, 細胞生物学的手法および分子生物学的手法を用い研究を行い, 代謝性疾患・動脈硬化症・肝疾患の病態の解明を通してヒトに有用な新たな創薬を目指し研究を行っている。

##### 1) ストレス応答のメカニズムの解明とストレス蛋白質の役割の解明

低分子量ストレス蛋白質(low-molecular-weight heat shock protein)のファミリーの中で, HSP20 と  $\alpha$ B クリスタリンが従来の細胞内シャペロンとしての機能以外にストレス応答に際し, 細胞外に遊離され血小板機能を抑制することを発見し, その活性部位を見出した。さらに最近, HSP27 のリン酸化の程度がヒト肝細胞癌における TNM ステージと相関することを見出し, 肝癌の病態において低分子量 HSP が全く新たな鍵となる蛋白質である可能性が高いと考えている。低分子量ストレス蛋白質(HSP27・HSP20・ $\alpha$ B クリスタリン)の細胞内(骨芽細胞・血管平滑筋細胞・肝癌細胞)・細胞外での機能及び役割の解析を行っている。

##### 2) 骨芽細胞・血管平滑筋細胞・肝細胞の細胞内情報伝達機構の解明

初代培養細胞・クローン化細胞を用いて, 細胞増殖因子・サイトカイン・ホルモン等種々の生理活性物質の細胞内情報伝達機構について検討を行っている。細胞の増殖・分化や死のメカニズム・その制御における役割を解析し, 骨粗鬆症・動脈硬化症・急性冠症候群・肝癌の病態の解明を試みている。さらに, これら疾患に使用されている種々の薬物の新たな作用の解析および作用機構の検討を行っている。

##### 3) 代謝疾患(糖尿病・骨粗鬆症・甲状腺疾患等)および慢性肝疾患における血小板機能の変化と誘発される種々の病態生理の解明

糖尿病などの代謝疾患は, 血栓症(虚血疾患)や神経・臓器障害などの 2 次的疾患の誘発率が高く, 血小板機能の変化と血栓症や各臓器障害との関係を追求している。ウイルス性肝炎等の慢性肝疾患では慢性肝炎から肝硬変へと移行するに伴い血小板数の減少を認める。血小板減少の機序の詳細は未だ明らかとされおらず, 血小板減少と血小板機能の関連について検討を進めている。他臨床施設との共同研究により患者さんからの血液を倫理委員会ならびに患者さん同意のもとに採血し血小板凝集能および血小板細胞内情報伝達機構の解析を行っている。

##### 4) アポトーシス発現機序の解明とその予防法の確立

種々の疾患に, アポトーシスにおける細胞死が深く関与していることが明らかとなってきた。スナネズミやマウスにおける脳虚血・再灌流にともなう海馬神経細胞死モデルや網膜神経細胞死モデル, あるいは好中球細胞死モデル等を指標に, その発現機構の解明ならびに予防法の探求を行っている。

#### 2. 名簿

教授: 小澤 修 Osamu Kozawa  
助教授(併任): 丹羽雅之 Masayuki Niwa  
助手: 高井信治 Shinji Takai

#### 3. 研究成果の発表

著書(和文)

なし

著書(欧文)

- 1) Matsuno H, Takei M, Kozawa O. New aspects of  $\alpha$ 2-Antiplasmin in vascular biology, pt1. In: Pandalai SG, ed. Recent Res Devel Cell Biochem. Trivandrum: Transworld Reseach Network; 2003:21-31.

総説(和文)

- 1) 赤松 繁, 小澤 修. 救急蘇生とバソプレシン—バソプレシンの血管平滑筋細胞における作用および細胞内情報伝達 機構と心肺蘇生時における有用性—, 日本蘇生学会雑誌 2003 年; 22 巻: 1-7.
- 2) 小澤 修. 血管作動物質と血管, 岐阜県内科医会雑誌 2003 年; 17 巻: 13-18.
- 3) 松野浩之, 小澤 修. 低分子量 HSP の新たな生理活性: 抗血小板作用, 日本薬理学会雑誌 2003 年; 121 巻: 21-25.
- 4) 菅野陽介, 徳田治彦, 石崎 明, 小澤 修. 退行期骨粗鬆症とその治療, 東海産科婦人科学会雑誌 2003 年; 40 巻: 9-13.
- 5) 丹羽雅之, 堀田功一, 金森 豊, 廣田雅生, 小澤 修, 藤本貞毅. 新キノロン薬グレパフロキサシンのヒト好中球機能との相互作用における p38MAPK 活性化の関与—Uptake ならびに Priming 能を指標に—, Inflammation and Regeneration 2005 年; 25 巻: 501-506.

総説 (欧文)

- 1) Shu E, Matsuno H, Kitajima Y, Kozawa O. Role of  $\alpha$ 2-Antiplasmin in Cardiovascular System. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2005;2:172-176.

原著 (和文)

なし

原著 (欧文)

- 1) Takenaka M, Hirade K, Tanabe K, Akamatsu S, Dohi S, Matsuno H, Kozawa O. Simvastatin stimulates VEGF release via p44/p42 MAP kinase in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;301:198-203. IF 2.904
- 2) Tanabe K, Dohi S, Matsuno H, Hirade K, Kozawa O. Midazolam stimulates vascular endothelial growth factor release in aortic smooth muscle cells: role of the mitogen-activated protein kinase superfamily. *Anesthesiology*. 2003;98:1147-1154. IF 4.055
- 3) Tokuda H, Kato K, Oiso Y, Kozawa O. Contrasting effects of triiodothyronine on heat shock protein 27 induction and vascular endothelial growth factor synthesis stimulated TGF- $\beta$  in osteoblasts. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;201:33-38. IF 2.626
- 4) Tokuda H, Hirade K, Wang X, Oiso Y, Kozawa O. Involvement of SAPK/JNK in basic fibroblast growth factor-induced VEGF release in osteoblasts. *J Endocrinol*. 2003;177:101-107. IF 3.319
- 5) Matsuno H, Okada K, Ueshima S, Matsuo O, Kozawa O.  $\alpha$ 2-antiplasmin plays a significant role in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1734-1739. IF 4.831
- 6) Tokuda H, Hatakeyama D, Shibata T, Akamatsu S, Oiso Y, Kozawa O. p38 MAP kinase regulates BMP-4-stimulated VEGF synthesis via p70 S6 kinase in osteoblasts. *Am J Physiol Endocrin Metab*. 2003;284:E1202-E1209. IF 4.431
- 7) Niwa M, Hotta K, Kanamori Y, Hatakeyama D, Hirade K, Katayama M, Hara A, Mori H, Ito H, Kato K, Matsuno H, Uematsu T, Kozawa O. Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase in heat shock protein 27 induction in human neutrophils. *Eur J Pharmacol*. 2003;466:245-253. IF 2.432
- 8) Tokuda H, Harada A, Hirade K, Matsuno H, Ito H, Kato K, Oiso Y, Kozawa O. Incadronate amplifies prostaglandin F $2\alpha$ -induced vascular endothelial growth factor in osteoblasts: enhancement of MAP kinase activity. *J Biol Chem*. 2003;278:18930-18937. IF 6.355
- 9) Wang X, Tokuda H, Hatakeyama D, Hirade K, Niwa M, Ito H, Kato K, Kozawa O. Mechanism of simvastatin on induction of heat shock protein in osteoblasts. *Arch Biochem Biophys*. 2003;415:6-13. IF 2.657
- 10) Tokuda H, Hatakeyama D, Akamatsu S, Tanabe K, Yoshida M, Shibata T, Kozawa O. Involvement of MAP kinases in TGF- $\beta$ -stimulated vascular endothelial growth factor synthesis in osteoblasts. *Arch Biochem Biophys*. 2003;415:117-125. IF 2.657
- 11) Tokuda H, Niwa M, Ito H, Oiso Y, Kato K, Kozawa O. Involvement of stress-activated protein kinase (SAPK)/c-Jun N-terminal kinase (JNK) in endothelin-1-induced heat shock protein 27 in osteoblasts. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:239-245. IF 3.140
- 12) Matsuno H, Ishisaki A, Nakajima K, Okada K, Ueshima S, Matsuo O, Kozawa O. Lack of  $\alpha$ 2-antiplasmin promotes reendothelialization via over-release of VEGF after vascular injury in mice. *Blood*. 2003;102:3621-3628. IF 9.782
- 13) Matsuno H, Ishisaki A, Nakajima K, Kato K, Kozawa O. A peptide isolated from  $\alpha$ B-crystallin is a novel and potent inhibitor of platelet aggregation via dual prevention of PAR-1 and GPIIb/IIIa. *J Thromb Haemost*. 2003;1:2636-2642. IF 4.831
- 14) Takenaka M, Matsuno H, Ishisaki A, Nakajima K, Hirade K, Takei M, Yasuda E, Akamatsu S, Yoshimi N, Kato K, Kozawa O. Platelet-derived growth factor-BB phosphorylates heat shock protein 27 in cardiac myocytes. *J Cell Biochem*. 2004;91:316-324. IF 2.946
- 15) Tokuda H, Niwa M, Ishisaki A, Nakajima K, Ito H, Kato K, Kozawa O. Involvement of stress-activated protein kinase (SAPK)/c-Jun N-terminal kinase (JNK) in prostaglandin F $2\alpha$ -induced heat shock protein 27 in osteoblasts. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70:441-447. IF 1.743
- 16) Ishisaki A, Tokuda H, Yoshida M, Hirade K, Kunieda K, Hatakeyama D, Shibata T, Kozawa O. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase mediates thyroid hormone-stimulated osteocalcin synthesis in osteoblasts. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;214:189-195. IF 2.626
- 17) Matsuno H, Takei M, Hayashi H, Nakajima K, Ishisaki A, Kozawa O. Simvastatin enhances the regeneration of endothelial cells via VEGF secretion in injured arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;43:333-340. IF 1.576
- 18) Tokuda H, Kanno Y, Ishisaki A, Takenaka M, Harada A, Kozawa O. Interleukin (IL)-17 enhances tumor necrosis factor- $\alpha$ -stimulated IL-6 synthesis via p38 mitogen-activated protein kinase in osteoblasts. *J Cell Biochem*. 2004;91:1053-1061. IF 2.946
- 19) Hara A, Niwa M, Kunisada T, Yoshimura N, Katayama M, Kozawa O, Mori H. Embryonic stem cells generate neuronal network in adult mouse retina. *Brain Res*. 2004;999:216-221. IF 2.389
- 20) Hara A, Niwa M, Kumada M, Kitaori N, Yamamoto T, Kozawa O, Mori H. Fragmented DNA transport in dendrites of retinal neurons during apoptotic cell death. *Brain Res*. 2004;1007:183-187. IF 2.389

- 21) Matsuno H, Ishisaki A, Nakajima K, Kozawa O. Effect of a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor (ONO-4817) on neointima formation in hypercholesterolemic hamsters. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44:57-65. IF 1.576
- 22) Niwa M, Hotta K, Kanamori Y, Kumada M, Hirota M, Kozawa O, Fujimoto S. p38 MAPK associated with stereoselective priming by grepafloxacin on O<sub>2</sub>-production in neutrophils. *Free Radic Biol Med.* 2004;36:1259-1269. IF 5.625
- 23) Kanno Y, Tokuda H, Ishisaki A, Shibata T, Numata O, Kozawa O. Involvement of SAPK/JNK in prostaglandin E<sub>1</sub>-induced VEGF synthesis in osteoblast-like cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;220:89-95. IF 2.626
- 24) Kumada M, Niwa M, Wang X, Matsuno H, Hara A, Mori H, Matsuo O, Yamamoto T, Kozawa O. Endogenous tissue type plasminogen activator facilitates NMDA-induced retinal damage. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;200:48-53. IF 2.618
- 25) Akamatsu S, Nakajima K, Ishisaki A, Matsuno H, Tanabe K, Takei M, Takenaka M, Hirade K, Yoshimi N, Suga H, Oiso Y, Kato K, Kozawa O. Vasopressin phosphorylates HSP27 in aortic smooth muscle cells. *J Cell Biochem.* 2004;92:1203-1211. IF 2.946
- 26) Tanabe K, Hirade K, Ishisaki A, Shu E, Suga H, Kitajima Y, Katagiri Y, Dohi S, Kozawa O. Possible involvement of p44/p42 MAP kinase in retinoic acid-stimulated vascular endothelial growth factor release in aortic smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2004;175:245-251. IF 3.796
- 27) Shu E, Matsuno H, Kitajima Y, Kozawa O. Lack of PAI-I enhances effect of DX-9065a, a selective Xa inhibitor, on acute pulmonary embolism in mice. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2004;33:206-213. IF 0.799
- 28) Yoshida M, Niwa M, Ishisaki A, Hirade K, Ito H, Shimizu K, Kato K, Kozawa O. Methotrexate enhances prostaglandin D<sub>2</sub>-stimulated heat shock protein 27 induction in osteoblasts. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004;71:351-362. IF 1.743
- 29) Ishisaki A, Tunobuchi H, Nakajima K, Imamura T. Possible involvement of Protein Kinase C Activation in differentiation of human umbilical vein endothelium-derived cell into smooth muscle-Like cell. *Biol Cell.* 2004;96:499-508. IF 2.159
- 30) Hirade K, Tanabe K, Niwa M, Ishisaki A, Nakajima K, Nakamura M, Sugiyama T, Katagiri Y, Kato K, Kozawa O. Adenylyl cyclase-cAMP system inhibits thrombin-induced HSP27 in vascular smooth muscle cells. *J Cell Biochem.* 2005;94:575-584. IF 2.946
- 31) Kanno Y, Ishisaki A, Yoshida M, Tokuda H, Numata O, Kozawa O. SAPK/JNK plays a role in transforming growth factor- $\beta$ -induced VEGF synthesis in osteoblasts. *Horm Metab Res.* 2005;37:140-145. IF 1.946
- 32) Kanno Y, Ishisaki A, Yoshida M, Nakajima K, Tokuda H, Numata O, Kozawa O. Adenylyl cyclase-cAMP system inhibits thyroid hormone-stimulated osteocalcin synthesis in osteoblasts. *Mol Cell Endocrinol.* 2005;229:75-82. IF 2.626
- 33) Matsuno H, Tokuda H, Ishisaki A, Shu E, Kitajima Y, Kozawa O. P2Y<sub>12</sub> receptors play a significant role on the development of platelet micro-aggregation in patients with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:920-927. IF 5.778
- 34) Kumada M, Niwa M, Hara A, Matsuno H, Mori H, Ueshima S, Matsuo O, Yamamoto T, Kozawa O. Tissue type plasminogen activator facilitates NMDA-receptor-mediated retinal apoptosis through an independent fibrinolytic cascade. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1504-1507. IF 3.577
- 35) Yoshida M, Kanno Y, Ishisaki A, Tokuda H, Hirade K, Nakajima K, Katagiri Y, Shimizu K, Kozawa O. Methotrexate suppresses inflammatory agonists-induced interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *J Rheumatol.* 2005;32:787-795. IF 2.860
- 36) Yasuda E, Tokuda H, Ishisaki A, Hirade K, Kanno Y, Hanai Y, Nakamura N, Noda T, Katagiri Y, Kozawa O. PPAR- $\gamma$  ligands up-regulate basic fibroblast growth factor-induced VEGF release through amplifying SAPK/JNK activation in osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;328:137-143. IF 2.904
- 37) Nakajima K, Hirade K, Ishisaki A, Matsuno H, Suga H, Kanno Y, Shu E, Kitajima Y, Katagiri Y, Kozawa O. Akt regulates thrombin-induced HSP27 phosphorylation in aortic smooth muscle cells: function at a point downstream from p38 MAP kinase. *Life Sci.* 2005;77:96-107. IF 2.158
- 38) Tanabe K, Akamatsu S, Suga H, Takai S, Kato K, Dohi S, Kozawa O. Midazolam suppresses thrombin-induced heat shock protein 27 phosphorylation through inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase in cardiac myocytes. *J Cell Biochem.* 2005;96:56-64. IF 2.946
- 39) Yoshida M, Tokuda H, Ishisaki A, Kanno Y, Harada A, Shimizu K, Kozawa O. Tiludronate inhibits prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$ -induced vascular endothelial growth factor synthesis in osteoblasts. *Mol Cell Endocrinol.* 2005;236:59-66. IF 2.626
- 40) Noda T, Tokuda H, Yoshida M, Yasuda E, Hanai Y, Kozawa O. Possible involvement of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in insulin-like growth factor-I-induced 3-kinase/Akt pathway in insulin-like growth factor-I-induced alkaline phosphatase activity in osteoblasts. *Horm Metab Res.* 2005;37:270-274. IF 1.946
- 41) Suga H, Nakajima K, Shu E, Kanno Y, Hirade K, Ishisaki A, Matsuno H, Tanabe K, Akamatsu S, Kato K, Oiso Y, Kozawa O. Possible involvement of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signal pathway

- in vasopressin-induced HSP27 phosphorylation in aortic smooth muscle A10 cells. Arch Biochem Biophys. 2005;438:137-145. IF 2.657
- 42) Shu E, Matsuno H, Akamatsu S, Kanno Y, Suga H, Nakajima K, Ishisaki A, Kato K, Kitajima Y, Kozawa O.  $\alpha$ B-crystallin is phosphorylated during myocardial infarction: involvement of platelet-derived growth factor-BB. Arch Biochem Biophys. 2005;438:111-118. IF 2.657
- 43) Yasuda E, Kumada T, Takai S, Ishisaki A, Noda T, Matsushima-Nishiwaki R, Yoshimi N, Kato K, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kozawa O. Attenuated phosphorylation of heat shock protein 27 correlates with tumor progression in patients with hepatocellular carcinoma. Biochem Biophys Res Commun. 2005;337:337-342. IF 2.904
- 44) Tanabe K, Tokuda H, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Hanai Y, Hirade K, Katagiri Y, Dohi S, Kozawa O. Modulation by the steroid/thyroid hormone superfamily of TGF- $\beta$ -stimulated VEGF release from vascular smooth muscle cells. J Cell Biochem. in press. IF 2.946
- 45) Hanai Y, Tokuda H, Takai S, Harada A, Ohta T, Kozawa O. Minodronate suppresses prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub> -induced vascular endothelial growth factor synthesis in osteoblasts. Horm Metab Res. in press. IF 1.946
- 46) Takai S, Tokuda H, Matsushima-Nishiwaki R, Hanai Y, Kato K, Kozawa O. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt plays a role in sphingosine 1-phosphate-stimulated HSP27 induction in osteoblasts. J Cell Biochem. in press. IF 2.946
- 47) Hanai Y, Tokuda H, Ishisaki A, Matsushima-Nishiwaki R, Nakamura N, Yoshida M, Takai S, Ohta T, Kozawa O. Involvement of p44/p42 MAP kinase in insulin-like growth factor-I-induced alkaline phosphatase activity in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. Mol Cell Endocrinol. in press. IF 2.626
- 48) Nakajima K, Suga H, Matsuno H, Ishisaki A, Hirade K, Kozawa O. Differential roles of MAP kinases in atorvastatin-induced VEGF release in cardiac myocytes. Life Sci. in press. IF 2.158
- 49) Hara A, Niwa M, Kumada M, Aoki H, Kunisada T, Oyama T, Yamamoto T, Kozawa O, Mori H. Intraocular injection of folate antagonist, methotrexate induces neuronal differentiation of embryonic stem cells transplanted in the adult mouse retina. Brain Res. in press. IF 2.389

#### 4. 研究費獲得状況

##### 1) 競争的資金

- 1) 研究代表者：小澤 修，研究分担者：松野浩之，赤松 繁；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)一般：遺伝子ノックアウトマウスを用いた急性冠症候群における線溶系因子の分子基盤の解析；平成 14-15 年度；3,500 千円(2,200：1,300 千円)
- 2) 研究代表者：松野浩之，研究分担者：小澤 修；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)一般：再生医療におけるプラスミンの VEGF 制御機構の意義と役割の解明；Alpha2-antiplasmin 欠損マウスを用いての創薬への可能性追求と薬理学的アプローチ；平成 15-16 年度；3,600 千円(2,600：1,000 千円)
- 3) 研究代表者：徳田治彦(国立長寿医療センター)，研究分担者：小澤 修；財団法人成長科学協会研究助成：骨の成長におけるオステオプロテジェリンの役割の解析：その産生・分泌の機序の検討；平成 15 年度；500 千円
- 4) 研究代表者：小澤 修，研究分担者：松野浩之，石崎 明，中島恵一；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)：遺伝子ノックアウトマウスを用いた骨代謝における線溶系因子の分子基盤の解析；平成 16-17 年度；3,600 千円(2,200：1,400 千円)
- 5) 研究代表者：石崎 明，研究分担者：小澤 修，松野浩之，中島恵一；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)：遺伝子ノックアウトマウスを用いた骨リモデリングにおける線溶系因子の分子基盤の解析；平成 16-17 年度；3,500 千円(1,500：2,000 千円)
- 6) 研究代表者：中島恵一；科学研究費補助金若手研究(B)：心筋細胞・血管平滑筋細胞からの血圧調節遺伝子の同定と創薬への応用；平成 16 年度；2,100 千円
- 7) 研究代表者：小澤 修，研究分担者：熊田 卓，石崎 明；公益信託癌臨床研究助成基金：原発性肝細胞癌の病態・予後と低分子量ストレス蛋白質に関する検討；平成 16 年度；500 千円
- 8) 研究代表者：石崎 明，研究分担者：小澤 修，松野浩之，中島恵一；岐阜大学活性化経費(研究)：線溶系遺伝子ノックアウトマウスを用いた、骨リモデリングにおける線溶系因子の役割に関する研究；平成 16 年度；1,200 千円
- 9) 研究代表者：徳田治彦(国立長寿医療センター)，研究分担者：小澤 修；愛知腎臓財団研究助成：糖尿病性腎症の発症・進展における血小板凝集能亢進の関与；平成 16 年度；100 千円
- 10) 研究代表者：石崎 明，研究分担者：小澤 修；財団法人成長科学協会助成金：骨の成長における線溶系因子の役割に関する研究；平成 16 年度；500 千円
- 11) 研究代表者：松野浩之，研究分担者：小澤 修，石崎 明，中島恵一；鈴木謙三記念医科学応用研究財団研究助成金：骨髄系細胞による血管修復・再生におけるプラスミンの意義と役割の解明：遺伝子欠損マウスを用いての創薬への可能性の探究；平成 16 年度；1,000 千円

- 12) 研究代表者：徳田治彦(国立長寿医療センター), 研究分担者：小澤 修;骨粗鬆症財団研究助成 ”Lilly Fellowship and Research Grant Program for Bone& Mineral Research”:閉経後骨粗鬆症患者における血小板凝集能の検討：薬物療法との関連;平成 17 年度;800 千円
- 13) 研究代表者：小澤 修, 研究分担者：徳田治彦;財団法人ソルトサイエンス研究財団研究助成：骨代謝における亜鉛の役割の解析;平成 17 年度;850 千円
- 14) 研究代表者：赤松 繁, 研究分担者：小澤 修, 土肥修司;科学研究費補助金基盤研究(C)(2): 周術期心筋虚血後の心のリモデリングにおける線溶系因子の役割と臨床的意義;平成 17-18 年度;3,800 千円(2,700 : 1,100 千円)
- 15) 研究代表者：徳田治彦(国立長寿医療センター), 研究分担者：小澤 修;愛知腎臓財団研究助成：糖尿病性腎症の発症・進展の予防における抗血小板療法の有効性に関する研究;平成 17 年度;100 千円
- 16) 研究代表者：花井淑晃, 研究分担者：徳田治彦;財団法人成長科学協会研究助成：骨代謝における亜鉛の役割に関する研究;平成 17 年度;500 千円

## 2) 受託研究

なし

## 3) 共同研究

なし

## 5. 発明・特許出願状況

なし

## 6. 学会活動

### 1) 学会役員

小澤 修:

- 1) 日本内分泌学会代議員(～現在)

丹羽雅之:

- 1) 日本薬理学会評議員(～現在)
- 2) 日本炎症・再生学会評議員(～現在)
- 3) 日本臨床薬理学会評議員(～現在)

### 2) 学会開催

なし

### 3) 学術雑誌

なし

## 7. 学会招待講演, 招待シンポジスト, 座長

小澤 修:

- 1) 第 14 回バソプレシン研究会(平成 16 年 1 月, 東京, シンポジウム「バソプレシンと心機能」演者)
- 2) 第 46 回日本脈管学会総会(平成 17 年 12 月, 大阪, シンポジウム徹底討論「血管系と低分子量ストレス蛋白質」演者)

## 8. 学術賞等の受賞状況

なし

## 9. 社会活動

なし

## 10. 報告書

- 1) 丹羽雅之, 小澤 修, 松野浩之: 線溶系関連遺伝子制御による虚血性神経細胞死の予防・防御に関する基礎的研究:平成 13 年度-平成 14 年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2)) 研究成果報告書(2003

年 5 月)

- 2) 小澤 修, 松野浩之, 赤松 繁: 遺伝子ノックアウトマウスを用いた急性冠症候群における線溶系因子の分子基盤の解析: 平成 14 年度 - 平成 15 年度科学研究費補助金 (基盤研究(C)(2)) 研究成果報告書: 1-119(2004 年 3 月)

## 11. 報道

なし

## 12. 自己評価

評価

アカデミックサイトでの評価は、まずアウトプットとしての“量”と“質”が問われることは論を待たない。この観点からまだまだアウトプットの“質”を上げることが必要と思われる。ひいては、“質”において最も重要な指標である“Citation”：引用回数の増加に繋がると思われる。

現状の問題点及びその対応策

研究を遂行するにあたって最も重要な点は、日々の研究を一緒に進めてくれる優秀な人材の確保である。まさにこの一点に懸かっているといっても過言ではない。しかし、平成 16 年度からスタートしたスーパーローテート義務化により、従来よりいっそう基礎・社会医学系研究分野が専属の大学院生を迎えることが困難になってきた。さらにこの義務化による学内・学外の臨床系分野の現状からしても臨床講座から研究生・大学院生の受け入れもなかなか難しいと思われる。こうした中、平成 18 年度新入生からのカリキュラム改革で基礎配属実習が三年生後期に約二ヶ月行われることが決定されている。従来に比し、実習時期および期間ともに改革されおり、このような機会から医学部学生に対して日々の研究活動に参加を促し、“鉄は熱いうちに打て”の如くりサーチマインドを有した優秀な医師、願わくは医学研究者の育成に繋がるように努力していきたい。

今後の展望

高齢化社会を迎えた我が国では、所謂、生活習慣病等を克服して、できるだけ質の高い快適な日々をいかに過ごせるかがカギとなると思われる。これに有効で安全な薬剤を開発すること(創薬)を目指し、いつの日か患者さんに還元したいと考えている。医学部というアドバンテージを活かし、私共の研究を遂行していきたいと考えている。



## (4) 寄生虫学分野

### 1. 研究の概要

#### 1) 宿主-寄生虫相互作用に関する研究

感染の機会があると寄生虫は宿主に影響を及ぼし、宿主は寄生虫に影響を及ぼす。後者は、感染が成立するか否かの決定要因となる。前者は、感染病理に直結する。当教室では、筋肉寄生性の線虫である旋毛虫を用いて寄生虫が宿主に及ぼす影響を、分子生物学的、細胞生物学的に解析している。また、旋毛虫が分泌し、宿主へ影響を与える生理活性物質の遺伝子工学的な合成を行っている。

以下、研究成果を具体的に記載する。

旋毛虫の新生幼虫は、筋肉細胞内に侵入し、筋肉細胞を変異させる。筋肉細胞は、変異を侵入個所に局限させるために細胞質の遮断を行うが、旋毛虫の中でも *T.pseudospiralis* と呼ばれる種の感染では、この遮断がおこらず、侵入された筋肉細胞全体が変異する。筋肉細胞の変異に伴い、サテライト細胞が分裂増殖し、筋肉細胞に分化しようとするが、旋毛虫は筋肉細胞への分化を許さず、旋毛虫の栄養のと排泄物の世話をする細胞に変異させる。これが、古典的に被嚢形成として知られていた現象であるが、その詳細な病理を本研究室が明らかにした。

さらに、この筋肉細胞の変異に伴う発現遺伝子について注目し、筋肉発生に関与する因子 **MyoD**, **myogenin**, **MRF4** の挙動を明らかにした。また、嚢子形成に伴う筋肉細胞のアポトーシスに関与する因子の同定を行った。旋毛虫の cDNA ライブラリーを作製し、有用なペプチドの遺伝子を次々にクローニングできた。その中には、新しいタイプのプロテアーゼ阻害剤及びプロテアーゼ、マクロファージ遊走阻止因子もあり、現在、関連の特許取得、または特許出願中である。

#### 2) 寄生虫の遺伝子指紋に関する研究

典型的な方法に基づく寄生虫の同定は、専門家以外の研究者には困難である。これを克服するために寄生虫同定用の PCR プライマーを次々に作製しつつある。PCR プライマーの中には RFLP 法や SSCP 法と組み合わせると遺伝子指紋を表現できるものがある。これを用いて、クリプトスポリジウムの感染源同定に用いる事のできる遺伝子指紋を可能とする方法の確立ができています。

#### 3) 肝吸虫の免疫診断用抗原の作製

肝吸虫は、岐阜や諸外国において発生が見られているが、この免疫診断用の抗原を組み換え蛋白として合成し、診断技術の発展へとつながった。

### 2. 名簿

教授：	高橋優三	Yuzo Takahashi
助教授：	長野 功	Isao Nagano
助手：	呉 志良	Zhiliang Wu
助手：	梶田和男	Kazuo Kajita

### 3. 研究成果の発表

#### 著書 (和文)

- 1) 高橋優三, 鈴木康之編著. 新しい医学教育の流れ '02, 名古屋: 三恵社; 2003 年.
- 2) 高橋優三. 糞便検査 虫卵 原虫: 黒川 清, 北村 聖, 春日雅人, 高久史磨編. 臨床検査データブック, 東京: 医学書院; 2003 年: 573-574.
- 3) 加藤智美, 藤崎和彦, 高橋優三編著. 模擬診察シナリオ集 5 版, 名古屋: 三恵社; 2004 年.
- 4) 高橋優三, 鈴木康之編著. 新しい医学教育の流れ'03, 名古屋: 三恵社; 2004 年.
- 5) 加藤智美, 藤崎和彦, 高橋優三, 鈴木康之編著. 「スケルトン病院」, 名古屋: 三恵社; 2005 年.
- 6) 丹羽雅之, 鈴木康之, 藤崎和彦, 加藤智美, 高橋優三著. テュートリアルのコアタイム, 名古屋: 三恵社; 2005 年.
- 7) 高橋優三, 鈴木康之編著. 新しい医学教育の流れ'04, 名古屋: 三恵社; 2005 年.
- 8) 高橋優三. 糞便検査 虫卵 原虫: 高久史磨, 黒川 清, 春日雅人, 北村 聖編. 臨床検査データブック, 東京: 医学書院; 2005 年: 601-602.
- 9) 高橋優三. 旋毛虫症: 山崎修道編. 感染症予防必携第 2 版, 東京: 日本公衆衛生協会; 2005 年: 238-240.

#### 著書 (欧文)

- 1) Kasuya S, Morikawa S, Nagano I, Ikeda T. *Orientia tsutsugamushi* strains, vectors, protective immunity and apoptosis. In: Pandalai SG, ed. Recent Research Developments in Infection and Immunity. Trivandrum: Transworld Research Network; 2004:S371-385.
- 2) Nagano I, Takahashi Y. Trichinella and trichinellosis: Overview of Trichinella and trichinellosis research in Asia. In: Arizono N, ed. Asian Parasitology Vol. 1 Food-Borne Helminthiasis in Asia.

- Chiba: AAA Comitee, The Federation of Asian Parasitologists; 2004:S261-262.
- 3) Boonmars T, Takahashi Y. Morphology of *Trichinella*. In: Arizono N, ed. Asian Parasitology Vol. 1 Food-Borne Helminthiasis in Asia. Chiba: AAA Comitee, The Federation of Asian Parasitologists; 2004:S263-266.
  - 4) Wu Z, Takahashi Y. DNA polymorphism and taxonomy of *Trichinella*. In: Arizono N, ed. Asian Parasitology Vol. 1 Food-Borne Helminthiasis in Asia. Chiba: AAA Comitee, The Federation of Asian Parasitologists; 2004:S267-272.
  - 5) Nagano I, Takahashi Y. Trichinella and trichinellosis: Excretory-secretory (E-S) proteins of *Trichinella spiralis*. In: Arizono N, ed. Asian Parasitology Vol. 1 Food-Borne Helminthiasis in Asia. Chiba: AAA Comitee, The Federation of Asian Parasitologists; 2004:S273-274.
  - 6) Nagano I, Takahashi Y. Trichinella and trichinellosis: Recombinant proteins of *Trichinella*. In: Arizono N, ed. Asian Parasitology Vol. 1 Food-Borne Helminthiasis in Asia. Chiba: AAA Comitee, The Federation of Asian Parasitologists; 2004:S275-277.

総説 (和文)

なし

総説 (欧文)

- 1) Yoshikawa H, Abe N, Wu Z. PCR-based identification of zoonotic isolates of *Blastocystis* from mammals and birds. *Microbiology*. 2004;150:1147-1151.
- 2) Yoshikawa H, Morimoto K, Wu Z, Sigh M, Hashimoto T. Problems in speciation in the genus *Blastocystis*. *Trends Parasitol*. 2004;20:251-255.
- 3) Kondo D, Goto T, Kouno M, Kijima R, Takahashi Y. A Virtual Anatomical Torso for Medical Education using Free Form Image Projection. *Proceedings of International Conference on Virtual Systems and Multimedia*. 2005;678-685.
- 4) Goto T, Kondo D, Kouno M, Kijima R, Takahashi Y. Development of medical education platform. *Proceedings of International Conference on Virtual Systems and Multimedia*. 2005;686-694.

原著 (和文)

- 1) 中村哲也, 三浦聡之, 中岡隆志, 長野 功, 高橋優三, 岩本愛吉. 自然経過で軽快した旋毛虫症の 1 例, 感染症学雑誌 2003 年; 77 巻: 839-843.
- 2) 鷺野嘉映, 鈴木康之, 高橋優三, 丹羽雅之, 藤崎和彦, 中村浩幸, 加藤智美, 森脇久隆. 第 1 回共用試験トライアルと岐阜大学における臨床実習資格総合判定試験成績の相関, 医学教育 2003 年; 34 巻: 375-379.
- 3) 鈴木康之, 高橋優三, 丹羽雅之, 藤崎和彦, 中村浩幸, 鷺野嘉映, 伊藤和夫. 岐阜大学医学部におけるテュートリアル・システムに関する研究(第 2 報)— テュートリアル 1 期生の学外臨床実習(6 年次)に対する評価—, 医学教育 2003 年; 34 巻: 3-19.
- 4) 石塚達夫, 梶田和男, 森田弘之, 宇野嘉弘. アンチエイジングの新しい動向—DHEA とインスリン抵抗性, *Geriat Med* 2004 年; 42 巻: 1195-1199.
- 5) 丹羽雅之, 鈴木康之, 藤崎和彦, 加藤智美, 谷本真由実, 松尾理, 名郷直樹, 吉田一郎, 高橋優三. 医学教育セミナーとワークショップの 10 回にわたる開催経験, 医学教育 2005 年; 36 巻: 89-96.
- 6) 堀有行, 鈴木康之, 塚田敬義, 寺嶋吉保, 中井桂司, 黒田尚宏, 高橋優三. 診療参加型臨床実習における医学生の電子カルテ閲覧等の運用ガイドライン(案), 医学教育 2005 年; 36 巻: 329-334.
- 7) 石塚達夫, 梶田和男. DHEA の臨床応用への展望—インスリン抵抗性解除と長寿への関与—, 医学のあゆみ 2005 年; 213 巻: 507-512.

