

## 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

基礎医学系は人員が限られているために、脳神経外科学、腫瘍外科学などの臨床分野から人的支援を受けながら、研究を続けてきた。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。研究対象としては主として神経系、血管系、がんを扱っている。がん細胞ではアポトーシスを効率よく誘導することが、一方脳梗塞などの虚血部位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。また、血管さらに組織再生についての研究も進行中である。脳梗塞後の組織障害の軽減、および血管・神経組織再生の研究を進めている。また、動脈硬化に対するステント治療による血管内皮細胞の障害メカニズムとその予防についても、一定の成果を上げている。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。国立成育医療センターとの共同研究で、血管の発生・再生に重要な遺伝子を同定しており、詳細な機能解析を行っている。さらに、もう一つの脈管系であるリンパ管の発生、再生機構についても研究を開始した。

##### 2. 名簿

教授： 中島 茂 Shigeru Nakashima  
准教授： 坂野喜子 Yoshiko Banno  
助教： 林真一郎 Shin-ichiro Hayashi

##### 3. 研究成果の発表

###### 著書（和文）

- 1) 中島 茂, 大島泰郎, 鈴木紘一, 脊山洋右, 新井洋由, 石浦章一, 大隅良典, 岸本健雄, 正木春彦, 山本一夫編. 生化学事典 第4版, 東京: 東京化学同人; 2007年.
- 2) 林真一郎, 吉村紳一, 森下竜一編. 虚血性脳血管疾患の再生治療（細胞治療）: 血管の再生-血管再生医学の夜明け-近づく実用化-, 東京: 真興交易（株）医書出版部; 2008年: 155-161.
- 3) 中島 茂, 岡野幸雄, 一瀬白帝, 鈴木宏治編. 細胞内シグナル伝達機構: 図説分子病態学 第4版, 東京: 中外医学社; 2008年: 46-49.

###### 著書（欧文）

なし

###### 総説（和文）

なし

###### 総説（欧文）

なし

###### 原著（和文）

なし

###### 原著（欧文）

- 1) Yamada Y, Banno Y, Yoshida H, Kikuchi R, Akao Y, Murate T, Nozawa Y. Catalytic inactivation of human phospholipase D2 by a naturally occurring Gly901Asp mutation. Arch Med Res. 2006;37:696-699. IF 1.772
- 2) Akao Y, Banno Y, Nakagawa Y, Hasegawa N, Kim TJ, Murate T, Igarashi Y, Nozawa Y. High expression of sphingosine kinase 1 and S1P receptors in chemotherapy-resistant prostate cancer PC3 cells and their camptothecin-induced up-regulation. Biochem Biophys Res Commun. 2006;342:1284-1290. IF 2.749
- 3) Morita M, Banno Y, Dohjima T, Nozawa S, Fushimi K, Fan DG, Ohno T, Miyazawa K, Liu N, Shimizu K.  $\mu$ -Calpain is involved in the regulation of TNF- $\alpha$ -induced matrix metalloproteinase-3 release in a rheumatoid synovial cell line. Biochem Biophys Res Commun. 2006;343:937-942. IF 2.749
- 4) Ohguchi K, Banno Y, Akao Y, Nozawa Y. Involvement of phospholipase D1 in collagen type I production of human dermal fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun. 2006;348:1398-1402. IF 2.749
- 5) Akutagawa A, Fukami K, Banno Y, Takenawa T, Kannagi R, Yokoyama Y, Oda K, Nagino M, Nimura Y, Yoshida S, Tamiya-Koizumi, K. Disruption of phospholipase C84 gene modulates the liver

- regeneration in cooperation with nuclear protein kinase C. *J Biochem.* 2006;140:619-625. IF 2.020
- 6) Raymond MN, Bole-Feysot F, Banno Y, Tanfin Z, Robin P. Endothelin-1 inhibits apoptosis through a sphingosine kinase 1-dependent mechanism in uterine leiomyoma ELT3 cells. *Endocrinology.* 2006;147:5873-5882. IF 5.045
  - 7) Sobue S, Iwasaki T, Sugisaki C, Nagata A, Kikuchi R, Murakami M, Takagi A, Kojima T, Banno Y, Akao Y, Nozawa Y, Kannagi R, Suzuki M, Abe A, Naoe T, Murate T. Quantitative RT-PCR analysis of sphingolipid metabolic enzymes in acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leuchemia.* 2006;20:2042-2046. IF 6.612
  - 8) Ryu J, Kim HJ, Chang EJ, Huang H, Banno Y, Kim HH. Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclast-osteoblast coupling. *EMBO J.* 2006;25:5840-5851. IF 8.662
  - 9) Masuda H, Kalka C, Takahashi T, Yoshida M, Wada M, Kobori M, Itoh R, Iwaguro H, Eguchi M, Iwami Y, Tanaka R, Nakagawa Y, Sugimoto A, Ninomiya S, Hayashi S, Kato S, Asahara T. Estrogen-mediated endothelial progenitor cell biology and kinetics for physiological postnatal vasculogenesis. *Circ Res.* 2007;101:598-606. IF 9.721
  - 10) You F, Osawa Y, Hayashi S, Nakashima S. Immediate early gene IEX-1 induces astrocytic differentiation of U87-MG human glioma cells. *J Cell Biochem.* 2007;100:256-265. IF 3.409
  - 11) Leiber D, Banno Y, Tanfin Z. Exogenous sphingosine-1 phosphate and sphingosine kinase activated by endothelin-1 induced myometrial contraction through differential mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292:C240-C250. IF 4.230
  - 12) Jung ID, Lee JS, Kim YJ, Jeong YI, Lee CM, Baumruker T, Billich A, Banno Y, Lee MG, Ahn SC, Park WS, Han J, Park YM. Sphingosine kinase inhibitor suppresses a Th1 polarization via the inhibition of immunostimulatory activity in murine bone marrow-derived dendritic cells. *Int Immunol.* 2007;19:411-426. IF 3.290
  - 13) Mizoguchi H, Yamada K, Niwa M, Mouri A, Mizuno T, Noda Y, Nitta A, Itohara S, Banno Y, Nabeshima T. Reduction of methamphetamine-induced sensitization and reward in matrix metalloproteinase-2 and -9 deficient mice. *J Neurochem.* 2007;100:1579-1588. IF 4.451
  - 14) Kikuchi R, Murakami M, Sobue S, Iwasaki T, Hagiwara K, Takagi A, Kojima T, Asano H, Suzuki M, Banno Y, Nozawa Y, Murate T. Ewing's sarcoma fusion protein, EWS/Fli-1 and Fli-1 protein induce PLD-2 but not PLD-1 gene expression by binding to an ETS domain of 5' promoter. *Oncogene* 2007;26:1802-1810. IF 6.440
  - 15) Kikuchi R, Sobue S, Murakami M, Ito H, Kimura A, Iwasaki T, Shibayama S, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Banno Y, Nozawa Y, Murate T. The regulatory mechanism of Vitamine D3 induced increase of PLD1 transcription of a human keratinocyte cell line, HaCaT. *FEBS Lett.* 2007;581:1800-1804. IF 3.263
  - 16) Mizoguchi H, Yamada K, Mouri A, Niwa M, Mizuno T, Noda Y, Nitta A, Itohara S, Banno Y, Nabeshima T. Role of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of MMP in methamphetamine-induced behavioral sensitization and reward: implications for dopamine receptor down-regulation and dopamine release. *J Neurochem.* 2007;102:1548-1560. IF 4.451
  - 17) Murakami M, Ichihara M, Sobue S, Kikuchi R, Ito H, Kimura A, Iwasaki T, Takagi A, Kojima T, Takahashi M, Suzuki M, Banno Y, Nozawa Y, Murate T. RET signaling-induced SPHK1 gene expression plays a role in both GDNF-induced differentiation and MEN2-type oncogenesis. *J Neurochem.* 2007;102:1585-1594. IF 4.451
  - 18) Fushimi K, Nakashima S, You F, Takigawa M, Shimizu K. Prostaglandin E2 downregulates TNF- $\alpha$ -induced production of matrix metalloproteinase-1 in HCS-2/8 chondrocytes by inhibiting Raf-1/MEK/ERK cascade through EP4 prostanoid receptor activation. *J Cell Biochem.* 2007;100:783-793. IF 3.409
  - 19) Yamashita K, Kotani Y, Nakajima Y, Shimozawa M, Yoshimura S, Nakashima S, Iwama T, Hara H. Fasudil, a Rho kinase (ROCK) inhibitor, protects against ischemic neuronal damage in vitro and in vivo by acting directly on neurons. *Brain Res.* 2007;1154:215-224. IF 2.212
  - 20) Banno Y, Nemoto S, Murakami M, Kimura M, Ueno, Y, Ohguchi K, Hara A, Okano Y, Kitade Y, Onozuka M, Murate T, Nozawa Y. Depolarization-induced differentiation of PC12 cells is mediated by phospholipase D2 through the transcription factor CREB pathway. *J Neurochem.* 2008;104:1372-1386. IF 4.451
  - 21) Sobue S, Nemoto S, Murakami M, Ito H, Kimura A, Gao S, Furuhashi A, Takagi A, Kojima T, Nakamura M, Ito Y, Suzuki M, Banno Y, Nozawa Y, Murate T. Implications of sphingosine kinase 1 expression level for the cellular sphingolipid rheostat -Relevance as a marker for daunorubicin sensitivity of leukemia cells. *Int J Hematol.* 2008;87:266-275. IF 1.491
  - 22) Sobue S, Murakami M, Banno Y, Ito Y, Kimura A, Furuhashi A, Gao S, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Akao Y, Nozawa Y, Murate T. V-src oncogene increases sphingosine kinase 1 expression through its mRNA stabilization -Alteration of AU-rich element binding proteins. *Oncogene.* 2008;27:6023-6033. IF 6.440
  - 23) Niinomi K, Banno Y, Iida H, Dohi S. Nicorandil, an adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener, inhibits muscarinic acetylcholine receptor-mediated activation of extracellular signal-regulated kinases in PC12 cells. *Anesth Analg.* 2008;107:1892-1898. IF 2.214
  - 24) Soeda A, Inagaki A, Oka N, Ikegame Y, Aoki H, Yoshimura S, Nakashima S, Kunisada T, Iwama T. Epidermal growth factor plays a crucial role in mitogenic regulation of human brain tumor stem cells.

#### 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)；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)
- 2) 研究代表者：林真一郎；岐阜大学大学院医学系研究科の研究活性化（医）のための支援事業；末梢血管内皮特異発現因子の同定および治療応用；平成 17 年度；1,000 千円
- 3) 研究代表者：楊 馥華；岐阜大学大学院医学系研究科の研究活性化（医）のための支援事業；ヒトグリオーマ細胞の死と分化のスイッチ機構の解明；平成 17 年度；500 千円
- 4) 研究代表者：林真一郎；岐阜大学活性化経費（研究）；血管内皮前駆細胞の動脈血管への分化制御および治療応用；平成 18 年度；1,200 千円
- 5) 研究代表者：林真一郎；岐阜大学大学院医学系研究科の研究活性化（医）のための支援事業（分野をこえた共同研究）；脳虚血と神経変性疾患の新しい治療法の開発に向けた基礎研究（脳虚血における組織幹細胞の分化制御を介した神経血管修復治療法の確立）；平成 18 年度；1,000 千円
- 6) 研究代表者：楊 馥華；岐阜大学大学院医学系研究科の研究活性化（医）のための支援事業；ガン細胞におけるアポトーシスとオートファジーのバランス；平成 18 年度；200 千円
- 7) 研究代表者：前島雅美；岐阜大学大学院医学系研究科の研究活性化（医）のための支援事業；ガン細胞におけるオートファジー誘導とシグナル伝達機構；平成 18 年度；500 千円
- 8) 研究代表者：林真一郎；岐阜大学活性化経費（研究）；血管神経作動 EphrinB リガンドを利用したアルツハイマー病の病態解明および治療応用；平成 19 年度；1,130 千円
- 9) 研究代表者：村手隆（名古屋大学医学部），研究分担者：坂野喜子；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)；悪性腫瘍，神経変性疾患でのスフィンゴシンキナーゼの発現異常の解析と病態での意義；平成 18-19 年度；4,050 千円(2,200：1,850 千円)
- 10) 研究代表者：坂野喜子；岐阜大学活性化経費（研究）；抗癌剤耐性の生理活性脂質による調節機構とケモセラピーにおける指標の確立；平成 19 年度；1,130 千円
- 11) 研究代表者：中島 茂；岐阜大学大学院医学系研究科の研究活性化（医）のための支援事業；脂肪組織由来間葉系幹細胞と神経栄養因子を用いた新しい神経疾患治療法の開発；平成 19 年度；100 千円
- 12) 研究代表者：上田 浩（岐阜大学工学部），研究分担者：坂野喜子；科学研究費補助金基盤研究(C)(2)；新規β依存性 RhoGEF と相互作用する生体分子の同定とその生理機能の解明；平成 20-22 年度；4,200 千円(1,400：1,400：1,400 千円)
- 13) 研究代表者：上田 浩（岐阜大学工学部），研究分担者：坂野喜子；科学研究費補助金特定研究「Gタンパク質」；二つの G サイクルを結ぶ新規三量体 G 蛋白質シグナル依存性 RhoGEF 群の機能解析；平成 20-21 年度；5,200 千円(2,600：2,600 千円)
- 14) 研究代表者：中村光浩（岐阜薬科大学），研究分担者：坂野喜子；科学技術振興機構シーズ発掘試験研究；脂質メタボロミックスによる化学療法バイオマーカーの検索と検証；平成 20 年度；2,000 千円
- 15) 研究代表者：林真一郎；岐阜大学活性化経費（研究）；血管神経作動 EphrinB リガンドを利用したアルツハイマー病の病態解明および治療応用；平成 20 年度；1,060 千円
- 16) 研究代表者：林真一郎；岐阜大学大学院医学系研究科の研究活性化（医）のための支援事業；消化器腫瘍におけるリンパ管新生のメカニズム解明およびリンパ管をターゲットとした治療応用；平成 20 年度；500 千円
- 17) 研究代表者：池亀由香，分担者：林真一郎；岐阜大学大学院医学系研究科の研究活性化（医）のための支援事業；ANGPT1 と組織幹細胞を利用した虚血性脳血管疾患に対する新しい治療法の開発；平成 20 年度；500 千円

##### 2) 受託研究

なし

##### 3) 共同研究

- 1) 林真一郎，中島茂；血管内皮再生における PDE3 阻害剤（シロスタゾール）の役割；平成 19 年度；1,000 千円；大塚製薬（株）
- 2) 坂野喜子；皮膚および皮膚細胞のセラミド動態に関する研究；平成 20 年度；500 千円；コーセー（株）