原著 (欧文)

- 1) Nagano I, Wu Z, Nakada T, Boonmars T, Takahashi Y. Molecular cloning and characterization of a serine proteinase gene of *Trichinella spiralis*. *J Parasitol*. 2003;89:92-98. IF 1.439
- 2) Nakada T, Nagano I, Wu Z, Takahashi Y. Molecular cloning and expression of the full-length tropomyosin gene from *Trichinella spiralis*. *J Helminthol*. 2003;77:57-63. IF 0.676
- 3) Wu Z, Boonmars T, Nagano I, Nakada T, Takahashi Y. Molecular expression and characterization of a homologue of host cytokine, macrophage migration inhibitory factor, from *Trichinella* spp. *J Parasitol*. 2003;89:507-515. IF 1.439
- 4) Wu Z, Nagano I, Boonmars T, Takahashi Y. Intraspecies polymorphism of *Cryptosporidium parvum* revealed by PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) and RFLP-single-strand conformational polymorphism analyses. *Appl Environ Microbiol*. 2003;69:4720-4726. IF 3.810
- 5) Yoshikawa H, Wu Z, Nagano I, Takahashi Y. Molecular comparative studies among *Blastocystis* isolates obtained from humans and animals. *J Parasitol*. 2003;89:585-594. IF 1.439
- 6) Yoshikawa H, Abe N, Wu Z. Genomic polymorphism among *Blastocystis* isolates and development of PCR-based identification of zoonotic isolates. *J Eukaryot Microbiol*. 2003;50(Suppl):710-711. IF 1.403
- 7) Abe N, Wu Z, Yoshikawa H. Molecular characterization of *Blastocystis* isolates from primates. *Vet Parasitol*. 2003;113:321-325. IF 1.445

- 8) Abe N, Wu Z, Yoshikawa H. Molecular characterization of *Blastocystis* isolates from birds by PCR with diagnostic primers and restriction fragment length polymorphism analysis of the small subunit ribosomal RNA gene. *Parasitol Res.* 2003;89:393-6. IF 1.060
- 9) Abe N, Wu Z, Yoshikawa H. Zoonotic genotypes of *Blastocystis hominis* detected in cattle and pigs by PCR with diagnostic primers and restriction fragment length polymorphism analysis of the small subunit ribosomal RNA gene. *Parasitol Res.* 2003;90:124-128. IF 1.060
- 10) Suzuki Y, Niwa M, Fujisaki K, Nakamura H, Washino K, Kato T, Ito K, Okano Y, Takahashi Y. Effects of PBL-Tutorial in Gifu University School of Medicine-Evaluation of Students in Clinical Years. *J Medical Education.* 2003;17:412-418. IF 1.919
- 11) Suzuki Y, Niwa M, Chirasak K, Takahashi Y. A Trial of an International Internet PBL on HIV/AIDS. *J Medical Education.* 2003;7:432-437. IF 1.919
- 12) Natsume Y, Ishizuka T, Yamamoto Y, Miura A, Kajita K, Ishizawa M, Kawai Y, Huang Y, Morita H, Uno Y, Yasuda K. Dominant negative protein kinase C $\beta$  improves 1 $\alpha$ , 25-dihydroxy vitamin D $_3$ -induced insulin resistance. *Endocrine Res.* 2003;29:457-464. IF 0.932
- 13) Miura A, Kajita K, Ishizawa M, Kanoh Y, Kawai Y, Natsume Y, Sakuma H, Yamamoto Y, Yasuda K, Ishizuka T. Inhibitory effect of ceramide on insulin-induced protein kinase C $\zeta$  translocation in rat adipocytes. *Metabolism.* 2003;52:19-24. IF 2.143
- 14) Kajita K, Ishizuka T, Mune T, Miura A, Ishizawa M, Kanoh Y, Kawai Y, Natsume Y, Yasuda K. Dehydroepiandrosterone down-regulates the expression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in adipocytes. *Endocrinology.* 2003;144:253-259. IF 5.151
- 15) Ishizuka T, Kajita K, Natsume Y, Kawai Y, Kanoh Y, Miura A, Ishizawa M, Uno Y, Morita H, Yasuda K. Protein kinase C (PKC)  $\beta$  modulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-effect of overexpression of PKC $\beta$  on insulin signal transduction. *Endocrine Res.* 2004;30:287-299. IF 0.932
- 16) Kajita K, Mune T, Kanoh Y, Natsume Y, Ishizawa M, Kawai Y, Yasuda K, Sugiyama C, Ishizuka T. TNA $\alpha$  reduces the expression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) via the production of ceramide and activation of atypical PKC. *Diabetes Res Clin Pract* 66S. 2004:S79-83. IF 1.730
- 17) Boonmars T, Wu Z, Nagano I, Nakada T, Takahashi Y. Differences and similarities of nurse cells in cysts of *Trichinella spiralis* and *T. pseudospiralis*. *J Helminthol.* 2004;78:7-16. IF 0.676
- 18) Boonmars T, Wu Z, Nagano I, Takahashi Y. Expression of apoptosis related factors in muscles infected with *Trichinella spiralis*. *Parasitology.* 2004;128:323-332. IF 1.685
- 19) Nagano I, Wu Z, Boonmars T, Takahashi Y. Molecular cloning and characterisation of two kinds of proteins in excretory-secretory products of *Trichinella pseudospiralis*. *Int J Parasitol.* 2004;34:491-500. IF 3.092
- 20) Nagano I, Pei F, Wu Z, Wu J, Cui H, Boonmars T, Takahashi Y. Molecular expression of a cysteine proteinase of *Clonorchis sinensis* and its application to enzyme-linked immunosorbent assay for immunodiagnosis of clonorchiasis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11:411-416. IF 1.724
- 21) Yoshikawa H, Wu Z, Kimata I, Iseki M, Karim K, Momammad A, Viqar Z H, Haque R, Takahashi Y. Polymerase chain reaction-based genotype classification among human *Blastocystis hominis* populations isolated from different countries. *Parasitol Res.* 2004;92:22-29. IF 1.060
- 22) Wu Z, Boonmars T, Nagano I, Takahashi Y. Further evidence that genotype I and genotype II of *Cryptosporidium parvum* are distinct. *Trop Med Health.* 2004;32:5-14. IF 1.969
- 23) Wu Z, Nagano I, Boonmars T, Takahashi Y. A spectrum of functional genes mobilized after *Trichinella spiralis* infection in skeletal muscle. *Parasitology.* 2005;130:561-573. IF 1.685
- 24) Wu Z, Nagano I, Boonmars T, Takahashi Y. Tumor necrosis factor receptor-mediated apoptosis in *Trichinella spiralis* infected muscle cells. *Parasitology.* 2005;131:373-381. IF 1.685
- 25) Nakada T, Nagano I, Wu Z, Takahashi Y. Molecular cloning and functional expression of enolase from *Trichinella spiralis*. *Parasitol Res.* 2005;96:354-360. IF 1.060
- 26) Boonmars T, Wu Z, Nagano I, Takahashi Y. *Trichinella pseudospiralis* infection is characterized by more continuous and diffuse myopathy than *T. spiralis* infection. *Parasitol Res.* 2005;97:13-20. IF 1.060
- 27) Boonmars T, Wu Z, Nagano I, Takahashi Y. What is the role of p53 during the cyst formation of *Trichinella spiralis*? a comparable study between knockout mice and wild type mice. *Parasitology.* 2005;131:705-712. IF 1.685

#### 4. 研究費獲得状況

##### 1) 競争的資金

- 1) 研究代表者：高橋優三，研究分担者：鈴木康之，藤崎和彦，丹羽雅之；科学研究費補助金基盤研究(A)(2)：思考促進型医学教材の開発研究；平成14-15年度；29,700千円(16,200：13,500千円)
- 2) 研究代表者：長野 功，研究分担者：方 悦怡；日中医学協会助成事業調査・共同研究助成；肝吸虫免疫診断用組換え蛋白抗原の検討と中国における肝吸虫症患者診断への応用；2003年度；920千円
- 3) 研究代表者：長野 功，研究分担者：高橋優三，呉 志良；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)：筋肉細胞を変異させる旋毛虫由来物質の分子生物学的解析と宿主細胞への作用機序の解明；平成15-16

- 年度；3,700千円(2,500：1,200千円)
- 4) 研究代表者：高橋優三，研究分担者：鈴木康之，藤崎和彦，丹羽雅之；科学研究費補助金基盤研究(B)(2)：コア・カリキュラム対応型の医学実習教材の開発と普及；平成16-17年度；13,400千円(6,700：6,700千円)
  - 5) 研究代表者：山田宏尚，研究分担者：高橋優三；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)：廉価かつ高精度なMRI対応手術用水圧駆動マニピュレータの開発；平成16-17年度；4,645千円(2,366：2,279千円)
  - 6) 研究代表者：長野 功；岐阜大学活性化経費(研究)：線虫類が分泌する生理活性物質の遺伝子工学的合成とその医薬品への応用；平成16年度；1,200千円
  - 7) 研究代表者：呉 志良，研究分担者：長野 功；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)：旋毛虫感染による宿主筋肉細胞変異の遺伝子発現動態の解析とその分子機構の解明；平成17-18年度；3,500千円(2,100：1,400千円)

## 2) 受託研究

- 1) 高橋優三：救急医療訓練ロボットシステムの開発；平成15年度；18,000千円：地域科学技術振興事業費補助金・知的クラスター創成事業・岐阜研究開発財団
- 2) 高橋優三：バーチャル医療・教育訓練システムの開発；平成16-17年度；44,953千円(16,953千円：28,000千円)：地域科学技術振興事業費補助金・知的クラスター創成事業・岐阜研究開発財団
- 3) 長野 功：岐阜大学医学部付属病院における先端医療技術情報に関するインフォームド Consent 用デジタルコンテンツの開発；平成17-18年度；3,000千円(150：150千円)：メディカル愛

## 3) 共同研究

なし

## 5. 発明・特許出願状況

- 1) 高橋優三，長野 功，呉 志良：ポリヌクレオチド，ポリペプチド，組換えベクター，形質転換体，マクロファージ遊走阻止因子の製造方法及び抗体(特許)；平成15年度
- 2) 高橋優三，長野 功，中田琢巳：ポリヌクレオチド，ポリペプチド及び解糖系酵素の製造方法(特許)；平成15年度
- 3) 高橋優三，鈴木康之：圧力検出装置(特許)；平成15年度
- 4) 高橋優三，鈴木康之：筋性防御擬似提示装置(特許)；平成15年度
- 5) 高橋優三，鈴木康之，坂本 隆：触診訓練用装置(特許)；平成15年度
- 6) 高橋優三，鈴木康之，坂本 隆：理学的診療訓練用人体装着具(特許)；平成15年度
- 7) 長野 功，高橋優三，呉 志良：旋毛虫の種特異抗原，及び該抗原を利用した旋毛虫感染の検査法(特許)；平成17年度

## 6. 学会活動

### 1) 学会役員

高橋優三：

- 1) 日本医学教育学会理事(平成15年12月～現在)
- 2) 日本寄生虫学会評議員(～現在)
- 3) 日本臨床寄生虫学会評議員(～現在)
- 4) International commission on Trichinellosis: active member(～現在)
- 5) 日本衛生動物学会幹事(～現在)

長野 功：

- 1) 日本寄生虫学会評議員(平成16年4月～現在)
- 2) 日本感染症学会評議員(平成17年6月～現在)

梶田和男：

- 1) 日本内分泌学会代議員(～現在)

## 2) 学会開催

高橋優三：

- 1) 第8回医学教育セミナーとワークショップ(平成15年5月, 岐阜)
- 2) 第9回医学教育セミナーとワークショップ(平成15年7月-8月, 岐阜)
- 3) 第10回医学教育セミナーとワークショップ(平成15年10月, 大阪)
- 4) 第4回国公立大学医学部・歯学部教務事務職員研修(平成15年11月, 岐阜)
- 5) 第11回医学教育セミナーとワークショップ(平成16年1月-2月, 岐阜)
- 6) 第12回医学教育セミナーとワークショップ(平成16年5月, 豊明)
- 7) 第13回医学教育セミナーとワークショップ(平成16年8月, 岐阜)
- 8) 第14回医学教育セミナーとワークショップ(平成16年10月, 岐阜)
- 9) 第5回国公立大学医学部・歯学部教務事務職員研修(平成16年11月, 岐阜)
- 10) 第15回医学教育セミナーとワークショップ(平成17年1月, 東京)

## 3) 学術雑誌

高橋優三：

- 1) Japanese Medical Education Today ; 編集長(~平成16年)
- 2) Parasitology : Editorial Board(~現在)

## 7. 学会招待講演, 招待シンポジスト, 座長

なし

## 8. 学術賞等の受賞状況

なし

## 9. 社会活動

なし

## 10. 報告書

- 1) 呉 志良, 高橋優三, 長野 功: クリプトスポリジウムの遺伝子多型検出法の検討及びその疫学への応用: 平成13-14年度文部科学省科学研究補助金 総括報告書: 1-52(2003年3月)
- 2) 長野 功, 方 悦怡: 肝吸虫免疫診断用組換え蛋白抗原の検討と中国における肝吸虫症患者診断への応用: 2003年度調査・共同研究助成報告(日中医学協会助成事業) 分担報告書: 日中医学19(2): 32.(2004年7月)
- 3) 高橋優三: 思考促進型医学教材の開発研究: 平成14年度-15年度文部科学省科学研究補助金 総括報告書: 1-649(2004年5月)
- 4) 長野 功, 高橋優三, 呉 志良: 筋肉細胞を変異させる旋毛虫由来物質の分子生物学的解析と宿主細胞への作用機序の解明: 平成15年度-16年度科学研究費補助金 総括成果報告書: 1-155(2005年3月)

## 11. 報道

- 1) 高橋優三: 研究室発寄生虫学-旋毛虫ヒントに新薬開発: 中日新聞(2004年8月3日)
- 2) 高橋優三: 触診練習ロボ: 朝日新聞(2004年9月10日)
- 3) 高橋優三: アフガン復興に生かす(カブール医科大教授ら岐阜大医学部の医師育成法視察): 岐阜新聞(2005年2月18日)
- 4) 高橋優三: 少人数学習の現場見学: 中日新聞(2005年2月18日)
- 5) 高橋優三: 医療現場の声で使いやすさ追求-電子カルテ用の人体模式図: 朝日新聞(2005年5月10日)
- 6) 高橋優三: 大学発ベンチャー企業による「シェーマ」(人体図)開発の取り組みと岐阜大学病院の電子カルテへの試験的導入について: NHK ウィークエンド中部(2005年6月25日)
- 7) 高橋優三: 電子解剖図: NHK ほっとイブニングぎふ(2005年7月21日)

## 12. 自己評価

### 評価

旋毛虫の感染病理について分子生物学的に解析を進めている。その成果は、広く海外に知られ旋毛虫症の分野では明らかにパイオニア的な役割を果たしている。岐阜大学内にあつては、寄生虫感染症のコンサルタント業務を担っている。少ない人数ながら、寄生虫学会や大学への貢献度は大きい。

### 現状の問題点及びその対応策

医学部で基礎医学を志す若者は減少している。寄生虫学の分野は特に著しい。これが最大の問題であり、対応策は乏しい。

### 今後の展望

旋毛虫症の感染病理研究に関しては、感染筋肉の組織病理から全身の反応へ解析の重点を移し、この分野でも世界のリード役を目指す。

## (5) 遺伝発生学分野

### 1. 研究の概要

遺伝発生分野の研究目的は生命を遺伝と発生の視点から解明し、さらにそれを疾患の解明と診断治療に応用すること、およびこの目的を遂行できる人材を育成することである。

研究面では、アレルギー、先天性免疫不全症、先天性代謝異常、癌、ヒトの発生、分化、神経などについて、画期的、独創的な **idea** と **strategy** を駆使して、分子遺伝学的かつ構造生物学的に解析している。

近年、遺伝性疾患は診断、治療のみでなく、カウンセリング、インフォームドコンセント、心理的ケア、社会的サポートを含めた総合的フォローアップの重要性が叫ばれている。研究成果の応用として本学においても、遺伝病診療がなされ、定期的な症例カンファレンスを開催し、より良い遺伝病診療を目指して活動している。その内容は主に、患者およびクライアントに対する情報提供、カウンセリング方針の検討、臨床遺伝に関する最新知見、諸課題についての情報意見交換、臨床各科の相談への対応などである。

また、2003年には日本人類遺伝学会新制度による研修指定を獲得した。2004年春より新たに遺伝発生分野として独立したのを機会に、さらに研鑽に努めている。ヒトの出生前期の遺伝・発生及び、出生後の成長・発達における生理的かつ病的状態を対象としている。

基礎研究において、幾つかの分野に絞ることにより、奥深い研究が進められている。アレルギー、免疫不全、代謝異常の各分野で幾つかの疾患の病因遺伝子が当講座で世界に先駆けクローニングされ、世界をリードする成果が幾つも輩出され、新聞紙上の一面でも取り上げられている。各テーマに共通することは、各分野の疾患の病因と病態の解明であり、その成果を診断・治療・予知・予防に適応していくことである。さらにこれらを通じて、ヒトの遺伝・発生、成長・発達の新たな解明につなげている。方法論的には、日常臨床の中からヒントと発想が得られ、遺伝子学的手法に加え、医学への構造生物学の導入（21世紀型ポストゲノムとしての構造生物医学 **structure biological medicine** —近藤による）をしている。ゲノム遺伝子異常からエピジェネティクス、遺伝子発現異常を経てタンパク立体構造の異常と機能異常との関連を解析し、診断、治療への応用を進めている。世界的かつ画期的な成果が期待されている。

これらの成果は幾つかの大型競合的研究費獲得、に現れている。

以下詳細は、小児病態学と共同である。

#### 1) アレルギー

①アトピー（アレルギー）の抑制系の病因遺伝子を世界で初めて明らかにし（Lancet 1996年、BBRC 1999年に続いて、JACI 2003年）、IgE産生の抑制系 IL-12—IL-12レセプターまたは IL-18—IL-18レセプター—IFN $\gamma$ シグナリングの重要性を示した。②これらの成果をもとにして世界に先駆けて、新たにアトピー（アレルギー）を遺伝子学的に分類した。③さらに、これをもとにアレルギー（アトピー）の遺伝子診断キットを開発し、特許申請中である（2004、2005）。④ヒト IL-18のタンパク立体構造を世界に先駆けて解明し（**Nature structure biology 2003**）、その臨床応用としての低分子創薬を進めている。⑤遺伝子情報と抗アレルギー薬効果から個別化医療、すなわちアレルギーのオーダーメイド治療の確立を進めている。⑥遺伝子発現、RNAプロセッシング特に RNA editing と alternative splicing がアレルギー発症に関わっていることを世界で初めて解明した。⑦食物アレルギーの抗原特異性の発現機構の解明のため、T細胞クローンの樹立に世界で初めて成功し、アレルギー発症における HLA—ペプチド—T細胞レセプターの特異性と結合性を立体構造から解明している。⑧この成果に基づいて、経口免疫寛容を誘導する治療法確立のため“**食べて治す食品の開発**”プロジェクトに着手している。⑨環境と遺伝子によるアレルギー発症の分子遺伝学的解明（21世紀型ポストゲノムとしての**遺伝子生態医学 genetic ecological medicine**—近藤による）⑩ストレスとアレルギー発症の分子遺伝学的解明、ウイルス感染によるアレルギー発症、アラキドン酸カスケードの評価とオーダーメイド治療、質の高い QOL 評価表の作成、臍帯血プロジェクト、FACSを用いた自然免疫系調節性 T細胞の解析と獲得免疫系 Th1・Th2アンバランスの解明と応用など。⑪以上のプロジェクトに関して獲得できた大型競合的外部資金を示す。（文部科学省科学研究費などは別項参照）

1. <文部科学省高等教育局>文部科学省高度先進医療開発経費「免疫・アレルギー疾患病因タンパク質立体構造に基づいた構造生物学的創薬による治療法の確立」

研究代表者 近藤直実 研究協力者 加藤善一郎、篠田紳司、寺本貴英、下澤伸行、金子英雄、深尾敏幸、松井永子、桑田一夫、鈴木正昭、白川昌宏（2001 2002 2003）

2. <厚生労働省科学研究費補助金>免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「アレルギー疾患の治療反応性予測因子の確立及びテラメイド治療法の確立に関する研究」

主任研究者 近藤 直実 班員 松井 永子ほか（2004 2005 2006）

3. <生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業>異分野融合研究開発型「食物アレルギー対策

食品の基礎研究に基づく画期的創成」

代表者 近藤直実 班員 金子英雄ほか（2005 より 5 年間の予定）

## 2) 先天性免疫不全症と DNA 修復

IgG サブクラス欠損症の病因となる遺伝子異常を世界に先駆け明らかにした (J Clin Invest 及び JACI)。常染色体優性の遺伝形式をとる高 IgM 症候群の病因についても AID の dominant negative 効果によることを世界で初めて明らかにした (JACI 2003 年)。比較的頻度の高い免疫不全症である IgA 欠損症について解析を行いその B 細胞の分化障害部位を明らかにした。高発癌と免疫不全を示す Bloom 症候群や Ataxia-telangiectasia の病因遺伝子 BLM と ATM の機能と構造の解析を通して細胞周期, DNA 修復, シグナル伝達につき解明し発癌機構の解明を行っている (Blood, CEI 他)。

## 3) 有機酸代謝異常症

有機酸代謝異常症の研究では世界各地よりケトン体代謝異常症の症例の臨床像及び細胞が集まり, phenotype/genotype の関連などの研究を世界に先駆け進めている。サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)の遺伝子構造を明らかにし, 新しい病因変異を同定した。軽症型の  $\beta$  ケトチオラーゼ欠損症, SCOT 欠損症の臨床像について明らかにしている。フィンランドのグループとの共同研究で, ヒトチオラーゼの 3 次構造決定, 変異蛋白の構造的解析をおこなっており, 最近初めてヒトの細胞質チオラーゼの 3 次構造が決定された。

## 4) 遺伝性ムコ多糖症

遺伝性ムコ多糖症について早期診断, 分子病態解析, 治療法開発に取り組んでいる。特にムコ多糖症 IV A 型の研究では国際プロジェクトの総括的立場で疾患解析・治療法開発を行っており, II 型の自然歴調査や酵素補充療法, ムコ多糖症全般の早期マススクリーニングシステムの開発も併せてベンチャー企業との共同研究も進めている。

## 5) ペルオキシソーム病

先天性ペルオキシソーム代謝異常症の病因と治療について研究を進めており, ペルオキシソーム欠損症の新規病因遺伝子 PEX16,19,13,3,26 の同定, 温度感受性現象の発見, 新たな  $\beta$  酸化酵素欠損症の発見, 副腎白質ジストロフィーの骨髄移植の各々について世界をリードする成果を挙げている。遺伝子診断として PEX10 遺伝子の 2 塩基欠失, PEX16 遺伝子異常, PEX26 遺伝子異常などを診断したほか, 非常に特異な例として Zellweger 症候群の臨床像を呈し ALDP 遺伝子を含む large deletion 例を診断した。またペルオキシソーム欠損症の温度感受性についてはタンパク立体構造解析や軽症型温度感受性モデルマウスの作成などを行い, 本症の病態解明, 治療法の開発に取り組んでいる。一方で, ペルオキシソームの神経発生過程における役割について免疫組織化学的手法を用いて解析中である。

## 6) タンパク立体構造解析

小児の疾患関連蛋白質の立体構造解析に基づいた病態解析・治療法の開発などを行う”構造医学”の確立を目指し, 低分子リガンドスクリーニング・蛋白レベルでの蛋白工学的アプローチによる治療法の開発に重点を置いて研究を進めている。また, 自然免疫から獲得免疫に至る経路に関与する, IL-18, IL-1, 及び Toll-like Receptor 群に必須な分子であるシグナル伝達アダプター蛋白を中心にした構造学的研究を進めている。最近の成果の一つとして, 多次元核磁気共鳴法にて決定したヒト IL-18 立体構造をもとに, 変異体解析を行い, インターロイキンにおける新しい結合様式の解明に至った。

## 2. 名簿

教授(併任):	近藤直実	Naomi Kondo
教授(併任):	桑田一夫	Kazuo Kuwata
助手:	松井永子	Eiko Matsui

## 3. 研究成果の発表

小児病態学, 人獣感染防御センター参照

## 4. 研究費獲得状況

小児病態学, 人獣感染防御センター参照

## 5. 発明・特許出願状況

小児病態学, 人獣感染防御センター参照



6. 学会活動

小児病態学，人獣感染防御センター参照

7. 学会招待講演，招待シンポジスト，座長

小児病態学，人獣感染防御センター参照

8. 学術賞等の受賞状況

小児病態学，人獣感染防御センター参照

9. 社会活動

小児病態学，人獣感染防御センター参照

10. 報告書

小児病態学，人獣感染防御センター参照

11. 報道

小児病態学，人獣感染防御センター参照

12. 自己評価

評価

総合的にはそれなりの評価はできるが，今後も引き続き研究成果と業績の更なる維持，向上が望まれる。

現状の問題点及びその対策

小児病態学と共同している。最大の問題点は研究室のスペースが狭小であったが 2004，4 月の医学部移転統合により緩和された。大学院の入学は毎年 4～5 人で，小児病態学の大学院生は全学年あわせて常に 20 人前後である。全領域をカバーする小児科の臨床からわき出る疑問とテーマの全てに着手することは困難であるが，アレルギー・免疫・代謝に加えて環境や感染と遺伝子のような新たなプロジェクトを立ち上げて進めている。

今後の展望

現在のテーマと方向性の更なる充実と拡大。さらに，これらの成果を医療に直接的に応用する（トランスレーショナルリサーチ）。

## (6) 内分泌代謝病態学分野

### 1. 研究の概要

疾患感受性を規定する遺伝子を同定することにより，糖尿病・内分泌代謝疾患・動脈硬化症などの生活習慣病発症機構，体質診断法を解明する。

### 2. 名簿

教授：	武田 純	Jun Takeda
教授(併任)：	山本眞由美	Mayumi Yamamoto
助教授：	宗 友厚	Tomoatsu Mune
助教授(併任)：	鈴木英司	Eiji Suzuki
講師：	堀川幸男	Yukio Horikawa
講師(併任)：	石澤正剛	Masayoshi Ishizawa
講師：	加納克徳	Yoshinori Kanoh
臨床講師：	諏訪哲也	Tetsuya Suwa
臨床講師：	佐々木昭彦	Akihiko Sasaki
臨床講師：	川地慎一	Schinichi Kawachi
医員：	伊藤 勇	Isamu Ito
医員：	塩谷真由美	Mayumi Enya
医員：	村松 学	Manabu Muramatsu
医員：	佐久間博也	Hiroya Sakuma
医員：	廣田卓男	Takuo Hirota

### 3. 研究成果の発表

著書 (和文)

- 1) 武田 純. 糖尿病遺伝子と妊娠：藤田富雄，豊田長康編. 「妊娠と糖尿病」診療スタンダード，京都：金芳堂；2003年：241-246.
- 2) 武田 純. 転写因子遺伝子異常：日本糖尿病学会編. 糖尿病遺伝子診断ガイド 第2版，東京：分光堂；2003年：54-57.
- 3) 山本眞由美，武田 純. 各論II 生活習慣病 糖尿病：分子予防環境医学研究会編. 分子予防環境医学，東京：本の泉社；2003年：454-461.
- 4) 宗 友厚. 伊藤正男，井村裕夫，高久史磨編. 医学大辞典，東京：医学書院；2003年.
- 5) 宗 友厚，安田圭吾. 副腎皮質疾患：黒川 清，松澤佑次編. 内科学 第2版，東京：文光堂；2003年：1228-1233.
- 6) 安田圭吾. 副腎性器症候群：高久史磨他監修. 新臨床内科学 コンパ外版 第3版，東京：医学書院；2003年：423-425.
- 7) 武田則之. 内分泌疾患に伴う糖尿病の診断：河盛隆造編. 糖尿病診断のコツと落とし穴，東京：中山書店；2003年：20-21.
- 8) 武田則之. 特殊病変に伴う糖尿病患者の治療：河盛隆造編. 糖尿病診断のコツと落とし穴，東京：中山書店；2003年：126-127.
- 9) 安田圭吾，武田則之，奥村昇司. 糖尿病：作業関連疾患の予防管理と臨床 改訂版，東京：産業医学振興財団；2003年：100-113.
- 10) 武田 純. 2型糖尿病の感受性素因：榊 佳之，笹月健彦，油谷浩幸編，ヒトゲノム-生命システムの理解と医学への展開，東京：中山書店；2004年：258-265.
- 11) 武田 純. 糖尿病の遺伝相談：藤田 潤，福井次矢，藤村 聡編，一般外来で遺伝の相談を受けたとき，東京：医学書院；2004年：89-95.
- 12) 武田 純. MODY：繁田幸男，景山 茂，石井 均編，糖尿病診療事典 第2版，医学書院；2004年，45.
- 13) 川地慎一，武田 純. 転写因子による $\beta$ 細胞機能の調節：門脇 孝，小川佳宏，下村伊一郎編. 別冊医学のあゆみ 糖尿病・代謝症候群，東京：医歯薬出版；2004年：84-87.
- 14) 山本眞由美訳. 第34章 肥満：Garrow JS, James WPT, Ralph A 著，細谷憲政監修. ヒューマン・ニュートリション 第10版，東京：医歯薬出版；2004年：551-570.
- 15) 山本眞由美訳. 第37章 糖尿病の栄養食事指導：Garrow JS, James WPT, Ralph A 著，細谷憲政監修. ヒューマン・ニュートリション 第10版，東京：医歯薬出版；2004年：629-646.
- 16) 塩谷真由美，宗 友厚，堀川幸男，武田 純. Functional genomics：堀川幸男，安田和基編. 糖尿病と遺伝子，東京：文光堂；2005年：15-21.
- 17) 武田 純. 肥満の原因遺伝子：堀田 鏡，豊田隆謙，門脇 孝編. 先端医療シリーズ 糖尿病の最新医療，東京：先端医療技術研究所；2005年：43-47.

- 18) 諏訪哲也, 宗 友厚, 山北宜由, 武田 純, 最近色黒になったんじゃない?: 花房俊昭, 伊藤 充編. シュミレーション内科, 大阪: 永井書店; 2005年: 145-148.
- 19) 武田 純. 膵β細胞の機能調節と転写因子: 日本糖尿病学会編. 糖尿病学の進歩 第39集 2005, 東京: 診断と治療社; 2005年: 95-98.
- 20) 宗 友厚. Cushing 症候群: 主要病態・主要疾患の論文集 Year note 2006, 東京: MEDIC MEDIA; 2005年: 567-571.
- 21) 宗 友厚, 武田 純. HT (hypertension: 高血圧): 堀川幸男, 安田和基編. 糖尿病と遺伝子, 東京: 文光堂; 2005年: 150-153.
- 22) 鈴木英司. 早期動脈硬化およびその危険因子の評価法と正常値, 異常値-MRI, MRS による糖尿病性足病変の解析-: 柏木厚典編. 糖尿病と動脈硬化, 東京: 文光堂; 2005年: 132-138.
- 23) 飯塚勝美, 堀川幸男. カルパイン 10: 堀川幸男, 安田和基編. 糖尿病と遺伝子, 東京: 文光堂; 2005年: 107-111.
- 24) 志原伸幸, 堀川幸男. 諸外国の糖尿病遺伝子同定戦略の現状: 堀川幸男, 安田和基編. 糖尿病と遺伝子, 東京: 文光堂; 2005年: 251-260.
- 25) 飯塚勝美, 堀川幸男. カルパイン 10: 門脇 孝編. カラー版 糖尿病学 基礎と臨床, 新潟: 西村書店; 2005年.

著書 (欧文)

なし

総説 (和文)

- 1) 堀川幸男, 志原伸行, 武田 純. 糖尿病と転写因子の異常, 日本内科学会雑誌 2003年; 92巻: 890-896.
- 2) 宗 友厚, 伊藤 勇, 諏訪哲也, 武田 純. 11βHSD と病態-クッシング症候群, ホルモンと臨床 2003年; 51巻: 65-69.
- 3) 堀川幸男, 武田 純. 2型糖尿病の遺伝学的解剖, 最新医学 2003年; 58巻: 124-130.
- 4) 堀川幸男, 武田 純. カルパイン 10 とは?, 肥満と糖尿病 2003年; 2巻: 37-39.
- 5) 堀川幸男, 志原伸幸, 武田 純. 多因子病の遺伝子解析におけるハプロタイプ解析の意義, 内分泌・糖尿病科 2003年; 16巻: 567-572.
- 6) 堀川幸男, 志原伸幸, 武田 純. 糖尿病と転写因子, 日本内科学会誌 2003年; 92巻: 890-896.
- 7) 志原伸幸, 西郡俊絵, 西郡秀和, 武田 純. 遺伝子異常による糖尿病, 周産期医学 2003年; 33巻: 436-440.
- 8) 山田思郎, 鬼形和道, 森川昭廣, 堀川幸男, 武田 純. MODY, 小児内科 2003年; 34巻: 1681-1686.
- 9) 佐々木昭彦, 武田 純. 糖尿病と遺伝子異常, 医学のあゆみ 2003年; 207巻: 625-629.
- 10) 宗 友厚. 内分泌疾患診断と治療の進歩-副腎 日本内科学会雑誌 2003年; 92巻: 578-582
- 11) 諏訪哲也, 安田圭吾. スピロノラク톤の有用性と欠点【特集 循環器疾患とアルドステロン】, 循環器科 2003年; 53巻: 150-152.
- 12) 諏訪哲也, 宗 友厚, 安田圭吾. ステロイドホルモン分泌機構-副腎皮質を中心に-【特集 ホルモン分泌機構解明の最近の進歩】, 糖尿病科 2003年; 17巻: 563-567.
- 13) 猿井 宏, 安田圭吾. 褐色細胞腫, 救急・集中治療 2003年; 15巻: 273-278.
- 14) 安田圭吾. 糖尿病・内分泌疾患の臨床と研究-30年を顧みて-, 岐阜医学会館だより 2003年; 69巻: 11-12.
- 15) 佐久間博也, 武田 純. MODY と 2型糖尿病, 小児科診療 2004年; 67巻: 1713-1718.
- 16) 塩谷真由美, 宗 友厚, 堀川幸男, 武田 純. SNPs 研究の現状-多因子遺伝疾患としての生活習慣病, 内分泌・糖尿病科 2004年; 19巻: 331-337.
- 17) 安達洋祐, 武田 純, 野中健一, 坂下文夫, 今井 寿, 富田弘之. 糖尿病患者の術中術後管理, 外科治療 2004年; 91巻: 672-677.
- 18) 宗 友厚, 諏訪哲也, 武田 純. アルドステロンの基礎と臨床-Apparent Mineralocorticoid Excess 症候群の現況-, ホルモンと臨床 2004年; 52巻: 101-107
- 19) 諏訪哲也, 宗 友厚, 安田圭吾. ステロイドホルモン分泌機構-副腎皮質を中心に, 内分泌・糖尿病科 2004年; 17巻: 563-567.
- 20) 塩谷真由美, 堀川幸男, 武田 純. 糖尿病性網膜症の遺伝因子, Diabetes Frontier 2005年; 15巻: 297-300.
- 21) 佐々木昭彦, 武田 純. ビグアナイド系薬剤, 治療学 2005年; 39巻: 27-31.
- 22) 宗 友厚, 大同尚司, 廣田卓男, 村松 学, 佐々木昭彦, 諏訪哲也, 加納克徳, 武田 純. ステロイド薬の種類, 総合臨床 2005年; 54巻: 1992-1996.
- 23) 武田 純. 「MODY」というのは, どんな糖尿病?, さかえ 2005年; 45巻: 26-27.
- 24) 宗 友厚, 佐久間博也, 塩谷真由美, 佐々木昭彦, 諏訪哲也, 武田 純. 11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ 1欠損症, 臨床分子内分泌学 2 日本臨床 2005年; 63巻: 296-301.
- 25) 村松 学, 宗 友厚, 武田 純. Apparent Mineralocorticoid Excess (AME)症候群, 臨床分子内分泌学 2 日本臨床 2005年; 63巻: 302-308.
- 26) 宗 友厚, 諏訪哲也. 遺伝性血圧異常症の分子内分泌学 内分泌疾患 UPDATE, 医学のあゆみ 2005年;

- 213 卷 : 423-427.
- 27) 村松 学, 諏訪哲也, 宗 友厚, 武田 純. 先天性副腎過形成による高血圧, 高血圧 2005 年 ; 12 卷 : 739-743.
  - 28) 廣田卓男, 村松 学, 佐久間博也, 諏訪哲也, 宗 友厚, 武田 純. 11 $\beta$ HSD2 と AME 症候群, 偽性アルドステロン症, 内分泌・糖尿病科 2005 年 ; 21 卷 : 258-263.
  - 29) Funder JW, 宮森 勇, 西川哲男, 佐藤敦久, 武田仁勇, 宗 友厚, 成瀬光栄. アルドステロン研究の最新の話題, Medical Tribune 2005 年 ; 38 卷 : 60-61.
  - 30) 堀川幸男. 2 型糖尿病感受性遺伝子-カルパイン 10 遺伝子の分子進化, 医学のあゆみ 2005 年 ; 214 卷 : 652-658.
  - 31) 塩谷真由美, 堀川幸男. 膵島発現遺伝子のプロファイリング, ゲノム医学 2005 年 ; 5 卷 : 521-525.
  - 32) 堀川幸男. カルパイン 10 遺伝子多型 耐糖能障害, 日本臨床 2005 年 ; 63 卷 : 155-159.
  - 33) 廣田卓男, 鈴木英司, 伊藤 勇, 夏目佳幸, 藤井博子, 佐々木昭彦, 諏訪哲, 武田 純. 16 列検出器型マルチスライス CT を用いた糖尿病患者冠動脈硬化症のスクリーニング検査, 岐阜県内科医会雑誌 2005 年 ; 19 卷 : 15-19.

総説 (欧文)

- 1) Takeda J. Plump genes and diabetes: HNF/SHP regulatory network and common metabolic disorders. Clin. Pediatr. Endocrinol. 2003;12:29-34.
- 2) Horikawa Y. Type 2 diabetes susceptibility gene-calpain 10. Endocr J. in press.

原著 (和文)

- 1) 夏目佳幸, 石塚達夫, 加納克徳, 三浦 淳, 梶田和男, 石澤正剛, 河合泰典, 森田浩之, 宇野嘉弘, 安田圭吾. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxy vitamin D3 によるインスリン抵抗性発現機構, 岐阜大学医学部紀要 2003 年 ; 51 卷 : 8-14.
- 2) 川地慎一, 武田則之, 高見利恵子, 小久保佳明, 佐々木昭彦, 高見和久, 林 慎, 山北宜由, 安田圭吾. 早期動脈硬化症における, インスリン様成長因子(IGF-1)とインスリン様成長因子結合蛋白-3(IGFBP-3)の役割, 岐阜大学医学部紀要 2003 年 ; 51 卷 : 15-20.
- 3) 佐々木昭彦, 武田則之, 川地慎一, 小久保佳明, 高見利恵子, 林 慎, 高見和久, 安田圭吾. 内因性アンドロゲンと総頸動脈内中膜肥厚の関連について, 岐阜大学医学部紀要 2003 年 ; 51 卷 : 28-36.
- 4) 棚橋弘成, 宗 友厚, 森田浩之, 高橋義人, 伊藤 勇, 伊佐治真子, 磯村幸範, 棚橋哲也, 諏訪哲也, 大洞尚司, 出口 隆, 安田圭吾. 正常副腎・アルドステロン自律産生副腎腺腫における CYP11B2 多型と CYP11B2 発現レベルの関連, 岐阜大学医学部紀要 2003 年 ; 51 卷 : 38-43.
- 5) 伊藤 勇, 宗 友厚, 華房順子, 棚橋弘成, 棚橋哲也, 磯村幸範, 大洞尚司, 森田浩之, 安田圭吾. グルココルチコイド代謝の遅延・亢進が CRF-ACTH 反応に与える影響とその機序について, ACTH RELATED PEPTIDES 2003 年 ; 13 卷 : 61-68.
- 6) 棚橋弘成, 宗 友厚, 伊藤 勇, 伊佐治真子, 磯村幸範, 棚橋哲也, 諏訪哲也, 大洞尚司, 森田浩之, 安田圭吾. アルドステロン産生腺腫における CYP11B2 多型と CYP11B2 発現レベルの関連, ホルモンと臨床 2003 年 ; 51 卷 : 107-113.
- 7) 小久保佳明, 武田則之, 佐藤まゆみ, 佐々木昭彦, 川地慎一, 高見利恵子, 林 慎, 高見和久, 山北宜由, 安田圭吾. 男性血中エストロゲンと頸動脈内中膜肥厚の関連, 岐阜大学医学部紀要 2003 年 ; 51 卷 : 44-50.
- 8) 丸山貴子, 山本真由美, 奥村三恵, 小島敏弘, 佐久間博也, 安田圭吾. ヒト乳癌細胞における, 高濃度ブドウ糖および高浸透圧刺激によるアルドース還元酵素 mRNA 発現と細胞の形質変化との関連について-プロテインキナーゼ C 分子種の関与-, 岐阜大学医学部紀要 2003 年 ; 51 卷 : 50-59.
- 9) 三浦 淳, 山本真由美, 猿井 宏, 武田則之, 犬塚 貴, 安田圭吾. 14-33 protein を検討し得たマイコプラズマ感染が原因と考えられた急性横断性脊髄炎の 1 例 第 46 回岐阜臨床神経集談会, 岐阜大学医学部紀要 2003 年 ; 51 卷 : 203.
- 10) 古橋直樹, 黒田真紀, 木村美香, 石澤正剛, 武田則之, 安田圭吾. 高齢者糖尿病治療に対する同居家族の影響, 岐阜県内科医会雑誌 2003 年 ; 17 卷 : 19-25.
- 11) 佐々木昭彦, 吉田健一郎, 大同尚司, 加納克徳, 宗 友厚, 武田 純, 安田圭吾. 両側副腎摘出を要した傍神経節腫瘍の 1 例, 日本内分泌学会雑誌 2004 年 ; 80 卷 : 42-43.
- 12) 夏目佳幸, 諏訪哲也, 加納克徳, 武田 純. パセドウ病と血小板減少症を合併した I 型糖尿病の 1 例, 岐阜県内科医会雑誌 2004 年 ; 18 卷 : 27-31.
- 13) 森田浩之, 山田浩司, 宗 友厚, 松本雅美, 宇野嘉弘, 谷本真由実, 石塚達夫. 大腸潰瘍を伴う偽性腸閉塞を発症した慢性甲状腺炎合併ミトコンドリア糖尿病 日本内分泌学会雑誌 2004 年 ; 80 卷 : 105-108.
- 14) 塩谷真由美, 加納克徳, 宗 友厚, 石澤正剛, 山本真由美, 猿井 宏, 武田則之, 安田圭吾, 保嶋 実, 髙谷昭司, 武田 純. Mg 製剤により精神症状が劇的に改善した Gitelman 症候群の 1 例, 岐阜県内科医会雑誌 2004 年 ; 18 卷 : 33-38.
- 15) 小島敏弘, 山本真由美, 安田圭吾. 下垂体 TSH 産生腺腫摘出後, 耐糖能が正常化した 1 例, 糖尿病 2004 年 ; 47 卷 : 227-232.
- 16) 鈴木英司. 足関節/上腕血圧比が正常な日本人糖尿病患者における下肢血流低下の発症頻度と主要危険因子, Arterial Stiffness(動脈壁の硬化と老化) 2005 年 ; 7 卷 : 54-55.

- 17) 土谷昌信, 柏木厚典, 鈴木英司. 2型糖尿病患者の動脈壁硬化による下肢血流低下と冠動脈石灰化形成との関連, *Arterial Stiffness(動脈壁の硬化と老化)* 2005年; 8巻: 32-33.
- 18) 前川 聡, 柏木厚典, 吉村 達, 鈴木英司. A sign of atherosclerosis. 糖尿病合併 ASO 患者の下肢の血流を評価するー磁気共鳴アンギオグラフィー(MRA)を用いた新しい評価法ー, *Medical Tribune* 2005年; 38巻: 39
- 19) 廣田卓男, 鈴木英司, 伊藤 勇, 夏目佳幸, 藤井博子, 佐々木昭彦, 諏訪哲也, 武田 純. 16 列検出器型マルチスライス CT を用いた糖尿病患者冠動脈硬化症のスクリーニング検査, *岐阜県内科医会雑誌* 2005年; 19巻: 15-19.
- 20) 鈴木英司. TOPICS 血管障害は糖尿病と非糖尿病でどのように異なるのか, *VIEW 糖尿病性血管障害の新しい診断と治療法の可能性. WellVAS* 2005年; 13巻: 8-11.
- 21) 田中生雅, 山本眞由美. これからの大学におけるメンタルヘルスサポートー2004年岐阜大学保健管理センター学生評価アンケート調査より考察ー, *ぎふ精神保健福祉* 2005年; 41巻: 51-56.
- 22) 松波登志子, 伊藤友美, 松波和子, 秋野森和, 佐古和枝, 間宮礼子, 山本眞由美. 看護師が行なう静脈注射の施設基準作成の実際ー国立大学病院における安全な静脈注射の実施に向けてー, *看護管理* 2005年; 15巻: 483-488.
- 23) 山本眞由美, 御田村相模, 本多恭子, 長瀬江利, 箕浦文枝, 市原美佐, 浅田修市, 田中生雅, 武田純. 肥満大学生の二次検診のあり方についての検討ー採血検査の必要性を中心にー *CAMPUS HEALTH* 2005年; 42巻: 148.
- 24) 本多恭子, 御田村相模, 箕浦文枝, 市原美佐, 浅田修市, 田中生雅, 藤塚秀樹, 土井田誠, 柴田敏之, 武田純, 山本眞由美. 大学生における口腔内健診結果と生活習慣との関連について *CAMPUS HEALTH* 2005年; 42巻: 183.
- 25) 御田村相模, 加藤澄代, 小林佐知子, 塩内三春, 篠田あさ江, 高橋ひろみ, 中嶋麗子, 藤村洋子, 本多恭子, 松本ヨシ子, 三尾美紀, 森倭子, 後藤紘司, 渡辺郁雄, 山本眞由美. 大学生のタバコに対する意識と健康 第2報 ー岐阜県における平成16年度合同調査からー *CAMPUS HEALTH* 2005年; 42巻: 193.
- 26) 田中生雅, 梶川幸世, 本多恭子, 御田村相模, 箕浦文枝, 市原美佐, 浅田修市, 武田純, 山本眞由美. 岐阜大学保健管理センターの業務に対する学生の評価ー健診時のアンケートによる評価ー *CAMPUS HEALTH* 2005年; 42巻: 204.

原著 (欧文)

- 1) Horikawa Y, Oda N, Yu L, Fujiwara K, Makino M, Seino Y, Itoh M, Takeda J. Genetic variations in CAPN10 are not a major factor in the occurrence of type 2 diabetes in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:244-247. IF 5.778
- 2) Hayashi M, Yamada H, Uehara S, Morimoto R, Muroyama A, Yatsushiro S, Takeda J, Yamamoto A, Moriyama. Secretory granule-mediated co-secretion of L-glutamate and glucagon triggers glutamatergic signal transmission in islets of Langerhans. *J Biol Chem.* 2003;278:1966-1974. IF 6.355
- 3) Zhu Q, Yamagata K, Miura A, Shihara N, Horikawa Y, Takeda J, Miyagawa J, Matsuzawa Y. T130I mutation in HNF-4a gene is a loss-of-function mutation in hepatocytes and is associated with late-onset Type II diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetologia.* 2003;46:567-573. IF 5.583
- 4) Tanaka T, Ikari K, Furushima K, Okada A, Tanaka H, Furukawa K, Yoshida K, Ikeda T, Ikegawa S, Hunt S, Takeda J, Toh S, Harata S, Nakajima T, Inoue I. Genomewide linkage and linkage disequilibrium analyses pinpoint the ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine to COL6A1 locus on chromosome 21. *Am J Hum Genet.* 2003;73:812-822. IF 12.340
- 5) Smith AN, Lovering RC, Futai M, Takeda J, Brown D, Karet FE. Revised nomenclature for mammalian vacuolar -type H+-ATPase subunit genes. *Mol Cell.* 2003;12:801-803. IF 16.811
- 6) Lin J, Wang H, Narita T, Kikuno R, Ohara O, Shihara N, Nishigori T, Horikawa Y, Takeda J. Expression profile of mRNAs from human pancreatic islet tumors. *J Mol Endocrinol.* 2003;31:519-528. IF 3.855
- 7) Kajita K, Ishizuka T, Mune T, Miura A, Ishizawa M, Kanoh Y, Kawai Y, Natsume Y, Yasuda K. Dehydroepiandrosterone downregulates the expression of peroxisome proliferator-activated receptor g in adipocytes. *Endocrinology.* 2003;144:253-259. IF 5.151
- 8) Mune T, Morita H, Suzuki T, Takahashi Y, Isomura Y, Tanahashi T, Daido H, Yamakita N, Deguchi T, Sasano H, White PC, Yasuda K. Role of local 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in determining the phenotype of adrenal adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:864-870. IF 5.778
- 9) Natsume Y, Ishizuka T, Yamamoto Y, Miura A, Kajita K, Ishizawa M, Kawai Y, Huang Y, Morita H, Uno Y, Yasuda K. Dominant negative protein kinase C $\beta$  improves 1 $\alpha$ , 25-dihydroxy vitamin D3-induced insulin resistance. *Endocr Res.* 2003;29:457-64. IF 0.932
- 10) Miura A, Kajita K, Ishizawa M, Kanoh Y, Kawai Y, Natsume Y, Sakuma H, Yamamoto Y, Yasuda K, Ishizuka T. Inhibitory effect of ceramide on insulin-induced protein kinase C $\zeta$  translocation in rat adipocytes. *Metabolism.* 2003;52:19-24. IF 2.143
- 11) Patel NA, Eichler DC, Chappell DS, Illingworth PA, Chalfant CE, Yamamoto M, Dean NM, Wyatt JR, Mebert K, Watson JE, Coover D.R. The Protein kinase C  $\beta$  II exon confers mRNA instability in the

- presence of high glucose concentrations. *J Biol Chem.* 2003;278:1149-1157. IF 6.355
- 12) Yamaguchi H, Friedman H, Yamamoto M, Yasuda K, Yamamoto Y. Chlamydia pneumoniae resists antibodies in lymphocytes. *Antimicrob Agents Chem.* 2003;47:1972-1975. IF 4.216
- 13) Iwata J, Kinumaki A, Morita H, Yasuda K. Micro-analytical identification, by NMR, of elevated steroid in urine of Cushing's syndrome patients. *Endocrine J.* 2003;50:255-261. IF 0.848
- 14) Nagata C, Shimizu H, Takami R, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Association of blood pressure with intake of soy products and other food groups in Japanese men and women. *Prev Med.* 2003;36:692-697. IF 2.327
- 15) Kojima T, Yamamoto M, Furuhashi N, Sarui H, Takatsu H, Takeda N, Ishizuka T, Yamada K, Yasuda K. Decrease of  $\beta$ -cells and increase of  $\alpha$ -cells in a diabetic patient with mitochondrial DNA 3243 (A→G) mutation. *Int Med.* 2003;42:1193-1196. IF 0.574
- 16) Shimamoto Y, Ishida J, Yamagata K, Saito T, Kato H, Matsuoka T, Hirota K, Daitoku H, Nangaku M, Yamagata K, Fuji H, Takeda J, Fukamizu A. Inhibitory effect of small heterodimer partner hepatocyte nuclear factor-4 mediates bile acid-induced repression of human angiotensinogen gene. *J Biol Chem.* 2004;279:7770-7776. IF 6.355
- 17) Enya M, Kanoh Y, Mune T, Ishizawa M, Sarui H, Yamamoto M, Takeda N, Yasuda, K, Yasujima M, Tsutaya S, Takeda J. Depressive state and paresthesia dramatically improved by intravenous MgSO<sub>4</sub> in Gitelman's syndrome. *Internal Med.* 2004;43:140-144. IF 0.574
- 18) Kim Y, Kim H-J, Seong H-A, Park K-C, Sanyal S, Takeda J, Ha H, Shong M, Tsai M-J, Choi H-S. Orphan nuclear receptor SHP, a novel corepressor for a basic Helix-Loop-Helix (bHLH) transcription factor BETA2/NeuroD. *Mol Endocrinol.* 2004;18:776-790. IF 5.872
- 19) Shihara N, Horikawa Y, Onishi T, Ono M, Kashimada K, Takeda J. Identification of a de novo case of hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  mutation with highly varied phenotypes. *Diabetologia* 2004;47:1128-1129. IF 5.583
- 20) Kawamoto T, Horikawa Y, Tanaka T, Takeda J, Mikuni M. Genetic variations in the WFS1 gene in Japanese with type 2 diabetes and bipolar disorder. *Mol Genet Metab.* 2004;82:238-245. IF 2.502
- 21) Tanaka T, Horikawa Y, Kawamoto T, Kabe N, Takeda J, Mikuni M. Expression profile of mRNAs from rat hippocampus and its application to microarray. *Mol Brain Res.* 2004;129:20-32. IF 1.711
- 22) Echwald SM, Andersen KL, Sørensen TA, Larsen LH, Andersen TI, Tonooka N, Tomura H, Takeda J, Pedersen O. Mutation analysis of NROB2 among 1545 Danish men identifies a novel G93D variant with reduced functional activity. *Hum Mutat.* 2004;24:381-387. IF 6.845
- 23) Gu N, Suzuki N, Takeda J, Adachi T, Tsujimoto G, Aoki N, Ishihara A, Tsuda K, Yasuda K. Effect of mutations in HNF-1 $\alpha$  and HNF-1 $\beta$  on the transcriptional regulation of human sucrase-isomaltase (SI) in Caco2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;325:308-313. IF 2.904
- 24) Nishimura M, Miki T, Yokoi N, Horikawa Y, Yoshioka H, Takeda J, Ohara O, Seino S. Construction of a multi-functional cDNA library specific for normal mouse pancreatic islets and its application to microarray. *DNA Res.* 2004;11:315-323. IF 4.596
- 25) Morita H, Isomura Y, Mune T, Daido H, Takami R, Yamakita N, Ishizuka T, Takeda N, Yasuda K, Gomez-Sanchez CE. Plasma cortisol and cortisone concentrations in normal subjects and patients with adrenocortical disorders. *Metabolism.* 2004;53:89-94. IF 2.143
- 26) Tsutiya M, Suzuki E, Egawa K, Nishino Y, Maegawa H, Inoue S, Mitsunami K, Morikawa S, Inubushi T, Kashiwagi A. Stiffness and impaired blood flow in lower-leg arteries are associated with severity of coronary artery calcification among asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2004;27:2409-2415. IF 7.071
- 27) Kajita K, Mune T, Kanoh Y, Natsume Y, Ishizawa M, Kawai Y, Yasuda K, Sugiyama C, Ishizuka T. TNF $\alpha$  reduces the expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) via the production of ceramide and activation of atypical PKC. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;66:S79-83. IF 1.730
- 28) Ishizuka T, Kajita K, Natsume Y, Kawai Y, Kanoh Y, Miura A, Ishizawa M, Uno Y, Morita H, Yasuda K. Protein kinase C (PKC)  $\beta$  modulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-effect of overexpression of PKC $\beta$  on insulin signal transduction. *Endocr Res.* 2004;30:287-299. IF 0.932
- 29) Hotta N, Yasuda K, Sumita Y, Sano T, Kakuta H, Nagashima M, Hayashi Y, Yamamoto Y, Wakao T, Okuyama M, Kobayashi M, Mori K. Effects of a novel aldose reductase inhibitor, fidarestat (SNK-860), on vibration perception threshold and subjective symptoms in patients with diabetes polyneuropathy. An open-label pilot study. *Clin Drug Invest.* 2004;4:671-680. IF 0.770
- 30) Nakano Y, Furuta H, Doi A, Matsuno S, Nakagawa T, Shimomura H, Sakagashira S, Horikawa Y, Nishi M, Sasaki H, Sanke T, Nanjo K. A functional variant in the human betacellulin gene promoter is associated with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54:3560-3566 IF 8.848
- 31) Isaji M, Mune T, Takada N, Yamamoto Y, Suwa T, Morita H, Takeda J, White PC. Correlation between left ventricular mass and urinary sodium excretion in specific genotypes of CYP11B2. *J Hypertens.* 2005;23:1149-1157. IF 4.871
- 32) Wang H, Horikawa Y, Jin L, Narita T, Yamada S, Shihara N, Tatemoto K, Muramatsu M, Mune T, Takeda J. Gene expression profile in rat pancreatic islet and RINm5F cells. *J Mol Endocrinol.* 2005;35:1-12. IF 3.855

- 33) Yamada N, Horikawa Y, Oda N, Iizuka K, Shihara N, Kishi S, Takeda J. Genetic variation in the HIF-1 $\alpha$  gene is associated with type 2 diabetes in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5841-5847. IF 5.778
- 34) Ueno H, Yamada Y, Watanabe R, Mukai E, Hosokawa M, Takahashi A, Hamasaki A, Fujiwara H, Toyokuni S, Yamaguchi M, Takeda J, Seino Y. Nestin-positive cells in adult pancreas express amylase and endocrine precursors cells. *Pancreas.* 2005;31:126-131. IF 1.872
- 35) Tanahashi H, Mune T, Takahashi Y, Isaji M, Suwa T, Morita H, Yamakita N, Yasuda K, Deguchi T, White PC, Takeda J. Association of Lys173Arg polymorphism with CYP11B2 expression in normal adrenal glands and aldosterone-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6226-6231. IF 5.778
- 36) Morita H, Hirota T, Mune T, Suwa T, Ishizuka T, Inuzuka T, Tanaka K, Ishimori M, Nakamura S, Yasuda K. Paraneoplastic neurologic syndrome and autoimmune Addison disease in a patient with thymoma. *Am J Med Sci.* 2005;329:48-51. IF 1.795
- 37) Kawachi S, Takeda N, Sasaki A, Kokubo Y, Takami K, Sarui H, Hayashi M, Yamakita N, Yasuda K. Circulating insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 are associated with early carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:617-621. IF 7.432
- 38) Iwasaki N, Horikawa Y, Tsuchiya T, Kitamura Y, Nakamura T, Tanizawa Y, Oka Y, Hara K, Kadowaki T, Awata T, Honda M, Yamashita K, Oda N, Yu L, Yamada N, Ogata M, Kamatani N, Iwamoto Y, Hanis CL, del Bosque-Plata L, Hayes MG, Cox NJ, and Bell GI. Genetic variants in the calpain-10 gene and the development of type2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet* 2005;50:92-98 IF 2.316

#### 4. 研究費獲得状況

##### 1) 競争的資金

- 1) 研究代表者：武田 純；科学技術振興事業団戦略的創造研究（CREST）：転写調節系の分子解剖による糖尿病素因の探索；平成 14－19 年度；450,000 千円(52,000：96,000：91,000：86,000：81,000：44,000 千円)；追加配分 平成 15－17 年度；51,500 千円(18,000：17,500：16,000 千円)
- 2) 研究代表者：武田 純；科学研究費補助金萌芽研究：参与分子の包括的解析による膵島内分泌小胞の特性決定機構の解明；平成 14－15 年度；3,200 千円(1,800：1,400 千円)
- 3) 研究代表者：武田 純；科学研究費補助金特定領域：網膜マイクロアレイと候補 SNP を用いた糖尿病網膜症の遺伝素因の同定；平成 14－16 年度；21,000 千円(7,000：7,500：6,500 千円)
- 4) 研究代表者：清野 裕（京都大学），研究分担者：武田 純；厚生労働省厚生科学研究費 ヒトゲノム再生医療等研究事業：幹細胞からの膵 B 細胞分化誘導に関する研究；平成 15 年度；1,000 千円
- 5) 研究代表者：山本真由美，研究分担者：石澤正剛；科学研究費補助金基盤研究(C)：生活習慣病発症・進展予防に対する DHEA(S)の作用：疫学的，基礎的検討；平成 15 年度；1,000 千円
- 6) 研究代表者：名和田 新（九州大学）；研究分担者 武田 純；厚生労働省厚生科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業：副腎ホルモン産生腫瘍異常に関する研究；平成 16 年度；60 万円
- 7) 研究代表者：宗 友厚；シンポジウム糖尿病：膵 $\beta$ 細胞における 11 $\beta$ HSD タイプ 2 とインスリン分泌能；平成 16 年度；1,000 千円
- 8) 研究代表者：宗 友厚，研究分担者：佐々木昭彦，諏訪哲也，武田 純；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)：膵 $\beta$ 細胞の 11 $\beta$ HSD タイプ 2 とインスリン分泌不全の関連；平成 16－17 年度；3,600 千円(2,100：1,500 千円)
- 9) 研究代表者：宗 友厚；武田科学振興財団：膵コルチゾール代謝機構と 2 型糖尿病；平成 16 年度；2,000 千円
- 10) 研究代表者：堀川幸男；厚生労働省科学研究費補助金；ヒトゲノム・再生医療等研究事業：カルパイン 10 関連分子を用いた 2 型糖尿病遺伝子診断法と新規治療法の開発；平成 16－18 年度；144,000 千円(41,550：37,450：65,000 千円)
- 11) 研究代表者：武田 純；科学研究費補助金特定領域：膵島特異的遺伝子の発現調節軸に焦点を絞った糖尿病遺伝子の探索；平成 17 年度；5,900 千円
- 12) 研究代表者：北手幸夫（岐阜大学工学部生命科学科），研究分担者：武田 純；経済産業省地域新生コンソーシアム事業：高効率ノックダウン機能を有する siRNA 製造法の開発と活用；平成 17－18 年度；7,000 千円(400：300 千円)
- 13) 研究代表者：武田 純；岐阜県医師会調査研究助成金：岐阜市における糖尿病患者の診療状況の実態調査；平成 17 年度；1,000 千円
- 14) 研究代表者：武田 純；シンポジウム糖尿病：LRH-1 遺伝子のプロモーター多型と 2 型糖尿病の感受性；平成 17 年度；1,000 千円
- 15) 研究代表者：武田 純；医科学応用財団：糖尿病患者の冠動脈についての質的・量的評価法の開発とそれを用いた治療に関する研究；平成 17 年度；5,000 千円

- 16) 研究代表者：山本眞由美，研究分担者：武田純，田中生雅，大庭志野；科学研究費補助金基盤研究(C)：大学生の肥満と体質の関係調査：将来の生活習慣病の発症を予防するために；平成17-19年度；2,600千円(1,200：700：700千円)
- 17) 研究代表者：山本眞由美；(財)岐阜県健康長寿財団研究事業助成金：青年期における肥満者減少の調査研究；平成17年度；350千円
- 18) 総括事業代表者：山本容正(大阪大学医学部)，副総括事業代表者：杉原茂(大阪大学)，山本眞由美，事業実施委員：紀ノ定保臣，鈴木康之，高塚直能；経済産業省「医療経営人材育成事業に係る教育プログラム」：高度医療教育コンソーシアム医療経営人材育成プログラム開発プロジェクト；平成17年度；2,000千円
- 19) 研究代表者：諏訪哲也；岐阜大学活性化経費(研究)：アルドステロン産生経路の遮断による心血管疾患の新治療法の開発；平成17年度；1,200千円
- 20) 研究代表者：伊藤 勇；岐阜大学活性化経費(研究)：インクレチンアナログを用いたインスリン分泌増強と小腸前駆細胞の分化誘導；平成17年度；1,200千円
- 21) 研究代表者：堀川幸男；岐阜大学活性化経費(研究)：膵島液性因子の網羅と機能解析；平成17年度；1,200千円

## 2) 受託研究

- 1) 宗 友厚：グリチルリチンの肝細胞癌増殖抑制作用ならびに抗炎症作用に関する基礎的な作用機序の解明に関する研究；平成16年度；1,500千円；ミノファージェン製薬
- 2) 宗 友厚：Effect of eplerenone on inflammatory processes in the vascular wall；平成16年度；1,000千円；ファイザー製薬
- 3) 宗 友厚：Effects of eplerenone on vascular endothelium；平成17年度；1,000千円；ファイザー製薬

## 3) 共同研究

なし

## 5. 発明・特許出願状況

なし

## 6. 学会活動

### 1) 学会役員

武田 純：

- 1) 日本糖尿病学会評議員(～現在)
- 2) 日本糖尿病合併症学会評議員(～現在)
- 3) 日本糖尿病妊娠学会理事，評議員(～現在)
- 4) 日本病態栄養学会評議員(～現在)
- 5) 日本体質医学会評議員(～現在)
- 6) 日本内分泌学会評議員(～現在)
- 7) 日本老年病学会評議員(～現在)
- 8) 日本糖尿病眼学会評議員(～現在)

宗 友厚：

- 1) 日本内分泌学会代議員(～現在)
- 2) 日本ステロイドホルモン学会評議員(～現在)
- 3) 日本心血管内分泌代謝学会評議員(平成17年11月～現在)

堀川 幸男：

- 1) 日本病態栄養学会評議員(平成17年1月～現在)

山本眞由美：

- 1) 日本内分泌学会代議員(～現在)
- 2) 日本臨床栄養学会評議員(～現在)



- 3) 日本病態栄養学会評議員(平成 17 年 1 月～現在)
- 4) 日本油化学会東海支部常任役員(～現在)
- 5) 日本内科学会東海地方会評議員(～現在)

## 2) 学会開催

武田 純：

- 1) 第 71 回日本糖尿病学会中部地方会(平成 17 年 3 月, 岐阜)
- 2) 第 196 回日本内科学会東海地方会(平成 17 年 6 月, 岐阜)
- 3) 第 35 回日本内科学会東海支部生涯教育講演会(平成 17 年 6 月, 岐阜)

## 3) 学術雑誌

武田 純：

- 1) 日本人類遺伝学会；編集委員(～現在)

## 7. 学会招待講演, 招待シンポジスト, 座長

武田 純：

- 1) International Symposium of “Nuclear Receptors”.(2003. 07, Osaka, Panel Discussion: HNF-SHP transcription network and Type 2 diabetes mellitus: Panelist)
- 2) 第 74 回日本生化学会(平成 15 年 6 月, 横浜, 「Identification of VGLUT2 associated with pancreatic islet cell differentiation」 演者)
- 3) 第 20 回日本糖尿病妊娠学会(平成 16 年 12 月, 京都, 特別講演「遺伝子異常による糖尿病と臓器形成不全」 演者)
- 4) 第 69 回日本糖尿病学会中部地方会(平成 16 年 3 月, 浜松, 特別講演「転写因子病としての糖尿病とその臨床的特徴」 演者)
- 5) 第 47 回日本糖尿病学会(平成 16 年 5 月, 東京, ワークショップ「SHP 遺伝子異常による出生時過体重と糖尿病発症リスク」 演者)
- 6) 第 48 回日本糖尿病学会(平成 17 年 5 月, 神戸, 教育講演「糖尿病と冠動脈疾患-糖尿病患者における血小板凝集抑制の臨床的意義を踏まえて-」 座長)
- 7) 第 72 回日本糖尿病学会中部地方会(平成 17 年 10 月, 名古屋, 教育講演「糖尿病治療の最前線-薬物治療の現状からテーラーメイド医療の将来展望まで-」 演者)

宗 友厚：

- 1) 第 13 回臨床内分泌代謝 Update(平成 15 年 3 月, 東京, シンポジウム「内分泌性高血圧 11β-HSD 異常症」 演者)
- 2) 第 76 回日本内分泌学会総会(平成 15 年 6 月, 東京, シンポジウム「内分泌性高血圧のスクリーニング法-本態性高血圧と診断するまえに-」 演者)
- 3) 第 77 回日本内分泌学会総会(平成 16 年 6 月, 京都, シンポジウム「内科医からみた副腎静脈サンプリングの有用性と問題点」 演者)

鈴木英司：

- 1) 第 48 回日本糖尿病学会年次学術集会(平成 17 年 5 月, 岐阜, 招待シンポジスト「糖尿病患者における動脈硬化診療の最前線-特異性, 評価とその管理-磁気共鳴法を用いた糖尿病患者下肢血管病変の新しい診断法の開発」 演者)

堀川幸男：

- 1) 生体調節研究所シンポジウム「生活習慣病の分子医学」(2005 年 2 月, 前橋, シンポジウム「2 型糖尿病関連遺伝子同定戦略の現状と展開」 演者)
- 2) 第 11 回日本糖尿病眼学会総会(2005 年 3 月, 名古屋, シンポジウム「糖尿病網膜症の遺伝素因の同定」 演者)
- 3) 第 2 回上智大学生命科学シンポジウム ゲノムサイエンスは我々に何をもちたすか(2005 年, 11 月, 東京, シンポジウム「体質にもとづいた個人医療」 演者)
- 4) 第 28 回日本分子生物学会年会シンポジウム(2005 年 12 月, 福岡, シンポジウム「2 型糖尿病とカルパイン 10 関連分子」 演者)

山本眞由美：

- 1) 第5回日本医療情報学会学術大会(平成16年11月,名古屋,シンポジウム「EBMからEBHへー情報の力と働きー」演者)

## 8. 学術賞等の受賞状況

なし

## 9. 社会活動

武田 純：

- 1) 日本臨床内科医会岐阜県会長(～現在)
- 2) 文部科学省ゲノムネットワーク推進委員会委員(～現在)
- 3) 全国大学保健管理協会評議員(平成16年度～現在)
- 4) 日本糖尿病協会岐阜県支部支部長(平成17年度～現在)
- 5) 文部科学省科学技術・学術審議会専門委員(～現在)
- 6) 岐阜県糖尿病対策推進評議会副会長(平成17年度～現在)

山本眞由美：

- 1) (社)岐阜県市立幼稚園連合会防災対策事業専門委員(平成16年度)
- 2) 恵那地域糖尿病協議会委員(～現在)
- 3) 岐阜県成人病検診管理指導協議会循環器疾患等委員会委員(～現在)