## 5. 発明・特許出願状況

- 1) 林真一郎：Alzheimer 病関連タンパク，Amyloid- $\beta$  (A $\beta$ -40)の血管再生阻害作用；国際公開番号 (WO2006/05977)

## 6. 学会活動

### 1) 学会役員

中島 茂：

- 1) 日本生化学会評議員・参与(～現在)
- 2) 日本生化学会 医科生化学・分子生物学教育協議会委員(～平成 19 年 8 月)
- 3) 第 20 回国際生化学・分子生物学会議登録推進委員会委員(～平成 18 年 6 月)

坂野喜子：

- 1) 日本生化学会中部支部幹事(平成 18 年 9 月～平成 20 年 8 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

中島 茂：

- 1) 岐阜高血圧症治療セミナー(平成 18 年 1 月，岐阜，座長)
- 2) 岐阜高血圧症治療セミナー(平成 19 年 1 月，岐阜，座長)
- 3) 岐阜高血圧症治療セミナー(平成 19 年 9 月，岐阜，座長)
- 4) 岐阜高血圧症治療セミナー(平成 20 年 9 月，岐阜，座長)

坂野喜子：

- 1) 第 1 回スフィンゴセラピー(STC)研究会(平成 18 年 5 月，米子，演者)
- 2) 第 2 回スフィンゴセラピー(STC)研究会(平成 19 年 5 月，米子，演者)
- 3) 第 3 回スフィンゴセラピー(STC)研究会(平成 20 年 7 月，米子，演者)

## 8. 学術賞等の受賞状況

なし

## 9. 社会活動

中島 茂：

- 1) TIMA Foundation (Liechtenstein) Adviser (～現在)

坂野喜子：

- 1) 日本学術振興科学研究費委員会専門委員(平成 19 年度)

林 真一郎：

- 1) 日本体育協会スポーツドクター(兵庫支部)(平成 19 年 10 月～現在)

## 10. 報告書

- 1) 坂野喜子：スフィンゴ脂質代謝酵素による細胞増殖・生存の制御機構の解明：平成 17 年度～18 年度科学研究費補助金基盤研究(C)(2)研究成果報告書(2007 年 5 月)

## 11. 報道

坂野喜子：

- 1) 細胞の生死調節機構を探る：岐阜新聞(2007 年 3 月 13 日)

## 12. 自己評価

### 評価

研究については制限されたマンパワーや予算の中で量よりも質にこだわり、きちんと評価される研究を目指してきた。もう少しで発表できる研究成果も多数有り、一定の成果を上げることができたと思う。

### 現状の問題点及びその対応策

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、早晩、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す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。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。学部学生をみていると、理系にもかかわらず実験や研究に興味を示さないものが急増しているように思われる。勉強会を企画しても参加者が集まらないし、学業成績として評価されること以外には余り興味を示さず、夢とか希望という言葉が感じられない学生が急増しているように思われる。大学入学以前の家庭あるいは学校教育をきちんと見直していかなければ、医学部入学定員をいくら増やしても、本当に献身的な働きをしてくれる医師を育てるのは余り期待できないのではないかという危機感を強く感じている。

### 今後の展望

細胞の生と死の制御機構および細胞の分化メカニズムの解明は、がん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り、その形成・再生は生体の機能維持に直結している。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きたいと考えている。これらの研究のさらなる発展をめざし、医療応用の基礎研究となることを目標としたい。



## (2) 分子生理学分野

### 1. 研究の概要

#### 1) 蛋白質の高次構造と機能に関する物理化学的研究

ポストゲノムに続く研究領域は「蛋白質の時代」とも言われているが、遺伝情報の翻訳によって蛋白質が生合成されてその機能を発揮するまでに、蛋白質は高次構造を形成した後にさまざまな翻訳後修飾 (post translational modification) を受ける。数ある蛋白質の中でアルブミン分子を例にして、さまざまな翻訳後修飾がアルブミンの生理機能、たとえばリガンド結合能などにどのような影響を及ぼすかといった研究を行い、疾患との関連性について研究している。

#### 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異常な凝集体を形成して組織内に沈着し、正常細胞の機能異常をきたすので、これらの疾患を総称して「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、どのような溶媒条件下で蛋白質の異常な凝集体が発生するか、あるいは凝集体発生を防ぐにはどのようにしたらよいか、今後「疾患関連蛋白質」を対象として研究を進める予定である。

#### 3) 生体内酸化ストレスとレドックス応答

生体はさまざまな外部環境要因によってさまざまなストレスを受容している。とくに酸化ストレスは老化や癌化に密接に関連している。

血清アルブミンは生体内でもっとも多量に存在する唯一の SH 基含有蛋白質で、細胞外酸化還元緩衝機能を有している。細胞外液、とくに微小空間内に存在するアルブミンの酸化還元状態を測定することによって、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

水は生体の約 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。NMR という研究手段によって、蛋白質周辺の水分子集団の動的挙動、すなわち蛋白質-水分子間相互作用が検出され、本研究課題はあらたに「分子・細胞イメージング法」確立の基礎となり得る可能性が探索されている。

### 2. 名簿

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

### 3. 研究成果の発表

#### 著書 (和文)

- 1) 恵良聖一. 日本生理学会教育委員会編, CBT 準拠 MCQ による生理学問題集. 東京: 文光堂; 2006 年.
- 2) 恵良聖一. 血清タンパク質 (血清アルブミンのクラスター形成). 日本レオロジー学会編, レオロジーデータハンドブック, 東京: 丸善; 2006 年: 392-394.
- 3) 鈴木祥史, 松山幸枝, 恵良聖一, 副島昭典. 腎機能低下による血漿 albumin の還元率の低下—維持透析例との比較: 青柳一正, 菱田 明 監修. 腎とフリーラジカル 第 9 集, 東京: 東京教学社; 2008 年: 149-153.
- 4) 寺脇博之, 中山昌明, 松山幸枝, 宮澤紀子, 中山恵輔, 細谷龍雄, 恵良聖一, 伊藤貞嘉. 慢性腎不全患者における酸化ストレス: アルブミン酸化還元比を指標とした検討: 青柳一正, 菱田 明 監修. 腎とフリーラジカル 第 9 集, 東京: 東京教学社; 2008 年: 154-158.

#### 著書 (欧文)

なし

#### 総説 (和文)

- 1) 曾我美 勝, 恵良聖一, 平松宏一, 村上政隆, 瀬尾芳輝, 加藤一夫, 藤本 守. 生理現象と高分子排除体積効果 (excluded volume effect) — 高分子活量係数 (I) 日本生理学雑誌 2006 年; 68 巻: 4-14.
- 2) 曾我美 勝, 恵良聖一, 平松宏一, 村上政隆, 瀬尾芳輝, 加藤一夫, 藤本 守. 生理現象と高分子排除体積効果 (excluded volume effect) — 高分子活量係数 (II) 日本生理学雑誌 2006 年; 68 巻: 47-57.
- 3) 恵良聖一. 各種疾患における酸化型・還元型アルブミンの変動 (特集—血清アルブミンを巡る最近の話題), 栄養評価と治療 2007 年; 24 巻: 139-143.

- 4) 恵良聖一. 生体系の水の緩和時間—高分子存在下での緩和, 日磁医誌 2008年; 28巻: 1-9.
- 5) 寺下敬次郎, 村山幸市, 久田浩史, 落合周吉. 近赤外化学イメージング法およびレーザーブレイクダウン分光法による錠剤構成粒子の分散性評価, ファームテックジャパン 2008年; 24巻: 1587-1595.

総説 (欧文)  
なし

原著 (和文)

- 1) 今井 一, 恵良聖一, 河本敏明. 剣道強化合宿における熟成唐辛子摂取の影響, 教育医学 2007年; 53巻: 40-41.
- 2) 鈴木祥史, 青木優子, 松山幸枝, 長谷川 弘, 篠原佳彦, 橋本隆男, 恵良聖一, 副島昭典. 腎機能障害による血漿アルブミンの還元化率の低下とその機序—保存期腎不全例と維持血液透析例の比較, 日腎会誌 2008年 50巻: 513-520.

原著 (欧文)

- 1) Suda K, Kato J, Nozawa M, Komabayashi T, Imai H, Era S. ANP content in rat myocardium during and after swimming. *Adv Exerc Sports Physiol.* 2006;12:121-125.
- 2) Negawa T, Murayama K, Ozaki Y, Hayashi T, Era S. Near-infrared spectroscopy study of heat-induced gelation and hydration of bovine serum albumin in aqueous solution. *ITE Lett Batt New Tech Med.* 2006;7:42-48.
- 3) Murayama K, Tomida M, Ootake Y, Mizuno T, Ishimaru J. Principal discriminant variate analysis for diagnosis of temporomandibular joint disorders using capillary near-infrared spectroscopy of one drop of human temporomandibular joint synovial fluid. *ITE Lett Batt New Tech Med.* 2006;7:49-52.
- 4) Murayama K, Tomida M, Hayashi M, Kawakami Y. Abnormal crystal growth of rat teeth by excessive gamma knife irradiation of brain: microscope ATR/FT-IR spectroscopy study. *ITE Lett Batt New Tech Med.* 2006;7:84-86.
- 5) Tomida M, Hayashi M, Kawakami Y, Katayama Y, Kouyama N, Murayama K, Ando H, Asanuma N. The sensitivity of the rat sciatic nerve after gamma knife irradiation. *ITE Lett Batt New Tech Med.* 2006;7:87-91.
- 6) Terawaki H, Matsuyama Y, Era S, Matsuo N, Ikeda M, Ogura M, Yokoyama K, Yamamoto T, Hosoya T, Nakayama M. Elevated oxidative stress measured as albumin redox state in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients correlates with small uraemic solutes. *Nephrol Dial Transpl.* 2007;22:968. IF 3.154
- 7) Terawaki H, Nakayama K, Matsuyama Y, Nakayama M, Sato T, Hosoya T, Era S, Ito S. Dialyzable uremic solutes contribute to enhanced oxidation of serum albumin in regular hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2007;25:274-279. IF 1.493
- 8) Fukushima H, Miwa Y, Shiraki M, Gomi I, Toda K, Kuriyama S, Nakamura H, Wakahara T, Era S, Moriwaki H. Oral branched-chain amino acid supplementation improves the oxidized/reduced albumin ratio in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2007;37:765-770. IF 1.255
- 9) Terada T, Murayama K, Ra C. Structural study of mutated Fc $\epsilon$ RI  $\beta$  chain ITAM by circular dichroism spectroscopy. *ITE Lett Batt New Tech Med.* 2007;8:65-68.
- 10) Terada T, Murayama K, Ra C. Structural study of Fc $\epsilon$ RI  $\beta$  chain polymorphism by circular dichroism spectroscopy. *ITE Lett Batt New Tech Med.* 2007;8:84-87.
- 11) Bo Y, Murayama K, Yan, H. Study of thermal dynamics of defatted bovine serum albumin in D<sub>2</sub>O solution by Fourier transform infrared spectra and evolving factor analysis. *Appl Spectrosc.* 2007; 61:921-927. IF 1.531
- 12) Matsushima S, Nishiofuku H, Iwata H, Era S, Inaba Y, Kinoshita Y. Equivalent cross-relaxation rate imaging of axillary lymph nodes in breast cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27:1278-1283. IF 2.209
- 13) Era S, Matsuyama Y, Terada T, Minami T. Heterogeneity of the redox state of commercial human serum albumin products. *FEBS J.* 2008;275:209. IF 3.396
- 14) Iwai I, Ikuta K, Murayama K, Hirao T. Change in optical properties of stratum corneum induced by protein carbonylation in vitro. *Int J Cosmet Sci.* 2008;30:41-46.

#### 4. 研究費獲得状況

##### 1) 競争的資金

- 1) 研究代表者: 副島昭典, 研究分担者: 恵良聖一; 環境再生保全機構: 重金属等の健康影響に関する総合的研究; 平成 18 年度; 4,000 千円
- 2) 研究代表者: 副島昭典, 研究分担者: 恵良聖一; 環境省研究費補助金: 重金属等の健康影響に関する総合研究; 平成 19 年度; 4,000 千円
- 3) 研究代表者: 寺田知新; 文部科学省科学研究費補助金若手研究(B): 高親和性 IgE 受容体  $\beta$  鎖の機能解析とシグナル伝達の解明; 平成 18-19 年度; 3,400 千円(2,100 : 1,300 千円)
- 4) 研究代表者: 恵良聖一, 研究分担者: 松島 秀, 紀ノ定保臣; 文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)(2): 磁気共鳴法による生体組織病変検出のための分子イメージングの開発と臨床応用; 平成

19-20 年度 ; 3,570 千円(2,470 : 1,100 千円)

## 2) 受託研究

なし

## 3) 共同研究

- 1) 恵良聖一：熟成唐辛子をヒトに投与した際の抗酸化作用の判定（予備実験）；平成 18 年度；220 千円；飛騨唐辛工房（株）
- 2) 恵良聖一：ヒトに対する熟成唐辛子の抗酸化効果の検討（本実験）；平成 18 年度；220 千円；飛騨唐辛工房（株）

## 5. 発明・特許出願状況

- 1) 恵良聖一，福島秀樹，森脇久隆：酸化型アルブミン低下剤（発明）；平成 18 年度
- 2) 恵良聖一，紀ノ定保臣，松島 秀，長田真二：MR 装置による磁化移動効果法と効果比演算を併用した病変異常の早期検出法（発明）；平成 19 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) 日本病態生理学会理事(～現在)
- 3) 日本病態生理学会評議員(～現在)
- 4) 日本磁気共鳴医学会代議員(～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

恵良聖一：

- 1) 第 34 回日本磁気共鳴医学会大会(2006 年 9 月，つくば，教育講演「生体組織の緩和時間－高分子存在下での緩和」演者)
- 2) 第 51 回東海学校保健学会総会(2008 年 9 月，岐阜，特別講演「分子レベルで考える疾患の病態生理～分子医学のみかた・考え方～」演者)

## 8. 学術賞等の受賞状況

- 1) 恵良聖一：生体医工学シンポジウムベストリサーチアワード(平成 20 年度)

## 9. 社会活動

なし

## 10. 報告書

なし

## 11. 報道

- 1) 恵良聖一，紀ノ定保臣，松島 秀，長田真二：肝臓がん，肝硬変 色変化で予兆発見：読売新聞(2007 年 5 月 1 日)

## 12. 自己評価

評価

前号や前々号における研究業績に比較すると，今回の業績に関しては鈍化傾向がみられる。しかし「現



状の問題点」に記載している厳しい状況の中で、競争的外部資金の獲得や発明・特許出願等も行ってきており、それらの点で総合するとまずまずの評価であろうか。

#### 現状の問題点及びその対応策

平成 16 年の大学法人化の年に、学内の事情によって当該分野の助教授ポスト 1 が減員されたまま 4 年が経過している。教育・研究の量と質がこれまで以上に要求される現在、教室員数の圧倒的な少なさ（正：教授 1，助教 1）は当該分野の今後の発展に大きなブレーキとなるであろう。その実効的な対応策も厳しいので、学内外での共同研究というかたちで有機的に振舞うことによって乗り切っていくより他はないように思われる。