## 10. 報告書

- 1) 安田圭吾, 宗 友厚, 諏訪哲也, 森田浩之, 伊藤 勇, 棚橋弘成, 磯村幸範: 11 $\beta$ HSD タイプ2 遺伝子のCAリピート多型と電解質・糖代謝との関連: 厚生労働科学研究費補助金 副腎ホルモン産生異常に関する研究班 平成14年度研究報告書: 44-52(2003年3月)
- 2) 宗 友厚, 諏訪哲也, 武田 純: CYP11B2 の遺伝型-表現型相関: 正常副腎・原発性アルドステロン症における検討: 厚生労働科学研究費補助金 副腎ホルモン産生異常に関する研究班 平成15年度研究報告書: 58-65(2004年3月)
- 3) 宗 友厚, 諏訪哲也, 村松 学, 武田 純: 副腎皮質腫瘍とNGFIB核内受容体ファミリー: 厚生労働科学研究費補助金 副腎ホルモン産生異常に関する研究班 平成16年度研究報告書(2005年3月)
- 4) 堀川幸男: カルパイン10関連分子を用いた2型糖尿病遺伝子診断法と新規治療法の開発に関する研究: 平成16年度厚生労働科学研究費補助金 ヒトゲノム・再生医療等研究事業 総括(2005年4月)
- 5) 山本眞由美: 地域の糖尿病予防シンポジウム: 平成14年度～平成16年度「地域保健推進特別事業」岐阜県恵那保健所糖尿病患者減少プロジェクト事業報告書: 1-8(2005年3月)
- 6) 山本眞由美: 生活習慣病発症・進展予防に対するDHEA(S)の作用: 疫学的, 基礎的検討: 平成15年度科学研究費補助金基盤研究(C)(2)研究成果報告書(2004年3月)

## 11. 報道

- 1) 山本眞由美: 岐阜県医師会だより診察室から「糖尿病の気あれば受診を」: 岐阜新聞(平成16年2月21日)
- 2) 宗 友厚: 診察室から「内分泌疾患 見逃さないで」: 岐阜新聞(平成16年3月1日)
- 3) 武田 純: 「研究室から 大学はいま」糖尿病の体質診断法を開発: 岐阜新聞(平成16年6月8日)
- 4) 山本眞由美: 羽島小中学生対象に研修会: 中日新聞(平成16年11月5日)
- 5) 山本眞由美: 中濃公衆衛生大会 糖尿病予防の講演も: 中日新聞(平成16年11月12日)
- 6) 武田 純: 糖尿病シンポジウムに寄せて, 「食生活」と「運動」が重要: 岐阜新聞(平成16年11月13日)
- 7) 山本眞由美: 糖尿病シンポジウムによせて: 岐阜新聞(平成16年11月13日)
- 8) 山本眞由美: 特集記事「糖尿病シンポジウム2004 in 岐阜」: 岐阜新聞(平成16年12月7日)
- 9) 山本眞由美: 県スポーツドクター協議会スポーツ医科学102競技力向上に向けて「糖尿病と付き合い一血糖値を調節しながら」: ぎふスポーツ新聞(平成17年2月6日)
- 10) 武田 純: 医者者の養生一兆候現れたら精密検査を一適切な生活管理で発症・進行を防ぐ: 中部経済

新聞(平成 17 年 3 月 29 日)

- 11) 鈴木英司, 武田 純: 研究スポット, 動脈硬化の定量評価, 冠動脈を正確に画像化: 中日新聞(平成 17 年 7 月 1 日)
- 12) 山本眞由美: 医療経営担う人材養成—専門職大学院を計画: 朝日新聞(平成 17 年 10 月 28 日)
- 13) 山本眞由美: 経営にも強い人材育成事業—カリキュラム開発が本格化—いずれは医療版 MBA 誕生も: Japan Medicine じほう(平成 17 年 11 月 2 日)
- 14) 山本眞由美: 糖尿病予備軍 専門医診断 栄養士が食事指導 恵那保健所, 半数が改善: 朝日新聞(平成 17 年 12 月 16 日)

## 12. 自己評価

### 評価

業績は順調に伸びている。

### 現状の問題点及びその対応策

研究費の取得も成果の発表も良好であり, 全般的に特に問題はない。

### 今後の展望

世界のトップクラスの業績に展開させる。

## (7) 小児病態学分野

### 1. 研究の概要

当講座における基礎研究・臨床研究はいずれも臨床に立脚し、極めて基礎的な追求がなされ、その成果は必ずや臨床に還元されるものである。トランスレーショナルリサーチでもある。またその内容と手法は常に過去から現在の歴史に立脚して、将来を見据えた極めてユニークなテーマであり、かつ手法である。出生前小児期の遺伝・発生及び、小児の成長・発達と全臨床分野にわたる病的状態のすべてを対象としている。

基礎研究においては、幾つかの分野に絞ることにより、奥深い研究が進められている。アレルギー、免疫不全、代謝異常の各分野で幾つかの疾患の病因遺伝子が当講座で世界に先駆けクローニングされ、世界をリードする成果が幾つも輩出され、新聞紙上の一面でも取り上げられている。各テーマに共通することは、各分野の疾患の病因と病態の解明であり、その成果を診断・治療・予知・予防に適用していくことである。さらにこれらを通じて、ヒトの遺伝・発生、成長・発達の新たな解明につなげている。方法論的には、日常臨床の中からヒントと発想が得られ、遺伝子学的手法に加え、医学への構造生物学の導入（21世紀型ポストゲノムとしての構造生物医学 *structure biological medicine* -近藤による）をしている。ゲノム遺伝子異常からエピジェネティクス、遺伝子発現異常を経てタンパク立体構造の異常と機能異常との関連を解析し、診断、治療への応用を進めている。世界的かつ画期的な成果が期待されている。

これらの成果は幾つかの大型競合的研究費獲得、年間論文総数 100 編以上、そのうち国際誌掲載の英文論文年間約 30 編に現れている。

#### 1) アレルギー

①アトピー（アレルギー）の抑制系の病因遺伝子を世界で初めて明らかにし（Lancet 1996 年, BBRC 1999 年に続いて, JACI 2003 年）, IgE 産生の抑制系 IL-12-IL-12 レセプターまたは IL-18-IL-18 レセプター-IFN $\gamma$  シグナリングの重要性を示した。②これらの成果をもとにして世界に先駆けて、新たにアトピー（アレルギー）を遺伝子学的に分類した。③さらに、これをもとにアレルギー（アトピー）の遺伝子診断キットを開発し、特許申請中である（2004, 2005）。④ヒト IL-18 のタンパク立体構造を世界に先駆けて解明し（Nature structure biology 2003）, その臨床応用としての低分子創薬を進めている。⑤遺伝子情報と抗アレルギー薬効果から個別化医療、すなわちアレルギーのオーダーメイド治療の確立を進めている。⑥遺伝子発現, RNA プロセッシング特に RNA editing と alternative splicing がアレルギー発症に関わっていることを世界で初めて解明した。⑦食物アレルギーの抗原特異性の発現機構の解明のため、T 細胞クローンの樹立に世界で初めて成功し、アレルギー発症における HLA-ペプチド-T 細胞レセプターの特異性と結合性を立体構造から解明している。⑧この成果に基づいて、経口免疫寛容を誘導する治療法確立のため“食べて治す食品の開発”プロジェクトに着手している。⑨環境と遺伝子によるアレルギー発症の分子遺伝学的解明（21 世紀型ポストゲノムとしての遺伝子生態医学 genetic ecological medicine -近藤による）⑩ストレスとアレルギー発症の分子遺伝学的解明、ウイルス感染によるアレルギー発症、アラキドン酸カスケードの評価とオーダーメイド治療、質の高い QOL 評価表の作成、臍帯血プロジェクト、FACS を用いた自然免疫系調節性 T 細胞の解析と獲得免疫系 Th1・Th2 アンバランスの解明と応用など。⑪以上のプロジェクトに関して獲得できた大型競合的外部資金を示す。（文部科学省科学研究費などは別項参照）

1. <文部科学省高等教育局>文部科学省高度先進医療開発経費「免疫・アレルギー疾患病因タンパク質立体構造に基づいた構造生物学的創薬による治療法の確立」

研究代表者 近藤直実 研究協力者 加藤善一郎, 篠田紳司, 寺本貴英, 下澤伸行, 金子英雄, 深尾敏幸, 松井永子, 桑田一夫, 鈴木正昭, 白川昌宏 (2001 2002 2003)

2. <厚生労働省科学研究費補助金>免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「アレルギー疾患の治療反応性子測因子の確立及びテラメイド治療法の確立に関する研究」

主任研究者 近藤 直実 班員 松井 永子ほか (2004 2005 2006)

3. <生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業>異分野融合研究開発型「食物アレルギー対策食品の基礎研究に基づく画期的創成」

代表者 近藤直実 班員 金子英雄ほか (2005 より 5 年間の予定)

#### 2) 先天性免疫不全症と DNA 修復

IgG サブクラス欠損症の病因となる遺伝子異常を世界に先駆け明らかにした (J Clin Invest 及び JACI)。常染色体優性の遺伝形式をとる高 IgM 症候群の病因についても AID の dominant negative 効果によることを世界で初めて明らかにした (JACI 2003 年)。比較的頻度の高い免疫不全症である IgA 欠損症について解析を行いその B 細胞の分化障害部位を明らかにした。高発癌と免疫不全を示す Bloom 症候

群や Ataxia-telangiectasia の病因遺伝子 BLM と ATM の機能と構造の解析を通して細胞周期、DNA 修復、シグナル伝達につき解明し発癌機構の解明を行っている (Blood, CEI 他)。

### 3) 有機酸代謝異常症

有機酸代謝異常症の研究では世界各地よりケトン体代謝異常症の症例の臨床像及び細胞が集まり、phenotype/genotype の関連などの研究を世界に先駆け進めている。サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)の遺伝子構造を明らかにし、新しい病因変異を同定した。軽症型のβケトチオラーゼ欠損症、SCOT 欠損症の臨床像について明らかにしている。フィンランドのグループとの共同研究で、ヒトチオラーゼの3次構造決定、変異蛋白の構造的解析をおこなっており、最近初めてヒトの細胞質チオラーゼの3次構造が決定された。

### 4) 遺伝性ムコ多糖症

遺伝性ムコ多糖症について早期診断、分子病態解析、治療法開発に取り組んでいる。特にムコ多糖症IV A 型の研究では国際プロジェクトの総括的立場で疾患解析・治療法開発を行っており、II 型の自然歴調査や酵素補充療法、ムコ多糖症全般の早期マスキングシステムの開発も併せてベンチャー企業との共同研究も進めている。

### 5) ペルオキシソーム病

先天性ペルオキシソーム代謝異常症の病因と治療について研究を進めており、ペルオキシソーム欠損症の新規病因遺伝子 PEX16,19,13,3,26 の同定、温度感受性現象の発見、新たなβ酸化酵素欠損症の発見、副腎白質ジストロフィーの骨髄移植の各々について世界をリードする成果を挙げている。遺伝子診断として PEX10 遺伝子の2塩基欠失、PEX16 遺伝子異常、PEX26 遺伝子異常などを診断したほか、非常に特異な例として Zellweger 症候群の臨床像を呈し ALDP 遺伝子を含む large deletion 例を診断した。またペルオキシソーム欠損症の温度感受性についてはタンパク立体構造解析や軽症型温度感受性モデルマウスの作成などを行い、本症の病態解明、治療法の開発に取り組んでいる。一方で、ペルオキシソームの神経発生過程における役割について免疫組織化学的手法を用いて解析中である。

### 6) タンパク立体構造解析

小児の疾患関連蛋白の立体構造解析に基づいた病態解析・治療法の開発などを行う”構造医学”の確立を目指し、低分子リガンドスクリーニング・蛋白レベルでの蛋白工学的アプローチによる治療法の開発に重点を置いて研究を進めている。また、自然免疫から獲得免疫に至る経路に関与する、IL-18, IL-1, 及び Toll-like Receptor 群に必須な分子であるシグナル伝達アダプター蛋白を中心にした構造的な研究を進めている。最近の成果の一つとして、多次元核磁気共鳴法にて決定したヒト IL-18 立体構造をもとに、変異体解析を行い、インターロイキンにおける新しい結合様式の解明に至った。

### 7) 現在共同で行われているプロジェクト

IL-18 とその結合分子のタンパク立体構造と機能：(近藤直実, 加藤善一郎) 京都大学 白川昌宏, Ataxia-telangiectasia と Bloom 症候群の病態解析：(近藤直実) オーストラリア Queensland Institute of Medical Research Professor M. Lavin, 小児気管支喘息の QOL 評価 (近藤直実, 松井永子) 平山耕一郎, 抗アレルギー薬と遺伝子に関する研究：(近藤直実, 松井永子) 大鵬薬品工業, ムコ多糖症の酵素補充療法の基礎的研究および臨床応用：(近藤直実, 折居恒治) USA St.Louis University 助教授 戸松俊治, 放射線高感受性疾患の分子病態に関する研究：(深尾敏幸) オーストラリア Queensland Institute of Medical Research Professor M. Lavin, チオラーゼ蛋白の3次構造と機能に関する研究：(深尾敏幸) フィンランド Oulu University Professor R.Wierenga, CoA トランスフェラーゼ蛋白の3次構造と機能に関する研究：(深尾敏幸) フィンランド Oulu University Dr.P.Kursula, 先天性ケトン体代謝異常症に関する研究：(深尾敏幸) オランダ Amsterdam Medical Center Professor RJA Wanders, 先天性ケトン体代謝異常症に関する研究：(深尾敏幸) USA Oregon Health and University Professor M. Gibson, 先天性ケトン体代謝異常症に関する研究：(深尾敏幸) カナダ Ste-Justine Hospital, Montreal, Associate Professor GA. Mitchell, 毛細血管拡張性運動失調症における神経変性機構を解明するための基礎的研究：(折居建治, 近藤直実) USA St.Jude Childrens Research Hospital Associate member Peter J. McKinnon, 常染色体劣性高 IgE 症候群の原因遺伝子の検討：(金子英雄, 近藤直実) 東京医科歯科大学大学院 免疫アレルギー 峯岸克行, ATM と BLM の会合：(金子英雄) オーストラリア Queensland Institute of Medical Research Professor M. Lavin.

### 8) 新たなプロジェクト

難治性神経疾患 (脊髄性筋萎縮症など) の診断と治療開発 (再生医療など), 若年性関節リウマチと自己免疫疾患の治療開発, 遺伝性高発癌疾患 (P53 欠損, ATM 欠損, BLM 欠損など) に対する遺伝子関連治療開発などに着手している。

## 2. 名簿

教授：	近藤直実	Naomi Kondo
助教授：	深尾敏幸	Toshiyuki Fukao
講師：	金子英雄	Hideo Kaneko
講師：	加藤善一郎	Zenichiro Kato
臨床講師：	折居建治	Kenji Orii
併任講師(併任)：	松井永子	Eiko Matsui
臨床講師：	折居恒治	Koji Orii
臨床講師：	青木美奈子	Minako Aoki
医員：	伊藤亜紀子	Akiko Ito
医員：	面家健太郎	Kentaro Omoya
医員：	近藤 應	Masashi Kondo
医員：	松隈英治	Eiji Mathukuma
医員：	船戸道徳	Michinori Funato
医員：	櫻井里美	Satomi Sakurai
医員：	川本典生	Norio Kawamoto
医員：	新井隆広	Takahiro Arai
医員：	木村 豪	Takeshi Kimura
医員：	細井香織	Kaori Hosoi
教授(併任)：	下澤伸行	Nobuyuki Shimosawa

## 3. 研究成果の発表

著書 (和文)

- 1) 近藤直実. 小児の気管支喘息：山口徹，北原光夫編. 今日の治療指針 2003 年度版，東京：医学書院；2003 年：927-928.
- 2) 近藤直実. コ・メディカルと患者家族のための小児の気管支喘息：西間三馨，森川昭廣監修. QOL 小児科シリーズ II 第 45 版，東京，現代医療社；2003 年：209-216.
- 3) 近藤直実. 感染とアレルギー：狩野庄吾，中川武正編. アレルギー・リウマチ・膠原病の最新医療，先端医療シリーズ 19，東京：先端医療技術研究所；2003 年：117-124.
- 4) 加藤善一郎，寺本貴英，近藤直実. 小児科領域治療薬：狩野庄吾，中川武正編集主幹. アレルギー・リウマチ・膠原病の最新医療，先端医療シリーズ 19，東京：先端医療技術研究所；2003 年：199-202.
- 5) 近藤直実. 免疫疾患：森川昭廣，内山聖編. 標準小児科学 第 5 班，東京：医学書院；2003 年：248-270.
- 6) 近藤直実. 若年性関節リウマチ：大関武彦，古川漸，横田俊一郎編. 今日の小児治療指針 第 13 版，東京：医学書院；2003 年：198-199.
- 7) 近藤直実. 小児での薬物療法の留意点：中川武正，片山一朗，岡本美孝編. アレルギー疾患 専門医にきく最新の臨床 東京：中外医学社；2003 年：126-128.
- 8) 近藤直実. 喘息児と保護者の QOL の評価と活用のコツ：小児喘息診療：東京：中山書店；2003 年：226-227.
- 9) 近藤直実. アレルギー性疾患：清野佳紀，小林邦彦，原田研介，桃井眞里子編. NEW 小児科学 改訂第 2 版，東京：南江堂；2003 年：289-304.
- 10) 近藤直実. 検査値を読む上での注意事項：眞弓光文，亀山順治，寺澤秀一編. コア・ローテーション 小児科，東京：金芳堂；2003 年：104-105.
- 11) 近藤直実. 森本直子，ロイコトリエン受容体拮抗薬の副作用とその対策：足立満編. ロイコトリエン受容体拮抗薬のすべて，東京：先端医学社；2003 年：148-155.
- 12) 近藤直実. 小児のアレルギー性鼻炎-遺伝-：西間三馨，森川昭廣監修. 小児科シリーズ III，東京：現代医療社；2003 年：43-52.
- 13) 近藤直実，金子英雄. ADAM 33-喘息感受性遺伝子-：工藤翔二，土屋了介，金沢 実，大田 健編. Annual Review 2004 呼吸器，東京：中外医学社；2004 年：78-81.
- 14) 近藤直実. 小児の気管支喘息：山口徹，北原光夫総編集. 今日の治療指針 第 46 版，東京：医学書院；2004 年：943-946.
- 15) 近藤直実. 喘息性気管支炎. 疾患・症状別：水谷裕，黒川清総編集. 今日の治療と看護 改訂第 2 版，東京：南江堂；2004 年：1362-1363.
- 16) 金子英雄，深尾敏幸，近藤直実. 免疫グロブリンサブクラス欠損症モデルマウス：秦順一編. ヒト疾患モデル，東京：文光堂；2004 年：45-51.
- 17) 近藤直実. 吸入ステロイド薬と他の抗喘息薬とのコンビネーションと問題，小児気管支喘息のマネジメント：西間三馨編. 吸入ステロイド薬の使い方，東京：医薬ジャーナル社；2004 年：54-62.
- 18) 近藤直実. 気管支喘息の発症と衛生仮説：松野莊平，江頭洋祐監. 呼吸器 CURE and CARE，東京：帝人ファーマ株式会社；2004 年：17.
- 19) 近藤直実. 小児喘息の管理と治療 抗アレルギー薬：宮本昭正監. EBM に基づいた喘息治療ガイドライ

- ン, 東京: 協和企画; 2004年: 159-170.
- 20) 近藤直実. こどものアレルギー: 岩田 誠, 織田敏次, 小坂樹徳, 杉本恒明, 奥山和男監. こどもの病気 9, 新・病気とからだの読書, 東京: 暮らしの手帖社; 2004年: 207-232.
  - 21) 近藤直実. アレルギー性疾患の検査法, IV型アレルギーの検査法: 福田健編. 総合アレルギー学, 東京: 南山堂; 2004年: 191-195.
  - 22) 近藤直実, 桑原愛美. 食物アレルギーの遺伝: 河野陽一編. 新しい診断と治療のABC 26 食物アレルギー, 東京: 最新医学社; 2005年: 34-44.
  - 23) 近藤直実. アレルギー性疾患: 清野佳紀, 小林邦彦, 原田研介, 桃井眞里子編. NEW 小児科学 改訂第2版, 東京: 南江堂; 2005年: 294-304.
  - 24) 近藤直実. ライ症候群: 日野原重明, 井村裕夫監. 看護のための最新医学講座 第2版 1巻, 東京: 中山書店; 2005年: 548-549.
  - 25) 折居恒治, 近藤直実. ムコ多糖症: 日野原重明, 井村裕夫監. 看護のための最新医学講座 第2版 1巻, 東京: 中山書店; 2005年: 549-551.
  - 26) 鈴木康之, 近藤直実. 異染性脳白質変性症: 日野原重明, 井村裕夫監. 看護のための最新医学講座 第2版 1巻, 東京: 中山書店; 2005年: 551-552.
  - 27) 近藤直実和訳, 補体系: Richard E. Behrman 編. ネルソン小児科学 第17版, 東京: エルゼビア・ジャパン; 2005年: 741-746.
  - 28) 金子英雄和訳, 造血幹細胞移植: Richard E. Behrman 編. ネルソン小児科学 第17版, 東京: エルゼビア・ジャパン; 2005年: 747-758.

#### 著書 (欧文)

- 1) Shimozawa N, Nagase T, Takemoto Y, Suzuki Y, Kondo N. Genetic heterogeneity in Japanese patients with peroxisome biogenesis disorders and evidence for a founder haplotype for the most common mutation in PEX 10 gene. In: Roels F, Baes M, De Bie S, eds. Peroxisomal Disorders and Regulation of Genes, Adv Exp Med Biol 544. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003:71.
- 2) Fukao T, Matsuo N, Zhang GX, Sakaguchi N, Kohno Y, Kondo N. Mitochondrial acetoacetyl-CoA Thiolase (T2, Methylacetoacetyl-CoA thiolase) deficiency: a defect in amino acid and ketone body metabolism. In: Angeborene Stoffwechselstörungen: Verzweigtketten-Aminoaziopathien & MR-Spektroskopie, Sass JO, Skladal D, eds. Heilbronn, SPS Publications; 2003:69-79.
- 3) Kondo N. Molecular explanation of hygiene hypothesis In: Fukuda T, ed. Bologna. MEDIMOND S.r.l.; 2004:65-73.
- 4) Kato Z, Kondo N. Structural basis of pharmacogenetic targets in asthma In: Fukuda T, ed. Bologna: MEDIMOND S.r.l.; 2004:59-64.
- 5) Tomatsu S, Montano AM, Nishioka T, Orii T. Mucopolysaccharidosis IV (Morquio syndrome; MPSIV): Lysosomal storage disorder: in press.
- 6) Kaneko H, Kondo N. Bloom syndrome In: Bianchi-Scarr, ed. Hereditary Cancer Syndrome, NJ: Humana Press: in press.

#### 総説 (和文)

- 1) 近藤直実. われらが Molecular Research, 分子呼吸器病 2003年; 7巻: 52-54.
- 2) 近藤直実. こどものアレルギーに対する食生活の具体的な指導, 小児科 2003年; 44巻: 223-233.
- 3) 近藤直実. 抗原提示細胞の役割, 小児内科 2003年; 35巻: 561-565.
- 4) 近藤直実. アレルギー疾患のテーラーメイド診療, 日本小児科学会雑誌 2003年; 107巻: 640-645.
- 5) 近藤直実. 卵アレルギー, アレルギー・免疫 2003年; 10巻: 730-740.
- 6) 近藤直実, 青木美奈子, 篠田紳司, 福富 悌. 先天性免疫不全症候群と気道疾患, JOHNS 2003年; 19巻: 848-854.
- 7) 近藤直実. Hygiene hypothesis と Th1・Th2 系のアンバランス — 良好な地球規模的自然環境の重要性 —, 日本小児アレルギー学会誌 2003年; 17巻: 155-162.
- 8) 松井永子, 金子英雄, 長尾みづほ, 青木美奈子, 吉川かおり, 笠原貴美子, 服部浩明, 長野 誠, 江頭 徹, 近藤直実. アレルギー素因を規定する IgE 産生抑制系遺伝子変異検出キットの開発, 日本小児アレルギー学会誌 2003年; 17巻: 173-179.
- 9) 近藤直実, 松井永子, 浅野 勉, 橋本和幸, 長瀬朋子, 吉川かおり, 笠原由貴子, 山本 裕, 面家健太郎, 近藤 應, 館林宏治, 松隈英治. アレルギー検査, 小児科臨床 増刊号 2003年; 56巻: 1302-1308.
- 10) 近藤直実. Q&A. Allergy from the nose to the lung, 気道のアレルギー 2003年; 1巻: 21-22
- 11) 近藤直実. リンパ球, 第22回六甲カンファレンス記録集 — 喘息に関する細胞をめぐって(最近の進歩) — 2003年; 69-76
- 12) 近藤直実, 寺本貴英, 青木美奈子. Hygiene hypothesis の真偽, Asthma Frontier 2003年; 2巻: 20-30.
- 13) 近藤直実, 加藤善一郎. リンパ球, アレルギー・免疫 2003年; 10巻: 958-966.
- 14) 青木美奈子, 松井永子, 鈴木清高, 金子英雄, 深尾敏幸, 伊上良輔, 寺本貴英, 加藤善一郎, 笠原貴美子, 近藤直実. アレルギーにおける IL-10 の役割, アレルギー・免疫 2003年; 10巻: 1002-1010.
- 15) 近藤直実, 金子英雄, 加藤善一郎, 松井永子, 笠原貴美子, 森本直子. アレルギー疾患, IL-12 療法 ア

- レルギー・免疫 2003年, 10巻: 1078-1085.
- 16) 近藤直実. 気管支喘息のオーダーメイド治療の現在と将来, 大阪医薬品協会 会報 2003年; 655巻: 1-5.
  - 17) 近藤直実. 免疫不全症候群 一疾患原因遺伝子の解明一, 医学のあゆみ 2003年; 206巻: 550-554.
  - 18) 加藤善一郎, 近藤直実. 機能的アミノ酸変異とアレルギー疾患発症, 医学のあゆみ 2003年; 207巻: 276-280.
  - 19) 近藤直実, 松井永子, 深尾敏幸. 小児気管支喘息の危険因子とその予防, 喘息 2003年; 16巻: 25-31.
  - 20) 奥田 稔, 可部順三郎, 近藤直実, 片岡葉子. 座談会 アレルギー疾患の QOL, アレルギア 2003年; 32巻: 3-17.
  - 21) 金子英雄. アレルギー患者にみられるサイトカイン産生及びその受容体遺伝子の多型についての解析, アレルギア 2003年; 32巻: 46-48.
  - 22) 近藤直実. 喘息の遺伝要因, 臨牀と研究 2003年; 80巻: 1966-1972.
  - 23) 近藤直実. ポストゲノム解析への応用と発展, アレルギー科 2003年; 16巻: 456-463.
  - 24) 深尾敏幸. ケトン体代謝異常症の分子病態学的研究, 生化学 2003年; 75巻: 293-297.
  - 25) 海老澤元宏, 有田昌彦, 伊藤節子, 宇理須厚雄, 小倉英郎, 河野陽一, 近藤直実, 柴田瑠美子, 古庄巻史. 食物アレルギー委員会報告 第2報 食物アレルギーの定義と分類について, 日本小児アレルギー学会誌 2003年; 17巻: 558-559.
  - 26) 近藤直実, 吉田任子. ウイルス感染による IgE 産生抑制系の分子異常, アレルギー科 2003年; 16巻: 245-253.
  - 27) 鈴木康之, 下澤伸行. 細胞内小器官の形成異常と病因遺伝子の解明, 医学のあゆみ 2003年; 206巻: 561-564.
  - 28) 近藤直実, 浅野 勉, 吉川かおり, 長瀬朋子, 橋本和幸, 山本 裕, 李 愛蓮, 面家健太郎, 近藤 應, 館林宏治, 松隈英治. 喘息の候補遺伝子解析, アレルギー・免疫 2004年; 11巻: 116-124.
  - 29) 近藤直実. Q&A. Allergy from the nose to the lung, 気道のアレルギー 2004年; 2巻: 15-16.
  - 30) 近藤直実. 会長講演 アレルギーのオーダーメイド治療と 21 世紀型ポストゲノム, 日本小児アレルギー学会誌 2004年; 18巻: 1-12.
  - 31) 近藤直実. アトピー素因とアレルギーマーチの免疫学的俯瞰, アレルギー・免疫 2004年; 11巻: 78-88.
  - 32) 近藤直実. IL-18, 医学のあゆみ 2004年; 208巻: 769-770.
  - 33) 加藤善一郎, 面家健太郎, 松隈英治, 近藤直実. IL-18 の立体構造とそのレセプター結合様式, 臨床免疫 2004年; 41巻: 205-209.
  - 34) 加藤善一郎, 白川昌宏, 近藤直実. インターロイキンの構造生物学, 蛋白質核酸酵素 2004年; 49巻: 11-17.
  - 35) 下澤伸行, 長瀬朋子, 船戸道徳, 近藤直実, 鈴木康之. ペルオキシソーム病の臨床と病理, 病理と臨床 2004年; 22巻: 50-56.
  - 36) 近藤直実, 松井永子.  $\beta$ 2 刺激薬, medicina 2004年; 41巻: 400-403.
  - 37) 近藤直実. 小児の気管支喘息の病因・病態 up-to-date, 小児内科 2004年; 36巻: 525-530.
  - 38) 近藤直実. 不明熱, 小児救急の手引き 2004年; 31巻: 1-8.
  - 39) 近藤直実, 川本典生, 張 改秀, 山田桂太郎, 服部里美, 堀越啓子. 花粉症の一次予防の可能性, アレルギー科 2004年; 17巻: 90-94.
  - 40) 近藤直実. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002 をどう読むか 第3章小児気管支喘息の危険因子とその予防, 日本小児アレルギー学会誌 2004年; 18巻: 87-91.
  - 41) 松井永子, 金子英雄, 深尾敏幸, 伊上良輔, 加藤善一郎, 寺本貴英, 長尾みづほ, 浅野 勉, 青木美奈子, 吉川かおり, 館林宏治, 近藤直実. アレルギーにおけるゲノム解析の応用, 日本小児アレルギー学会誌 2004年; 18巻: 151-157.
  - 42) 小倉英郎, 古庄巻史, 有田昌彦, 宇理須厚雄, 海老澤元宏, 河野陽一, 近藤直実, 柴田瑠美子, 眞弓光文, 向山徳子. 食物アレルギー委員会報告「食物アレルギーの症状および関与する疾患」, 日本小児アレルギー学会誌 2004年; 18巻: 206-212.
  - 43) 伊藤節子, 近藤直実, 有田昌彦, 宇理須厚雄, 海老澤元宏, 小倉英郎, 河野陽一, 柴田瑠美子, 古庄巻史, 眞弓光文, 向山徳子. 食物アレルギー委員会報告「食物アレルギーの診断」, 日本小児アレルギー学会誌 2004年; 18巻: 213-216.
  - 44) 柴田瑠美子, 宇理須厚雄, 有田昌彦, 伊藤節子, 海老澤元宏, 小倉英郎, 河野陽一, 近藤直実, 古庄巻史, 眞弓光文, 向山徳子. 食物アレルギー委員会報告「食物経口負荷試験」, 日本小児アレルギー学会誌 2004年; 18巻: 217-219.
  - 45) 河野陽一, 有田昌彦, 伊藤節子, 宇理須厚雄, 海老澤元宏, 小倉英郎, 近藤直実, 柴田瑠美子, 古庄巻史, 眞弓光文, 向山徳子. 食物アレルギー委員会報告「食物アレルギーの発症の予知と予防」, 日本小児アレルギー学会誌 2004年; 18巻: 299-302.
  - 46) 向山徳子, 有田昌彦, 伊藤節子, 宇理須厚雄, 海老澤元宏, 小倉英郎, 河野陽一, 近藤直実, 柴田瑠美子, 古庄巻史, 眞弓光文. 食物アレルギー委員会報告「食物アレルギーとアレルギーマーチ」, 日本小児アレルギー学会誌 2004年; 18巻, 303-305.
  - 47) 眞弓光文, 有田昌彦, 伊藤節子, 宇理須厚雄, 海老澤元宏, 小倉英郎, 河野陽一, 近藤直実, 柴田瑠美子, 古庄巻史, 向山徳子. 食物アレルギー委員会報告「食物アレルギーの治療」, 日本小児アレルギー学会誌 2004年; 18巻: 306-310.



- 48) 眞弓光文, 近藤直実, 森川昭廣, 西間三馨. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002 の改訂に向けて 第 9 回小児気道アレルギー研究会でのアンケート調査結果より, 日本小児アレルギー学会誌 2004 年; 18 巻: 549-559.
- 49) 近藤直実, 松井永子, 寺本貴英, 館林宏治, 面家健太郎, 近藤 應, 松隈英治, 松尾直樹, 船戸道徳, 川本典生, 白 春英. IL-12, 特集 喘息に必要なサイトカインは何か?, アレルギーの臨床 2004 年; 24 巻: 599-603.
- 50) 近藤直実. 食物アレルギーの免疫学的機序, 小児科診療 2004 年; 67 巻: 1061-1068.
- 51) 近藤直実. 小児気管支喘息のガイドラインとオーダーメイド治療の接点 ポストゲノムを含めて, 香川県小児科会誌 2004 年; 26 巻: 3-10.
- 52) 松井永子, 金子英雄, 青木美奈子, 吉川かおり, 館林宏治, 白 春英, 笠原貴美子, 近藤直実. IL-12, IFN- $\gamma$ , 喘息 2004 年; 17 巻: 36-42.
- 53) 篠田紳司, 福富 梯, 青木美奈子, 伊上良輔, 寺本貴英, 松井永子, 近藤直実. 食物除去試験と食物負荷試験, 小児科診療 2004 年; 67 巻: 1092-1099.
- 54) 金子英雄, 近藤直実. Dominant negative AID 遺伝子変異により常染色体優位遺伝形式をとる高 IgM 症候群, 臨床免疫 2004 年; 42 巻: 30-35.
- 55) 近藤直実. アレルギー疾患の病態研究 アレルギー疾患発症と Hygiene hypothesis, 診断と治療 2004 年; 92 巻: 1405-1411.
- 56) 篠田紳司, 伊上良輔, 寺本貴英, 青木美奈子, 松井永子, 近藤直実. アトピー性皮膚炎の治療における環境整備, 小児科 2004 年; 45 巻: 1723-1730.
- 57) 田中あけみ, 坂口知子, 戸松俊治, 鈴木康之. ムコ多糖症スクリーニング, 小児科 2004 年; 45 巻: 2028-2033.
- 58) 近藤直実. ぜんそく発症は予防できるか, からだの科学 2004 年; 239 巻: 100-105.
- 59) 近藤直実. 食物アレルギーの免疫応答および非即時型反応に関する研究, 食物アレルギー研究会誌 2004 年; 4 巻: 68.
- 60) 近藤直実. アレルギーにおけるテーラード治療法, アレルギー科 2004 年; 18 巻: 258-262.
- 61) 深尾敏幸. 乳幼児期からのペット飼育とアレルギー, アレルギー科 2004 年; 18 巻: 70-79.
- 62) 近藤直実. アレルギー疾患: 診断への新たなアプローチ, III 今後の展開 1. アレルギー疾患の遺伝子診断の可能性. 日本内科学会雑誌 2004 年; 93 巻: 68-75.
- 63) 近藤直実. アレルギー関連ニュース アレルギー疾患の増加と衛生仮説, アレルギー 2004 年; 33 巻: 52-55.
- 64) 近藤直実. アレルギーのオーダーメイド治療開発と 21 世紀型ポストゲノム, 経済月報 (十六銀行営業支援部) 2004 年; 605 巻: 26-41.
- 65) 近藤直実, 金子英雄. 免疫不全症におけるサイトカイン異常, 小児内科 2004 年; 36 巻: 1725-1730.
- 66) 金子英雄, 深尾敏幸, 近藤直実. Ataxia-telangiectasia, 小児内科 2004 年; 36 巻: 1763-1770.
- 67) 近藤直実. 研究の周辺から, 呼吸 レスピレーションリサーチファンデーション 2004 年; 23 巻, 841-842.
- 68) 寺本貴英, 篠田紳司, 青木美奈子, 松井永子, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 金子英雄, 近藤直実. アトピー性皮膚炎における遺伝因子と環境因子の関与とその対策, 日本小児皮膚科学会雑誌 2004 年; 23 巻: 59-62.
- 69) 近藤直実. 喘息とアレルギー性鼻炎の異同 13, 遺伝 Prog Med 2004 年; 24 巻: 3187-3192.
- 70) 深尾敏幸. 新しいスプライシング変異, 生体の科学 2004 年; 55 巻: 380-381.
- 71) 今村 淳, 鈴木康之. X 連鎖劣性遺伝性副腎白質ジストロフィー, 日本臨床 2004 年; 62 巻 (増刊号 1): 389-392.
- 72) 下澤伸行, 長瀬朋子, 船戸道徳, 近藤直実, 鈴木康之. ペルオキシソーム病の臨床と病理, 臨床と病理 2004 年; 22 巻: 50-56.
- 73) 下澤伸行. 先天性代謝異常症, 母子保健情報 2004 年; 49 巻: 30-34.
- 74) 下澤伸行. Rhizomelic chondrodysplasia punctata 目でみる骨系統疾患, 小児内科 2004 年; 36 巻 (増刊号): 332-335.
- 75) 下澤伸行: Zellweger 症候群 目でみる骨系統疾患, 小児内科 2004 年; 36 巻 (増刊号): 342-345.
- 76) 青木美奈子, 松井永子, 金子英雄, 寺本貴英, 川本典生, 櫻井里美, 笠原貴美子, 近藤直実. RS ウイルス感染と気管支喘息発症について ~特にサイトカインを中心に~, アレルギーの臨床 2005 年; 25 巻: 466-469.
- 77) 近藤直実, 金子英雄, 桑原愛美. 免疫不全症候群 免疫不全症の分類 Classification of immunodeficiency diseases; 臨床免疫学 (下) -基礎研究の進歩と最新の臨床-, 日本臨床: 2005 年; 63 巻 (増刊号 5): 548-558.
- 78) 近藤直実. 症候群としての気管支喘息, カレントセラピー 2005 年; 23 巻: 90-95.
- 79) 近藤直実, 松井永子, 桑原愛美, 川本典生, 櫻井里美, 小澤 亮, 新井隆広, 木村 豪, 長屋聡一郎, 白春英, 金 栄, 張 改秀. 特集 アレルギー・自己免疫疾患の治療と生物学的製剤, IL-12 療法, アレルギーの臨床 2005 年; 25 巻: 602-607.
- 80) 近藤直実, 桑原愛美. テーラード医療実現に向けて, 小児科診療 2005 年; 68 巻: 1539-1544.
- 81) 近藤直実. 食物アレルギーの分子生物学, カレントセラピー 2005 年; 23 巻: 17-21.
- 82) 近藤直実. アレルギー性疾患の増加と衛生仮説について, Info Allergy 2005 年; 33 巻: 5.
- 83) 近藤直実. 小児気管支喘息と治療ガイドラインとテーラード医療の現在と将来-, 日本小児科医会

会報 2005年;30巻:56-62.

- 84) 近藤直実, 金子英雄, 松井永子, 笠原貴美子, 桑原愛美. アトピーとRNA編集, 医学のあゆみ 2005年; 215巻:688-692.
- 85) 近藤直実. 小児疾患シリーズ-小児救急の手引き23- 不明熱, 臨床医薬 2005年;21巻:1118-1127.
- 86) 近藤直実. 食物アレルギー, 週刊朝日 2005年;増刊号(予防医学の権威がすすめる健康食):106-107.
- 87) 近藤直実, 長屋聡一郎, 桑原愛美, 松井永子. 疾患群の遺伝学的検査 (genetic testing) と遺伝子検査 (gene-based testing), 日本臨牀 2005年;63巻(増刊号):232-239.
- 88) 近藤直実. 遺伝子と環境の関連, Asthma Frontier 2005年;4巻:20-29.
- 89) 近藤直実訳. Highlights of the World Literatures 季節限定的な舌下免疫療法はアレルギー性鼻結膜炎の小児患者における喘息の発症を抑制する, (Novembre, E. Galli, F. Landi, C, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis; J Allergy Clin Immunol, 114, 851-857 2004.) Allergy From the Nose to the Lung 2005年;3巻(No.2):22-23.
- 90) 近藤直実訳. Highlights of the World Literatures 中耳腔と上気道で類似するアレルギー性炎症:滲出性中耳炎と“united airway”の概念の関連性を示唆するエビデンス, (Nguyen LH, Manoukian JJ, Sobol SE, et al. Similar allergic inflammation in the middle ear and the upper airway: evidence linking otitis media with effusion to the united airways concept. J Allergy Clin Immunol. 114:1110-1115 2004.) Allergy From the Nose to the Lung, 2005年;3巻(No.2):24-25.
- 91) 近藤直実訳. Highlights of the World Literatures 猫アレルギー短時間暴露による下気道および上気道の反応に対するモンテルカストの保護作用, (Perry TT, Corren J, Philip G, et al, Protective effect of montelukast on lower and upperrespiratory tract responses to short-term cat allergen exposure. Ann Allergy Asthma Immunol, 93, 431-438 2004.) Allergy From the Nose to the Lung 2005年;3巻(No.2):26-27.
- 92) 青木美奈子, 松井永子, 金子英雄, 川本典生, 笠原貴美子, 近藤直実. ウイルス感染による免疫アンバランスと遺伝要因, アレルギーの臨床 2005年;25巻:505-510.
- 93) 松井永子, 近藤 應, 寺本貴英, 近藤直実. アナフィラキシーへの社会の対応-食品内容表示等-, Topics in Atopy 2005年;14巻:33-37.
- 94) 河野陽一, 近藤直実. シンポジウム3 気道感染とアレルギー -最近の知見-, 日本小児アレルギー学会誌 2005年;19巻:183.
- 95) 寺本貴英, 浅野 勉, 青木美奈子, 松井永子, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 金子英雄, 近藤直実. 気道感染とサイトカイン-喘息発症に関連して-, アレルギーの臨床 2005年;25巻:38-43.
- 96) 浅野 勉, 金子英雄, 近藤直実. 選択的IgA欠損症の発症機序, 臨床免疫 2005年;43巻:219-224.
- 97) 松井永子, 近藤直実, 金子英雄, 篠田紳司, 川本典生, 中村好一, 松浦信夫, 多田 裕. 母乳栄養とダイオキシン-母乳中のダイオキシンが母乳栄養児の免疫アレルギー反応に与える影響について-, 小児科診療 2005年;68巻:533-536.
- 98) 近藤應, 深尾敏幸, 川本典生, 加藤善一郎, 寺本貴英, 金子英雄, 篠田紳司, 近藤直実. 食物アレルギーの抗原認識と耐性獲得のメカニズム, アレルギー科 2005年;19巻:286-292.
- 99) 青木美奈子, 松井永子, 金子英雄, 寺本貴英, 加藤善一郎, 館林宏治, 川本典生, 櫻井里美, 吉川かおり, 李 愛蓮, 笠原貴美子, 近藤直実. ウイルス感染と免疫アンバランス, 日本小児アレルギー学会誌 2005年;19巻:189-194.

#### 総説 (欧文)

- 1) Kondo N, Matsui E, Kaneko H, Kato Z, Teramoto T, Shikano H, Aoki M, Ohnishi H, Tatebayashi K, Omoya K, Kondo M, Matsukuma E, Kasahara K, Morimoto N. Genetic defects in downregulation of IgE production and a new genetic classification of atopy. Allergol Int. 2004;53:77-85.
- 2) Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism: on the ring of lipid biochemistry. Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acid. 2004;70:243-251.
- 3) Kaneko H, Kondo N. Clinical features of Bloom syndrome and function of the causative gene. Expert Rev Mol Diagn. 2004;4:393-401.
- 4) Kaneko H, Fukao T, Kondo N. The function of RecQ helicase gene family (especially BLM) in DNA recombination and joining. Adv Biophys. 2004;38:45-64.
- 5) Kato Z, Kondo N. New methods for clinical proteomics in allergy. Allergol Int. 2005;54:351-357.
- 6) Shimozawa N, Nagase T, Takemoto Y, Funato M, Kondo N, Suzuki Y. Molecular and neurologic findings of peroxisome biogenesis disorders. J Child Neurol. 2005;20:326-329.
- 7) Kondo N, Kraft M, Kaminogawa S. Hygiene Hypothesis-Significance and Verification in Asthma/Allergy-, International Review of Asthma. 2005 ;7:8-25.
- 8) Kondo N, Kato Z, Kaneko H, Fukao T, Matsui E, Aoki M, Kawamoto N, Kondo M, Omoya K, Tatebayashi K, Matsukuma E, Kasahara K, Kuwabara M, Mabichi Y, Horikoshi H. Molecular explanation of hygiene hypothesis. Allergol Int. in press.

#### 原著 (和文)

- 1) 面家健太郎, 斎藤恭子, 磯貝光治, 伊上良輔, 近藤直実. 上部胸壁由来のデスモイド腫瘍の1例, 小児が

- ん 2003年;40巻:227-230.
- 2) 面家健太郎, 内木康博, 吉岡誠一郎, 内田靖, 坂井敦子, 多賀俊明. SLE 母体より出生し発熱を来した姉弟新生児例, 小児科臨床 2003年;56巻:201-204.
  - 3) 福富 悌, 松隈英治, 深尾敏幸, 今井七重, 岩越浩子, 折居忠夫. 小児の便秘に対する大建中湯の使用経験, 漢方医学 2003年;27巻:69-71.
  - 4) 高橋雄一郎, 岩垣重紀, 中川由美子, 阿知波みどり, 川崎市郎, 玉舎輝彦, 伊上良輔, 渡辺みづほ, 近藤直実. 妊娠 14 週の早期発症型 TTTS の一診断例 —TTTS の発症予防は可能か?—, 産婦人科の実際 2003年;52巻:1031-1036.
  - 5) 松隈英治, 伊上良輔, 近藤直実. 先天性血管拡張性皮膚大理石様皮斑 (Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita:CMCT) の一例, 小児科 2004年;45巻:11-12.
  - 6) 山岸由佳, 加藤善一郎, 小澤 亮, 伊上良輔, 西村正明, 近藤直実. 脊髄性筋萎縮症に対する TRH 療法, 小児科臨床 2004年;57巻:103-111.
  - 7) 面家健太郎, 内田 靖, 吉岡誠一郎, 小澤 亮, 有木真子, 内木康博, 多賀俊明. マイコプラズマ肺炎早期診断における抗マイコプラズマ肺炎迅速キットの有用性に関する検討, 小児科臨床 2004年;57巻:2117-2122.
  - 8) 川本典生, 寺本貴英, 面家健太郎, 久世文也, 水田啓介, 岡田富貴夫, 金子英雄, 近藤直実. 症例解説: MRI が確定診断に有用であった気管支異物の 1 例, 小児科 2004年;45巻:141-142.
  - 9) 堀越啓子, 寺本貴英, 船戸道徳, 伊上良輔, 金子英雄, 下澤伸行, 近藤直実. てんかんとして経過をみられていた偽性副甲状腺機能低下症の 2 例, 小児科 2004年;45巻:1355-1358.
  - 10) 新井隆広, 櫻井里美, 磯貝光治, 寺本貴英, 下澤伸行, 近藤直実. 体重減少で発見された脳腫瘍の 1 乳児例, 小児科 2004年;45巻:1525-1526.
  - 11) 細木興亜, 一見良司, 杉山謙二, 西原秀宏, 柴田丈夫, 小林圭子, 佐伯武頼, 深尾敏幸. SLC25A13 の新規遺伝子変異を発見された neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency の 1 例, 小児科臨床 2004年;57巻:1951-1955.
  - 12) 篠田紳司, 寺本貴英, 伊上良輔, 金子英雄, 近藤直実. 免疫機能軽度低下を有する 5 症例に対する予防接種の検討, 日本小児アレルギー学会誌 2004年;18巻:176-183.
  - 13) 福富 悌, 今井七重, 福富真智子, 榎本ひとみ, 平林詩子, 岩越浩子, 川本典生, 櫻井里美, 館林宏治, 近藤 應, 松隈英治, 深尾敏幸, 面家健太郎, 今井 一, 折居忠夫. 病児保育の増加に伴う病児保育園の利用状況の変化と保育時間の体制についての検討, 保育 2005年;11巻:20-24.
  - 14) 山田桂太郎, 深尾敏幸, 寺本貴英, 坂口平馬, 伊上良輔, 下澤伸行, 近藤直実, 鈴木康之, 河野芳功, 柿沼宏明. Reye 症候群様の症状で発症したメチルマロン酸血症の 1 例, 小児科臨床 2005年;58巻:395-399.
  - 15) 福富 悌, 今井七重, 福富真智子, 榎本ひとみ, 平林詩子, 岩越浩子, 松隈英治, 川本典生, 櫻井里美, 館林宏治, 近藤 應, 面家健太郎, 深尾敏幸, 折居忠夫. 岐阜市における 8 年間の病児保育のあゆみ, 日本小児科医会会報 2005年;29巻:166-169.
  - 16) 福富 悌, 松隈英治, 川本典生, 櫻井里美, 館林宏治, 近藤 應, 木村 豪, 深尾敏幸, 今井七重, 折居忠夫. 皮膚掻痒に対する白虎加人参湯の外用療法の検討, 漢方と最新医療 2005年;14巻:183-185.
  - 17) 福富 悌, 深尾敏幸, 松隈英治, 川本典生, 面家健太郎, 近藤 應, 館林宏治, 木村 豪, 今井七重, 岩越浩子, 折居忠夫. インフルエンザの症状軽減に有効であった麻黄湯の使用経験, 漢方医学 2005年;29巻:28-30.
  - 18) 古庄巻史, 近藤直実, 深尾敏幸 他 77 名. システイニルロイコトリエン受容体 1 拮抗薬モンテルカストナトリウム細粒剤の乳幼児着気管支喘息 (1 歳以上 6 歳未満) に対する第 3 相多施設共同非盲検長期投与試験, 臨床医薬 2005年;21巻:55-65.
  - 19) 古庄巻史, 西間三馨, 古川 漸, 近藤直実, 四宮敬介, 飯倉洋治, 斎藤博久, 赤澤 晃, 赤坂 徹, 和田博泰, 小原里枝子, 増田 敬, 森川昭廣, 徳山研一, 望月博之, 荒川浩一, 加藤政彦, 西村秀子, 嵯峨礼子, 永山洋子, 鳥羽 剛, 椿 俊和, 青柳正彦, 関根邦夫, 渡邊博子, 小田嶋安平, 三浦克志, 鈴木章市, 高村まゆみ, 勝沼俊雄, 今村直人, 大矢幸弘, 須田友子, 河原秀俊, 森澤 豊, 向山徳子, 青木國輝, 栗原和幸, 高増哲也, 海老澤元宏, 田知本寛, 山田 節, 小島信行, 野崎和之, 伊上良輔, 吉田隆實, 井上康広, 宮野前健, 徳永 修, 徳永千恵美, 秦 大資, 末廣 豊, 亀崎佐織, 福井徹哉, 土居 悟, 井上壽茂, 亀田 誠, 吉田之範, 松原知代, 西尾 健, 松本一郎. システイニルロイコトリエン受容体 1 拮抗薬 MK-476(モンテルカストナトリウム)チュアブル錠の小児気管支喘息に対する第 III 相長期投与試験, 臨床医薬 2005年;21巻:711-731.
  - 20) 古庄巻史, 西間三馨, 古川 漸, 近藤直実, 四宮敬介, 飯倉洋治, 斎藤博久, 赤澤 晃, 赤坂 徹, 和田博泰, 一戸奈穂子, 増田 敬, 森川昭廣, 徳山研一, 望月博之, 荒川浩一, 加藤政彦, 嵯峨礼子, 永山洋子, 鳥羽 剛, 椿 俊和, 青柳正彦, 関根邦夫, 渡邊博子, 小田嶋安平, 三浦克志, 高村まゆみ, 勝沼俊雄, 大矢幸弘, 須田友子, 河原秀俊, 森澤 豊, 向山徳子, 井出文仁, 栗原和幸, 高増哲也, 琴寄 剛, 海老澤元宏, 田知本寛, 山田 節, 小島信行, 野崎和之, 伊上良輔, 寺本貴英, 吉田隆實, 井上康広, 宮野前健, 徳永 修, 徳永千恵美, 秦 大資, 土居 悟, 亀田 誠, 西川嘉英, 吉田之範, 松原知代, 西尾 健, 松本一郎, 広田 修. システイニルロイコトリエン受容体 1 拮抗薬モンテルカストナトリウムチュアブル錠の小児気管支喘息患者(2歳以上 6 歳未満)における第 II 相非盲検非対照試験—有効性・安全性および血漿中薬物濃度の検討—, 臨床医薬 2005年;21巻:999-1008.
  - 21) 古庄巻史, 西間三馨, 古川 漸, 近藤直実, 飯倉洋治, 斎藤博久, 赤澤 晃, 吉原重美, 山田裕美, 小野三佳, 阿部利夫, 勝沼俊雄, 富川盛光, 小田嶋安平, 北林 耐, 三浦克志, 今井孝成, 柴田 淳, 河原秀俊,

神谷太郎, 大矢幸弘, 須田友子, 篠原示和, 渡邊博子, 向山徳子, 青木國輝, 中園宏紀, 海老澤元宏, 田知本寛, 井口光正, 熱田 純, 藤澤隆夫, 伊上良輔, 寺本貴英, 松井永子, 松原知代, 本村知華子, 濱崎雄平, 市丸智浩, 在津正文, 山本修一. システイニルロイコトリエン受容体1拮抗薬モンテルカストナトリウム細粒剤の乳児気管支喘息(1歳以上2歳未満)に対する第II相非盲検非対照試験, 臨床医薬 2005年; 21巻: 1019-1029.

- 22) 西間三馨, 内山徳子, 赤澤 晃, 海老澤元宏, 木村和弘, 伊藤浩明, 近藤直実, 藤澤隆夫, 田中 勲, 池田政憲, 小谷信行, 小田嶋 博, 三河春樹. 乳幼児気管支喘息に対するブデソニド吸入用懸濁液(Budesonide Inhalation Suspension:BIS)の有効性と安全性の検討, 日本小児アレルギー学会誌 2005年; 19巻: 273-287.
- 23) 面家健太郎, 青木美奈子, 松隈英治, 川本典生, 深尾敏幸, 近藤直実. アデノウイルス3型による集団感染の伝播状況についての検討, 日本小児科学会雑誌 2005年; 12巻: 1434-1438.

原著 (欧文)

- 1) Kato Z, Watanabe M, Kondo N. IgG 2, IgG 4 and IgA deficiency possibly associated with carbamazepine treatment. *Eur J Pediatr.* 2003;162:209-211. IF 1.369
- 2) Tomatsu S, Orii KO, Vogler C, Grubb JH, Snella EM, Gutierrez M, Dieter T, Holden CC, Sukegawa K, Orii T, Kondo N, Sly WS. Production of MPS VII mouse (Gus (tm (hE 540A. mE 536A) Sly)) doubly tolerant to human and mouse beta-glucuronidase. *Hum Mol Genet.* 2003;12:961-973. IF 7.801
- 3) Shimozawa N, Nagase T, Takemoto Y, Ohura T, Suzuki Y, Kondo N. Genetic heterogeneity of peroxisome biogenesis disorders among Japanese patients : Evidence for a founder haplotype for the most common PEX 10 gene mutation. *Am J Med Genet.* 2003;120A:40-43. IF 0.815
- 4) Aoki M, Matsui E, Kaneko H, Inoue R, Fukao T, Watanabe M, Teramoto T, Kato Z, Suzuki K, Suzuki Y, Kasahara K, Kondo N. A novel single-nucleotide substitution, Leu 467 Pro, in the interferon-gamma receptor 1 gene associated with allergic diseases. *Int J Mol Med.* 2003;12:185-191. IF 3.190
- 5) Ito R, Ozaki YA, Yoshikawa T, Hasegawa H, Sato Y, Suzuki Y, Inoue R, Morishima T, Kondo N, Sata T, Kurata T, Tamura S. Roles of anti-hemagglutinin IgA and IgG antibodies in different sites of the respiratory tract of vaccinated mice in preventing lethal influenza pneumonia. *Vaccine.* 2003;21:2362-2371. IF 2.824
- 6) Montano AM, Kaitila I, Sukegawa K, Tomatsu S, Kato Z, Nakamura H, Fukuda S, Orii T, Kondo N. Mucopolysaccharidosis IVA : characterization of a common mutation found in Finnish patients with attenuated phenotype. *Hum Genet.* 2003;113:162-169. IF 4.328
- 7) Higa S, Hirano T, Mayumi M, Hiraoka M, Ohshima Y, Nambu M, Yamaguchi E, Hizawa N, Kondo N, Matsui E, Katada Y, Miyatake A, Kawase I, Tanaka T. Association between interleukin-18 gene polymorphism 105A/C and asthma. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1097-1102. IF 3.069
- 8) Ohnishi H, Kato Z, Watanabe M, Fukutomi O, Ito R, Teramoto T, Kondo N. Interleukin-18 is associated with the severity of atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2003;52:123-130.
- 9) Kasahara Y, Kaneko H, Fukao T, Terada T, Asano T, Kasahara K, Kondo N. Hyper-IgM syndrome with putative dominant negative mutation in activation-induced cytidine deaminase. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:755-760. IF 7.205
- 10) Matsumoto N, Tamura S, Furuki S, Miyata N, Moser A, Shimozawa N, Moser HW, Suzuki Y, Kondo N, Fujiki Y. Mutations in novel peroxin gene PEX 26 that cause peroxisome-biogenesis disorders of complementation group 8 provide a genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2003;73:233-246. IF 12.34
- 11) Kato Z, Kozawa R, Hashimoto K, Kondo N. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum in acute cerebellitis. *J Child Neurol.* 2003;18:291-292. IF 1.333
- 12) Kato Z, Jee J, Shikano H, Mishima M, Ohki I, Ohnishi H, Li A, Hashimoto K, Matsukuma E, Omoya K, Yamamoto Y, Yoneda T, Hara T, Kondo N, Shirakawa M. Structure of interleukin-18 and the binding mode. *Nature Struct Biol.* 2003;10:966-971. IF 12.000
- 13) Gueven N, Keating K, Fukao T, Loeffler H, Kondo N, Rodemann HP, Lavin MF. Site-directed mutagenesis of the ATM promoter : consequences for response to proliferation and ionizing radiation. *Genes Chromosomes Cancer.* 2003;38:157-167. IF 4.273
- 14) Teramoto T, Kaneko H, Funato M, Sawa H, Nagashima K, Hirose Y, Kondo N. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Scand J Infect Dis.* 2003;35:909-910. IF 1.141
- 15) Terada T, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Asano T, Li A, Kasahara K, Kondo N. Semiquantitative evaluation of mRNAs for the membranous form of immunoglobulin heavy chain is useful for investigating the etiology in CVID. *Scand J Immunol.* 2003;58:649-654. IF 1.912
- 16) Inoue R, Teramoto T, Nakade S, Okamoto H, Yukawa E, Higuchi S, Kondo N, Mikawa H. Population pharmacokinetics of pranlukast hydrate dry syrup in children with bronchial asthma. *Allergol Int* 2003;52:213-218.
- 17) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, Watanabe M, Fujiwara T, Shimomura J, Aiba H, Miyajima T, Saito Y, Nezu A, Nishida H, Imai K, Sakaguchi N, Kondo N. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology.* 2003;61:891-896. IF 5.973

- 18) Li A, Kato Z, Ohnishi H, Hashimoto K, Matsukuma E, Omoya K, Yamamoto Y, Kondo N. Optimized gene synthesis and high expression of human interleukin-18. *Protein Exp Purif.* 2003;32:110-118. IF 1.336
- 19) Kato Z, Kozawa R, Teramoto T, Hashimoto K, Shinoda S, Kondo N. Acute cerebellitis in primary human herpesvirus-6 infection. *Eur J Pediatr.* 2003;162 : 801-803. IF 1.369
- 20) Takemoto Y, Suzuki Y, Horibe R, Shimozawa N, Wanders RJA, Kondo N. Gas Chromatography / Mass Spectrometry Analysis of Very Long Chain Fatty Acids, Docosahexaenoic acid, Phytanic Acid and Plasmalogen for the Screening of Peroxisomal Disorders. *Brain Dev.* 2003;27:481-487. IF 1.382
- 21) Fukao T, Matsuo N, Zhang GX, Urasawa R, Kubo T, Kohno Y, Kondo N. Single base substitutions at the initiator codon in the mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (ACAT 1/T 2) gene result in production of varying amounts of wild-type T 2 polypeptide. *Hum Mutat.* 2003;21:587-592. IF 6.845
- 22) Fukao T, Zhang G-X, Sakura N, Kubo T, Yamaga H, Hazama H, Kohno Y, Matsuo N, Kondo M, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Kondo N. The mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency in Japanese patients : urinary organic acid and blood acylcarnitine profiles under stable conditions have subtle abnormalities in T 2-deficient patients with some residual T 2 activity. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26:423-431. IF 1.586
- 23) Kurotaki N, Harada N, Shimokawa O, Miyake N, Kawame H, Uetake K, Makita Y, Kondo T, Ogata T, Hasegawa T, Nagai T, Ozaki T, Touyama M, Shenav R, Ohashi H, Medne L, Shiihara T, Ohtdu S, Kato Z, Okamoto N, Nishimoto J, Lev D, Miyoshi Y, Ishikiriyama S, Sonoda T, Sakazume S, Fukushima Y, Kurrosawa K, Cheng JF, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Niikawa N, Matsumoto N. Fifty microdeletions among 112 cases of Sotos syndorome: low copy repeats possibly mediate the common deletion. *Hum Mutat.* 2003;22:378-387. IF 6.845
- 24) Tomoda A, Nomura K, Shiraishi S, Hamada A, Ohmyra T, Hosoya M, Miike T, Sawaiishi Y, Kimura H, Takashima H, Tohda Y, Mori K, Kato Z, Fukushima A, Nishino H, Nezu A, Nihei K. Trial of intraventricular ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Brain Dev.* 2003;25:514-517. IF 1.382
- 25) Jia Y, Qi C, Zhang Z, Hashimoto T, Rao MS, Huyghe S, Suzuki Y, Van Veldhoven PP, Baes M, and Reddy JK. Overexpression of PPAR  $\alpha$ (regulated genes in liver in the absence of peroxisome proliferation in mice deficient in both L- and D- forms of enoyl-CoA hydratase/dehydrogenase enzymes of peroxisomal  $\beta$ -oxidation system. *J Biol Chem.* 2003;278:47232-47239. IF 6.355
- 26) Une M, Iguchi Y, Sakamoto T, Tomita T, Suzuki Y, Mrita M, Imanaka T. ATP Dependent Transport of Bile Acid Intermediates across Rat Liver Peroxisomal Membranes. *J Biochem.* 2003;134:225-230. IF 2.292
- 27) Gootjes J, Elpeleg O, Eyskens F, Mandel H, Mitanchez D, Shimozawa N, Suzuki Y, Waterham HR, Wanders Rj. Novel Mutations in the PEX2 Gene of Four Unrelated Patients with a Peroxisome Biogenesis Disorder. *Pediatr Res.* 2003;55:1-6. IF 2.875
- 28) Shiroma N, Kanazawa N, Kato Z, Shimozawa N, Imamura A, Ito M, Ohtani K, Oka A, Wakabayashi K, Iai M, Sugai K, Sasaki M, Kaga M, Ohta T, Tsujino S. Molecular genetic study in Japanese patients with Alexander disease: a novel mutation R79L. *Brain Dev.* 2003;25:116-121. IF 1.382
- 29) Kikuchi M, Hatan N, Yokota S, Shimozawa N, Imamnaka T, Taniguchi H. Proteomic analysis of rat liver peroxisome: Presence of peroxisome-specific isozyme of lon protease. *J Biol Chem.* 2004;279:421-428. IF 6.350
- 30) Kondo N, Matsui E, Kaneko H, Aoki M, Kato Z, Fukao T, Kasahara K, Morimoto N. RNA editing of interleukin-12 receptor  $\beta$ 2, 2451 C-to-U (Ala 604 Val) conversion, associated with atopy. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:363-368. IF 3.069
- 31) Nagase T, Shimozawa N, Takemoto Y, Suzuki Y, Komori M, Kondo N. Peroxisomal localization in the developing mouse cerebellum : Implications for neuronal abnormalities related to deficiencies in peroxisomes. *Biochim Biophys Acta.* 2004;17:26-33. IF 3.369
- 32) Fukao T, Chen P, Ren J, Kaneko H, Yamamoto K-I, Takeda S, Kondo N, Lavin M. Disruption of the BLM gene in ATM-null DT 40 cells does not exacerbate either phenotype. *Oncogene.* 2004;23:1498-1506. IF 6.318
- 33) Asano T, Kaneko H, Terada T, Kasahara Y, Fukao T, Kasahara Y, Kondo N. Molecular analysis of B cell differentiation in selective or partial IgA deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2004;136:284-290. IF 2.518
- 34) Shimozawa N, Tsukamoto T, Nagase T, Takemoto Y, Koyama N, Suzuki Y, Komori M, Osumi T, Jeannette, G, Wanders R.J. Kondo N. Identification of a New Complementation Group of the Peroxisome Biogenesis Disorders and *PEX14* as the Mutated Gene. *Hum Mutat.* 2004;23:552-558. IF 6.845
- 35) Yamamoto, Y, Kato Z, Matsukuma E, Li A, Omoya K, Hashimoto K, Ohnishi H, Kondo N. Generation of highly stable IL-18 based on a ligand-receptor complex structure. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;317:181-186. IF 2.904
- 36) Omoya K, Kato Z, Kato Z, Matsukuma E, Li A, Hashimoto K, Yamamoto Y, ohnishi H, Kondo N. Systematic optimization of active protein expression using GFP as a folding reporter. *Protein Expr Purif.* 2004;36:327-332. IF 1.336
- 37) Kaneko H, Isogai K, Fukao T, Matsui E, Kasahara K, Yachie A, Seki H, Koizumi S, Arai M, Utunomiya J, Miki Y, Kondo N. Relatively common mutations of the Bloom syndrome gene in the Japanese population. *Int J Mol Med.* 2004;14:439-442. IF 3.190

- 38) Nagao-Watanabe M, Fukao T, Matsui E, Kaneko H, Inoue R, Kawamoto N, Kasahara K, Nagai M, Ichiki Y, Kitajima Y, Kondo N. Identification of somatic and germline mosaicism for a keratin 5 mutation in epidermolysis bullosa simplex in a family of which the proband was previously regarded as a sporadic case. *Clin Genet.* 2004;66:236-238. IF 2.367
- 39) Jiang M, Tsukahara H, Ohshima Y, Zou C, Ohta N, Sato S, Todoroki Y, Hiraoka M, Nambu M, Tanaka T, Yamaguchi E, Kondo N, Mayumi M. Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphism in Patients with Bronchial Asthma. *International Medical Journal.* 2004;11:119-123. IF 1.037
- 40) Fukao T, Shintaku H, Kusubae R, Zhang GX, Nakamura K, Kondo M, Kondo N. Patients homozygous for the T435N mutation of succinyl-CoA:3-ketoacid CoA Transferase (SCOT) do not show permanent ketosis. *Pediatr Res.* 2004;56:858-863. IF 2.875
- 41) Zhang G-X, Fukao T, Rolland M-O, Zabot M-T, Renom G, Touma E, Kondo M, Matsuo N, Kondo N. The mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency: T2-deficient patients with mild mutation(s) were previously misinterpreted as normal by the coupled assay with tiglyl-CoA. *Pediatr Res.* 2004;56:60-64. IF 2.875
- 42) Tomatsu S, Orii KO, Bi Y, Gutierrez MA, Nishioka T, Yamaguchi S, Kondo N, Orii T, Noguchi A, Sly WS. General implications for CpG hot spot mutations: methylation patterns of the human iduronate-2-sulfatase gene locus. *Hum Mutat.* 2004;23:590-598. IF 6.845
- 43) Longo N, Fukao T, Singh R, Pasquali M, Barrios RG, Kondo N, Gibson KM. Succinyl-CoA:3-Keto Acid Transferase (SCOT) Deficiency in a New Patient Homozygous for an R217X mutation. *J Inherit Metab Dis.* 2004;55:592-597. IF 1.586
- 44) Tomatsu S, Filocamo M, Orii KO, Sly WS, Gutierrez MA, Nishioka T, Serrato OP, Di Natale P, Montano AM, Yamaguchi S, Kondo N, Orii T, Noguchi A. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A): identification of novel common mutations in the -acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) gene in Italian patients. *Hum Mutat.* 2004;24:187-188. IF 6.845
- 45) Yoshikawa K, Matsui E, Inoue R, Kaneko H, Teramoto T, Aoki M, Kasahara K, Shinoda S, Fukutomi O, Kondo N. Urinary leukotriene E4 and 11-dehydro-thromboxane B2 excretion in children with bronchial asthma. *Allergol Int.* 2004;53:127-134.
- 46) Yang X, Sakamoto O, Matsubayashi Y, Kure S, Suzuki Y, Aoki Y, Suzuki Y, Sakura N, Takayanagi M, Iimura K, Ohura T. Matation analysis of the MMAA and MMAB genes in Japanese patients with vitamin B(12)-responsitove methylmalonic acidemia : identification of a prevalent MMAA mutaition. *Mol Genet Metab.* 2004;82:329-333. IF 2.502
- 47) Gootjes J, Elpeleg O, Eyskens F, Mandel H, Mitanchez D, Shimozawa N, Suzuki Y, Waterham HR, Wanders RJ. Novel mutations in the PEX2 gene of four unrelated patients with a peroxisome biogenesis disorder. *Pediatric Res.* 2004;55 :431-436. IF 2.875
- 48) Tomatsu S, Nishioka T, Montano AM, Gutierrez MA, Pena OS, Orii KO, Sly WS, Yamaguchi S, Orii T, Paschke E, Kircher SG, Noguchi A. Mucopolysaccharidosis IVA: identification of mutations and methylation study in GALNS gene. *J Med Genet.* 2004;41:98. IF 4.112
- 49) Tomatsu S, Okamura K, Taketani T, Orii KO, Nishioka T, Gutierrez MA, Velez-Catrillon S, Fachel AA, Grubb JH, Cooper A, Thornley M, Wraith E, Barrera LA, Giugliani R, Schwartz IV, Frenking GS, Beck M, Kircher SG, Paschke E, Yamaguchi S, Ullrich K, Isogai K, Suzuki Y, Orii T, Kondo N, Creer M, Noguchi A. Development and testing og new screening method for keratan sulfate in mucopolysaccharidosis IVA. *Pediatr Res.* 2004;55:592-597. IF 2.875
- 50) Hashimoto K, Kato Z, Nagase T, Shimozawa N, Kuwata K, Omoya K, Li A, Matsukuma E, Yamamoto Y, Ohnishi H, Tochio H, Shirakawa M, Suzuki Y, Wanders RA, Kondo N. Molecular Mechanism of a Temperature-Sensitive Phenotype in Peroxisomal Biogenesis Disorder. *Pediatr Res.* 2005;58:263-269 IF 2.875
- 51) Fukao T, Fukutomi O, Hirayama K, Teramoto T, Kaneko H, Kondo M, Matsui E, Kondo N. Questionnaire-based study on the relationship between pet-keeping and allergic diseases in young children in Japan. *Allergol Int.* 2005;54:521-526.
- 52) Kaneko H, Kawamoto N, Asano T, Mabuchi Y, Horikosi H, Teramoto T, JIN-RONG, Matsui E, Kondo M, Fukao T, Kasahara K, Kondo N. Leaky phenotype of X-linked agammagobulinaemia in a Japanese family. *Clin Exp Immunol.* 2005;140:520-523. IF 2.518
- 53) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, Watanabe M, Kondo N, Shimomura J, Kubota Y, Matsuda K, Fukushima K, Shiroma N, Akasaka N, Nishida H, Imamura A, Watanabe H, Sugiyama N, Ikezawa M, Fujiwara T. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluRepsilon2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia.* 2005;46:152-158. IF 3.329
- 54) Tatebayasi K, Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Kasahara K, Kondo N. IL-12B promoter polymorphism associated with asthma and IL-12B transcriptional activity. *Allergol Int.* 2005;54:345-349.
- 55) Kato T, Kato Z, Kuratsubo I, Tanaka N, Ishigami T, Kajihara J, Sukegawa-Hayasaka K, Orii K, Isogai K, Fukao T, Shimozawa N, Orii T, Kondo N, Suzuki Y. Mutational and structural analysis of Japanese patients with mucopolysaccharidosis type II. *J Hum Genet.* 2005;50:395-402. IF 2.316
- 56) Yoshikawa K, Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Inoue R, Teramoto T, Shinoda S, Fukutomi O, Aoki M, Kasahara K, Kondo N. A novel single-nucleotide substitution, Glu 4 Lys, in the leukotriene C4