#### 今後の展望

上記の問題は単に当該分野の一分野に限った特殊な状況ではない。解決策はやはり人的資源の確保が急務かつカンフル剤となるが、それも実現できないのであれば、今後の展望は現状以上にますます厳しいものとなるであろう。

### (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・血栓症・動脈硬化症・消化器系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) 種々の病態における低分子量ストレス蛋白質の役割の解明

生体のストレス応答において中心的役割を担うと考えられているストレス蛋白質に注目し、中でも分子量が 10-30kDa の低分子量低分子量の機能を解析している。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。最近、HSP27 のリン酸化の程度および HSP20 の総発現量がヒト肝細胞癌における TNM ステージと逆相関することを見出し、肝癌の病態において低分子量 HSP が癌細胞の増殖制御機構に関与していることを示した。また、血小板からの顆粒分泌を HSP27 のリン酸化が制御していることを明らかとしている。現在、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・神経細胞・血小板・肝癌細胞・膵癌細胞)・細胞外での機能及び役割の検討を行っている。

##### 2) 骨芽細胞・神経細胞・肝細胞・膵細胞の細胞内情報伝達機構の解明

初代培養細胞およびモデル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・血栓症・動脈硬化症・急性冠症候群・肝癌・膵癌・大腸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・骨粗鬆症等) および動脈硬化症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。最近、骨粗鬆症の治療薬として使用されている SERM の一つであるラロキシフェンがその副作用として血小板凝集能を亢進させることを明らかとしている。現在、代謝疾患 (糖尿病・骨粗鬆症等) および動脈硬化症における血小板の機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ている。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
教授(併任):	丹羽雅之	Masayuki Niwa
助教:	足立政治	Seiji Adachi

#### 3. 研究成果の発表

著書 (和文)

なし

著書 (欧文)

なし

総説 (和文)

- 1) 高井 信治, 赤松 繁, 安田 鋭介, 小澤 修. 低分子量ストレスタンパク質とバソプレシン: HSP27 と血管平滑筋, 日本薬理学雑誌 2006 年; 128 巻: 141—145.
- 2) 小澤 修. 心血管作動物質としてのバソプレシン: その作用機序, 麻酔 2008 年; 57 巻: S77—S85.

総説 (欧文)

なし

原著 (欧文)

- 1) Hanai Y, Tokuda H, Takai S, Harada A, Ohta T, Kozawa O. Minodronate suppresses prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$ -induced vascular endothelial growth factor synthesis in osteoblasts. Horm Metab Res.

- 2006;38:152-158. IF 2.254
- 2) 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.* 2006;251:42-48. IF 2.971
  - 3) 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.* 2006;98:1249-1256. IF 3.381
  - 4) Takai S, Tokuda H, Yoshida M, Yasuda E, Matsushima-Nishiwaki R, Harada A, Kato K, Kozawa O. Prostaglandin D2 induces the phosphorylation of HSP27 in osteoblasts: function of the MAP kinase superfamily. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006;75:61-67. IF 2.000
  - 5) 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.* 2006;79:1214-1220. IF 2.257
  - 6) 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.* 2006;1058:33-42. IF 2.218
  - 7) Takai S, Tokuda H, Hanai Y, Kozawa O. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt plays a part in tumor-necrosis factor- $\alpha$ -induced interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *Horm Metab Res.* 2006;38:563-569. IF 2.254
  - 8) 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.* 2006;99:187-195. IF 3.381
  - 9) Hara A, Niwa M, Aoki H, Kumada M, Kunisada T, Oyama T, Yamamoto T, Kozawa O, Mori H. A new model of retinal photoreceptor cell degeneration by a chemical hypoxia-mimicking agent, cobalt chloride. *Brain Res.* 2006;1109:192-200. IF 2.218
  - 10) Hanai Y, Tokuda H, Ohta T, Matsushima-Nishiwaki R, Takai S, Kozawa O. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt auto-regulates PDGF-BB-stimulated interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *J Cell Biochem.* 2006;99:1564-1571. IF 3.381
  - 11) Niwa M, Hotta K, Hara A, Hirade K, Ito H, Kato K, Kozawa O. TNF- $\alpha$  decreases HSP 27 in human blood mononuclear cells: involvement of protein kinase C. *Life Sci.* 2006;80:181-186. IF 2.257
  - 12) Hanai Y, Tokuda H, Yasuda E, Noda T, Ohta T, Takai S, Kozawa O. Up-regulation by zinc of FGF-2-induced VEGF release through enhancing p44/p42 MAP kinase activation in osteoblasts. *Life Sci.* 2006;80:230-234. IF 2.257
  - 13) Tokuda H, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Akamatsu S, Hanai Y, Hosoi T, Harada A, Ohta T, Kozawa O. (-)-Epigallocatechin gallate enhances prostaglandin F $_{2\alpha}$ -induced VEGF synthesis via up-regulating SAPK/JNK activation in osteoblasts. *J Cell Biochem.* 2007;100:1146-1153. IF 3.381
  - 14) Takai S, Tokuda H, Hanai Y, Kozawa O. Limitation by p70 S6 Kinase of PDGF-BB-induced IL-6 synthesis in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. *Metabolism.* 2007;56:476-483. IF 2.647
  - 15) Takai S, Tokuda H, Hanai Y, Kozawa O. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt limits FGF-2-induced VEGF release in osteoblasts. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;267:46-54. IF 2.971
  - 16) Takai S, Tokuda H, Hanai Y, Harada A, Yasuda E, Matsushima-Nishiwaki R, Kato H, Ogura S, Ohta T, Kozawa O. Negative regulation by p70 S6 kinase of FGF-2-stimulated VEGF release through stress-activated/c-JunN-terminal kinase in osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 2007;22:337-346. IF 6.004
  - 17) Takai S, Nagaki M, Imao M, Kimura K, Kozawa O, Moriwaki H. Intrinsic resistance to TNF- $\alpha$ -induced hepatocyte apoptosis in ICR mice correlates with expression of a short form of c-FLIP. *Lab Invest.* 2007;87:572-581. IF 4.479
  - 18) Noda T, Kumada T, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Yoshimi N, Yasuda E, Kato K, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kozawa O. Expression levels of heat shock protein 20 decrease in parallel with tumor progression in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep.* 2007;17:1309-1314. IF 1.597
  - 19) Tokuda H, Takai S, Hanai Y, Matsushima-Nishiwaki R, Hosoi T, Harada A, Ohta T, Kozawa O. (-)-Epigallocatechin gallate suppresses endothelin-1-induced interleukin-6 synthesis in osteoblasts: inhibition of p44/p42 MAP kinase activation. *FEBS Lett.* 2007;581:1311-1316. IF 3.263
  - 20) Ochiai S, Sekiguchi S, Hayashi A, Shimadzu M, Ishiko H, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Yasuda M, Duguchi T. Decreased affinity of mosaic-structure recombinant penicillin-binding protein 2 for oral cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Antimicrob.* 2007;60:54-60. IF 4.038
  - 21) Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Yasuda E, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kumada T, Kozawa O. Protein kinase C  $\delta$  regulates the phosphorylation of heat shock protein 27 in human hepatocellular carcinoma. *Life Sci.* 2007;81:585-591. IF 2.257
  - 22) Tokuda H, Hanai Y, Matsushima-Nishiwaki R, Yamauchi J, Doi T, Harada A, Takai S, Kozawa O. Rho-kinase regulates endothelin-1-stimulated IL-6 synthesis via p38 MAP kinase in osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;362:799-804. IF 2.749
  - 23) Yamauchi J, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Hanai Y, Doi T, Kato H, Ogura S, Kato K, Tokuda H, Kozawa O. (-)-Epigallocatechin gallate inhibits prostaglandin D2-stimulated HSP27 induction via suppression of the p44/p42 MAP kinase pathway in osteoblasts. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty*

- Acids. 2007;77:173-179. IF 2.000
- 24) Tokuda H, Takai S, Hanai Y, Harada A, Matsushima-Nishiwaki R, Akamatsu S, Ohta T, and Kozawa O. Platelet-derived growth factor-BB amplifies PGF2 $\alpha$ -induced VEGF synthesis in osteoblasts: function of phosphatidylinositol 3-kinase. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2007;77:187-193. IF 2.000
- 25) Tokuda H, Takai S, Hanai Y, Harada A, Matsushima-Nishiwaki R, Kato H, Ogura S, Kozawa O. Potentiation by platelet-derived growth factor-BB of FGF-2-stimulated VEGF release in osteoblasts. J Bone Miner Metab. 2008;26:335-341. IF 1.425
- 26) Tokuda H, Takai S, Hanai Y, Matsushima-Nishiwaki R, Yamauchi J, Harada A, Hosoi T, Ohta T, Kozawa O. (-)-Epigallocatechin gallate inhibits basic fibroblast growth factor-induced interleukin-6 synthesis in osteoblasts. Horm Metab Res. 2008;40:674-678. IF 2.254
- 27) Takai S, Hanai Y, Matsushima-Nishiwaki R, Minamitani C, Otsuka T, Tokuda H, Kozawa O. p70 S6 kinase negatively regulates FGF-2-stimulated IL-6 synthesis in osteoblasts: function at a point downstream from protein kinase C. J Endocrinol. 2008;197:131-137. IF 2.636
- 28) Hayashi K, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Hanai Y, Kato K, Tokuda H, Kozawa O. (-)-Epigallocatechin gallate reduces transforming growth factor  $\beta$ -stimulated HSP27 induction through the suppression of stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase in osteoblasts. Life Sci. 2008;82:1012-1017. IF 2.257
- 29) Tanabe K, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Kato K, Dohi S, Kozawa O.  $\alpha$ 2 Adrenoreceptor agonist regulates protein kinase C-induced heat shock protein 27 phosphorylation in C6 glioma cells. J Neurochem. 2008;106:519-528. IF 4.451
- 30) Kato H, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Adachi S, Minamitani C, Otsuka T, Tokuda H, Akamatsu S, Doi T, Ogura S, Kozawa O. HSP27 phosphorylation is correlated with ADP-induced platelet granule secretion. Arch Biochem Biophys. 2008;475:80-86. IF 2.578
- 31) Matsushima-Nishiwaki R, Takai S, Adachi S, Minamitani C, Yasuda E, Noda T, Kato K, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kumada T, Kozawa O. Phosphorylated heat shock protein 27 represses growth of hepatocellular carcinoma via inhibition of extracellular-signal-regulated kinase. J Biol Chem. 2008;283:18852-18860. IF 5.581
- 32) Minamitani C, Otsuka T, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Adachi S, Hanai Y, Mizutani J, Tokuda H, Kozawa O. Involvement of Rho-kinase in prostaglandin F2 $\alpha$ -stimulated interleukin-6 synthesis via p38 mitogen-activated protein kinase in osteoblasts. Mol Cell Endocrinol. 2008;291:27-32. IF 2.971
- 33) Adachi S, Nagao T, To S, Joe AK, Shimizu M, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Moriwaki H, Maxfield FR, Weinstein IB. (-)-Epigallocatechin gallate causes internalization of the epidermal growth factor receptor in human colon cancer cells. Carcinogenesis. 2008;29:1986-1993. IF 5.406
- 34) Minamitani C, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Hanai Y, Otsuka T, Kozawa O, Tokuda H. A case of raloxifene-induced acceleration of platelet aggregation. Internal Med. 2008;47:1523-1528.
- 35) Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Adachi S, Natsume H, Minamitani C, Mizutani J, Otsuka T, Tokuda H, Kozawa O. (-)-Epigallocatechin gallate reduces platelet-derived growth factor-BB-stimulated interleukin-6 synthesis in osteoblasts: suppression of SAPK/JNK. Mediators Inflamm. 2008;2008:291808. IF 1.162
- 36) Tokuda H, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Hanai Y, Adachi S, Minamitani C, Mizutani J, Otsuka T, Kozawa O. Function of Rho-kinase in prostaglandin D2-induced interleukin-6 synthesis in osteoblasts. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2008;79:41-46. IF 2.000

#### 4. 研究費獲得状況

##### 1) 競争的資金

- 1) 研究代表者：赤松 繁，研究分担者：小澤 修，土肥修司；科学研究補助金基盤研究(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)
- 2) 研究代表者：小澤 修，研究分担者：高井信治，徳田治彦；岐阜大学活性化経費(研究)：糖尿病患者における微小血栓形成亢進機序の解明と治療への応用；平成 18 年度；1,200 千円
- 3) 研究代表者：徳田治彦，研究分担者：小澤 修；愛知腎臓財団研究助成：糖尿病性腎症の進展に対する血小板機能制御の影響に関する研究；平成 18 年度；100 千円
- 4) 研究代表者：高井信治，研究分担者：小澤 修；財団法人成長科学協会助成金：骨の成長におけるカテキンの役割に関する研究；平成 18 年度；500 千円
- 5) 研究代表者：小澤 修，研究分担者：高井信治，徳田治彦；文部科学省科学研究補助金基盤研究(C)(2)：骨代謝における生体防御機構の分子基盤の解析：ストレス蛋白質の機能解析；平成 19 年-20 年度；3,500 千円(2,200：1,300 千円)
- 6) 研究代表者：高井信治；文部科学省科学研究補助金若手研究(B)：低分子量ストレス蛋白質を標的とした新たな癌治療法の研究；平成 19-20 年度；3,300 千円(2,000：1,300 千円)

- 7) 研究代表者：徳田治彦，研究分担者：花井淑晃；財団法人成長科学協会助成金：骨成長における Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル伝達経路の役割に関する研究；平成 19 年；研究費 500 千円
- 8) 研究代表者：高井信治；第 25 回血液医学海外留学助成金：細胞障害性 T 細胞の機能修飾による新たな癌免疫療法の開発；平成 19 年度；2,000 千円
- 9) 研究代表者：小澤 修，研究分担者：高井信治，徳田治彦；岐阜大学活性化経費(研究)：糖尿病患者における微小血栓形成亢進機序の解明と治療への応用；平成 18 年度；120 千円
- 10) 研究代表者：徳田治彦，研究分担者：小澤 修；愛知腎臓財団研究助成：糖尿病性腎症の進展に対する血小板機能制御の影響に関する研究；平成 18 年度；10 千円
- 11) 研究代表者：高井信治，研究分担者：小澤 修；財団法人成長科学協会助成金：骨の成長におけるカテキンの役割に関する研究；平成 18 年度；50 千円
- 12) 研究代表者：徳田治彦，研究分担者：小澤 修；文部科学省科学研究補助金基盤研究(C)(2)：糖尿病患者における血栓形成亢進機序の解明と簡便な血小板凝集能の検査法の確立；平成 20-22 年度；3,700 千円(1,500：1,100：1,100 千円)
- 13) 研究代表者：赤松 繁，研究分担者：小澤 修；文部科学省科学研究補助金基盤研究(C)(2)：心血管系における過大侵襲に対するストレス応答の分子基盤の解析；平成 20-22 年度；3,500 千円(1,500：1,000：1,000 千円)
- 14) 研究代表者：田辺久美子，研究分担者：小澤 修；文部科学省科学研究補助金基盤研究(C)(2)：中枢神経系における神経保護作用の分子基盤の解析；平成 20-22 年度；3,600 千円(1,900：1,000：70 千円)
- 15) 研究代表者：水谷 潤，研究分担者：小澤 修，南谷千帆，夏目英雄；名古屋市立大学特別研究奨励費：緑茶の主成分(カテキン)の骨粗鬆予防効果に関する研究；平成 20 年度；70 千円
- 16) 研究代表者：小澤 修，研究分担者：足立政治；財団法人成長科学協会助成金：骨の成長における生体防御機構の役割に関する研究；平成 20 年度；50 千円
- 17) 研究代表者：足立政治；文部科学省科学研究補助金若手研究(B)：脂質ラフトを標的とした EGCG による大腸癌予防の研究；平成 20-21 年度；3,100 千円(1,600：1,500 千円)

## 2) 受託研究

- 1) 小澤 修，小倉真治：血小板におけるアンチトロンビンⅢの抗血栓作用の分子機序の解析；平成 18-19 年度；1,000 千円；ZLB ベーリング(株)

## 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)
- 2) 日本薬理学会評議員(～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 55 回日本麻酔科学会(平成 20 年 6 月, 横浜, 教育講演「心血管作用物質としてのバソプレシン: その作用機序」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) 小澤 修, 石崎 明: 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 年度-17 年度科学研究費補助金基盤研究(C)(2)研究成果報告書(2006 年 3 月)
- 2) 赤松 繁, 小澤 修, 土肥修司: 周術期心筋虚血後の心のリモデリングにおける線溶系同士の役割と臨床的意義: 平成 17 年度-18 年度科学研究費補助金基盤研究(C)(2)研究成果報告書(2007 年 3 月)

## 11. 報道

なし

## 12. 自己評価

評価

この三年間の欧文原著論文としてのアウトプットは 36 報であった。論文の質としての一つの指標であるインパクトファクターの平均値は 2.807 である。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。一方, 俗に「publish or perish」といわれるようにいかなる data も最終的にキチンとした原著論文として出すことは非常に大切なことであることはいうまでもない。この基本的姿勢であるアウトプットの“量”の観点からもアップさせていきたい。

現状の問題点及びその対応策

前回の第 6 号にも書いたように, 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獲得である。やはり, 研究を遂行していく上で, この一点に懸かっているといても過言ではない。この人たちの中から, 将来の担う医学研究者が一人でも育成できるよう努力していきたい。

今後の展望

現在推し進めている研究成果から, 将来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。

## (4) 寄生虫学分野

### 1. 研究の概要

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. 名簿

教授： 高橋優三            Yuzo Takahashi  
准教授： 長野功            Isao Nagano  
助教： 呉志良              ZhiLiang Wu

### 3. 研究成果の発表

著書 (和文)

- 1) 高橋優三編著. 自己と種族保存のための仕組み : 名古屋 : 三恵社 ; 2006 年.
- 2) 高橋優三, 中井利昭編集代表. 検査値のみかた一付 パニック値・警戒値一改訂 3 版 : 東京 : 中外医学社 ; 2006 : 788-789.
- 3) 長野 功, 高橋優三, 森田啓之, 坂 昌範. ヒトが生き残るための体のしくみ, 名古屋 : 三恵社 : 29-47, 67-86, 2007 年.
- 4) 長野 功, 高橋優三, 森田啓之, 坂 昌範. ヒトが生き残るための体のしくみ, 2 版, 名古屋 : 三恵社 : 2008 年.

著書 (欧文)

- 1) Suzuki Y, Niwa M, Shibata T, Takahashi Y, Chirasak K, Ariyawardana A, Ramesh JC, Evans P. Tan O-S, Problem-based Learning in eLearning Breakthroughs. Singapore: Thomson; 2006:131-146.
- 2) Nagano I, Takahashi Y. Parasitic Zoonoses in Asian-Pacific Regions 2006. Nagoya: Sankeisha; 2006.

総説 (和文)

- 1) 梶田和男, 石塚達夫. 糖尿病, 内分泌疾患による突然死, 法医病理 2006 年 ; 12 巻 : 17-21.
- 2) 高橋優三, 寺嶋吉保. シミュレーションを用いた医学教育の実際—新しい医学教育の流れ—, 第 23 回医学教育セミナーとワークショップの記録, 2007 : 51-63.

総説 (欧文)

- 1) Wu Z, Sofronic-Milosavljevic L, Nagano I, Takahashi Y. *Trichinella spiralis*: Nurse cell formation with emphasis on analogy to muscle cell repair. Parasite and Vectors. 2008;27:1-8.
- 2) Takahashi Y. Problem-Based Learning and Task-based Learning: A practical Synthesis. Kaoshiung Medical Journal. 2008;24:S31-S34.
- 3) Nagano I, Wu Z, Takahashi Y. Functional genes and proteins of *Trichinella* spp. Parasitol Res. 2008;104:197-207.

原著 (和文)

- 1) 高橋優三. 卒前医学教育の新しい動向 1—問題立脚型テトローリアル—, 医学教育別冊 医学教育白書 2006 年版 2006 年 ; 56-59.
- 2) 高橋優三. 教育機関内の教育開発組織, 医学教育別冊 医学教育白書 2006 年版 2006 年 ; 110-113.

- 3) 高橋優三. シミュレーション医学教育に導入するに当たって, モデル&シミュレーション医学教育研究会報 2007年; 1巻: 47-60.
- 4) 高橋優三ら. 患者の医療情報を教材に利用するに当たってのガイドライン委員会案, 医学教育雑誌 2007年; 38巻: 173-177.
- 5) 奥幸子, 高橋優三. シミュレーションを医療英会話に利用するための教材の作成, モデル&シミュレーション 医学教育研究会報 2008年; 2巻: 37-40.
- 6) 奥幸子, 高橋優三. シミュレーションを医療教育の教材作りについて, モデル&シミュレーション医学教育研究会報 2008年; 2巻: 41-43.
- 7) 奥幸子, 高橋優三. シミュレーションでステップアップしつつ学ぶ医療英会話教材の作成, モデル&シミュレーション医学教育研究会報 2008年; 2巻: 44-50.
- 8) 鈴木康之, 丹羽雅之, 高橋優三. テュトリアルとシミュレーション教育を E-learning で行うシステムの構築について, モデル&シミュレーション医学教育研究会報 2008年; 2巻: 51-56.

原著 (欧文)

- 1) Wu Z, Nagano I, Boonmars T & Takahashi Y. Involvement of the c-Ski oncoprotein in cell cycle arrest and transformation during nurse cell formation after *Trichinella spiralis* infection. *Int J Parasitol.* 2006;36:1159-1166. IF 3.392
- 2) Nagano I, Wu Z, Boonmars T. & Takahashi Y. Molecular cloning and characterization of an Rcd1-like protein in excretory-secretory products of *Trichinella pseudospiralis*. *Parasitology.* 2006;133:785-792. IF 2.081
- 3) Pei F, Nagano I, Wu Z, Takahashi Y. Preparation of a recombinant cysteine proteinase of *Clonorchis sinensis* and its applied study for immunodiagnosis of Clonorchiasis. *Parasitic Zoonoses in Asian-Pacific Regions.* 2006;9:40-53.
- 4) Wu Z, Nagano I, Boonmars T, Takahashi Y. Thermally induced and developmentally regulated expression of a small heat shock protein in *Trichinella spiralis*. *Parasitol Res.* 2007;101:201-212. IF 1.512
- 5) Wu Z, Snabel V, Pozio E, Hurnikova Z, Nareaho A, Nagano I, Takahashi Y. Genetic relationships among *Trichinella pseudospiralis* isolates from Australian, Nearctic, and Palearctic regions. *Parasitol Res.* 2007;101:1567-1573. IF 1.512
- 6) Yoshikawa H, Wu Z, Howe J, Hashimoto T, Geok-Choo N, Tan KSW. Ultrastructural and Phylogenetic Studies on *Blastocystis* Isolates from Cockroaches. *J Eukaryot Microbiol.* 2007;54:33-37. IF 2.288
- 7) Li LH, Zhou XN, Du ZW, Wang XZ, Wang LB, Jiang JY, Yoshikawa H, Steinmann P, Utzinger J, Wu Z, Chen JX, Chen SH, Zhang L. Molecular epidemiology of human *Blastocystis* in a village in Yunnan province, China. *Parasitol Int.* 2007;56:281-286. IF 1.776
- 8) Li LH, Zhang XP, Lu S, Zhang L, Yoshikawa H, Wu Z, Steinmann P, Utzinger J, Tong XM, Chen SH, Zhou XN. Cross-sectional surveys and subtype classification of human *Blastocystis* isolates from four epidemiological settings in China. *Parasitol Res.* 2007;102:83-90. IF 1.512
- 9) Nagano, I, Wu, Z, Takahashi, Y.: Species-specific antibody responses to the recombinant 53-kilodalton excretory and secretory proteins in mice infected with *Trichinella* spp. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:468-473.
- 10) Wu Z, Nagano I, Takahashi Y. Candidate genes responsible for common and different pathologies of infected muscle tissues between *Trichinella spiralis* and *T. pseudospiralis* infection. *Parasitol Int.* 2008;57:368-378. IF 1.776

#### 4. 研究費獲得状況

##### 1) 競争的資金

- 1) 研究代表者: 長野 功, 研究分担者: 呉 志良, 駱 雄才, 裴 福全, テサナ・サマーン, チダラ・ブーンマース; 平和中島財団 アジア地域重点学術研究助成: 肝吸虫 (タイ肝吸虫) 組換え蛋白抗原を用いた中国およびタイ国内における血清診断法の確立; 2006年度; 1988千円
- 2) 研究代表者: 呉 志良, 研究分担者: 長野 功; 文部科学省科学研究補助金基盤研究(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; 3500千円 (2,100: 1,400千円)
- 3) 研究代表者: 長野功, 岐阜大学活性化研究費(研究); 旋毛虫由来転写関連因子 Rcd1 が筋肉細胞分化誘導に及ぼす影響の分子生物学的解析; 平成 19 年度; 1,130千円
- 4) 研究代表者: 長野功, 研究分担者: 鎌足雄司, 古山浩子, 呉志良; 岐阜大学大学院医学系研究科, 多分野共同研究; 創薬ライブラリーとしての寄生線虫を用いた新規生理活性物質の探索; 平成 19 年度; 800千円
- 5) 研究代表者: 長野功, 研究分担者: 呉志良; 科学研究補助金基盤研究(C)(2): 旋毛虫由来転写関連因子 Rcd1 が筋肉細胞分化誘導に及ぼす影響の分子生物学的解析; 平成 20-22 年度; 3,960千円 (1,560: 1,500: 900千円)
- 6) 研究代表者: 呉 志良; 平和中島財団外国人招致助成: タイ肝吸虫感染による胆管癌発生の分子機

構；平成 20 年；2000 千円

## 2) 受託研究

- 1) 高橋優三：低侵襲微細手術支援・教育訓練システムの開発 医療教育訓練ロボット；平成 18 年度；36,943 千円；財団法人岐阜県研究開発財団
- 2) 長野功：岐阜大学附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コンセント用デジタルコンテンツの開発；平成 17-18 年度；3,000 千円(1,500：1,500 千円)；有限会社メディカル愛
- 3) 高橋優三：低侵襲微細手術支援・教育訓練システムの開発；平成 19 年度；25,520 千円；地域化学技術信仰事業費補助金・知的クラスター創成事業・岐阜県研究開発財団
- 4) 高橋優三：低侵襲微細手術支援・教育訓練システムの開発 医療教育訓練ロボット；平成 20 年度；25,555 千円；財団法人岐阜県研究開発財団

## 3) 共同研究

なし

## 5. 発明・特許出願状況

- 1) 長野 功, 高橋優三, 呉 志良：旋毛虫の種特異的抗原；および該抗原を利用した旋毛虫感染の検査法(特許)；平成 20 年度継続出願中
- 2) 高橋優三：皮膚関節構造体；平成 20 年度(特許出願中)
- 3) 高橋優三：体動再現装置；平成 20 年度(特許出願中)
- 4) 高橋優三：回等音声認識システム；平成 20 年度(特許出願中)
- 5) 高橋優三：診察訓練モニタリング装置；平成 20 年度(特許出願中)
- 6) 高橋優三：医療用語翻訳表示システム；平成 20 年度(特許出願中)

## 6. 学会活動

### 1) 学会役員

高橋優三：

- 1) 日本医学教育学会評議員(～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) 日本衛生動物学会幹事(～現在)
- 5) International Commission on Trichinellosis: active member(～現在)
- 6) モデル&シミュレーション医学教育学会会長(平成 18 年度～現在)
- 7) 臨床コーチング研究会副会長(平成 18 年度～現在)
- 8) 日本医療教授システム学会理事(平成 20 年度～現在)

長野功：

- 1) 日本寄生虫学会評議員(～現在)
- 2) 日本感染症学会評議員(～現在)

### 2) 学会開催

高橋優三：

- 1) The Ninth Asian-Pacific Congress for Parasitic Zoonoses(平成 18 年 8 月, 岐阜)

### 3) 学術雑誌

高橋優三：

- 1) Parasitology : Editorial Board(2007 年～現在)
- 2) Parasites & Vectors BioMed Central, Editatorial Board(～現在)

## 7. 学会招待講演, 招待シンポジスト, 座長

高橋優三：

- 1) 6th Asia-Pacific Conference on Problem-Based Learning(平成 18 年 5 月, 東京, 「Needs of a set of guiding questions to facilitate student's scientific mind」 演者)

- 2) 第38回日本医学教育学会(平成18年7月, 奈良, 「より良い医学教育に向けての新たな視点 - reflectionの位置づけ」座長)
- 3) モデル&シミュレーション医学教育研究会(平成18年8月, 「モデル&シミュレーション医学教育研究会の船出」演者)
- 4) 第8回日本看護医療学会学術集会(平成18年10月, 岐阜, 「医療従事者の熟練形成には何が必要か?」演者)
- 5) シミュレーション教育の実際—全人的医療を实践できる医療人の育成を目指して—平成18年度文部科学省医療人GPシンポジウム(平成18年11月, 東京, 「シミュレーションを医学教育に役立つ形にするための工夫」演者)
- 6) KMU International conference and workshop on PBL 2008.(平成20年, 招待講演, Attractive scenario writing for PBL 演者)
- 7) 第28回日本医療情報学連合大会(招待講演 シミュレーションを医学教育に導入 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) 高橋優三：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17年度科学研究費補助金実績報告書 基盤研究(B)(2006年)
- 2) 長野 功：肝吸虫（タイ肝吸虫）組換え蛋白抗原を用いた中国およびタイ国内における血清診断法の確立：平成18年度平和中島財団アジア地域重点学術研究助成報告書(2007年5月)
- 3) 呉 志良, 長野 功：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年度—18年度文部科学省科学研究補助金報告書(2007年5月)