- synthase gene associated with allergic diseases. *Int J Mol Med*. 2005;16:827-831. IF 3.190
- 57) Hamasaki T, Hashiguchi S, Ito Y, Kato Z, Nakanishi K, Nakashima T, Sugimura K. Human anti-human IL-18 antibody recognizing the IL-18-binding site 3 with IL-18 signaling blocking activity. *J Biochem*. 2005;138:433-442. IF 2.292
- 58) Kato Z, Tsubouchi K, Kondo N. *Molluscum contagiosum* prevents progression of staphylococcal scalded skin syndrome. *Eur J Pediatr*. 2005;164:768-769. IF 1.369
- 59) Kondo M, Suzuki K, Inoue R, Sakaguchi H, Matsukuma E, Kato Z, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. Characterization of T-cell clones specific to ovomucoid from patients with egg-white allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15:107-111. IF 0.624
- 60) Tomatsu S, Okamura K, Maeda H, Taketani T, Castrillon SV, Gutierrez MA, Nishioka T, Fachel AA, Orii KO, Grubb JH, Cooper A, Thornley M, Wraith E, Barrera LA, Laybauer LS, Giugliani R, Schwartz IV, Frenking GS, Beck M, Kircher SG, Paschke E, Yamaguchi S, Ullrich K, Haskins M, Isogai K, Suzuki Y, Orii T, Kondo N, Creer M, Okuyama T, Tanaka A, Noguchi A. Keratan sulphate levels in mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Inher Metab Dis*. 2005;28:187-202. IF 1.586
- 61) Tomatsu S, Gutierrez M, Nishioka T, Yamada M, Yamada M, Tosaka Y, Grubb JH, Montano AM, Vieira MB, Trandafirescu GG, Pena OM, Yamaguchi S, Orii KO, Orii T, Noguchi A, Laybauer L. Development of MPS IVA mouse (*Galnstm(hC79S.mC76S)slu*) tolerant to human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. *Hum Mol Genet*. 2005;14:3321-3335. IF 7.801
- 62) Kondo N, Kaneko H, Kato Z, Matsui E, Aoki M, Kawamoto N. The hygiene hypothesis: true or false? APAPARI KAPARD Joint Congress. 2005:79-81.
- 63) Kaneko H, Matsui E, Aoki M, Kawamoto N, Asano T, Kondo N. Immune responses to viral infections and allergy. APAPARI KAPARD Joint Congress. 2005:267-269.
- 64) Kawamoto N, Kondo N, Kasahara K, Takemura M, Kaneko H. Age related changes in intercellular cytokine production of T cell. APAPARI KAPARD Joint Congress. 2005:306-307.
- 65) Morita M, Takahashi I, Kanai M, Okafuji F, Iwashima M, Hayashi T, Watanabe S, Hamazaki T, Shimozawa N, Suzuki Y, Furuya H, Yamada T, Imanaka T. Baicalein 5,6,7-trimethyl ether, a flavonoid derivative, stimulates fatty acid beta-oxidation in skin fibroblasts of X-linked adrenoleukodystrophy. *FEBS Lett*. 2005;579:409-414. IF 3.843
- 66) Kondo M, Fukao T, Teramoto T, Kaneko H, Takahashi Y, Okamoto H, Kondo N. A common variable immunodeficient patient who developed acute disseminated encephalomyelitis followed by the Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:357-360. IF 2.151
- 67) Mrazova L, Fukao T, Halovd K, Gregova E, Kohut V, Pribyl D, Chrastina P, Kondo N, Pospisilova E. Two novel mutations in mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2005;28:235-236. IF 1.586
- 68) Tomatsu S, Gutierrez MA, Ishimaru T, Pena OM, Montano AM, Maeda H, Velez-Castrillon S, Nishioka T, Fachel AA, Cooper A, Thornley M, Wraith E, Barrera LA, Laybauer LS, Giugliani R, Schwartz IV, Frenking GS, Beck M, Kircher SG, Paschke E, Yamaguchi S, Ullrich K, Isogai K, Suzuki Y, Orii T, Noguchi A. Heparan sulfate levels in mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Inher Metab Dis*. 2005;28:743-757. IF 1.586
- 69) Suzuki Y, Takemoto Y, Shimozawa N, Imanaka T, Kato S, Furuya H, Kaga M, Kato K, Hashimoto N, Onodera O, Tsuji S. Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain Dev*. 2005;27:353-357. IF 1.382
- 70) Ohkusu K, Funato M, Kawamura Y, Isogai K, Teramoto T, Kondo N, Inderlied C B, Ezaki T. DNA Amplification and Sequencing Analysis of the *gyrB* Gene in the Diagnosis and Treatment of *Mycobacterium bovis* BCG Tibial Osteomyelitis. *IDS*. 2005:587-6-9.
- 71) Tomatsu S, Montano AM, Nishioka T, Gutierrez MA, Pena OM, Tranda Firescu GG, Lopez P, Yamaguchi S, Noguchi A, Orii T. Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in polysaccharidosis IVA (Morquio A). *Hum Mutat*. 2005;26:500-512. IF 6.845
- 72) Gueven N, Fukao T, Luff J, Paterson C, Kay G, Kondo N, Lavin MF. Regulation of the *Atm* promoter in vivo. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006;45:61-71. IF 4.279
- 73) Uehara R, Peng G, Nakamura Y, Matsuura N, Kondo N, Tada H. Human milk survey for dioxins in the general population in Japan. *Chemosphere*. in press.
- 74) Matsukuma E, Kato Z, Omoya K, Hashimoto K, Li A, Yamamoto Y, Ohnishi H, Hiranuma H, Komine H, Kondo N. Development of fluorescence linked immunosorbent assay (FLISA) for high throughput screening (HTS) of interferon-gamma. *Allergol Int*. in press.
- 75) Kursula P, Sikkila H, Fukao T, Kondo N, Wierenga R K. High resolution crystal structures of human cytosolic thiolase (CT). A comparison of the active sites of human CT, bacterial thiolase, and bacterial KASI. *J Mol Biol*. in press. IF 5.542
- 76) Orii KO, Grubb JH, Vogler C, Levy B, Tan Y, Markova K, Davidson BL, Mao Q, Orii T, Kondo N, Sly WS. Defining the pathway for Tat-mediated delivery of Beta-glucuronidase in cultured cells and MPSVII mice. *Mol Ther*. in press. IF 5.204
- 77) Horikoshi H, Kato Z, Masuno M, Asano T, Nagase T, Yamagishi Y, Kozawa R, Arai T, Aoki M, Teramoto T, Omoya K, Matsuno N, Kurotaki N, Shimokawa O, Kondo N. Neuroradiological findings in

- Sotos syndrome. *J Child Neurol.* in press. IF 1.333
- 78) Suzuki Y, Niwa M, Fujisaki K, Nakamura H, Washino K, Kato T, Ito K, Okano Y, Takahashi Y. Effects of PBL-Tutorial in gifu University School of Medicine: Evaluation of Students in Clinical Years. *J Medical Education.* in press. IF 1.333
- 79) Kato Z, Asano T, Kondo N. Inosiplex affects spectra of proton MRS in subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol.* in press. IF 1.333
- 80) Funato M, Simozawa N, Nagase T, Kakemoto Y, Imamura Y, Matsumoto T, Tsukamoto T, Kijidanni T, Osami T, Fukao T, Kondo N. Aberrant peroxisome morphology in peroxisomal beta-oxidation enzyme deficiencies. *Brain Dev.* in press. IF 1.382
- 81) Suzuki Y, Niwa M, Chirasak K, Takahashi Y: A Trial of an International Internet PBL on HIV/AIDS. *J Medical Education.* in press. IF 0.534
- 82) Kaneko H, Matsui E, Shinoda S, Kawamoto N, Nakamura Y, Uehara R, Matsuura, Morita M Tada H, Kondo N. Effects of dioxins on the quantitative levels of immune components in infants *Tox Ind. Health.* in press. IF 2.151
- 83) Kawamoto N, Kaneko H, Takemura M, Seishima M, Sakurai S, Fukao T, Kasahara K, Iwasa S, Kondo K. Age-related changes in intracellular cytokine profiles and Th2 dominance in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol.* in press. IF 1.333
- 84) Kato Z, Okuda M, Okumura Y, Arai T, Teramoto T, Nishimura M, Kaneko H, Kondo N. Oral administration of the thyrotropin-releasing hormone analogue, taltireline hydrate, in spinal muscular atrophy. *J Child Neurology.* in press. IF 1.333

#### 4. 研究費獲得状況

##### 1) 競争的資金

- 1) 研究代表者：近藤直実，研究協力者：加藤善一郎，篠田紳司，寺本貴英，下澤伸行，金子英雄，深尾敏幸，松井永子，桑田一夫，鈴木正昭，白川昌宏；文部科学省高等教育局文部科学省高度先進医療開発経費；免疫・アレルギー疾患病因タンパク質立体構造に基づいた構造生物学的創薬による治療法の確立；平成13-15年度；256,400千円(156,800：43,100：56,500千円)
- 2) 研究代表者：池田日出男，共同研究者：近藤直実；科学研究費補助金特定領域研究(2)；DNAの切断と再結合におけるhelicase遺伝子familyの機能解析；平成10-15年度；5,900千円
- 3) 研究代表者：近藤直実；科学研究費補助金基盤研究(B)(2)；アトピー病因遺伝子群の構造生物学的解明と環境中でのオーダーメイド治療予防への応用；平成13-15年度；14,400千円(6,700：4,900：2,800千円)
- 4) 研究代表者：深尾敏幸，科学研究費補助金基盤研究(C)(2)；先天性ケトン体代謝異常症の分子病態に関する研究；平成14-16年度；5,500千円(2,500：3,000千円)
- 5) 研究代表者：金子英雄，研究分担者：深尾敏幸；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)；高発癌を伴う先天性免疫不全症候群の分子病態ならびに新規治療法の開発；平成14-15年度；3,500千円(1,900：1,600千円)
- 6) 研究代表者：寺本貴英，科学研究費補助金基盤研究(C)(2)；喘息におけるアラキドン酸カスケードの薬理遺伝学的解析とオーダーメイド治療の確立；平成15-16年度；3,600千円(2,100：1,500千円)
- 7) 研究代表者：加藤善一郎；科学研究費補助金若手研究(B)；インターロイキン18-タンパク質立体構造決定に基づいた新規機能分子開発・治療応用；平成15-16年度；3,600千円(2,600：1,000千円)
- 8) 研究代表者：松井永子；科学研究費補助金若手研究(B)；アレルギーの病因遺伝子群の総括的同定と機能解析に基づくオーダーメイド治療の確立；平成14-15年度；3,300千円(1,900：1,400千円)
- 9) 研究代表者：磯貝光治；科学研究費補助金若手研究(B)；遺伝性ムコ多糖症のろ紙血液を用いた新生児マススクリーニング法の開発とその展開；平成15-16年度；3,600千円(2,200：1,400千円)
- 10) 研究代表者：金子英雄；第12回三井生命医学研究特別助成；DNAの複製・修復の異常により早老症を呈する遺伝性疾患群の病態・治療法に関する研究；平成15年度；1,000千円
- 11) 研究代表者：清水弘之，共同研究者：近藤直実；科学研究費補助金特定領域研究(2)；乳がん予防を目指した生活環境要因と血清エストロゲンに関する研究；平成14-16年度；1,000千円
- 12) 研究代表者：海老澤元宏，分担研究者：近藤直実；厚生労働省科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業；食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質(アレルゲン)の確定、予防・予知法の確立に関する研究；平成15-17年度；8,500千円(2,500：3,000：3,000千円)
- 13) 研究代表者：森川昭廣，分担研究者：近藤直実；厚生労働省科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業；免疫アレルギー疾患に係わる胎内・胎外因子の同定に関する研究；平成15-17年度；3,600千円(1,400：1,200：1,000千円)
- 14) 研究代表者：出原賢治，分担研究者：近藤直実；厚生労働省科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予



- 防・治療研究事業；アレルギー疾患の遺伝要因と環境要因の相互作用に関する研究；平成14-16年度；7,800千円(3,000：2,600：2,200千円)
- 15) 研究代表者：多田裕，分担研究者：近藤直実；厚生労働省科学研究費補助金食品安全確保研究事業；母乳中のダイオキシン類と乳児への影響に関する研究；平成15-17年度；平成18年度以降継続；4,250千円(2,000：1,500：750千円)
  - 16) 研究代表者：平山宗宏，分担研究者：近藤直実；厚生労働省科学研究費補助金予防接種研究事業；予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究；平成8-15年-17年度；平成18年度以降継続；180千円(100：80千円)
  - 17) 研究代表者：宮脇利男，分担研究者：近藤直実；厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業；原発性免疫不全症候群に関する調査研究；平成14年-17年度；平成18年度以降継続；8,200千円(1,800：2,200：2,200：2,000千円)
  - 18) 研究代表者：宮本昭正，分担研究者：近藤直実；厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業；喘息ガイドライン研究；平成15-17年度；平成18年度以降継続；600千円(200：200：200千円)
  - 19) 研究代表者：加藤善一郎；岐阜大学活性化経費(研究)：「IL-18立体構造及びレセプター結合様式に基づいた rational drug design」；平成15年度；1,200千円
  - 20) 研究代表者：近藤直実；科学研究費補助金萌芽研究：アレルギー遺伝子診断キットの開発；平成16-平成17年度；3,300千円(2,000：1,300千円)
  - 21) 研究代表者：深尾敏幸，科学研究費補助金基盤研究(C)(2)；先天性ケトン体代謝異常症の分子病態一原因遺伝子群の基礎的検討を中心に；平成16-17年度；3,600千円(2,200：1,400千円)
  - 22) 研究代表者：深尾敏幸 平成16年度小児医学研究助成(財団法人母子健康協会)；先天性ケトン体代謝異常症の分子病態に関する研究；平成16年度；1,300千円
  - 23) 研究代表者：近藤直実，分担研究者：秋山一男，大田健，赤澤晃，山口悦郎，白川太郎，松井永子；厚生労働省科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業；アレルギー疾患の治療反応性予測因子の確立及びテラーメイド治療法の確立に関する研究；平成16-17年度；平成18年度以降継続；54,000千円(24,000：30,000千円)
  - 24) 研究代表者：近藤直実，分担研究者：松井永子；厚生労働省科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業；アレルギー疾患の治療反応性予測因子の確立及びテラーメイド治療法の確立に関する研究；平成16-17年度；平成18年度以降継続；7,200千円(3,400：3,800千円)
  - 25) 研究代表者：山口清次，研究協力者：深尾敏幸；厚生労働省子ども家庭総合研究事業；わが国の21世紀における新生児マスキングのあり方に関する研究；350千円(200：150千円)
  - 26) 研究代表者：山口清次，研究分担者：深尾敏幸；科学研究費補助金基盤研究(B)；有機酸・脂肪酸代謝異常症のマスキング、診断、治療評価、病因検索体制の確立；配分なし
  - 27) 研究代表者：松井永子；岐阜大学活性化経費(研究)：多因子病であるアレルギーの遺伝的要因に基づく病態の迅速な遺伝子診断と予知予防への応用—アレルギー診断キットの確立およびその普及—；平成16年度；1,200千円
  - 28) 研究代表者：松井永子；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)；アレルギー疾患の病態解析に基づいた新たな診断法の確立；平成17-18年度；3,000千円(1,900：1,100千円)
  - 29) 研究代表者：加藤善一郎；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)；タンパク立体構造に基づく新規創薬分子臨床応用へ向けたヒト型レセプターマウスの開発；平成17-18年度；1,800千円(1,800千円)
  - 30) 研究代表者：折居建治；科学研究費補助金若手研究(B)；毛細血管拡張性運動失調症における神経変性機構を解明するための基礎的研究；平成17-18年度；3,800千円(2,000：1,800千円)
  - 31) 研究代表者：折居恒治；科学研究費補助金若手研究(B)；ケミカルシャペロンを用いたペルオキシソーム病治療の基礎的研究；平成17年度；1,400千円
  - 32) 研究代表者：金子英雄，研究分担者：深尾敏幸；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)；抗体産生不全症における分子病態：修復酵素の異常と免疫グロブリン定常部領域の異常；平成16-17年度；3,600千円(2,300：1,300千円)
  - 33) 研究代表者：面家健太郎；科学研究費補助金若手研究(B)；免疫・アレルギー治療薬開発をめざしたIL-18リガンドレセプター複合立体構造解析；平成17年度；1,400千円
  - 34) 研究代表者：李愛蓮；科学研究費補助金若手研究(B)；アンタゴニスト製剤開発へ向けた構造生物学的改変及びマスキングの構築；平成17年度；100千円
  - 35) 研究代表者：大西秀典；科学研究費補助金若手研究(B)；自然免疫・獲得免疫スイッチング機構の構造生物学的解析に基づく抗アレルギー薬開発；平成17年度；1,200千円

- 36) 研究代表者：松井永子；平成 17 年度小児医学研究助成（財団法人母子健康協会）；アレルギー疾患の病態解析に基づいた新たな診断法の確立；1,400 千円
- 37) 研究代表者：近藤直実；独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構 生物系特定産業技術研究支援センター 生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業；食物アレルギーの病因病態の遺伝子学のおよびタンパク質構造学的解明および新規治療法の開発；平成 17-21 年度；105,000 千円(21,000 千円×5 年)
- 38) 研究代表者：金子英雄；独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構 生物系特定産業技術研究支援センター 生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業；食物アレルギー患者の臨床像の解明および新規治療法の開発；平成 17-21 年度；95,000 千円(19,000 千円×5 年)
- 39) 研究代表者：青木美奈子；平成 16 年度森永奉仕会研究奨励金；RS ウィルス感染によるアレルギー発症機構の分子遺伝学的解明と予防・治療法の確立；平成 17 年度；500 千円
- 40) 研究代表者：松井永子；岐阜大学活性化経費(研究)；アレルギー患者の病態解析に基づいた新たな診断法の確立；平成 17 年度；1,200 千円
- 41) 研究代表者：青木美奈子；岐阜大学活性化経費(研究)；RS ウィルス感染によるアレルギー発症機構の分子遺伝学的解明と予防・治療法の確立；平成 17 年度；1,200 千円

## 2) 受託研究

- 1) 近藤直実，加藤善一郎，島谷雅治，中埜拓，大川謙介：β-ラクトグロブリン（LG）の共通エピトープを標的としたペプチドに関する研究；平成 15-17 年度；2,260 千円(800：1,000：860 千円)；ビーンスターク・スノー株式会社
- 2) 近藤直実，金子英雄，松井永子：小児アレルギー性疾患患者を対象とした微量全血および微量血漿中の抗原特異的 IgE 抗体測定の有用性についての検討；平成 16 年度；(539 千円)；株式会社三菱化学ヤトロン
- 3) 近藤直実，金子英雄：低アレルギー処理を施し機能性を高めた百福基本食材の IgE 抗体に対するアレルギー反応性の影響評価；平成 16 年度；(2,000 千円)；百福インターナショナル株式会社
- 4) 近藤直実，松井永子，金子英雄，服部浩明：アレルギーの原因となるホストにおける遺伝因子の同定、およびその薬剤治療法の確立；平成 17 年度；平成 18 年度以降継続；(300 千円)；株式会社ビー・エム・エル総合研究所
- 5) 近藤直実，金子英雄，松井永子，青木美奈子：アレルギー迅速キットによるアレルゲン特異的 IgE 測定法の評価；平成 17 年度；(700 千円)；株式会社三菱化学ヤトロン
- 6) 近藤直実：セレザイム注 200U；平成 15-17 年度；240 千円(80, 80, 80 千円)；ジェンザイムジャパン
- 7) 近藤直実：スミフェロン 300 (SSPE)；平成 15-17 年度；180 千円(60, 60, 60 千円)；住友製薬株式会社

## 3) 共同研究

なし

## 5. 発明・特許出願状況

- 1) 近藤直実，松井永子，笠原貴美子：アレルギーの病因遺伝子としてのインターロイキン 12 レセプター β1 鎖エクソン 10 遺伝子変異の発見と臨床応用（発明）；平成 14 年度
- 2) 近藤直実，松井永子，金子英雄，青木美奈子，渡邊みづほ，笠原貴美子：アレルギー（IgE 産生抑制系受容体遺伝子発現異常）診断セットの開発（発明）；平成 14 年度
- 3) 加藤善一郎，近藤直実：高度安定性をもつインターロイキン 18 の創成およびその開発（発明）；平成 15 年度
- 4) 加藤善一郎，近藤直実：インターロイキン 18 変異体タンパク質（特許：特願 2004-019567）；平成 16 年度
- 5) 近藤直実，松井永子，吉川かおり，笠原貴美子：アレルギー素因を決定する遺伝子の検出法（特許：特願 2004-276639）；平成 16 年度
- 6) 近藤直実，松井永子，吉川かおり，笠原貴美子：アレルギーの病因遺伝子としてのロイコトリエン C4 合成酵素遺伝子変異の発見と臨床応用（発明）；平成 16 年度
- 7) 近藤直実，松井永子，金子英雄，青木美奈子，近藤應：トシル酸スプラタストの治療効果を予測する方法およびキット（発明）；平成 17 年度

- 8) 近藤直実, 松井永子, 金子英雄, 青木美奈子, 近藤應: 遺伝子多型を利用した抗アレルギー薬の感受性予測方法(特許出願中): 平成17年度

## 6. 学会活動

### 1) 学会役員

近藤直実:

- 1) 日本小児科学会施設認定・指導責任医(～現在)
- 2) 日本小児科学会認定医試験(出題担当)委員(～現在)
- 3) 日本小児科学会認定医試験(症例要約担当)(平成17年4月～現在)
- 4) 日本小児科学会代議員(平成17年6月～現在)
- 5) 日本小児科学会中部地区資格認定委員会委員(平成15年4月～平成19年3月)
- 6) 日本小児科学会中部地区代議員会副議長(～平成15年8月23日)
- 7) 日本小児科学会用語委員会(分科会協力委員)(平成17年3月～現在)
- 8) 日本小児科学会中部地区代議員会議長(平成15年8月24日～平成16年8月29日)
- 9) 日本小児科学会東海地方会幹事(～現在)
- 10) 日本小児科学会東海地方会理事(～現在)
- 11) 日本アレルギー学会評議員(～平成17年3月)
- 12) 日本アレルギー学会代議員(平成17年4月～現在)
- 13) 日本アレルギー学会理事(～現在)
- 14) 日本アレルギー学会指導医(～現在)
- 15) 日本アレルギー学会将来計画委員(～平成17年3月)
- 16) 日本アレルギー学会国際交流委員(～現在)同委員長(平成17年4月～現在)
- 17) 日本アレルギー学会資格審査委員(～平成15年3月)
- 18) 日本アレルギー学会教育研修委員会副委員長(平成15年～平成17年3月)
- 19) 日本アレルギー学会専門医制度教育研修委員(平成17年5月～平成19年3月)
- 20) 日本アレルギー学会教育研修委員(平成17年4月～平成19年3月)
- 21) 日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部員(平成17年5月14日～平成19年3月)
- 22) 日本小児アレルギー学会評議員(～現在)
- 23) 日本小児アレルギー学会理事(～現在)
- 24) 日本小児アレルギー学会治療・管理ガイドライン委員会(～現在)
- 25) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会(～現在)
- 26) 日本アレルギー協会理事(～現在)
- 27) 日本アレルギー協会国際交流基金運営委員(～現在)
- 28) 日本アレルギー協会誌委員(～現在)
- 29) 日本人類遺伝学会評議員(～現在)
- 30) 日本人類遺伝学会指導医(～現在)
- 31) 日本小児遺伝医学会幹事(～現在)
- 32) 日本遺伝子診療学会評議員(～現在)
- 33) 日本遺伝子診療学会学術委員(平成17年4月～現在)
- 34) 日本小児保健協会評議員(～現在)
- 35) MK-476:治験調整委員(萬有製薬)(～現在)
- 36) 小児気道アレルギー研究会世話人大塚製薬学術論文賞選考委員(～現在)
- 37) 日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員(～平成15年9月)
- 38) 財団法人 母子衛生研究会顧問(～現在)
- 39) Airway Club in Sendai 幹事(平成15年～現在)
- 40) Asian-Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology and Immunology(運営委員)(平成16年11月～現在)
- 41) Asia Pacific Association of Allergology and Clinical Immunology (APAACI) House of Delegates(平成16年11月～現在)

深尾敏幸:

- 1) 日本先天代謝異常学会評議員(平成15年4月～現在)
- 2) 日本人類遺伝学会評議員(平成16年1月～現在)

金子英雄：

- 1) 日本アレルギー学会評議員(～平成 17 年 3 月)
- 2) 日本アレルギー学会代議員(平成 17 年 4 月～現在)
- 3) 日本アレルギー協会評議員(平成 16 年 4 月～現在)

## 2) 学会開催

近藤直実：

- 1) 第 40 回日本小児アレルギー学会(平成 15 年 10 月, 岐阜)
- 2) 第 8 回小児気道アレルギー研究会(平成 15 年 4 月, 名古屋)
- 3) 第 223 回日本小児科学会東海地方会(平成 15 年 5 月, 岐阜)
- 4) 第 14 回こどもの健康を考えるつどい(平成 15 年 10 月, 岐阜)
- 5) 第 40 回中部日本小児科学会(平成 16 年 8 月, 岐阜)
- 6) 第 229 回日本小児科学会東海地方会(平成 16 年 10 月, 岐阜)
- 7) 第 15 回こどもの健康を考えるつどい(平成 16 年 10 月, 岐阜)
- 8) 第 12 回小児気道アレルギー研究会(平成 17 年 4 月, 名古屋)
- 9) 第 5 回中部小児がんトータルケア研究会(平成 17 年 10 月, 岐阜)
- 10) 第 16 回こどもの健康を考えるつどい(平成 17 年 10 月, 岐阜)
- 11) 第 14 回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会(平成 17 年 12 月, 岐阜)

## 3) 学術雑誌

近藤直実：

- 1) Pediatrics International ; 編集委員(平成 8 年 10 月から平成 17 年 3 月)
- 2) Journal of Investigational Allergology&Clin Immunology ; 編集委員(平成 10 年 1 月から現在)
- 3) Allergology International ; 編集委員(平成 11 年 10 月から平成 17 年 3 月)
- 4) 日本小児アレルギー学会誌 ; 編集委員(平成 9 年 1 月から現在)同委員長(平成 17 年 10 月から現在)
- 5) アレルギーの領域 ; 編集顧問(平成 8 年 10 月から現在)
- 6) International Review of Asthma ; 編集委員(平成 12 年 8 月から現在)
- 7) 日本アレルギー学会誌「アレルギー」 ; 編集委員(平成 12 年 11 月から平成 17 年 3 月)
- 8) Allergy From the Nose to the Lung 誌 Editorial Board : 編集幹事(平成 15 年 6 月から現在)

加藤善一郎：

- 1) Journal of Pediatric Neurology (Editorial Board)

## 7. 学会招待講演, 招待シンポジスト, 座長

近藤直実：

- 1) 集団給食施設(学校・保育所等)研修会(2003 年 1 月, 高山, 講演「食物アレルギーとその対応について」演者)
- 2) The 13 th congress of interasmaJapan/North Asia (2003. 02, Fukuoka. Educational Lecture 「Risk factors of asthma」 Panelist)
- 3) 和歌山小児科医会学術講演会(2003 年 4 月, 和歌山, 特別講演「小児気管支喘息のオーダーメイド診療 -ガイドラインを含めて-」演者)
- 4) 第 106 回日本小児科学会学術集会(2003 年 4 月, 福岡, イブニングセミナー「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002 年版. 小児喘息の診断と治療 - 薬物治療を中心に -」演者)
- 5) 第 15 回日本アレルギー学会春季臨床大会(2003 年 5 月, 横浜, シンポジウム「司会の言葉 アレルギーのゲノム解析とその臨床応用」司会)
- 6) 第 23 回日本アレルギー学会認定医教育セミナー(2003 年 5 月, 横浜, 講演「小児アレルギー疾患」演者)
- 7) 日本小児科学会東海地方会(第 223 回)(2003 年 5 月, 岐阜, 特別講演「次世代型電子カルテシステムを活用した EBM の実践」座長)
- 8) 第 20 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会(2003 年 6 月, 津, ランチョンセミナー「遺伝子情報に基づく新しい医療」司会)
- 9) 第 27 回日本小児皮膚科学会(2003 年 6 月, 東京, 特別講演「かゆみを制御する」座長)
- 10) 第 40 回日本小児アレルギー学会(2003 年 10 月, 岐阜, 会長講演「アレルギーのオーダーメイド治療

- と 21 世紀型ポストゲノム」会長講演)
- 11) 第 53 回日本アレルギー学会総会(2003 年 10 月, 岐阜, シンポジウム「IgE 産生抑制系の遺伝子解析とその応用」演者)
  - 12) 第 9 回小児気道アレルギー研究会(2003 年 11 月, 京都, 座長「小児気管支喘息治療 —エビデンスと私の考え—」演者)
  - 13) 日本アレルギー協会東北支部学術講演会(2003 年 11 月, 仙台, 講演「アレルギー疾患のガイドラインと患者アドヒアランス向上のために」演者)
  - 14) 平成 15 年度 日本薬学会東海支部例会(2003 年 12 月, 岐阜, 特別講演「アレルギーのオーダーメイド治療と 21 世紀型ポストゲノム」演者)
  - 15) 第 12 回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会(2003 年 12 月, 名古屋, シンポジウム「アレルギー疾患における構造プロテオミクス応用と今後の展望」演者)
  - 16) 第 12 回臨床免疫・アレルギーの集い(2003 年 7 月, 札幌, 特別講演「アレルギー・免疫疾患の病因遺伝子解明と 21 世紀型ポストゲノム」演者)
  - 17) 東海北陸ブロック保育士会セミナー(2003 年 12 月, 下呂, 講演「アレルギーと食生活 —アレルギーの原因を如何に早くつきとめるか—」演者)
  - 18) Airway Forum 2004 in FUKUI(2004 年 1 月, 福井, 特別講演「小児気管支喘息のオーダーメイド治療とロイコトリエン受容体拮抗薬の位置付け」演者)
  - 19) 第 40 回日本小児アレルギー学会(2003 年 10 月, 岐阜, 特別講演「抗アレルギー薬の現況と将来」座長)
  - 20) The 6th Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology(2004 年 10 月, 東京, Main Symposium 1「Molecular explanation of hygiene hypothesis」演者)
  - 21) 第 44 回日本呼吸器学会学術講演会(2004 年 3 月, 東京, イブニングシンポジウム 2「ウイルス感染と喘息・アレルギー 遺伝子生態医学の視点から」演者)
  - 22) 第 107 回日本小児学会学術集会(2004 年 4 月, 岡山, ワークショップ「アレルギー・呼吸器」座長)
  - 23) 第 10 回小児気道アレルギー研究会(2004 年 4 月, 新潟, シンポジウム「衛生仮説の検証」座長)
  - 24) 第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会(2004 年 5 月, 前橋, シンポジウム 2「ゲノム解析の臨床応用」座長)
  - 25) 平成 16 年度健康づくり米食栄養学術講習会(2004 年 9 月, 鳥取, 講演「食物アレルギーを予防する食生活」演者)
  - 26) 第 54 回日本アレルギー学会総会(2004 年 11 月, 横浜, シンポジウム 5「アレルギー関連遺伝子」座長)
  - 27) 第 54 回日本アレルギー学会総会(2004 年 11 月, 横浜, シンポジウム 13「サイトカインとアレルギー 最近の進歩. アレルギーにおける IL-12 および IL-18 受容体の RNA プロセッシング」演者)
  - 28) 第 41 回日本小児アレルギー学会(2004 年 11 月, 東京, シンポジウム 3「気道感染とアレルギー 最新の知見」座長)
  - 29) 第 25 回近畿アトピー性皮膚炎談話会(2004 年 10 月, 京都, 特別講演「アトピー性皮膚炎の病態と 21 世紀型ポストゲノム」演者)
  - 30) 第 11 回小児気道アレルギー研究会(2004 年 10 月, 宮崎, 講演「遺伝からみた発症予防予知」演者)
  - 31) 平成 16 年度健康づくり米食栄養学術講習会(2004 年 12 月, 仙台, 講演「食物アレルギーを予防する食生活」演者)
  - 32) 第 13 回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会(2005 年 2 月, 群馬, シンポジウム「アレルギー克服へ向けての新たな治療薬開発への展望」座長)
  - 33) APAPARI KAPARD Joint Congress 2005(2005 年 4 月, ソウル, Symposium 1「The hygiene hypothesis: true or false?」演者)
  - 34) 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会(2005 年 6 月, 岡山, シンポジウム「アレルギー疾患の発症と重症化を防ぐために」座長)
  - 35) 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会(2005 年 6 月, 岡山, イブニングシンポジウム 2「小児気管支喘息の QOL と評価」演者)
  - 36) 第 16 回日本小児科医会セミナー(2005 年 6 月, 北海道, ランチョンセミナー「小児気管支喘息と治療—ガイドラインとテーラーメイド医療の現在と将来—」演者)
  - 37) 第 35 回日本皮膚アレルギー学会総会・第 30 回日本接触皮膚炎学会総会合同学術大会(2005 年 7 月, 横浜, イブニング教育セミナー①「2.ヒトの食物アレルギーとその対策」演者)
  - 38) 中国・四国 喘息研究フォーラム(2005 年 9 月, 岡山, 特別講演 2「アレルギーの 21 世紀型ポスト