## 11. 報道

- 1) 高橋優三：患者ロボット 慣れ初めさん：中部経済新聞(2006年1月1日)
- 2) 高橋優三：患者ロボット 慣れ初めさん：読売新聞(2006年5月2日)
- 3) 高橋優三：患者ロボット 慣れ初めさん：名古屋テレビスーパーニュース(2006年5月)
- 4) 高橋優三：患者ロボット 慣れ初めさん：毎日放送 NEWS(2006年5月)
- 5) 高橋優三：患者ロボット 慣れ初めさん：朝日放送(2006年5月)
- 6) 高橋優三：患者ロボット 慣れ初めさん：中京テレビプラスワン(2006年5月)
- 7) 高橋優三：セルフサポート・コーチング・インタビュー 第2回：JAMIC JOURNAL vol.26 No.6(2006年6月)
- 8) 高橋優三：慣れ初めさん：岐阜放送ニュース(2006年6月)
- 9) 高橋優三：全国バイオクラスター探訪②岐阜・大垣ロボティック先端医療クラスター：Bionics(2006年7月)
- 10) 高橋優三：患者ロボット 慣れ初めさん：東海テレビスーパーニュース(2006年7月)
- 11) 高橋優三：患者ロボット 慣れ初めさん：フジテレビスーパーニュース(2006年8月1日)
- 12) 長野功, 高橋優三：カーボンマイクロコイル添加 皮膚ケロイド抑制 岐阜大が発見：日刊工業新聞(2006年11月11日)
- 13) 高橋優三：シミュレーション医学は、現代医学教育に発見された新大陸である。：JMA マネジメントレビューvol.12 No.11(2006年11月)
- 14) 高橋優三：寄稿 医学教育の諸問題解決にシミュレーションの活用を「モデル&シミュレーション医学教育研究会」発足に際して：週刊医学界新聞(2006年12月4日)
- 15) 長野功, 高橋優三：CMC でがん増殖抑制：日刊工業新聞(2006年12月14日)
- 16) 高橋優三：医療実習用患者ロボット開発：読売新聞(2007年6月15日)
- 17) 高橋優三, 長野功：CMC：日刊工業新聞(2007年2月6日)
- 18) 高橋優三：シミュレーション医学教育：ジャミックジャーナル(2007年3月)
- 19) 長野功：炭素繊維カーボンマイクロコイル, 白血病細胞増殖を抑制：中日新聞(2008年3月12日)
- 20) 長野功：寄生虫と人間の共生を探る：岐阜新聞(2008年8月5日)



- 21) 長野功：CMC（カーボンマイクロコイル），白血病治療に効果，がん細胞の増殖抑制：日刊工業新聞(2008年3月31日)
- 22) 高橋優三：バーチャル病院：名古屋テレビ報道(2008年2月15日)
- 23) 高橋優三：大学発ベンチャー企業 メディカル愛：中日新聞(2008年4月12日)
- 24) 高橋優三：バーチャル病院：世界を変える日本人100名：テレビ東京(2008年10月17日)
- 25) 高橋優三：バーチャル病院 患者ロボット 慣れ初めさん：中日新聞(2008年12月4日)
- 26) 高橋優三：バーチャル病院 おはよう日本：NHK テレビ(2008年11月14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、BBRC1999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（2007、2008年）。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“気管支喘息のテーラーメイド治療管理法のための手引き”を世界で初めて作成した。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。（PNAS 2008他）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**”プロジェクトが現在進行している。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）。温度変化により、**NF-kappaB**の機能が変化し、サイトカイン産生パターンが変化することを明らかにした。さらに概日リズムの視点から、光と体内時計遺伝子との関連を検討している。⑩自然免疫系と疾患との関連を探求し治療開発につなげるために、**Toll like receptor (TLR)** およびそのシグナル伝達系の **MyD88** 分子などの分子およびそれらの結合様式を明らかにし、同時にそれらの遺伝子学的タンパク構造学的異常を明らかにしている。⑪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。⑫以上のプロジェクトに関して以下の大型競合的外部資金を獲得できた。

（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 (平成 13-15 年)

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 (平成 16-21 年)

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」研究代表者 近藤直実 班員 金子英雄ほか (平成 17 年より 5 年間)

## 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。さらに、本邦 2 例目の免疫グロブリン重鎖遺伝子の欠損家系を報告した。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, PNAS 他)。さらに多彩な自然免疫不全症, 自己炎症性疾患の病因病態解明と治療開発に着手した。

## 3) 有機酸代謝異常症

ケトン体代謝異常症, 特にサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ(SCOT)と  $\beta$  ケトチオラーゼ欠損症の酵素診断や遺伝子診断においては, 世界中からの依頼をうけて解析を行っている。これまで多くの遺伝子変異とその特徴を明らかにしてきた。残存活性をもつ軽症型の $\beta$ ケトチオラーゼ欠損症, SCOT 欠損症の典型例との臨床像の違いについても明らかにしている。フィンランドのグループとの共同研究で, ヒトの細胞質チオラーゼとミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼの 3 次構造を決定し, さらにアミノ酸変化が蛋白に与える影響についての解析を進めている。島根大学との共同研究で, 脂肪酸 $\beta$ 酸化系異常症の蛋白遺伝子解析も行っており成果が出てきている。

## 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 $\beta$ 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, 本症の病態解明と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

## 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。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。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

日本人の2型糖尿病は比較的やせ型でインスリン分泌不全を特徴とするので、膵内分泌機能と関連する内分泌システムを総合的に理解し、日本人に特有の疾患感受性を求める。戦略として、疾患発症の責任遺伝子を分子遺伝学的に同定することによって、糖尿病の発症機構の解明と罹患体質の遺伝子診断法の開発を目指す。また、糖尿病診療の目的は合併症の予防にあるので、種々の代謝異常、動脈硬化、細小血管病変の病態解明と治療法の開発も同時に推進する。

一方、2型糖尿病は生活習慣病の代表疾患であるので、食習慣、日常の身体活動、ストレス応答などの調査研究を地域主体に実施することによって、個々の体質を考慮したオーダーメイド的な生活指導法の開発も視野に置く。

### 2. 名簿

教授：	武田 純	Jun Takeda
教授(併任)：	山本真由美	Mayumi Yamamoto
准教授：	加納克徳	Yoshinori Kano
准教授(併任)：	鈴木英司	Eiji Suzuki
准教授(併任)：	堀川幸男	Yukio Horikawa
講師：	諏訪哲也	Tetsuya Suwa
講師(併任)：	佐々木昭彦	Akihiko Sasaki
臨床講師：	川地慎一	Shin-ichi Kawachi
臨床講師：	塩谷真由美	Mayumi Enya
助教：	廣田卓男	Takuo Hirota
医員：	伏見宣俊	Nobutoshi Fushimi
医員：	澁谷高志	Takashi Shibuya

### 3. 研究成果の発表

著書(和文)

- 1) 宗 友厚. 副腎-アルドステロン異常症 原発性アルドステロン症および類縁疾患 11 $\beta$ HSD2 欠損症(AME症候群)-中尾 一和編. 日本臨床別冊 新領域別症候群シリーズ 1 巻, 大阪:日本臨床社; 2006 年: 651-654.
- 2) 山本真由美. 第I節 健康診断, 第V節 感染症, 付録 医療・福祉制度:キャンパスライフの健康管理, 岐阜:岐阜県大学保健管理研究会編; 2006 年: 8-11, 89-92, 111-113.
- 3) 佐々木昭彦, 堀川幸男, 武田 純. 糖代謝-MODY(1-6 型) 中尾 一和編. 日本臨床別冊 新領域別症候群シリーズ 3 巻, 大阪:日本臨床社; 2006 年: 54-57.
- 4) 飯塚勝美, 堀川幸男. メタボリックシンドローム発症要因としての内臓肥満・脂肪細胞機能異常-脂肪細胞の分化・増殖のかかわる因子 ChREBP. 中尾 一和編. 日本臨床増刊 64 巻, 大阪:日本臨床社; 2006 年: 249-253.
- 5) 鈴木英司. 基礎編:PWVを知る 臓器・機能障害とPWV. 下肢循環とPWV, ハンズオンブック PWVを知る PWVで診る 東京:中山書店; 2006 年: 132-138.
- 6) 堀川幸男, 塩谷真由美. 疾患感受性遺伝子解明の現状 河盛 隆造編. 日本臨床新時代の糖尿病学(1); 2008 年: 387-392.
- 7) 塩谷真由美, 堀川幸男. 糖尿病と NASH-C. 脂肪肝, 糖尿病, 肥満共通遺伝素因について 西原利治編. NASH 診療 中外医学社; 2008 年: 98-103.
- 8) 堀川幸男, 塩谷真由美. TCF7L2 遺伝子 河盛 隆造編. 日本臨床: 2008 年: 678-683.
- 9) 鈴木英司. C. 糖尿病の疫学・病態・診断学の進歩 V. 糖尿病検査学の進歩 糖尿病関連諸検査 - 測定法, 臨床的意義, 評価法 - 画像検査 MRA, 日本臨床 第 66 巻 増刊号 4 新時代の糖尿病学 2 巻 大阪:日本臨床社; 2008 年: 546-550.

著書(欧文)

なし

総説(和文)

- 1) 鈴木英司. 高血糖と血管硬化, Medical View Point 2006 年; 27 巻: 2.
- 2) 武田 純. 糖尿病とインスリン抵抗性をめぐるトピックス, Medical View Point 2006 年; 27 巻: 1.
- 3) 堀川幸男. 糖尿病とインスリン抵抗性をめぐるトピックス-インスリン抵抗性と遺伝素因, Medical View Point 2006 年; 27 巻: 4.
- 4) 武田 純. 糖尿病-臓器障害の予防を中心に, MEDICAMENT NEWS 2006 年; 1858 巻: 14-16.



- 5) 塩谷真由美, 堀川幸男. 睥島発現遺伝子のプロファイリング, *ゲノム医学* 2006年; 5巻: 521-525.
- 6) 山本真由美. 勤労者の糖尿病の病態と予防, 恵那医師会だより 2006年; 50巻: 35-41.
- 7) 武田 純. 経口治療薬による血糖管理の最前線, *プラクティス* 2006年; 23巻: 335-340.
- 8) 佐久間博也, 廣田卓男, 村松 学, 宗 友厚. 原発性アルドステロン症の類縁疾患—Apparent Mineralocorticoid Excess 症候群, *日本内科学会雑誌* 2006年; 95巻: 50-55.
- 9) 武田 純. 糖尿病の薬物治療のコツ, *岐阜県医師会医学雑誌* 2006年; 19巻: 69-72.
- 10) 山本真由美. 岐阜県における糖尿病対策の取り組みについて—糖尿病のマネージメントを中心に, *岐阜県医師会医学雑誌* 2006年; 19巻: 63-68.
- 11) 塩谷真由美, 堀川幸男, 宗 友厚, 武田 純. 若年発症の糖尿病における遺伝子スクリーニング, *岐阜県医師会医学雑誌* 2006年; 20巻: 29-31.
- 12) 山本真由美, 武田 純, 紀ノ定保臣. 全機種自己血糖測定器のデータを岐阜大学病院の電子カルテ上で運用させる試み, *Q&A* でわかる「肥満と糖尿病」 2006年; 5巻: 47-51.
- 13) 岡安伸二, 武田 純, 山本真由美. インスリンの安全管理体制改善を目的とした院内標準書の作成とその評価, *プラクティス* 2006年; 23巻: 464-468.
- 14) 武田 純, 末廣 正, 林登志雄. 糖尿病患者の脂質管理と動脈硬化 *Medical View Point* 2006年; 27巻: 5-6.
- 15) 武田 純. 日本糖尿病協会とはどんな団体?—「登録医」を介した新しい「病診患連携」のかたち, *岐阜県医師会報* 2006年; 660巻: 18-19.
- 16) 佐久間博也, 武田 純. SHP と糖脂質代謝, *内分泌・糖尿病科* 2006年; 23巻: 52-56.
- 17) 武田 純. 若い女性の痩せ志向を憂いて, *岐阜県医師会報* 2006年; 661巻: 25-26.
- 18) 川地慎一, 武田 純. メタボリックシンドロームの主要病態とその管理—メタボリックシンドロームにおける血栓形成傾向, *日本臨床(増刊)* 2006年; 64巻: 445-448.
- 19) 宗 友厚, 山田且子, 廣田卓男, 村松 学, 諏訪哲也. ミネラルコルチコイドの分子遺伝学, *内分泌・糖尿病科* 2006年; 23巻: 643-647.
- 20) 山本真由美. 感染症と大学保健管理, *全国大学保健管理協会東海・北陸地方部会報告書平成17年度* 2006年; 31-34.
- 21) 武田 純, 宗 友厚, 大洞尚司, 林 慎, 三浦 淳. New Evidence for EVENT REDUCTION in Hypertensive Patients 最新の ASCOT 試験から降圧治療におけるベース薬としてのアムロジピンの有用性を検証する *Medical Tribune* 2006年; 1-4.
- 22) 廣田卓男, 村松 学, 佐久間博也, 諏訪哲也, 宗 友厚, 武田 純. 偽性アルドステロン症: 強ミノ C や甘草を含む漢方薬は使われていないか?, *治療学* 2006年; 40巻: 893-894.
- 23) 御田村相模, 長瀬江利, 本多恭子, 田中征雅, 浅田修市, 武田 純, 山本真由美. 岐阜大学における喫煙対策の有効性の検討—ニコチンパッチの学生無償提供を試みて, *Campus Health* 2006年; 43巻: 160.
- 24) 本多恭子, 御田村相模, 長瀬江利, 田中生雅, 浅田修市, 牧田浩樹, 土井田誠, 柴田敏之, 武田 純, 山本真由美. 大学生の口腔健診結果の検討, *Campus Health* 2006年; 43巻: 211.
- 25) 長瀬江利, 御田村相模, 本多恭子, 田中生雅, 浅田修市, 武田 純, 山本真由美. 大学生の頭痛の実態調査—管理指導体制に関する検討, *Campus Health* 2006年; 43巻: 238.
- 26) 田中生雅, 梶川幸世, 本多恭子, 御田村相模, 長瀬江利, 植木啓文, 武田 純, 山本真由美. UPI と GHQ60 の同時調査結果より, 学生健康調査における UPI 有用性の検討, *Campus Health* 2006年; 43巻: 269.
- 27) 鈴木英司. 糖尿病マクロアングリオパシーの検査・診断法の進歩 磁気共鳴法による新しい診断法, *日本臨床* 2006年; 64巻: 2062-2068.
- 28) 鈴木英司. Technics Guide 磁気共鳴を用いたフットプロトコルによる糖尿病足病変の早期発見, *Diabetes Journal* 2006年; 35巻: 31-35.
- 29) 佐久間博也, 廣田卓男, 村松 学, 宗 友厚. 内分泌性高血圧症 診断と治療の進歩 *Apparent Mineralocorticoid Excess 症候群*, *日本内科学会雑誌* 2006年; 95巻: 662-667.
- 30) 宗 友厚. アルドステロンカスケードと遺伝子多型, *医学のあゆみ* 2007年; 221: 709-715.
- 31) 宗 友厚. Cushing 症候群, *Year Note 別冊* 2007年; 589-593.
- 32) 飯塚勝美, 堀川幸男. カルパイン 10, カラー版 *糖尿病学—基礎と臨床—* 2007年; 319-322.
- 33) 塩谷真由美, 堀川幸男, 武田 純. SHP と糖脂質に関する代謝異常, *最新医学* 2007年; 62巻: 63-68.
- 34) 鈴木英司. 末梢循環障害に対する新しいアプローチ, *Diabetes In The News(DITN)* 2007年; 353巻: 8.
- 35) 鈴木英司. 糖尿病患者における末梢循環障害に対する新しいアプローチ, *Angiology Frontier* 2007年; 6.
- 36) 山本真由美, 紀ノ定保臣, 高塚直能. 医療を変える IT 化のメリット, 医療専門職のマネジメント教育における IT 活用の可能性 *新医療* 2007年; 54-57.
- 37) 宗 友厚. JAC 2007 年を振り返って—最近のアルドステロン研究の動向を探る—*Medical tribune*, 2008年; 82-83.
- 38) 山本真由美, 塩谷真由美, 堀川幸男, 武田 純. 岐阜市における糖尿病診療の実態調査 *岐阜県医師会医学雑誌* 2008年; 21巻: 89-94.
- 39) 堀川幸男. 糖尿病の新しい遺伝素因 *Diabetes Frontier* 2008年; 19巻: 441-452.
- 40) 長瀬江利, 御田村相模, 田中生雅, 武田 純, 山本真由美. 大学生を対象に実施した頭痛実態調査 学校保健研究 2008年; 50巻: 264.
- 41) 山本真由美, 川出靖彦, 戸谷理英子, 武田 純, 梅本敬夫, 紀ノ定保臣. 岐阜県医師会病診連携システムにお

ける, 糖尿病診療連携サポートシステムの試作 肥満と糖尿病 2008年;7巻:556-561.

- 42) 鈴木英司. 糖尿病と末梢循環障害, 一宮医報 2008年;172巻:12-17.

#### 総説 (欧文)

- 1) Horikawa Y. Calpain-10(NIDDM1) as a susceptibility gene for common type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2007;53:567-576.
- 2) Iizuka K, Horikawa Y. ChREBP: A glucose-activated transcription factor involved in the development of metabolic syndrome *Endocr. J.* 2008;55:617-624.

#### 原著 (和文)

- 1) 田中生雅, 山本眞由美. 大学生生活とメンタルヘルスサポートー2005年岐阜大学定期健康診断時 UPI 調査より考察, ぎふ精神保健福祉 2006年;42巻:47-52.
- 2) 川地慎一, 武田 純. 抗アレルギー剤の併用で脱感査に成功した即時型全身インスリンアレルギーの1例, 糖尿病 2006年;9巻:441-444.
- 3) 山本眞由美. 地域医療連携と生活指導の介入, 内分泌・糖尿病科 2006年;24巻:32-37.
- 4) 山本眞由美, 御田村相模, 長瀬江利, 田中生雅, 浅田修市, 佐橋文仁, 牧田浩樹, 土井田誠, 柴田敏之, 武田 純. 岐阜大学生に歯科健康診断を実施して, *Campus Health* 2006年;44巻:109-114.
- 5) 山本眞由美. 地域医療連携と生活指導の介入, 内分泌・糖尿病科 2007年;24巻:32-37.
- 6) 山本眞由美, 御田村相模, 長瀬江利, 田中生雅, 浅田修市, 佐橋文仁, 牧田浩樹, 土井田誠, 柴田敏之, 武田 純. 岐阜大学生歯科健康診断を実施して, *Campus Health* 2007年;24巻:109-114.
- 7) 山本眞由美, 武田 純, 紀ノ定保臣. SMBG データの電子カルテ上での運用は? 自己血糖測定器のデータを電子カルテ上で運用させる試みについて教えてください, 肥満と糖尿病 2007年;6巻:475-477.
- 8) 本多恭子, 佐橋文仁, 御田村相模, 長瀬江利, 白井るり子, 田中生雅, 牧田弘樹, 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の健康状態と生活習慣との関連について, 学校保健研究 2007年;49巻:112-116.
- 9) 宗 友厚, 山田宣子, 廣田卓男, 川地慎一, 佐々木昭彦, 諏訪哲也, 武田 純. 食塩感受性遺伝子, 血圧 2007年;14巻:958-962. 内前面禁煙に関する無記名自記式調査, 禁煙科学 2007年;1巻:10-15.
- 10) 山本眞由美, 田中生雅, 武田 純, 黒木登志夫. 大学の学生・職員全員に施行した敷地内前面禁煙に関する無記名自記式調査, 禁煙科学 2007年;1巻:10-15.
- 11) 山本眞由美, 田中生雅, 武田 純, 黒木登志夫. 大学職員の喫煙者を対象に実施した喫煙の実態調査ー敷地内全面禁煙施行2年を経過して, 新医療 2007年;1巻:18-23.
- 12) 白井るり子, 田中生雅, 佐橋文仁, 御田村相模, 長瀬江利, 武田 純, 山本眞由美. 健康診断の質の向上を目指してー学生の受診満足度の観点からー, *Campus Health* 2007年;1巻:125.
- 13) 佐橋文仁, 田中生雅, 御田村相模, 長瀬江利, 白井るり子, 武田 純, 山本眞由美. 学生, 職員全員に施行した学内禁煙のアンケート調査ー敷地内禁煙実施2年を経過してー, *Campus Health* 2007年;44巻:149.
- 14) 田中生雅, 梶川幸世, 本多恭子, 御田村相模, 長瀬江利, 白井るり子, 武田 純, 山本眞由美. 学生生活で求められる保健管理センターーメンタルヘルスサポートの役割に関する検討ー, *Campus Health* 2007年;44巻:196.
- 15) 梶川幸世, 田中生雅, 川島恵子, 川辺敬子, 佐橋文仁, 御田村相模, 長瀬江利, 武田 純, 山本眞由美. UPI 得点と生活習慣調査の関連について, *Campus Health* 2007年;44巻:198.

#### 原著 (欧文)

- 1) Yoshimura T, Suzuki E, Egawa K, Nishio Y, Maegawa H, Morikawa S, Inubushi T, Hisatomi A, Fujimoto K, Kashiwagi K. Low blood flow estimates in lower-leg arteries predict cardiovascular event in Japanese patients with type 2 diabetes with normal ankle-brachial indexes. *Diabetes Care.* 2006;29:1884-1890. IF 7.071
- 2) Isomura Y, Mune T, Morita H, Suwa T, Takeda N, Yamamoto Y, Takeda J. Physiologic role of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in kidney. *Metabolism.* 2006;55:1352-1357. IF 2.143
- 3) Yokoi N, Kanamori M, Horikawa Y, Takeda J, Sanke T, Furuta H, Nanjo K, Mori H, Kasuga M, Hara K, Kadowaki T, Tanizawa Y, Oka Y, Iwami Y, Ohgawara H, Yamada Y, Seino Y, Yano H, Cox NJ, Seino S. Association studies of variants in the genes involved in pancreatic  $\beta$ -cell function in type 2 diabetes in Japanese. *Diabetes.* 2006;55:2379-2386. IF 8.848
- 4) Gu N, Adachi T, Matsunaga T, Takeda J, Tsujimoto G, Ishihara A, Yasuda K, Tsuda K. Mutant HNF-1 $\alpha$  and mutant HNF-1 $\beta$  identified in MODY3 and MODY5 downregulate DPP-IV gene expression in Caco-2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;346:1016-1023. IF 2.904
- 5) Gu N, Adachi T, Takeda J, Aoki N, Tsujimoto G, Ishihara A, Yasuda K, Tsuda K. Surrase-isomaltase gene expression is inhibited by mutant hepatocyte nuclear factor (HNF)-1 $\alpha$  and mutant HNF-1 $\beta$  in Caco-2 cells. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2006;52:105-112. IF 0.784
- 6) Moro H, Sato H, Ida I, Oshima A, Sakurai N, Shihara N, Horikawa Y, Mikuni M. Effect SKF-38393, a dopamine D1 receptor agonist on expression of amphetamine-induced behavioral sensitization and expression of immediate early gene are in prefrontal cortex of rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007;87:56-64. IF 2.092

- 7) Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, Kawahito Y, Yoshida N, Suetsugu A, Kato T, Okuda J, Ida K, Yoshokawa T. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13:1579-1584. IF 3.318
- 8) Yamada Y, Sekihara H, Omura M, Yanase T, Takayanagi R, Mune T, Yasuda K, Ishizuka T, Ueshiba H, Miyachi Y, Iwasaki T, Nakajima A, Nawata H. Changes in serum sex hormone profiles after short-term low-dose administration of dehydroepiandrosterone (DHEA) to young and elderly persons. *Endocr J.* 2007;54:153-162. IF 1.140
- 9) Ishizuka T, Miura A, Kajita K, Matsumoto M, Sugiyama C, Matsubara K, Ikeda T, Mori I, Morita H, Uno Y, Mune T, Kanoh Y, Ishizawa M. Effect of dehydroepiandrosterone on insulin sensitivity in Otsuka Long-Evans Tokushima-fatty rats. *Acta Diabetol.* 2007;44:219-226. IF 1.676
- 10) Oda N, Imamura S, Fujita T, Inagaki K, Kakizawa H, Hayakawa N, Suzuki A, Takeda J, Horikawa Y, Itoh M. The ratio of leptin / adiponectin can be used as an index of insulin resistance. *Metabolism.* 2008;57:268-273. IF 2.647
- 11) Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Yasuda K, Osawa H, Furuta H, Hirota Y, Yamagata K, Hinokio Y, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Yamamoto K, Tokunaga K, Takeda J, Makino H, Nanjo K, Kadowaki K, Kasuga M. Association of *TCF7L2* polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes in 4,087 Japanese subjects. *J Hum Genet.* 2008;53:174-180. IF 2.275
- 12) Zenibayashi M, Miyake K, Horikawa Y, Hirota Y, Teranishi T, Kouyama K, Sakaguchi K, Takeda J, Kasuga M. Lack of association of *LRP5* and *LRP6* polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in the Japanese population. *Endocr J.* 2008;55:699-707. IF 1.572
- 13) Horikawa Y, Miyake K, Yasuda K, Enya M, Hirota Y, Yamagata K, Hinokio Y, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Yamamoto K, Tokunaga K, Takeda J, Kasuga M. Replication of genome-wide association studies of type 2 diabetes susceptibility in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3136-3141. IF 5.493
- 14) Sato H, Horikawa Y, Iizuka K, Sakurai N, Tanaka T, Shihara N, Ohshima A, Takeda J, Mikuni M. Large-scale analysis of glucocorticoid target genes in rat hypothalamus. *J Neurochem.* 2008;106:805-814. IF 4.451
- 15) Enya M, Horikawa Y, Kuroda E, Yonemaru K, Tonooka N, Tomura H, Oda N, Shihara N, Iizuka K, Saibara T, Takeda J. Mutations in the small heterodimer partner gene increase morbidity risk in Japanese type 2 diabetes patients. *Hum Mutat.* 2008;29:E271-E277. IF 6.273
- 16) Hirota T, Suzuki E, Ito I, Ishiyama M, Goto S, Horikawa Y, Asano T, Kanematsu M, Hoshi H, Takeda J. Coronary artery calcification, arterial stiffness and renal insufficiency associate with serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82:58-65. IF 1.823
- 17) Iizuka K, Horikawa Y. Regulation of lipogenesis via BHLHB2/DEC1 and ChREBP feedback looping. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;374:95-100. IF 2.749
- 18) Okauchi Y, Iwahashi H, Okita K, Yuan M, Matsuda M, Tanaka T, Miyagawa J, Funahashi T, Horikawa Y, Shimomura I, Yamagata K. PGC-1 $\alpha$  Gly482Ser polymorphism is associated with the plasma adiponectin level in type 2 diabetic men. *Endocr J.* 2008;55:991-997. IF 1.572
- 19) Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Osawa H, Furuta H, Hirota Y, Mori H, Jonsson A, Sato Y, Yamagata K, Hinokio Y, Wang HY, Tanahashi T, Nakamura N, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Takeda J, Maed E, Shin HD, Cho YM, Park KS, Lee HK, Ng MCY, Ma RCW, So WY, Chan JCN, Lyssenko V, Tuomi T, Nilsson P, Groop L, Kamatani N, Sekine A, Nakamura Y, Yamamoto K, Yoshida T, Tokunaga K, Itakura M, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M. A multistage genome-wide association study identifies SNPs in *KCNQ1* associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet.* 2008;40:1092-1097. IF 25.556
- 20) Tokunaga A, Horikawa Y, Fukuda-Akita E, Okita K, Iwahashi H, Shimomura I, Takeda J, Yamagata K. A common polymorphism in the P2 promoter of hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$  gene is associated with an index of the early-phase insulin secretion in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2008;55:999-1004. IF 1.572
- 21) Sasaki A, Horikawa Y, Suwa T, Enya M, Kawachi S, Takeda J. Case report of familial Carney complex due to novel frameshift mutation c.597del C (p.Phe200LeufsX6) in *PRKARIA*. *Mol Genet Metab.* 2008;95:182-187. IF 2.550
- 22) Kajita K, Mune T, Ikeda T, Matsumoto M, Uno Y, Sugiyama C, Matsubara K, Morita H, Takemura M, Seishima M, Takeda J, Ishizuka T. Effect of fasting on PPAR $\gamma$  and AMPK activity in adipocytes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81:144-149. IF 1.823