ゲノムとその臨床応用」演者)

- 39) 第6回日本小児漢方懇話会 小児疾患の身近な漢方治療- (6) (2005年9月, 京都, 教育講演1「小児気管支喘息治療・管理ガイドラインと今後の漢方の位置付け」演者)
- 40) 第23回呼吸器・免疫シンポジウム(2005年10月, 東京, 特別講演1「トランスレーショナルリサーチの基づくアレルギー臨床の展開」演者)
- 41) 第55回日本アレルギー学会秋季学術大会(2005年10月, 盛岡, シンポジウム15「自己免疫疾患およびアレルギー疾患の診断・治療の最前線(ゲノム解析を基盤にして)」司会)
- 42) 第42回日本小児アレルギー学会(2005年11月, 福井, 特別講演1「目で見える小児皮膚アレルギー疾患とその治療」座長)
- 43) 第42回日本小児アレルギー学会(2005年11月, 福井, シンポジウム4「アレルギー疾患の予知・予防は可能か」演者)
- 44) 第30回東日本小児科学会(2005年11月, 静岡, セッション1「アレルギーの診療3 トランスレーショナルリサーチからみた現在と将来」演者)
- 45) 第37回日本小児感染症学会総会・学術集会(2005年11月, 三重, 教育セミナー4「呼吸器感染症原因微生物にみられる薬剤耐性化の本質」座長)
- 46) 第84回日本小児科学会島根地方会(2005年12月, 島根, 特別講演「これからのアレルギー診療」演者)

深尾敏幸:

- 1) 第106回日本小児科学会学術集会(2003年4月, 福岡, ワークショップ「 $\beta$ -ケトチオラーゼ (T2) 欠損症の軽症遺伝子型の臨床的特徴」演者)
- 2) (2003年5月, Sostrup, ワークショップ「What can we learn from patient cells? Metabolic and molecular aspects of the pathogenesis in acyl-CoA dehydrogenase deficiencies」演者)
- 3) International Workshop on Ataxia-telangiectasia(2003. 09, Brisbane, ワークショップ「Disruption of the BLM gene in ATM null DT40 cells does not exacerbate either phenotype.」演者)
- 4) 第53回日本アレルギー学会総会(2003年10月, 岐阜, シンポジウム7 環境整備によるアレルギー疾患治療の向上「乳幼児期からのペット回避はアレルギー疾患の予防・治療の向上にどのように貢献しているか」演者)
- 5) 第41回日本小児アレルギー学会(2004年11月, 東京, シンポジウム論解「猫・犬を飼っていいですか?」演者)
- 6) 第14回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会(2005年12月, 岐阜, シンポジウム「トランスレーショナルリサーチに基づくアレルギー診療」座長)

金子英雄:

- 1) 第15回日本アレルギー学会春期臨床大会(2003年5月, 横浜, シンポジウム「ポストゲノム解析への応用と発展」演者)
- 2) 第40回日本小児アレルギー学会(2003年10月, 岐阜, ワークショップ「Dominant negative AID 遺伝子変異を有する Hyper IgM 患者の解析」演者)
- 3) 第107回日本小児科学会学術集会(2004年4月, 岡山, ワークショップ「IgG subclass 欠損症における定常領域の遺伝子欠失」演者)
- 4) APAPARI KAPARD Joint Congress 2005(2005. 04, ソウル, FIT program 1「Immune response to viral infections and allergy」演者)
- 5) 第55回日本アレルギー学会総会(2005年11月, 岩手, シンポジウム「乳幼児期における遺伝・環境要因とアレルギー疾患—遺伝要因と環境要因は発症にどのように関与するか—」演者)
- 6) 第42回日本小児アレルギー学会(2005年11月, 福井, ワークショップ「食物アレルギーの基礎的解析と臨床への展開」演者)
- 7) 第14回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会(2005年12月, 岐阜, シンポジウム「Th2 サイトカイン抑制薬」演者)
- 8) 第7回免疫薬理研究会(2005年12月, 岐阜, シンポジウム「アレルギー発症におけるサイトカインの産生調節障害と自然免疫」演者)

加藤善一郎:

- 1) 第23回六甲カンファレンス(2003年8月, 京都, 講演「IL-12, IL-18 とレセプター」演者)

- 2) 韓国アレルギー学会(2003年10月, Seoul, 招待講演「Structural biology and new therapeutic approaches to allergies」演者)
- 3) 第40回日本小児アレルギー学会(2003年10月, 岐阜, シンポジウム「構造生物学的発症機序をふまえた将来の治療の可能性」演者)
- 4) The 6<sup>th</sup> Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology(2004. 10, 東京, Main Symposium 2 「Structure basis of pharmacological targets in asthma」演者)
- 5) 第54回日本アレルギー学会総会(2004年11月, 横浜, シンポジウム5 アレルギー関連遺伝子「アレルギーにおけるプロテオミクス解析」演者)
- 6) International Cytokine Society Conference(2005. 10, Seoul, 「Structural basis of interleukins」演者)
- 7) Perspectives of asthma and allergic disease research(2005. 10, Seoul, 「Structural biology for therapeutic approaches in allergy」演者)

松井永子：

- 1) 第40回日本小児アレルギー学会(2003年10月, 岐阜, シンポジウム「アレルギーにおけるゲノム解析の応用」演者)
- 2) 第53回日本アレルギー学会総会(2003年10月, 岐阜, シンポジウム「ウイルス感染におけるアレルギー病態の分子メカニズム」演者)
- 3) 第16回日本アレルギー学会春期臨床大会(2004年5月, 前橋, シンポジウム「アレルギーにおけるゲノム解析と診断への応用」演者)
- 4) 第14回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会(2005年12月, 岐阜, シンポジウム「トランスレショナルリサーチに基づくアレルギー診療」演者)

青木美奈子：

- 1) 第8回小児気道アレルギー研究会(2003年4月, 名古屋, シンポジウム「アレルギーにおける IL-10 の役割」演者)
- 2) 第40回日本小児アレルギー学会(2003年10月, 岐阜, ワークショップ「新生児期より血便を認め、牛乳特異的抗原によるリンパ球刺激試験が診断に有用であったアレルギー性腸炎の2乳児例」演者)
- 3) 第41回日本小児アレルギー学会(2004年11月, 東京, シンポジウム「ウイルス感染と免疫アンバランス」演者)

近藤 應：

- 1) 第40回日本小児アレルギー学会(2003年10月, 岐阜, ワークショップ「Common variable immunodeficiency のDNAマイクロアレイ解析」演者)
- 2) 第54回日本アレルギー学会総会(2004年11月, 横浜, イブニングシンポジウム5 食物アレルギーの最前線「食物アレルゲンの抗原認識と耐性獲得のメカニズム」演者)

## 8. 学術賞等の受賞状況

- 1) 金子英雄：第12回三井生命医学研究特別助成(平成15年度)
- 2) 金子英雄：第13回アボットジャパン・アレルギー学術奨励賞(平成15年度)
- 3) 加藤善一郎：上原記念生命科学財団研究奨励金(平成15年度)
- 4) 加藤善一郎：第32回内藤記念特定研究助成金(平成15年度)
- 5) 松井永子：大塚学術論文賞(平成15年度)
- 6) 青木美奈子：森永奉仕会(平成16年度)
- 7) 深尾敏幸：財団法人母子健康保健協会小児医学研究助成(平成16年度)
- 8) 金子英雄：APAPARI-KAPARD Joint Congress 2005 FIT Awards(平成17年度)
- 9) 松井永子：財団法人母子健康保健協会小児医学研究助成(平成17年度)

## 9. 社会活動

近藤直実：

- 1) 岐阜県小児保健協会会長(～現在)
- 2) 日本アレルギー協会理事(～現在)
- 3) 岐阜県感染症予防対策委員会予防接種部会委員(～現在)

- 4) 岐阜県感染症予防対策委員会エイズ対策部会委員(～現在)
- 5) 岐阜県予防接種健康被害調査専門医師集団専門医師(～現在)
- 6) 岐阜県小児慢性特定疾患対策協議会委員(～17年3月)
- 7) 岐阜県母子保健計画検討会委員(～現在)
- 8) 岐阜県児童福祉審議会委員(～17年5月)
- 9) 岐阜市小児慢性特定疾患対策協議会委員(～17年3月)
- 10) 岐阜市保健医療審議会委員(～17年7月)
- 11) 岐阜市健康危機管理連絡調整会委員(～平成15年9月)
- 12) 岐阜市予防接種健康被害調査委員会委員(～現在)
- 13) 岐阜県医師会予防接種委員会委員(～平成16年3月)
- 14) 岐阜県母子保健運営協議会委員(座長)(～平成15年2月)
- 15) 岐阜県母子保健運営協議会委員(会長)(平成15年2月～平成17年2月)
- 16) 岐阜県子育て支援施策等推進行動計画検討委員会委員(平成16年5月～平成17年3月)
- 17) 岐阜市次世代育成支援対策推進協議会委員(平成16年5月～平成17年3月)
- 18) 岐阜県予防接種健康被害調査専門医師集団専門医師(平成16年7月～平成18年3月)
- 19) 岐阜県感染症予防対策委員会予防接種部会委員(平成16年7月～平成18年3月)
- 20) 岐阜県感染症予防対策委員会エイズ対策部会委員(平成16年7月～平成18年3月)
- 21) 岐阜県医師会予勤務医師会学術委員会顧問(平成16年4月～平成18年3月)

深尾敏幸：

- 1) 岐阜県小児保健協会常任理事(平成16～平成17年度)
- 2) 岐阜県予防接種健康被害調査専門医師集団専門医師(平成16～平成17年度)
- 3) 岐阜市保育所児童の健康を考える会委員(委員長)(平成16～平成17年度)
- 4) 岐阜県小児救急医療協議会委員(平成17年度)
- 5) 岐阜市保健医療審議会委員(平成17～平成19年度)

金子英雄：

- 1) 岐阜地域小児救急医療体制連絡会議委員(平成16年度～現在)

加藤善一郎：

- 1) 愛知県教育委員会初任者研修講師

## 10. 報告書

- 1) 近藤直実, 伊上良輔, 坂口平馬, 松隈英治, 鈴木清高, 近藤應, 加藤善一郎：食物アレルギーの免疫学的発症機序の解明に関する研究. 平成14年度 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 研究報告会抄録集(海老澤班)370(2003年)
- 2) 近藤直実, 伊上良輔, 鈴木清高, 坂口平馬, 近藤應, 松隈英治, 加藤善一郎：食物アレルギーの免疫学的発症機序の解明に関する研究. 食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明に関する研究：平成12年度～平成14年度 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 総合研究報告書(海老澤班)：9-11(2003年)
- 3) 近藤直実, 伊上良輔, 鈴木清高, 坂口平馬, 近藤應, 松隈英治, 加藤善一郎：食物アレルギーの免疫学的発症機序の解明に関する研究：平成14年度 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療等研究事業 研究報告書 第1冊分(海老澤班)：153-155(2003年)
- 4) 近藤直実, 松井永子, 青木美奈子, 金子英雄, 吉川かおり, 渡辺みづほ, 笠原貴美子：アレルギー疾患に係わる胎内・胎外因子に関する研究—アトピー遺伝子群の検討—：平成14年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 研究報告会抄録集(森川班)：355(2003年)
- 5) 近藤直実, 松井永子, 青木美奈子, 金子英雄, 吉川かおり, 渡辺みづほ, 笠原貴美子：アレルギー疾患に係わる胎内・胎外因子の同定に関する研究. アトピー遺伝子群の検討. 平成14年度 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 総括・分担研究報告書(森川班)：11-13(2003年)
- 6) 近藤直実, 松井永子, 青木美奈子, 金子英雄, 吉川かおり, 渡辺みづほ, 笠原貴美子：アレルギー疾患に係わる胎内・胎外因子の同定に関する研究 —アトピー遺伝子群の検討—：平成14年度 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療等研究事業 研究報告書 第1冊分(森川班)



- 班) : 113-115(2003 年)
- 7) 近藤直実 : アレルギー疾患の遺伝要因と環境要因の相互作用に関する研究 —アレルギー発症に関わる遺伝子・分子とそれに及ぼす環境因子の影響— : 平成 14 年度 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 研究報告会抄録集 (出原班) : 225(2003 年)
  - 8) 近藤直実, 松井永子, 金子英雄, 深尾敏幸, 寺本貴英, 浅野勉, 舘林宏治, 笠原貴美子 : アレルギー疾患の遺伝要因と環境要因の相互作用に関する研究—アレルギー発症に関わる遺伝子・分子とそれに及ぼす環境因子の影響— : 平成 14 年度 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療等研究事業 研究報告書 第 4 冊分 (出原班) : 161-163(2003 年)
  - 9) 近藤直実, 松井永子, 金子英雄, 篠田紳司 : 母乳中のダイオキシン類と乳児への影響に関する研究 母乳栄養とダイオキシン—母乳中のダイオキシンが母乳栄養児の 1 歳児における免疫機能, アレルギーに与える影響について— : 平成 14 年度 厚生科学研究費補助金 食品・化学物質安全総合研究事業総括・分担研究報告書 (多田班) : 63-67(2003 年)
  - 10) 近藤直実, 篠田紳司, 福富悌, 伊上良輔, 寺本貴英 : 安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究 免疫機能低下を有する小児に対する予防接種の検討 : 平成 14 年度 厚生科学研究医薬安全総合研究事業 研究報告書 (竹中班) : 188-192(2003 年)
  - 11) 金子英雄, 浅野勉, 深尾敏幸, 寺田知新, 近藤直実 : 原発性免疫不全症候群に関する調査研究 選択的 IgA 欠損症の病態の解析. 平成 14 年度 厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 総括・分担研究報告書 (宮脇班) : 94-97(2003 年)
  - 12) 近藤直実, 伊上良輔, 鈴木清高, 坂口平馬, 近藤應, 松隈英治, 加藤善一郎 : 食物アレルギーの免疫学的発症機序の解明に関する研究 : 第 3 回 食物アレルギー研究会プログラム・抄録集 : 16(2003 年)
  - 13) 眞弓光文, 近藤直実, 鈴木定彦, 平岡政弘, 山口悦郎, 田中敏郎, 南部光彦, 大嶋勇成 : 小児気管支ぜん息の発症・変動因子に関する研究 : 平成 14 年度 大気汚染による健康影響に関する総合的研究成果集 (眞弓班) : 87-94(2003 年)
  - 14) 近藤直実, 田中洋子, 松井永子, 渡辺みづほ, 青木美奈子, 金子英雄, 寺本貴英, 加藤善一郎, 伊上良輔, 笠原貴美子, 服部浩明, 長野 誠, 江頭 徹 : アレルギー疾患における遺伝子多型の検討. 平成 14 年度 公害健康被害補償予防協会委託業務 小児気管支ぜん息の発症・変動因子に関する研究報告書 (眞弓班) : 127-136(2003 年)
  - 15) 高橋幸利, 坂口直美, 近藤直実, 有木真子, 服部里美, 松尾直樹, 西村成子, 下村次郎, 田中正樹, 吉田綾, 井上有史, 藤原建樹, 八木和一 : 発達期における高次脳機能障害の病態解明に関する研究 NMDA 受容体自己抗体による発達期の高次脳機能障害の診断・治療についての研究. : 平成 14 年度 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 総括研究報告書 (加我班) : 93-99(2003 年)
  - 16) 小田島安平, 子安ゆうこ, 近藤直実, 古川漸 : シックハウス症候群に関する疫学研究 シックハウス症候群の疫学的検討 (調査用紙を用いての検討) : 平成 14 年度 厚生労働科学研究費補助金 健康科学総合研究事業 総合研究報告書 (小田島班) : 184-209(2003 年)
  - 17) 小田島安平, 子安ゆうこ, 近藤直実, 古川漸 : シックハウス症候群に関する疫学研究. 平成 14 年度 厚生労働科学研究費補助金 健康科学総合研究事業 研究報告書 (小田島班) : 128-161(2003 年)
  - 18) 近藤直実, 金子英雄 : 遺伝的組換えの新展開 : DNA の切断と再結合における helicase 遺伝子 family の機能解析. DNA の切断と再結合. 平成 10 年度-14 年度文部科学省科学研究費補助金 特定領域研究 研究成果報告書 (池田班) : 35-42(2003 年)
  - 19) 近藤直実, 加藤善一郎, 青木美奈子, 近藤應, 松隈英治, 川本典生 : 食物アレルギーの免疫応答及び非即時型反応に関する研究 : 平成 15 年度 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 研究報告会抄録集 (海老澤班) : 27(2004 年)
  - 20) 近藤直実 : 食物アレルギーの診断に関する研究 (その 1 食物負荷試験ネットワークの確立). 食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明の関する研究 : 平成 15 年度国立病院相模原病院 臨床研究センター 研究報告書 (海老澤班) : 37-39(2004 年)
  - 21) 近藤直実 : 免疫アレルギー疾患に係わる胎内・胎外因子の同定に関する研究—ウイルス感染がアレルギー発症に及ぼす影響— : 平成 15 年度 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 研究報告会抄録集 (森川班) : 15(2004 年)
  - 22) 近藤直実 : アレルギー疾患の遺伝要因と環境要因の相互作用に関する研究 アレルギー発症における遺伝と環境 —特に RNA プロセッシングの関与 — : 平成 15 年度 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 研究報告会抄録集 (出原班) : 151(2004 年)
  - 23) 近藤直実, 松井永子, 金子英雄, 深尾敏幸, 寺本貴英, 浅野勉, 舘林宏治, 笠原貴美子 : アレルギー疾患の遺伝要因と環境要因の相互作用に関する研究 アレルギー発症における遺伝と環境 特に RNA

- プロセッシングの関与：平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療等研究事業 研究報告書 第 2 冊分（出原班）：177-179(2004 年)
- 24) 近藤直実, 松井永子, 金子英雄, 川本典生, 篠田紳司：母乳中のダイオキシン類と乳児への影響に関する研究 母乳中のダイオキシンが乳児の免疫系・アレルギーに及ぼす影響に関する研究：平成 13 年度-15 年度厚生科学研究費補助金 食品・化学物質安全総合研究事業 総合研究報告書（多田班）：45-51(2004 年)
  - 25) 近藤直実, 篠田紳司, 福富悌, 青木美奈子, 寺本貴英, 金子英雄：安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究 免疫機能低下を有する小児に対する予防接種の検討（第 2 報）免疫獲得に関する検討：平成 15 年度厚生科学研究医薬品等医療技術リスク評価研究事業 研究報告書（平山班）：329-337(2004 年)
  - 26) 金子英雄, 笠原由貴子, 深尾敏幸, 寺田知新, 浅野勉, 笠原貴美子, 近藤直実：Dominant negative AID 遺伝子変異を有する高 IgM 症候群患者の病態：平成 15 年度 厚生労働省特定疾患 原発性免疫不全症候群調査研究班（宮脇班） 第 1 回班会議総会プログラム：1(2004 年)
  - 27) 二谷 武, 金兼弘和, 種市尋宙, 吉田丈俊, 宮脇利男, 金子英雄, 近藤直実：成人における低 $\gamma$ グロブリン血症の遺伝子変異解析：平成 15 年度 厚生労働省特定疾患 原発性免疫不全症候群調査研究班 第 1 回班会議総会プログラム（宮脇班）：11(2004 年)
  - 28) 金子英雄, 浅野勉, 深尾敏幸, 笠原貴美子, 近藤直実, 向井正也：IgG subclass 欠損症における定常部領域の遺伝子欠失：平成 15 年度 厚生労働省特定疾患 原発性免疫不全症候群調査研究班第 1 回班会議総会プログラム（宮脇班）：11(2004 年)
  - 29) 金子英雄, 笠原由貴子, 深尾敏幸, 寺田知新, 浅野勉, 近藤直実：Dominant negative AID 遺伝子変異を有すると考えられる高 IgM 症候群患者の病態解析：平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 研究報告会抄録集（宮脇班）：15(2004 年)
  - 30) 金子英雄, 近藤直実：成人の低 $\gamma$ グロブリン血症における遺伝子解析：平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 研究報告会抄録集（宮脇班）：85(2004 年)
  - 31) 金子英雄, 浅野勉, 深尾敏幸, 近藤直実：IgG subclass 欠損症における定常部領域の遺伝子欠失。平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 研究報告会抄録集（宮脇班）：91(2004 年)
  - 32) 金子英雄, 笠原由貴子, 深尾敏幸, 寺田知新, 浅野勉, 近藤直実：Dominant negative AID 遺伝子変異を有すると考えられる高 IgM 症候群患者の病態解析：平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 原発性免疫不全症候群に関する調査研究 総括・分担研究報告書（宮脇班）：15(2004 年)
  - 33) 金子英雄, 近藤直実：成人の低 $\gamma$ グロブリン血症における遺伝子解析：平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 原発性免疫不全症候群に関する調査研究 総括・分担研究報告書（宮脇班）：85(2004 年)
  - 34) 金子英雄, 浅野勉, 深尾敏幸, 近藤直実：IgG subclass 欠損症における定常部領域の遺伝子欠失。平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 原発性免疫不全症候群に関する調査研究 総括・分担研究報告書（宮脇班）：91(2004 年)
  - 35) 向山徳子, 有田昌彦, 伊藤節子, 宇理須厚雄, 小倉英郎, 海老澤元宏, 河野陽一, 近藤直実, 柴田瑠美子, 古庄巻史, 眞弓光文：小児の食物アレルギー 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会報告書。日本アレルギー学会・食物アレルギー委員会：1-34(2004 年)
  - 36) 近藤直実：小児喘息の管理と治療 抗アレルギー薬。診療ガイドラインのデータベース化に関する研究。平成 15 年度厚生労働科学特別研究事業 研究報告書（宮本班）：161-172(2004 年)
  - 37) 近藤直実：アトピー病因遺伝子群の構造生物学的解明と環境中でのオーダーメイド治療予防への応用。平成 13 年度-15 年度科学研究費補助金（基盤研究(B)(2)）研究成果報告書(2004 年)
  - 38) 近藤直実, 加藤善一郎, 下澤伸行, 金子英雄, 深尾敏幸, 祐川和子, 伊上良輔, 桑田一夫, 鈴木正昭, 白川昌宏：免疫・アレルギー疾患病因タンパク質立体構造に基づいた構造生物学的創薬による治療法の確立。平成 13 年度-15 年度文部科学省高度先進医療開発経費 研究成果報告書(2004 年)
  - 39) 金子英雄：高発癌を伴う先天性免疫不全症候群の分子病態ならびに新規治療法の開発。平成 14 年度-15 年度科学研究費補助金（基盤研究(C)(2)）研究成果報告書(2004 年)
  - 40) 深尾敏幸：先天性ケトン体代謝異常症の臨床および分子病態に関する研究。平成 14 年度-15 年度科学研究費補助金（基盤研究(C)(2)）研究成果報告書(2004 年)
  - 41) 近藤直実：アレルギー疾患の治療反応性予測因子の確立及びテーラーメイド治療法の確立に関する研究。平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 研究報告会抄

録集(近藤班):365(2005年)

- 42) 近藤直実, 秋山一男, 大田健, 赤澤晃, 山口悦郎, 白川太郎, 松井永子:アレルギー疾患の治療反応性予測因子の確立及びテラーメイド治療法の確立に関する研究 平成16年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 総括・分担研究報告書(近藤班)(2005年)
- 43) 近藤直実, 近藤應, 深尾敏幸, 篠田紳司, 加藤善一郎, 寺本貴英, 青木美奈子, 松隈英治, 川本典生:食物アレルギーの免疫応答および非即時型反応に関する研究:平成16年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 研究報告会抄録集(海老澤班):236(2005年)
- 44) 近藤直実, 近藤應, 深尾敏幸, 篠田紳司, 加藤善一郎, 寺本貴英, 青木美奈子, 松隈英治, 川本典生:食物等によるアナフィラキシー反応の原因物質(アレルギー)の確定、予防・予知法の確立に関する研究 食物アレルギーの免疫応答および非即時型反応に関する研究. 平成16年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 総括・分担研究報告書(海老澤班):15-17(2005年)
- 45) 近藤直実, 青木美奈子, 金子英雄, 松井永子, 川本典生:免疫アレルギー疾患に係わる胎内・胎外因子の同定に関する研究—ウイルス感染がアレルギー発症に及ぼす影響—:平成16年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 研究報告会抄録集(森川班):255(2005年)
- 46) 近藤直実, 青木美奈子, 金子英雄, 松井永子, 川本典生:免疫アレルギー疾患に係わる胎内・胎外因子の同定に関する研究 ウィルス感染がアレルギー発症に及ぼす影響:平成16年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 総括・分担研究報告書(森川班):10-12(2005年)
- 47) 近藤直実:アレルギー疾患の遺伝要因と環境要因の相互作用に関する研究—アレルギー発症における遺伝と環境 衛生仮説の分子生物学的検証—:平成16年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 研究報告会抄録集(出原班):151(2005年)
- 48) 近藤直実, 松井永子, 青木美奈子, 川本典生, 金子英雄, 深尾敏幸:アレルギー疾患の遺伝要因と環境要因の相互作用に関する研究 —アレルギー発症における遺伝と環境 衛生仮説の分子生物学的検証—:平成14年度-16年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 総合研究報告書(出原班):22-24(2005年)
- 49) 近藤直実, 川本典生, 松井永子, 金子英雄:ダイオキシンの乳幼児への影響その他の汚染実態の解明に関する研究 母乳中のダイオキシン類濃度と免疫機能、アレルギーに関する検討—特に母乳中のダイオキシン類濃度の経年的変化と縫う幼児発育発達に及ぼす影響—:平成16年度厚生科学研究費補助金 食品の安全性高度化推進研究事業 総括・分担研究報告書(多田班):75-79(2005年)
- 50) 近藤直実, 金子英雄, 深尾敏幸, 川本典生:日本人 Bloom 症候群における common な BML 遺伝子変異の同定. 厚生科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 原発性免疫不全症候群に関する調査研究 平成14年度-16年度 総合研究報告書(宮脇班):77-87(2005年)
- 51) 近藤直実, 篠田紳司, 青木美奈子, 寺本貴英, 松井永子, 金子英雄:ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究 ワクチン接種による免疫機能の変動と能動免疫獲得—免疫機能に問題のある小児の場合における検討—:平成16年度厚生労働科学研究 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 研究報告書(平山班):84-89(2005年)
- 52) 近藤直実, 篠田紳司, 青木美奈子, 寺本貴英, 松井永子, 金子英雄:ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究 ワクチン接種による免疫機能の変動と能動免疫獲得—免疫機能に問題のある小児の場合における検討—:厚生労働省科学研究 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 財団法人予防接種リサーチセンター 研究班総会資料(平山班):65-70(2005年)
- 53) 近藤直実:アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2005. アトピー性皮膚炎の有症率調査法の確立および有症率(発症率)低下・症状悪化防止対策における生活環境整備に関する研究. 平成9-16年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究(河野班)(2005年)
- 54) 近藤直実:食物アレルギーの免疫応答および非即時型反応に関する研究. 第6回食物アレルギー研究会プログラム・抄録集:46(2005年)
- 55) 近藤直実:がん研究に係わる特定領域研究 文部科学省特定領域研究「がん」. 平成16年度文部科学省研究組織(清水班):453(2005年)
- 56) 近藤直実:食物アレルギーの免疫学的発症機序の解明に関する研究:第5回食物アレルギー研究会プログラム・抄録集:16(2005年)
- 57) 大西秀典, 近藤直実:アレルギー疾患の治療反応性予測因子の確立及びテラーメイド治療法の確立に関する研究. 財団法人日本予防医学協会 平成16年免疫アレルギー疾患予防・治療研究推進事業

報告書(近藤班):41-49(2005年)

- 58) 寺本貴英:喘息におけるアラキドン酸カスケードの薬理遺伝学的解析とオーダーメイド治療の確立.  
平成15年度-16年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))研究成果報告書(2005年)

## 11. 報道

- 1) 近藤直実:第9回アレルギー週間 広告「東海支部 患者相談会とミニレクチャー」:朝日新聞(2003年2月8日)
- 2) 近藤直実:顔に湿疹,アトピー性皮膚炎? 主治医のカルテ:中日新聞中日サンデー版(2003年3月2日)
- 3) 近藤直実:第40回日本小児アレルギー学会 会長インタビュー:The EM 教育医事新聞(2003年4月25日)
- 4) ニュースNOW ぎふ ニーズに応える「夜間小児科」 岐阜市民病院開設1年:岐阜新聞(2003年7月12日)
- 5) 金子英雄:医学研究の助成決まる.三井生命厚生事業団:毎日新聞(2003年7月16日)
- 6) 近藤直実:研究最前線インタビュー ゲノム解析や画期的治療法の開発などー 二大プロジェクトを推進:朝日新聞(2003年7月19日)
- 7) 金子英雄:小児難病への理解を深める:中日新聞(2003年7月20日)
- 8) 金子英雄:小児難病テーマに50人が勉強会:岐阜新聞(2003年7月25日)
- 9) 磯貝光治:すこやか情報.「病名告知と晩期障害について」小児がんの講演と医療相談会:中日新聞(2003年9月19日)
- 10) 近藤直実,松井永子:岐阜大グループ開発,年内製品化へ「アレルギー1日で遺伝子検査」:朝日新聞 名古屋本社(2003年9月28日)
- 11) 近藤直実,松井永子:遺伝子検査キット開発「アレルギー体質,1日で判別」:朝日新聞 東京本社(2003年9月28日)
- 12) 近藤直実,松井永子:遺伝子検査,1日で結果 アレルギー体質判別キット開発:朝日新聞ホームページ(2003年9月28日)
- 13) 近藤直実:小児アレルギー最新情報(ほっとイブニング):NHKニュース(2003年10月3日)
- 14) 近藤直実,松井永子:岐大がキット開発「アレルギー半日で判明」:中日新聞(2003年10月4日)
- 15) 近藤直実,松井永子:近藤岐阜大教授ら,診断セット開発「アレルギー原因遺伝子 血液数滴で検出」:岐阜新聞(2003年10月4日)
- 16) 岐阜で小児アレルギー学会 研究成果を発表「全国の医師ら一堂に」:中日新聞(2003年10月4日)
- 17) 近藤直実,加藤善一郎:岐阜大・横浜市立大グループ「アレルギー抑制たんぱく質解明」:朝日新聞 名古屋本社(2003年10月6日)
- 18) 近藤直実,加藤善一郎:岐阜大・横浜市立大グループ「アレルギー抑制たんぱく質解析」:朝日新聞 東京本社(2003年10月6日)
- 19) 近藤直実,加藤善一郎:アレルギー抑制たんぱく質の構造解析 岐阜大・横浜市立大:朝日新聞ホームページ(2003年10月6日)
- 20) 近藤直実:第40回日本小児アレルギー学会 会長講演「衛生仮説」の正当性示唆:Japan Medicine 株式会社じほう(2003年10月8日)
- 21) 近藤直実:第40回日本小児アレルギー学会 アレルギー疾患発症原因の検査キット開発:Japan Medicine 株式会社じほう(2003年10月8日)
- 22) 下澤伸行:下澤岐阜大助教授ら 学会で報告へ「難病「ゼルベーター病」解明へ光 新たに病因遺伝子発見」.岐阜新聞(2003年10月13日)
- 23) 近藤直実:知って得する!からだと健康ゼミナール 食物アレルギーを予防する食生活(「隠れ家ごはん」内情報コマーシャル):テレビ朝日 農林水産省 全国米穀協会 JA 全中(2003年12月21日,28日)
- 24) 近藤直実:短時間でアレルギー体質を判定:NHKニュース(2004年3月18日)
- 25) 近藤直実,松井永子:「アレルギー判別検査キット実験」.朝日新聞名古屋本社(2004年3月19日)
- 26) 移転で院内学級が閉校式:NHKニュース(2004年3月25日)
- 27) 闘病の子ら学びやに別れ:岐阜新聞(2004年3月27日)
- 28) 「ありがとう」司町の院内学級:朝日新聞(2004年4月1日)
- 29) 近藤直実,加藤善一郎,山本裕:冷蔵不要,アレルギー治療薬 新たたんぱく質開発.朝日新聞名古屋本社(2004年5月5日)

- 30) 医療ケアの方法を学ぶ 東海 北陸 近畿の養護教諭 岐阜市で研修：岐阜新聞(2004年6月11日)
- 31) 松井永子：最新レポートー小児科：岐阜放送(2004年12月5日)
- 32) 近藤直実：岐大次期医学部長近藤直実教授に：中日新聞(2005年2月5日)
- 33) 近藤直実：岐阜大医学部長に近藤氏 4月1日就任：岐阜新聞(2005年2月5日)
- 34) 近藤直実：宅配診療所アレルギー1，抗原はダニや花粉など過剰反応が引き起こす：朝日新聞(2005年4月1日)
- 35) 近藤直実：岐阜大学医学部の救急研修 岐阜市消防本部で調印：岐阜新聞(2005年4月2日)
- 36) 近藤直実：学生が救急業務や実体験 岐阜大と市が調印 医療体制充実へ：中日新聞(2005年4月2日)
- 37) 近藤直実：宅配診療所アレルギー2，アトピー性皮膚炎の治療は要因把握から：朝日新聞(2005年4月8日)
- 38) 近藤直実：宅配診療所アレルギー3，アトピー性皮膚炎は肌洗浄や環境対策を：朝日新聞(2005年4月15日)
- 39) 近藤直実：宅配診療所アレルギー4，ぜんそくの要因様々多くは3歳以降発症：朝日新聞(2005年4月22日)
- 40) 近藤直実：宅配診療所アレルギー5，ぜんそくの日常管理発作の程度を指標に：朝日新聞(2005年4月29日)
- 41) 近藤直実：小児アレルギー治療の現況と未来を考える 特別講演ー1 小児気管支喘息のテーラーメイド治療をめざして：Nikkei Medical 450 (5), 49-50(2005年5月10日)
- 42) 近藤直実，松井永子：アレルギー体質の簡便検査キット：ASAHI medical 403, 28-29(2005年6月1日)
- 43) 近藤直実：小児アレルギーのよりよい治療を目指してー⑥小児気管支喘息の QOL 向上を目指して，メディカルトーク No.84： 週間朝日 70-71(2005年10月7日)
- 44) 近藤直実：「アレルギーを予防する食生活」：米穀機構ホームページ・「お米・ごはんデータベース〜お米と健康〜」(2005年11月16日)
- 45) 近藤直実：未来の研究者育成 岐阜大医学部 800万円奨学金 基礎研究対象：岐阜新聞(2005年11月18日)
- 46) 近藤直実：岐阜大医学部 基礎研究に奨学制：読売新聞(2005年11月18日)
- 47) 近藤直実：最大1000万円奨学金を新設 岐阜大医学部：朝日新聞(2005年11月19日)
- 48) 若手医師に小児科研修 岐阜大学病院 不足解消目指し来年度募集 出身大・診療科越え：朝日新聞(2005年12月2日)
- 49) 岐阜大病院 ひと足先にひな祭り：朝日新聞(2005年3月3日)
- 50) 変わるか小児医療(上) 医師集め負荷減 センター化構想 「空白地域」の反発懸念：朝日新聞(2005年3月30日)
- 51) 変わるか小児医療(下) 支援制度大幅変更 負担増、治療に影響懸念：朝日新聞(2005年4月1日)
- 52) 育児、健診の課題探る。こどもの健康を考えるつどい岐阜市でシンポ：岐阜新聞(2005年10月14日)
- 53) 近藤直実：食物アレルギー：週刊朝日増刊号(2005年12月10日)