#### 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；455,970 千円(52,000：106,200：107,500：107,270：83,000 千円)

- 2) 研究代表者：武田 純；文部科学省科研費特定領域：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 17-20 年度；21,000 千円(5,900：5,400：5,700：4,000 千円)
- 3) 研究代表者：北出幸夫，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；8,000 千円(4,000：4,000 千円)
- 4) 研究代表者：堀川幸男；厚生労働省ヒトゲノム・再生医療研究事業：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；107,379 千円(41,550：37,868：27,961 千円)
- 5) 研究代表者：堀川幸男；経済産業省ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発費：化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発；平成 18-20 年度；193,000 千円(85,000：68,000：40,000 千円)
- 6) 研究代表者：堀川幸男；岐阜大学活性化経費：新規膵島分泌タンパクと糖尿病大血管症のリンク；平成 18 年度；1,200 千円
- 7) 研究代表者：塩谷真由美；岐阜大学活性化経費：インスリン分泌抑制遺伝子からみた新規 2 型糖尿病感受性遺伝子の獲得；平成 18 年度；1,200 千円
- 8) 研究代表者：堀川幸男；全日本コーヒー協会研究助成金：新規コーヒー抽出成分によるインスリン分泌活性化機構の解明；平成 19 年度；1,300 千円
- 9) 研究代表者：堀川幸男；岐阜大学活性化経費(研究)：肝インスリンクリアランス活性化という新規 2 型糖尿病治療概念の確立；平成 19 年度；600 千円
- 10) 研究代表者：武田 純；厚生労働科学研究費補助金；創薬基盤推進研究事業：体脂肪減少因子を用いた 2 型糖尿病の治療；平成 19-20 年度；97,167 千円(50,326：46,841 千円)
- 11) 研究代表者：川地慎一；岐阜大学活性化経費(研究)：転写因子 HNF-1 $\alpha$  と HNF-1 $\beta$  の標的遺伝子の網羅的解析による機能差異の解明；平成 19 年度；1,130 千円
- 12) 研究代表者：宗 友厚；厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業：副腎ホルモン産生異常に関する調査研究；平成 19 年度；500 千円
- 13) 研究代表者：武田 純；厚生労働科学研究費補助金；循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業：循環器リスクと耐糖能障害の効果的な健診マーカーの探索；平成 20 年度；18,945 千円
- 14) 研究代表者：武田 純；日本学術振興会科学研究費補助金萌芽研究：「膵島機能に関連するマイクロ分子の同定と機能解析；平成 20 年度；1,900 千円

## 2) 受託研究

- 1) 武田 純：インスリン使用中の 2 型糖尿病患者を対象とした心血管系イベント発生リスクに関する検討；平成 19-22 年度；1,500 千円：サノフィ・アベンティス株式会社
- 2) 武田 純：レミケード点滴静注用 100 使用成績調査；平成 19-20 年度；315 千円：
- 3) 武田 純：「スターシス錠」有害事象詳細調査；平成 19 年度；21 千円：
- 4) 武田 純：ミカルデイス錠 特定使用成績調査～長期使用時の脳・心血管イベントに関する調査；平成 18-21 年度；252 千円
- 5) 武田 純：ソバマート特定使用成績調査—長期使用に関する調査—(プロトコール No.A6291023；平成 20-25 年度；189 千円
- 6) ヒューマトローブ特定使用成績調査—成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)；平成 20-21 年度；126 千円
- 7) アクテムラ特定使用成績調査(全例調査)関節リウマチ—多関節に活動性を有する若年性突発性関節炎—；平成 20-25 年度；94,500 千円：中外製薬株式会社
- 8) アクテムラ特定使用成績調査(長期フォローアップ調査)関節リウマチ；平成 20-25 年度；31,500 千円：中外製薬株式会社

## 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) 日本内科学会評議員(～現在)
- 2) 日本糖尿病学会監事，評議員(～現在)
- 3) 日本糖尿病合併症学会評議員(～現在)
- 4) 日本糖尿病妊娠学会理事，評議員(～現在)
- 5) 日本病態栄養学会評議員(～現在)
- 6) 日本内分泌学会代議員(～現在)
- 7) 日本老年病学会評議員(～現在)
- 8) 日本糖尿病眼学会理事(～現在)
- 9) 日本人類遺伝学会評議員(～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(～現在)

堀川幸男：

- 1) 日本病態学会評議員(～現在)
- 2) 日本糖尿病学会評議員(～現在)
- 3) 日本人類遺伝学会評議員(～現在)
- 4) 日本内分泌学会代議員(～現在)

山本眞由美：

- 1) 日本糖尿病学会評議員(～現在)
- 2) 日本内科学会東海地方会評議員(～現在)
- 3) 日本内分泌学会代議員(～現在)
- 4) 日本臨床栄養学会評議員(～現在)
- 5) 日本病態栄養学会評議員(～現在)
- 6) 日本油化学会東海支部常任役員(～現在)

鈴木英司：

- 1) 日本糖尿病学会評議員(～現在)

### 2) 学会開催

なし

### 3) 学術雑誌

武田 純：

- 1) 日本人類遺伝学会；編集委員(～現在)
- 2) 日本内科学会；英文誌編集委員(～現在)

## 7. 学会招待講演，招待シンポジスト，座長

武田 純：

- 1) 第40回糖尿病学の進歩(2006年2月，金沢，特別講演「経口治療薬による血糖管理の最前線」演者)
- 2) 2006年プライマリケア学会(2006年5月，名古屋，特別講演「糖尿病と心血管病リスク」演者)
- 3) 第27回日本肥満学会(2006年10月，神戸，特別講演「コモン代謝病の日本人体質」演者)
- 4) 第43回日本糖尿病学会近畿地方会(2006年11月，京都，特別講演「日本人2型糖尿病と心血管イベントリスク」演者)
- 5) 医科学応用研究財団第50回学術講演会(2006年11月，名古屋，特別講演「糖尿病と心血管イベント」演者)
- 6) 第6回分子予防環境医学研究会(2006年12月，京都，特別講演「糖尿病の日本人の分子疫学」演者)



- 7) 第3回公開シンポジウム「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」(2007年8月, 東京, 「転写ネットワークの分子解剖による糖尿病素因の同定」演者)
- 8) 第42回糖尿病学の進歩(2008年2月, 高松, 特別講演「転写因子異常によるインスリン合成分泌障害」座長)
- 9) 第23回糖尿病合併症学会(2008年10月, 東京, 特別講演「2型糖尿病患者のトータルリスクマネージメント」座長)

宗 友厚 :

- 1) International Symposium The Kidney and Hypertension(2006年10月, 仙台, 特別講演「Common genetic variation in the mineralocorticoid pathway」演者)
- 2) ISH Symposium for Aldosterone Hypertension(2006年10月, 東京, 特別講演「Polymorphisms in the aldosterone cascade」演者)
- 3) 第29回近畿内分泌と高血圧研究会(2006年11月, 大阪, 特別講演「Re-definition of 11 $\beta$  HSDs」演者)

堀川 幸男 :

- 1) 第7回阪神メタボリズム研究会(2006年6月, 尼崎, 招待講演「2型糖尿病と遺伝素因」演者)
- 2) 江蘇大学講演会(2006年6月, 中国江蘇省鎮江市, 招待講演「糖尿病の遺伝学研究の新しい展開」演者)
- 3) 江蘇大学講演会(2006年6月, 中国江蘇省鎮江市, 招待講演「日本の糖尿病治療の現状」演者)
- 4) ゲノム創薬フォーラム第9回シンポジウム(2006年11月, 東京, 招待講演「タンパク質相互作用点による2型糖尿病遺伝子パズルの解明」演者)
- 5) 第12回シンポジウム糖尿病(2008年4月, 東京, 特別講演「糖尿病膵島分泌タンパク(オステオネクチン)と糖尿病大血管症のリンク」演者)
- 6) 第43回遺伝医学研究会(2008年11月, 東京, 特別講演「糖尿病感受性遺伝子同定の現状と未来像」演者)

鈴木 英司 :

- 1) 第3回京都末梢循環障害検討会(2006年2月, 京都, 招待講演「糖尿病と動脈硬化」演者)
- 2) Management of PAD 下肢血管病変に関する病診連携(2006年6月, 岐阜, 招待講演「パネルディスカッション 糖尿病患者における磁気共鳴を用いた下肢血流解析」演者)

山本眞由美 :

- 1) ケース施行授業高度医療コンソーシアム(2006年2月, 大阪, 招待講演「チーム医療と医療モデルー糖尿病診療モデル」演者)
- 2) 第70回記念日本循環器学会総会 (2006年3月, 名古屋, 招待講演「糖尿病と動脈硬化症ー予防の重要性ー」演者)
- 3) 全国大学保健管理協会 東海・北陸地方部会研究集会(2007年7月, 金沢, 「キャンパス内禁煙2年を経過してー現状と課題ー」講演シンポジスト)

## 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副会長(～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19年度)
- 4) 日本糖尿病協会岐阜県支部長(～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(～現在)
- 7) 日本糖尿病協会療養指導委員会委員長(～現在)

堀川 幸男：

- 1) 岐阜地域医療連携研究会幹事(～現在)
- 2) 岐阜地域医師会連携パス運営委員会委員(～現在)
- 3) 岐阜県医師会糖尿病対策委員会委員(～現在)
- 4) 岐阜県医師会糖尿病地域連携パソワーキンググループ委員長(～現在)
- 5) 日本糖尿病協会岐阜県支部代議員(～現在)

山本眞由美：

- 1) 恵那地域糖尿病協議会委員(～現在)
- 2) 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)
- 3) 岐阜生活習慣病運動療法研究会世話人(～現在)
- 4) 岐阜県保健医療推進協議会委員(平成 20 年 10 月)
- 5) 岐阜県医師会糖尿病対策委員会委員長(～現在)
- 6) 岐阜市健康産業振興分科会委員(平成 19 年 8 月～平成 20 年 3 月)
- 7) 岐阜県保健医療推進協議会委員及び地域保健計画部会委員(平成 19 年 11 月～現在)

## 10. 報告書

- 1) 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：平成 16 年度－18 年度厚生科学研究費補助金 総括報告書(2006 年 1 月)
- 2) 宗 友厚，諏訪哲也，村松 学，武田 純. Disabled-2 の副腎皮質における機能と副腎腺腫での発現，副腎ホルモン産生異常に関する調査研究 平成 17 年度研究報告書：109－112(2006 年 3 月)
- 3) 山本眞由美，紀ノ定保臣，鈴木康之，高塚直能. 医療情報管理システムと診療モデル－糖尿病－医療経営人材育成教育プログラム開発プロジェクト 高度医療教育コンソーシム，平成 17 年度経済産業省「医療経営人材育成事業運営に係る教育プログラム」実績報告書：141－176(2006 年 1 月)
- 4) 武田 純：体脂肪減少因子を用いた 2 型糖尿病の治療：平成 19 年度厚生労働科学研究費 創薬基盤推進研究事業報告書(2008 年 4 月)
- 5) 武田 純：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 19 年度科学研究費補助金 特定領域報告書(2008 年 4 月)
- 6) 宗 友厚：CYP11B1 common variants と表現型の関連：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班 平成 19 年度研究報告書(2008 年 3 月)
- 7) 堀川幸男：化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発：経済産業省ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発費 平成 19 年度研究報告書

## 11. 報道

- 1) 宗 友厚：「研究室から大学はいま」素因ふまえより良い生活を：岐阜新聞(2006 年 10 月)
- 2) 鈴木英司：「研究室から大学はいま」生活習慣病の予防法を調査：岐阜新聞(2007 年 4 月)
- 3) 山本眞由美：岐阜大学－学生支援 GP に選定－生涯健康を目指した学生健康支援プログラム：中日新聞(2007 年 9 月)
- 4) 山本眞由美：岐阜大学－学生支援 GP に採択－大学は生涯健康のスタート地点：朝日新聞(2007 年 10 月)
- 5) 山本眞由美：岐阜大学－生涯健康を目指した学生健康支援プログラム－生涯健康教育の推進と健康支援の充実：朝日新聞(2007 年 10 月)
- 6) 武田 純：糖尿病医療連携をリードする「岐阜システム」を読み解く：DITN(2008 年 2 月)
- 7) 堀川幸男：「研究室から大学はいま」生活習慣病治療薬を研究：岐阜新聞(2008 年 2 月)
- 8) 武田 純：身近な病気「糖尿病」を一緒に考える：中日新聞(2008 年 11 月)

## 12. 自己評価

評価

研究に関しては，多施設共同研究により新しい糖尿病遺伝子 KCNQ1 (Nature Genetics 2008 年) などいくつかの責任遺伝子を同定することに成功したが，前 3 年に比して世界をリードする研究論文が減ったことは反省点である (欧文原著 22 編)。一方，2008 年 3 月に大型研究である CREST (代表：武田純) が終了したが，その後を補完するかたちで NEDO 研究 (代表：堀川幸男) と 2 つの厚生科研 (代表：武田純) の大型資金を獲得できたことは高評価に値する。

糖尿病に関する社会活動としては、「岐阜モデル」として岐阜県糖尿病対策推進協議会の主導的役割を果たしている。行政との協調での市民講座、啓発キャンペーンとしての世界糖尿病デー活動（岐阜城ライトアップなど）、医療スタッフ研修、登録医・療養指導医制度の導入などが実施された。3年間で、岐阜の糖尿病地域医療に関する約40回の講演依頼が全国からあったことは評価に値する。

#### 現状の問題点及びその対応策

附属病院の診療科運営に教室人員が割かれ、十分な研究者と研究時間が確保できなかったことが問題点であった。対策としては、2009年4月より群馬大学の研究チームを廃して岐阜チームに統合し、さらに大学院生の1名増員を予定する。実験補助員の更なる確保のために、外部資金をさらに獲得するよう努力する。

#### 今後の展望

先駆的である「膵島トランスクリプトーム」に関するゲノム研究を推進させる。インスリン合成と分泌に関する新規の生理活性物質の機能解明を通じて糖尿病の診断と治療への展開を図る。具体的には、膵内分泌の特性に関連する可能性がある液性因子を同定しているので、血中測定診断と治療応用を目指す。同時に、疾患感受性の候補遺伝子多型を用いた関連解析による、罹患体質のDNA診断法の開発を視野に置く。海外一流誌での成果発表と特許取得を当面の到達目標とする。

地域糖尿病学としては、行政、医師会、関連団体との連携のもとに、疫学的な病態調査研究、早期発見と発症予防の体制構築、地域で活用される薬物療法の開発などを推進していく予定である。

## (7) 小児病態学分野

### 1. 研究の概要

当教室における基礎研究・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教室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得られ発表されている。