## 12. 自己評価

### 評価

総合的にはそれなりの評価はできるが、今後も引き続き研究成果と業績の更なる維持，向上が望まれる。

### 現状の問題点及びその対策

最大の問題点は研究室のスペースが狭小であったが2004年，4月の医学部移転統合により緩和された。大学院の入学は毎年4〜5人で，小児病態学の大学院生は全学年あわせて常に20人前後である。全領域をカバーする小児科の臨床からわき出る疑問とテーマの全てに着手することは困難であるが，ゲノム，ポストゲノム，遺伝子発現，タンパク構造と機能の視点から，アレルギー・免疫・代謝の各疾患の解明と治療開発に取り組んでおり，さらに，環境（地球規模的環境を含めて）や感染と遺伝子との関連のような新たなプロジェクトを立ち上げて進めている。

### 今後の展望

現在のテーマと方向性の更なる充実と拡大。さらに，これらの成果を医療に直接的に応用する（トラ

ンスレーショナルリサーチ)。現在までの研究の主な流れ (図 1) と全容 (図 2) と新聞報道 (図 3) を図示する。“地球と地域に向けた優れた医学研究者とよりよい医師の育成と実践”を目標にしている。

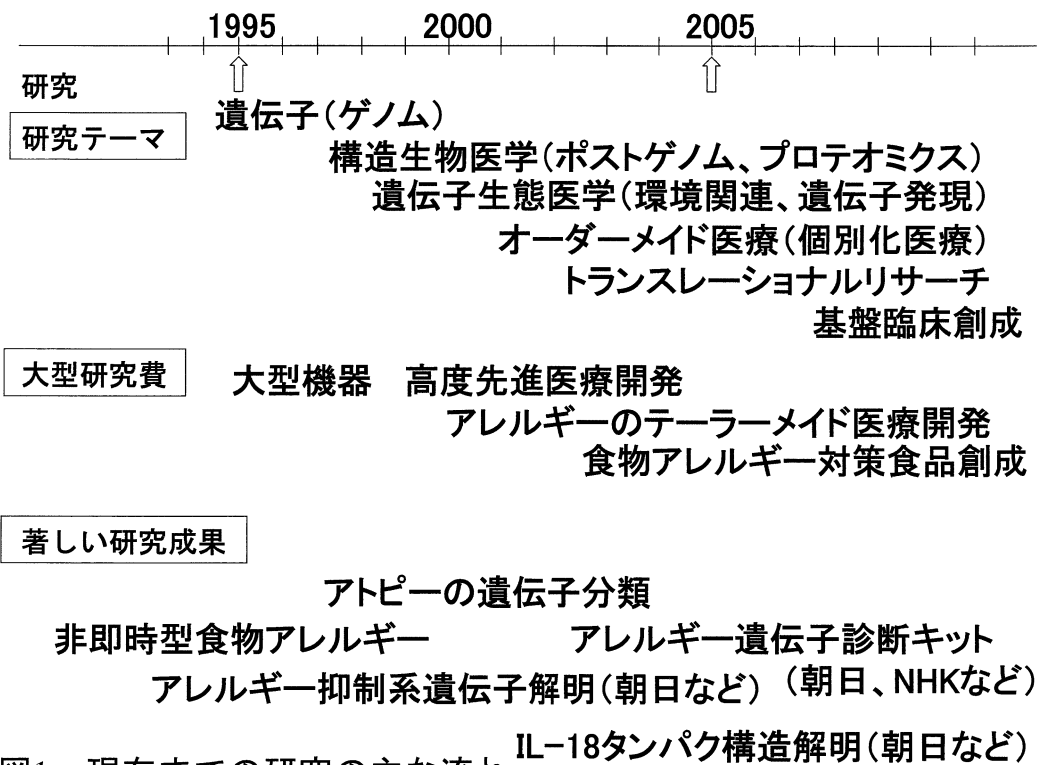


図1 現在までの研究の主な流れ

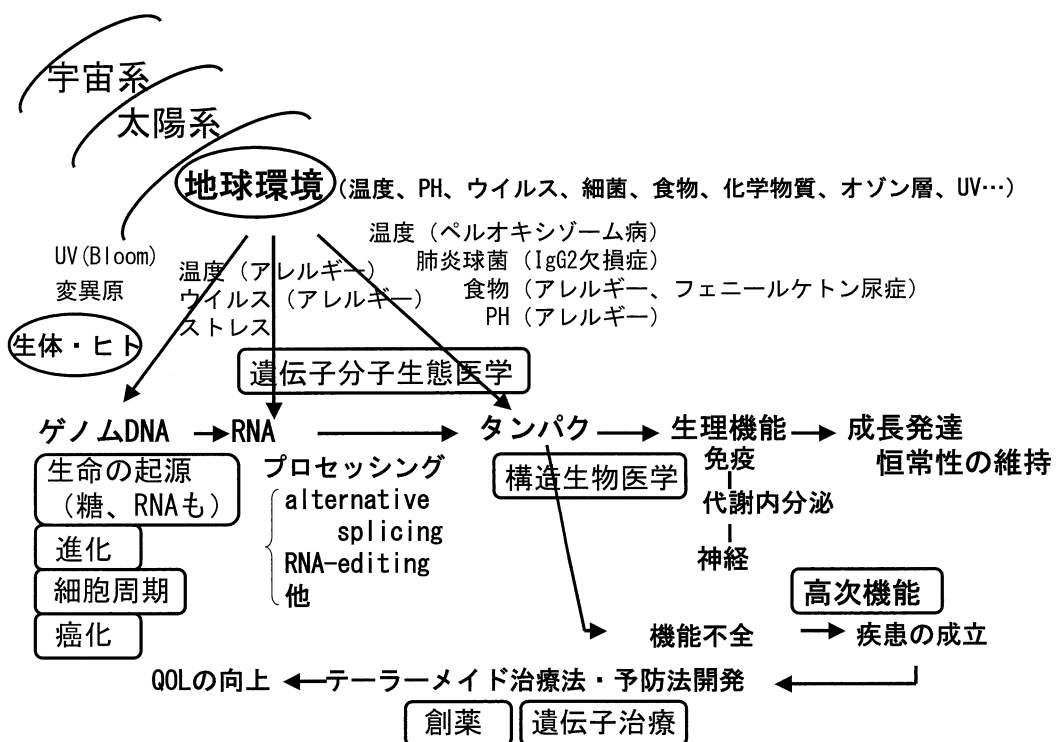


図2 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 designed by N.Kondo 2002. 1.

### アトピー 原因遺伝子を特定

## 朝日新聞

# アレルギーの「歯止め」欠落

### 岐阜大グループ説明

【岐阜市】アレルギーの原因遺伝子を特定した。アレルギーの増加は、遺伝子の影響だけでなく、環境の変化による免疫システムの異常反応によるものと見られる。岐阜大学グループの研究チームは、アレルギーの原因遺伝子を特定し、アレルギーの発症メカニズムを明らかにした。アレルギーの増加は、遺伝子の影響だけでなく、環境の変化による免疫システムの異常反応によるものと見られる。岐阜大学グループの研究チームは、アレルギーの原因遺伝子を特定し、アレルギーの発症メカニズムを明らかにした。

2003年(平成15年)10月6日 月曜日 43820号 (日刊)

## 朝日新聞

# アレルギー抑制 たんぱく質説明

### 岐阜大・横浜市立大グループ

【岐阜市】アレルギーの原因遺伝子を特定した。アレルギーの増加は、遺伝子の影響だけでなく、環境の変化による免疫システムの異常反応によるものと見られる。岐阜大学グループの研究チームは、アレルギーの原因遺伝子を特定し、アレルギーの発症メカニズムを明らかにした。

2004年(平成16年)3月19日 金曜日 27版

## 朝日新聞

# アレルギー判別 検査キット実験

### 岐阜大など開発

【岐阜市】アレルギーの原因遺伝子を特定した。アレルギーの増加は、遺伝子の影響だけでなく、環境の変化による免疫システムの異常反応によるものと見られる。岐阜大学グループの研究チームは、アレルギーの原因遺伝子を特定し、アレルギーの発症メカニズムを明らかにした。

図3

朝日新聞 2004年3月19日(金)

朝日新聞(名古屋版) 2003年10月6日(月)

## (8) 病態情報解析医学分野

### 1. 研究の概要

#### 1) リポ蛋白代謝と動脈硬化

コレステロール低下薬である HMGCoA reductase 阻害剤であるいわゆるスタチン系薬剤の副作用である横紋筋融解症と遺伝子多型との関連性について検討。また岐阜大学農学部との共同研究として、コレステロール低下物質の発見とその臨床応用について研究している。

#### 2) プロテオーム解析

種々疾患における血清を解析し、病態を反映する新しいマーカーを見出し同定する。

#### 3) トリプトファン代謝

キノリン酸はトリプトファンから IDO あるいは TDO の作用を受けて合成されるが、現在、種々条件下における脳内におけるキノリン酸の神経細胞に与える影響について検討している。

#### 4) 肝炎発症機序

CH-B (B 型慢性肝炎) における Impaired CTL proliferation の機序の解明

#### 5) 新しい測定法の開発および検証

LDL-C 測定の標準化について「LDL-C RMS 技術検討会」のメンバーとして検討中。

### 2. 名簿

教授：	清島 満	Mitsuru Seishima
助教授：	斎藤邦明	Kuniaki Saitou
講師：	和田久泰	Hisayasu Wada
助手：	竹村正男	Masao Takemura

### 3. 研究成果の発表

#### 著書 (和文)

- 1) 竹村正男, 清島 満. 一腫瘍マーカー: 下条文武, 斎藤 康監修. ダイナミックメディシン 1, 新潟: 西村書店; 2003 年: 59-65.
- 2) 清島 満. 一脂質一: 櫻林郁之介, 熊坂一成監修. 臨床検査項辞典, 東京: 医歯薬出版株式会社; 2003 年: 337-348.
- 3) 稲垣勇夫, 清島 満. 一一般検査 尿一: 森 三樹雄監修. 検査・検査値まるわかり事典, 西東社; 2004 年: 50-67.
- 4) 清島 満. 一プロブコール・ニコチン酸誘導体の使い方一: 関原久彦編. 生活習慣病, 東京: 中外医学社; 2004 年: 70-71.
- 5) 稲垣勇夫, 清島 満. 一結晶・塩類一: 伊藤機一, 野崎 司編. 新・カラーアトラス尿検査, 医歯薬出版; 2004 年: 111-118.

#### 著書 (欧文)

なし

#### 総説 (和文)

- 1) 清島 満, 橋本琢磨. 主要疾患における診断・治療のためのガイドラインおよび検査値 (1) 一司会のことば, 臨床病理 2003 年; 51 巻: 574-585.
- 2) 清島 満. 主要疾患における診断・治療のためのガイドラインおよび検査値 (2) 一高脂血症, 臨床病理 2003 年; 51 巻: 576-580.
- 3) 清島 満, 鈴木麻希子. リボタンパク (a) と加齢一老年病診療 Q&A, 六法出版 2003 年: 172-173.
- 4) 清島 満, 祝 玉岩. 「どう読むか臨床検査値」一脂質代謝, 臨床と研究 2004 年; 81 巻: 591-596.
- 5) 網野信行, 保嶋 実, 清島 満. 「検査法の開発と病態解明のアプローチ」一座長のことば, 臨床病理 2004 年; 52 巻: 42-43.
- 6) 清島 満, 祝 玉岩. リポ蛋白 X (LP-X), 広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査一その数値をどう読むか一[第 6 版] (2), 日本臨床 2004 年; 62 巻 (増刊号): 42-45.
- 7) 清島 満, 祝 玉岩, 安部 彰. リポ蛋白 (a) とそのフェノタイプ, 広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査一その数値をどう読むか一[第 6 版] (2), 日本臨床 2004 年; 62 巻 (増刊号): 46-48.
- 8) 前田悟司, 鈴木麻希子, 清島 満. Lipid-poor アポリポ蛋白 A-I, グリコアポリポ蛋白 A-I, 広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査一その数値をどう読むか一[第 6 版] (2), 日本臨床 2004 年; 62 巻 (増刊号): 101-104.
- 9) 竹村正男, 斎藤邦明, 清島 満. 可溶性腫瘍壊死因子受容体 I, II一広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査 (4) [第 6 版], 日本臨床 2005 年; 63 巻 (増刊号): 158-160.
- 10) 竹村正男, 清島 満. Light cycler を用いてのウイルス遺伝子型迅速測定法一融解曲線解析による HCV



genotype と定量について, 日本臨床検査医学会誌 Lab. PC 2004年; 22巻: 13-15.

- 11) 清島 満, 質疑応答「インスリンによるリポ蛋白リパーゼ (LPL) の制御」, 日本醫事新報 2005年; 4236号: 91-92.
- 12) 清島 満, 服部高幸, 高橋香奈子. リポ蛋白(a)-検査のポイント第7集, medicina 2005年; 42巻(増刊号): 265-267.

#### 総説 (欧文)

なし

#### 原著 (和文)

- 1) 浜川英嗣, 竹村正男, 佐藤正夫, 四戸隆基, 小石浩久, 古田伸行, 太田浩敏, 小池紀子, 岩本直樹, 山田泰弘, 和田久泰, 齊藤邦明, 清島 満. RA 患者における MMP-3 の測定意義-他指標 (IL-6, IL-8) との比較から, 臨床病理 2003年; 51巻: 13-18.
- 2) 佐藤正夫, 竹村正男, 小石浩久, 四戸隆基, 清島 満. 関節リウマチ膝関節液における可溶性 Tf 受容体濃度, 中部リウマチ 2003年; 34巻: 92-93.
- 3) 古田伸行, 竹村正男, 太田浩敏, 秋山眞澄, 清島 満. 前立腺特異抗原 (PSA) 測定値の集束状況について-東海・北陸地方の実態調査から, 臨床病理 2003年; 51巻: 1068-1072.
- 4) 秋山眞澄, 竹村正男, 古田伸行, 太田浩敏, 高橋香奈子, 藤垣英嗣, 清島 満. 21. HCV-core 蛋白定量の基礎的評価-遺伝子増幅法との比較, 医学と薬学 2003年; 50巻: 865-869.
- 5) 佐藤正夫, 小石浩久, 四戸隆基, 竹村正男. ガス壊疽症例の治療経過における血中サイトカイン濃度の検討, 日本骨・関節感染症研究会誌 2003年; 17巻: 105-109.
- 6) 佐藤正夫, 小石裕久, 四戸隆基, 竹村正男. IL-2 療法により長期間生存中の原発巣, 骨・肺転移巣を有する腎細胞癌の1例, 中部整災誌 2003年; 46巻: 1143-1144.
- 7) 佐藤正夫, 小石浩久, 四戸隆基, 竹村正男. IL-2 療法で長期間良好な performance status が得られている遠隔転移を有する腎細胞癌の一例, 腎癌研究会会報 2003年; 24巻: 18-19.
- 8) 佐藤正夫, 竹村正男, 小石浩久, 四戸隆基, 清島 満. 関節リウマチ膝関節液中における抗 CCP 抗体の検索, 中部リウマチ 2004年; 35巻: 20-21.
- 9) 佐藤正夫, 竹村正男, 四戸隆基, 小石浩久, 森田敏子, 清島 満. RA 患者における血清 IL-18 測定の臨床的意義について, 臨床病理 2004年; 52巻: 109-114.
- 10) 竹村正男, 藤垣英嗣, 高橋香奈子, 齊藤邦明, 藤井秀比古, 和田久泰, 清島 満. Light cycler による融解曲線解析の HCV genotype 測定と定量について, 臨床病理 2004年; 52巻: 167-171.
- 11) 大橋葉津希, 竹村正男, 片桐恭雄, 中尾真理, 秋山眞澄, 小池紀子, 太田浩敏, 古田伸行, 清島 満. 全自動酵素免疫化学発光分析装置イムライズによる血中 IL-6 測定の基礎的検討, 医学と薬学 2004年; 51巻: 359-363.
- 12) 川瀬晴美, 前田 学, 洞井俊夫, 和田久泰, 北島康雄, 清島 満. 膠原病、特に全身性強皮症における循環生理学的検査の有用性について, 臨床病理 2004年; 52巻: 401-405.
- 13) 増田潤一, 齊藤邦明, 清島 満, 西村雅之, Kowalak J.A., Markey S.P., 上田輝久. 二次元 HPLC の開発と人髄液プロテオームへの応用, 島津評論 2004年; 61巻: 31-40.
- 14) 太田浩敏, 竹村正男, 古田伸行, 秋山眞澄, 片桐恭雄, 大橋葉津希, 清島 満. C 型肝炎ウイルス(HCV) 定量の臨床的意義とその問題点-PCR 法と CLEIA 法との比較, 臨床病理 2004年; 52巻: 813-818.
- 15) 佐藤正夫, 竹村正男, 小石浩久, 四戸隆基, 清島 満. 関節リウマチ血清中における抗 CCP 抗体の検討, 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2004年; 47巻: 479-480.
- 16) 佐藤正夫, 竹村正男, 四戸隆基, 小石浩久, 田中 領. 関節リウマチ患者血清中における IL-6, TNF $\alpha$  の検討-10 年間での比較検討, 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2004年; 47巻: 905-906.
- 17) 四戸隆基, 竹村正男, 佐藤正夫, 小石裕久, 齋藤邦明, TNF- $\alpha$  ノックアウトマウスを用いたマウス関節炎モデルの検討, 中部リウマチ 2005年; 36巻: 8-9.
- 18) 佐藤正夫, 竹村正男, 四戸隆基, 小石裕久, 田中 領. 関節リウマチ患者の血清, 関節液中の可溶性 TNF 受容体濃度-特にレセプター-I と II の濃度について, 中部リウマチ 2005年; 36巻: 16-17.
- 19) 佐藤正夫, 竹村正男, 小石裕久, 四戸隆基, 田中 領. 関節リウマチ血清中における抗 CCP 抗体の検討, 中部リウマチ 2005年; 36巻: 16-17.
- 20) 四戸隆基, 竹村正男, 佐藤正夫, 小石裕久, 清島 満. TNF- $\alpha$  欠損および野生型マウスの実験的関節炎の経過, 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2005年; 48巻: 293-294.
- 21) 佐藤正夫, 竹村正男, 四戸隆基, 小石浩久, 田中 領. 関節リウマチ患者血清中の可溶性 TNF 受容体濃度, 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2005年; 48巻: 295-296.
- 22) 鈴木麻希子, 村上啓雄, 石川りえ, 深尾亜由美, 竹村正男, 清島 満, 森脇久隆. 褥瘡患者の栄養評価における血清 rapid turnover protein 測定の有用性について, 日本褥瘡学会誌 2005年; 7巻: 779-784.
- 23) 竹村正男. RA の病態解析と新しい免疫血清学的検査, 臨床病理 2005年; 53巻: 735-740.
- 24) 齊藤邦明, 古田伸行, 太田浩敏, 服部高幸, 前田悟司, 丸本雅夫, 竹村正男, 和田久泰, 清島 満, 紀ノ定保臣, 吉野 誠, 山下直志. 電子カルテとリンクした検査室からの情報発信データベース, 医療情報学会(CD-ROM) 2005年.

#### 原著 (欧文)

- 1) Iwasaki M, Saito K, Sekikawa K, Yamada Y, Wada H, Mizuta K, Ito Y, Seishima M. Tumor necrosis

- factor-alpha from bone marrow-derived cells is not essential for the expression of adhesion molecules in lipopolysaccharide-induced nasal inflammation. *Cytokine*. 2003;21:129-136. IF 1.986
- 2) Zhao L, Oguri K, Du Na, Teramich H, Kato Y, Munehiro K, Kawase H, Seishima M, Amano H, Matsuoka T. Endothelial function in female student athletes participating badminton training. *Acta Sch Med Univ Gifu*. 2003;37:67-73.
  - 3) Kirii H, Niwa T, Yamada Y, Wada H, Saito K, Iwakura Y, Asano M, Moriwaki H, Seishima M. Lack of interleukin-1 $\beta$  decreases the severity of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:656-660. IF 7.432
  - 4) Iwasaki M, Saito K, Takemura M, Sekikawa K, Fujii H, Yamada Y, Wada H, Mizuta K, Seishima M, Ito Y. TNF- $\alpha$  contributes to the development of allergic rhinitis in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:133-140. IF 7.205
  - 5) Itho H, Ando K, Nakayama T, Taniguchi M, Ezaki T, Saito K, Takemura M, Sekikawa K, Imawari M, Seishima M, Moriwaki H. Role of V $\alpha$  14 NKT cell in the development of impaired liver regeneration in vivo. *J Hepatol*. 2003;38:1116-1124. IF 4.816
  - 6) Suzuki K, Sawada T, Murakami A, Matsui T, Tohma S, Nakazono K, Takemura M, Takasaki Y, Mimori T, Yamamoto K. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2003;32:197-204.
  - 7) Fujigaki S, Takemura M, Hamakawa H, Seishima M, Saito K. The mechanism of interferon-gamma induced anti *Toxoplasma gondii* by indoleamine 2,3-dioxygenase and/or inducible nitric oxide synthase vary among tissues. *Adv Exp Med Biol*. 2003;527:97-103. IF 0.642
  - 8) Ito Y, Yonekura R, Maruta K, Koike T, Nakagami Y, Shibata K, Saito K, Nagamura Y. Tryptophan metabolism was accelerated by exercise in rat. *Adv Exp Med Biol*. 2003;527:531-535. IF 0.642
  - 9) Egashira Y, Sato M, Tanabe A, Saito K, Fujigaki S, Sanada H. Dietary linoleic acid suppresses gene expression of rat liver alpha-amino-beta-carboxymuconate-epsilon-semialdehyde decarboxylase (ACMSD) and increases quinolinic acid in serum. *Adv Exp Med Biol*. 2003;527:671-674. IF 0.642
  - 10) Fujigaki H, Takemura M, Takahashi K, Yamada Y, Fujii H, Wada H, Saito K, Ohnishi H, Seishima M. Genotyping of hepatitis C virus by melting curve analysis with SYBR Green I. *Ann Clin Bioche*. 2004;41:130-132. IF 1.564
  - 11) Gao J, Niwa K, Sun W, Takemura M, Lian Z, Onogi K, Seishima M, Mori H, Tamaya T. Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit cellular proliferation and upregulate cyclooxygenase-2 protein expression in endometrial cancer cells. *Cancer Sci*. 2004;95:901-907 IF 2.562
  - 12) Egashira Y, Murotani G, Tanabe A, Saito K, Uehara K, Morise A, Sato M, Sanada H. Differential effects of dietary fatty acids on rat liver alpha-amino-beta-carboxymuconate-epsilon-semialdehyde decarboxylase activity and gene expression. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1686:118-124. IF 3.369
  - 13) Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, Saito K, Sekikawa K, Seishima M. Disruption of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene diminishes the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2005;180:11-17. IF 3.796
  - 14) Gao J, Niwa K, Takemura M, Sun W, Onogi K, Wu Y, Seishima M, Mori H, Tamaya T. Significant anti-proliferation of human endometrial cancer cells by combined treatment with selective COX-2 inhibitor NS398 and specific MEK inhibitor U0126. *Int J Oncol*. 2005;26:737-744. IF 3.056
  - 15) Suzuki M, Wada H, Maeda S, Saito K, Minatoguchi S, Saito K, Seishima M. Increased plasma lipid-poor apolipoprotein A-I in patients with coronary artery disease. *Clin Chem*. 2005;51:132-137. IF 6.501
  - 16) Goto H, Tsurumi H, Takemura M, Sawada Y, Yamada T, Hara T, Fkuno K, Goto N, Okuno M, Takami T, Seishima M, and Moriwaki H. Serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) level determines clinical outcome in patients with aggressive non-hodgkins lymphoma : in combination with the International Prognostic Index. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005;131:173-179. IF 2.409
  - 17) Shimizu S, Yamada Y, Okuno M, Ohnishi H, Osawa Y, Seishima M, Moriwaki H. Liver injury induced by lipopolysaccharide is mediated by TNFR-1 but not by TNFR-2 or Fas in mice. *Hepatol Res*. 2005;31:136-142. IF 1.173
  - 18) Murakami Y, Saito K, Hara A, Zhu Y, Sudo K, Niwa M, Fujii H, Wada H, Ishiguro H, Mori H, Seishima M. Increases in tumor necrosis factor- $\alpha$  following transient global cerebral ischemia do not contribute to neuron death in mouse hippocampus. *J Neurochem*. 2005;93:1616-1622. IF 4.824
  - 19) Nakai M, Sudo K, Yamada Y, Kojima Y, Kato T, Saito K, Moriwaki H, Seishima M. The role of the tumor necrosis factor receptor in 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) -induced colitis in mice. *Dig Dis Sci*. 2005;50:1669-1676. IF 1.427
  - 20) Miyoshi M, Nadai M, Nitta A, Uemura J, Shimizu A, Takagi K, Nabeshima T, Takagi K, Saito K, Hasegawa T. Role of tumor necrosis factor-alpha in down-regulation of hepatic cytochrome P450 and P-glycoprotein by endotoxin. *Eur J Pharmacol*. 2005;507:229-237. IF 2.432
  - 21) Sudo K, Yamada Y, Moriwaki H, Saito K, Seishima M. Lack of tumor necrosis factor receptor type 1 inhibits liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mice. *Cytokine*. 2005;29:236-244. IF 1.986
  - 22) Zhu Y, Saito K, Murakami Y, Asano M, Iwakura Y, Seishima M. Early increase in mRNA levels of pro-inflammatory cytokines and their interactions in the mouse hippocampus after transient global ischemia. *Neurosci Lett*. 2006;393:122-126. IF 2.019

- 23) Fujigaki H, Saito K, Lin F, Fujigaki S, Takahashi K, Martin BM, Chen CY, Masuda J, Kowalak J, Takikawa O, Seishima M, Markey SP. Nitration and inactivation of IDO by peroxynitrite. *J Immunol.* 2006;176:372-379.

IF 6.486

#### 4. 研究費獲得状況

##### 1) 競争的資金

- 1) 研究代表者：清島 満，研究分担者：和田久泰；科学研究費補助金基盤研究(B)：サイトカインノックアウトマウスを用いた粥状硬化発症機序に関する研究；平成 13-15 年度；13,600 千円(5,200：4,200：4,200 千円)
- 2) 研究代表者：和田久泰，研究分担者：清島 満；科学研究費補助金基盤研究(C)：心筋虚血／再灌流傷害の形成における炎症性サイトカインの役割-サイトカインノックアウトマウスと骨髄移植を用いた検討；平成 14-15 年度；3,500 千円(1,900：1600 千円)
- 3) 研究代表者：藤井秀比古，研究分担者：和田久泰，清島 満；科学研究費補助金基盤研究(C)：動脈硬化巣形成に関与するマクロファージ発現タンパク質の Proteome 解析；平成 14-15 年度；3,500 千円(1,800：1,700 千円)
- 4) 研究代表者：出雲周二，研究分担者：宇宿功市郎，岸田修二，木戸 博，清島 満，高宗，暢暁，馬場昌範，船田信顕，森 一泰，田平 武，納 光弘，清島 満；厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）：エイズ脳症の発症病態と治療法に関する研究；平成 15-17 年度；8,800 千円(3,000：3,300：2,500 千円)
- 5) 研究代表者：佐藤正夫，研究分担者：竹村正男；第 10 回愛知糖尿病リウマチ痛風財団医学研究助成金：関節リウマチ患者の血清中、関節液中の cyclic citrullinated peptides に対する自己抗体測定と早期リウマチ診断における有用性の検討；平成 15 年度；100 千円
- 6) 研究代表者：清島 満，研究分担者：斎藤邦明，和田久泰；科学研究費補助金基盤研究(C)：2 次元ナノ LC/MS を用いた自己免疫疾患の病態解析システムに関する研究；平成 17-19 年度；分担金 14,400 千円(5,500：5,200：3,700 千円)
- 7) 研究代表者：斎藤邦明；岐阜大学活性化経費(研究)：インドールアミン酸素添加酵素過剰発現マウスの解析と翻訳後修飾に関する研究；平成 17 年度；1,200 千円

##### 2) 受託研究

なし

##### 3) 共同研究

- 1) 清島 満，斎藤邦明，和田久泰，藤井秀比古，前田悟司，竹村正男，古田伸行，紀ノ定保臣：岐阜大学における民間との共同研究（区分 A）次世代臨床検査情報システムに関する研究（臨床検査におけるナレッジ・マネージメント）；平成 13-16 年度；12,000 千円(5,900：2,600：2,000：1,500 千円)：(株) エイアンドティー
- 2) 清島 満，斎藤邦明：岐阜大学における民間との共同研究 次世代臨床検査情報システムの検証；平成 17 年度；500 千円(400：100 千円)：(株) エイアンドティー
- 3) 斎藤邦明，竹村正男：平成 17 年度岐阜県共同研究開発事業助成金 ストレス分析システムに関する研究；平成 17 年度；3,943 千円(3393：200：200：150 千円)：財団法人ソフトピアジャパン

#### 5. 発明・特許出願状況

なし

#### 6. 学会活動

##### 1) 学会役員

清島 満：

- 1) 日本臨床検査医学会東海・北陸支部長(～平成 16 年 3 月)
- 2) 日本臨床化学会東海・北陸支部長(～平成 15 年 3 月)
- 3) 日本臨床検査医学会・臨床化学専門部会委員長(～平成 17 年 11 月)
- 4) 第 20 回日本臨床検査医学会・臨床検査専門医認定試験筆記試験問題作成委員
- 5) 第 21 回日本臨床検査医学会・臨床検査専門医認定試験筆記試験問題作成委員
- 6) 日本臨床検査医学会評議員(～現在)

- 7) 日本臨床化学会評議員(～現在)
- 8) 日本臨床検査自動化学会評議員(～現在)
- 9) 日本動脈硬化学会評議員(～現在)
- 10) 日本臨床分子医学会評議員(～現在)

齋藤邦明：

- 1) 日本臨床化学会評議員(～現在)
- 2) 日本臨床検査医学会評議員(～現在)
- 3) 必須アミノ酸研究委員会客員委員
- 4) 日本トリプトファン研究会会員幹事

## 2) 学会開催

なし

## 3) 学術雑誌

清島 満：

- 1) 臨床病理；編集委員(平成 15 年度)
- 2) 医療と検査機器・試薬；編集委員(～現在)

齋藤邦明：

- 1) 健康創造研究；編集委員(～現在)

## 7. 学会招待講演，招待シンポジスト，座長

清島 満：

- 1) 第 77 回日本生化学会大会(平成 16 年 10 月，横浜市，ワークショップ「酵素阻害」 座長)
- 2) The 8th International Congress of the Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine(2004. 11, Medan, Indonesia, Invited Lecture: The metabolic syndrome ; Speaker)
- 3) 平成 17 年度日本病態栄養学会教育セミナー教育講演(平成 17 年 6 月，岐阜，教育講演「代謝疾患・その他の疾患」 演者)

齋藤邦明：

- 1) Korea/Japan Neuroscience Seminar Series(2004. 11, Pharmaceutical Institute, Kangwon National University, Chunchon, Special Lecture: Proteomic Analysis of cytokine-induced nitrated proteins using the automated 2D LCMS System; Speaker)
- 2) Opening Ceremony(2005. 06, Plenary Lecture, Jen-I Hospital, Taipei, R. O. C., Cost-effective use of Intelligent Management System for Laboratory Medicine and Clinical Proteomics; Speaker)
- 3) 第 52 回日本臨床検査医学会総会(平成 17 年 11 月，福岡市，「各種疾患での TNF- $\alpha$  と関連分子の解析－神経疾患を中心として－学会賞受賞記念講演」 演者)

竹村正男：

- 1) 第 52 回日本医学検査学会(平成 15 年 5 月，埼玉市，教育カンファランス「遺伝子検査は今」 演者)
- 2) 第 44 回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会(平成 17 年 3 月，福井市，シンポジウム「免疫・炎症性疾患の検査の展望」 RA の病態解析と新しい免疫血清学的検査 演者)

藤垣英嗣：

- 1) 第 77 回日本生化学会大会(平成 16 年 10 月，横浜市，ワークショップ「酵素阻害」 演者)

## 8. 学術賞等の受賞状況

- 1) 齋藤邦明：日本臨床検査医学会学会賞(平成 17 年 11 月)

## 9. 社会活動

清島 満：

- 1) 日本臨床病理同学院理事(平成 15 年度)

- 2) 臨床検査技師試験委員会副委員長(厚生労働省)(平成 15 年度～現在)
- 3) 臨床検査技師試験委員会委員長(厚生労働省)(平成 17 年度～現在)
- 4) 岐阜県精度管理専門委員(岐阜県)(～現在)
- 5) 岐阜県精度管理専門委員(岐阜市)(～現在)
- 6) 岐阜県医師会臨床検査精度管理委員会委員(岐阜県医師会)(～現在)
- 7) 全国国立大学病院検査部会議幹事(東海・北陸ブロック)
- 8) 診断技術研究推進委員会委員(財団法人岐阜県公衆衛生センター)(平成 16 年度～現在)

## 10. 報告書

- 1) 清島 満, 和田久泰, 藤井秀比古: サイトカインノックアウトマウスを用いた粥状硬化発症機序に関する研究:平成 13 年度～平成 15 年度 文部科学研究費補助金 基盤研究(B)(2)研究成果報告書(2004 年 3 月)
- 2) 和田久泰, 藤井秀比古, 山田泰弘, 齊藤邦明, 清島 満, 関川賢二: 心筋虚血/再灌流傷害の形成における炎症性サイトカインの役割ーサイトカインノックアウトマウスと骨髄移植を用いた検討:平成 14 年度～平成 15 年度文部科学省科学研究補助金 基盤研究(C)(2)研究成果報告書(2004 年 3 月)
- 3) 藤井秀比古, 和田久泰, 清島 満: 動脈硬化巣形成に関与するマクロファージ発現タンパク質の Proteome 解析:平成 14 年度～平成 15 年度 文部科学省科学研究補助金基盤研究(C)研究成果報告書(2004 年 3 月)
- 4) 出雲周二, 清島 満: エイズ脳症の発症病態と治療法に関する研究:平成 16 年度 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業総括・分担研究報告書(2005 年 3 月)

## 11. 報道

- 1) 清島 満, 斎藤邦明, 竹村正男: 介護士のストレス分析:岐阜新聞(2005 年 5 月 22 日)

## 12. 自己評価

### 評価

2003 年 3 月に助手が退職した後, そのポストがプールに入って補充がなかったため, 研究成果に影響があるかと危惧したが, 何とか論文数は確保できたと思われ, また論文の質も IF でみる限り, 最低限の目標は達せられたと評価している。しかし, さらに研究の質・量ともに高めていく必要がある。

### 現状の問題点及びその対応策

大学院生 4 名が 2006 年 3 月に一挙に卒業し, かつ入学予定者がいないのでこのままの状況ではマンパワー不足に陥るのは明らかである。その対応策としては院生の募集に力を入れ, 他分野との共同研究を積極的に進める。特に最近ではプロテオーム解析を新しいテーマとして研究を進めているので, 他分野との共同研究は不可欠である。

### 今後の展望

研究内容は多岐にわたるが, なるべく他分野および他施設との共同研究を積極的に行ない, activity を高めつつ効率的な研究を目指す。