これらの成果は幾つかの大型競合的研究費獲得、年間論文総数約 100 編、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，BBRC1999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（2007，2008年）。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“気管支喘息のテーラード治療管理法のための手引き”を世界で初めて作成した。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。（PNAS 2008他）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”プロジェクトが現在進行している。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学 *genetic ecological medicine* -近藤による）。温度変化により，NF- $\kappa$ Bの機能が変化し，サイトカイン産生パターンが変化することを明らかにした。さらに概日リズムの視点から，光と体内時計遺伝子との関連を検討している。⑩自然免疫系と疾患との関連を探索し治療開発につなげるために，Toll like receptor (TLR) およびそのシグナル伝達系の MyD88分子などの分子およびそれらの結合様式を明らかにし，同時にそれらの遺伝子学的タンパク構造学的異常を明らかにしている。⑪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。⑫以上のプロジェクトに関して以下の大型競合的外部資金を獲得できた。

（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（平成 13-15年）

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ーラー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（平成 16-21年）

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」研究代表者 近藤直実 班員 金子英雄ほか（平成 17年より 5年間）



## 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。さらに、本邦 2 例目の免疫グロブリン重鎖遺伝子の欠損家系を報告した。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, PNAS 他)。さらに多彩な自然免疫不全症, 自己炎症性疾患の病因病態解明と治療開発に着手した。

## 3) 有機酸代謝異常症

ケトン体代謝異常症, 特にサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) と  $\beta$ ケトチオラーゼ欠損症の酵素診断や遺伝子診断においては, 世界中からの依頼をうけて解析を行っている。これまで多くの遺伝子変異とその特徴を明らかにしてきた。残存活性をもつ軽症型の  $\beta$ ケトチオラーゼ欠損症, SCOT 欠損症の典型例との臨床像の違いについても明らかにしている。フィンランドのグループとの共同研究で, ヒトの細胞質チオラーゼとミトコンドリアアセトアセチル-CoA チオラーゼの 3 次構造を決定し, さらにアミノ酸変化が蛋白に与える影響についての解析を進めている。島根大学との共同研究で, 脂肪酸  $\beta$ 酸化系異常症の蛋白遺伝子解析も行っており成果が出てきている。

## 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  $\beta$ 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, 本症の病態解明と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。

## 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, 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: (折居恒治, 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
教授(併任)：	深尾敏幸	Toshiyuki Fukao
教授(併任)：	金子英雄	Hideo Kaneko
講師：	加藤善一郎	Zenichiro Kato
講師：	寺本貴英	Takahide Teramoto
講師：	松井永子	Eiko Matsui
臨床講師：	折居建治	Kenji Orii
臨床講師：	船戸道徳	Michinori Funato
臨床講師：	大西秀典	Hidenori Ohnishi
医員：	川本美奈子	Minako Kawamoto
医員：	小関道夫	Michio Ozeki
医員：	青木雄介	Yusuke Aoki
医員：	森田秀行	Hideyuki Morita
医員：	久保田一生	Kazuo Kubota
医員：	徳見哲司	Tetsuji Tokumi
医員：	笹井英雄	Hideo Sasai
教授(併任)：	下澤伸行	Nobuyuki Shimozawa

## 3. 研究成果の発表

著書(和文)

- 1) 近藤直実, 桑原愛美. 食物アレルギーの発症機序と治療・予防：伊藤 武, 川本伸一, 杉山純一, 西島基弘, 米谷民雄編. 食品検査とリスク回避のための防御技術, 東京：シーエムシー出版；2006年：137-147.
- 2) 近藤直実, 不明熱：三河春樹, 松尾宜武, 森川昭廣編. 鑑別診断の手引きー「小児救急の手引き」フローチャートよりー, 東京：臨床医薬研究協会；2006年：50.
- 3) 近藤直実. 免疫疾患：森川昭廣, 内山 聖, 原 寿郎編. 標準小児科学 第6版；東京：医学書院；2006年：288-311.
- 4) 近藤直実. 第1章アトピー性皮膚炎の定義・疾患概念, 病態生理・病因 3, 病因：山本昇壯, 河野陽一編. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2006, 東京：協和企画；2006年：4-6.
- 5) 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：南光堂；2006年：286-304.
- 6) 近藤直実, 松井永子, 桑原愛美. 第6章アレルギー疾患：山本重夫編. バイオ解析・診断技術のテーラード医療への応用, 東京：シーエムシー出版；2006年：138-144.
- 7) 近藤直実. アトピー性皮膚炎：五十嵐隆編. 小児疾患の診断治療基準 第3版, 東京：東京医学社；2006年：258-259.
- 8) 近藤直実. 先天性免疫不全症候群：日本皮膚科学会編. 平成18年度前実績研修会選択コース, 東京：日本皮膚科学会；2006年：1-27.
- 9) 深尾敏幸. 有機酸代謝異常症：大関武彦, 古川 漸, 横田俊一郎編. 今日の小児治療指針 第14版, 東京：医学書院；2006年：168-169.
- 10) 近藤直実, 桑原愛美. I-B喘息の病態と発症機序. 6. 関連する遺伝子をめぐって：大田 健, 一ノ瀬正和編集. 呼吸器 common disease の診療 気管支喘息のすべて, 東京：文光堂；2007年：62-66.
- 11) 近藤直実. 臨床編III. 疾患と栄養 5. アレルギー疾患：岡田 正, 馬場忠雄, 山城雄一郎編集. 新臨床栄養学, 東京：医学書院 2007年：362-368.
- 12) 近藤直実. 第1章 食物アレルギーの病態と症状：日本小児アレルギー学会編. アレルギー疾患診断・治療ガイドライン, 東京：協和企画；2007年：317-322.
- 13) 近藤直実. IVコントロールされた吸入ステロイドの減量と離脱の実際 討論：中島重徳, 小林節雄, 宮本昭正 編集. 気管支喘息のよりよい治療のためにーPharmacokinetics, Pharmacodynamics から見た喘息治療の再考, 東京：三報社印刷株式会社；2007年：98-99.
- 14) 大関武彦, 近藤直実 総編集：小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：1-1855.
- 15) 近藤直実. 小児疾患の治療総論：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008

年：85—86.

- 16) 近藤直実. 不明熱：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：267—273.
- 17) 近藤直実. 免疫機構—生体防御機構：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：833—837.
- 18) 近藤直実. 免疫不全症の分類と診断：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：837—850.
- 19) 近藤直実. Wiskott-Aldrich 症候群(WAS)：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：862—863.
- 20) 近藤直実. 毛細血管拡張性小脳失調症, Louis-Bar 症候群：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：863—864.
- 21) 近藤直実. Nijmegen breakage 症候群：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：864.
- 22) 近藤直実. Artemis 欠損症：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：864.
- 23) 近藤直実. Bloom 症候群：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：864.
- 24) 近藤直実. DiGeorge 症候群, 第3・第4 鯉弓症候群：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：864.
- 25) 近藤直実. アレルギーの病態, 病因：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：925—928.
- 26) 近藤直実. アトピー性皮膚炎：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：948—952.
- 27) 深尾敏幸. 極長鎖アシル・CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症：大関武彦, 近藤直実 総編集. 東京：医学書院；2008年：475.
- 28) 深尾敏幸. 長鎖3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素(LCHAD)欠損症と三頭酵素(MTP)欠損症：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：476.
- 29) 深尾敏幸. 短鎖3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素(SCHAD)欠損症：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：477.
- 30) 深尾敏幸. 2,4-ジエノイル-CoA 還元酵素欠損症：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：478.
- 31) 深尾敏幸. 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：477.
- 32) 深尾敏幸. 短鎖アシル-CoA 脱水素酵素(SCAD)欠損症：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：478.
- 33) 金子英雄. Chediak—Higashi 症候群：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：865—866.
- 34) 金子英雄. Griscelli 症候群：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：866.
- 35) 金子英雄. X 連鎖リンパ増殖性疾患：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：866—867.
- 36) 金子英雄. その他の免疫調節不全の疾患：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：867.
- 37) 金子英雄. 続発性免疫不全症 総論：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：879—883.
- 38) 金子英雄. Behcet 病：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：910—912.
- 39) 金子英雄. Sjogren 症候群：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：912—913.
- 40) 金子英雄. 胸膜炎・膿胸：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：1018—1020.
- 41) 寺本貴英. クリニカルパス：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：290—292.
- 42) 松井永子. 急性鼻咽頭炎(感冒症候群)：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：993.
- 43) 松井永子. 急性咽頭扁桃炎：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：993—994.
- 44) 松井永子. 扁桃周囲膿瘍, 咽後膿瘍：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：994.
- 45) 松井永子. 扁桃肥大(口蓋扁桃, アデノイド)：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：994—995.
- 46) 松井永子. 特発性間質性肺炎：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：1012—1014.
- 47) 松井永子. 肺ヘモジデロシス：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008

- 年：1014-1015.
- 48) 松井永子. 肺胞蛋白症：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：1015-1016.
  - 49) 松井永子. 過敏性肺臓炎：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：1016-1017.
  - 50) 松井永子. 肺化膿症(肺膿瘍)：大関武彦, 近藤直実 総編集. 小児科学第3版, 東京：医学書院；2008年：1017-1018.
  - 51) 近藤直実 他. VIII. 増悪時の治療法 討論：宮本昭正, 小林節雄, 中島重徳 編集. 喘息の増悪化とその対応, ライフサイエンス；2008年：106-119.
  - 52) 佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京；メジカルビュー社；2008年.
  - 53) 近藤直実. 発熱：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：70-73.
  - 54) 近藤直実. 発疹：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：93-94.
  - 55) 近藤直実. 咳, 痰：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：108-109.
  - 56) 近藤直実. 免疫不全症の分類：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：335-337.
  - 57) 近藤直実. アレルギー診療の基礎知識：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：361-363.
  - 58) 近藤直実. 小児気管支喘息：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：364-367.
  - 59) 近藤直実. アレルギー性鼻炎：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：368.
  - 60) 深尾敏幸. DNA, 遺伝子, ゲノム：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：181-184.
  - 61) 深尾敏幸. 遺伝性疾患の分類と頻度：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：185-187.
  - 62) 深尾敏幸. 単一遺伝子病：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：188-190.
  - 63) 深尾敏幸. 尿素サイクル異常症：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：221-222.
  - 64) 深尾敏幸. 糖代謝異常症：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：223-226.
  - 65) 深尾敏幸. ビリルビン代謝異常症とポルフィリン代謝異常症：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：237-239.
  - 66) 深尾敏幸. 毛細血管拡張性失調症：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：355-356.
  - 67) 深尾敏幸. その他の免疫異常症：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京：メジカルビュー社；2008年：359-360.
  - 68) 金子英雄. 免疫機構：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京；メジカルビュー社；2008年：332-334.
  - 69) 金子英雄. 複合免疫不全症：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京；メジカルビュー社；2008年：338-339.
  - 70) 金子英雄. X連鎖無ガンマグロブリン血症：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京；メジカルビュー社；2008年：343-344.
  - 71) 金子英雄. 分類不能型免疫不全症：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京；メジカルビュー社；2008年：345-346.
  - 72) 金子英雄. IgA欠乏症, 選択的IgGサブクラス欠乏症：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京；メジカルビュー社；2008年：347-348.
  - 73) 松井永子. じんま疹：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京；メジカルビュー社；2008年：369-370.
  - 74) 松井永子. アトピー性皮膚炎：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京；メジカルビュー社；2008年：371-373.
  - 75) 松井永子. ウイルス感染症：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京；メジカルビュー社；2008年：398-400.
  - 76) 松井永子. 細菌感染症, マイコプラズマ：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京；メジカルビュー社；2008年：401-404.
  - 77) 松井永子. 真菌, スピロヘータ, クラミジア, リケッチア感染症：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京；メジカルビュー社；2008年：405-406.
  - 78) 松井永子. 輸入感染症：佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京；メジカルビュー社；2008年：409-410.

- 79) 松井永子. 部位別感染症: 佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京: メジカルビュー社; 2008年: 411-413.
- 80) 松井永子. 敗血症: 佐治勉, 有坂治, 大澤真木子, 近藤直実, 竹村司 編. 講義録小児科学, 東京: メジカルビュー社; 2008年: 414-415.
- 81) 船戸道徳, 大塚節子, 琴尾泰典. 輸血の実際: MFICU 母体・胎児マニュアル, メディカ出版 大阪; 2008年: 368-374.
- 82) 近藤直実. 免疫・アレルギー疾患: 岡田 正 監修. 栢下 淳, 山東勤弥, 田中芳明, 早川麻理子 編集. 臨床栄養学治療の実際 病態別編, 東京: 金原出版; 2008年: 423-440.
- 83) 近藤直実. 気管支喘息: 松尾 理 監修. 鈴木康之 編集. よくわかる病態生理 15 小児疾患, 東京: 日本医事新報社; 2008年: 122-126.
- 84) 近藤直実. アトピー性皮膚炎: 松尾 理 監修. 鈴木康之 編集. よくわかる病態生理 15 小児疾患, 東京: 日本医事新報社; 2008年: 127-130.
- 85) 近藤直実. 蕁麻疹: 松尾 理 監修. 鈴木康之 編集. よくわかる病態生理 15 小児疾患, 東京: 日本医事新報社; 2008年: 131-132.
- 86) 船戸道徳. 第5章 異常分娩の管理と処置: MFICU(周産期医療)連絡協議会 編集. MFICU 母体・胎児ICU マニュアル, 東京: メディカ出版; 2008年: 368-374.

著書 (欧文)

- 1) Kondo N, Kato Z, Kaneko H, Fukao T, Matsui E, Aoki M. Molecular mechanisms of hygiene hypothesis. In: Holgate S, Marone G, Ring J, eds. Cellular and Molecular Targets in Allergy and Clinical Immunology. Gottingen: Hogrefe & Huber Publishers; 2007:36-37.
- 2) Matsuura N, Tada H, Nakamura Y, Uehara R, Kondo N, Yokota Y, Kaneko H, Fukushi M. Effects of Dioxins in Breast Milk on Thyroid Function in Infants Born in Japan. Maatoshi Morita M et.. Persistent Organic Pollutants(POPS) Research in Asia, Tsukuba, 2008:368-374.

総説 (和文)

- 1) 近藤直実, 松井永子, 桑原愛美, 川本典生, 青木美奈子, 寺本貴英, 金子英雄, 深尾敏幸, 加藤善一郎, 櫻井里美, 新井隆広, 小澤 亮, 木村 豪. アレルギー疾患の予知・予防は可能か, 日本小児アレルギー学会誌 2006年; 20巻: 44-54.
- 2) 近藤直実. 明確に定義された免疫不全症-Wiskott-Aldrich 症候群, 毛細血管拡張性失調症など, 小児科診療 2006年; 69巻(増刊号): 257-259.
- 3) 近藤直実, 桑原愛美. 小児アレルギー疾患における QOL 調査の実際, アレルギー・免疫 2006年; 13巻: 32-43.
- 4) 近藤直実. 1.小児アレルギーと免疫遺伝学—アレルギーの病因・関連遺伝子と遺伝子的分類の試み—, 小児科臨床 2006年; 59(増刊号): 1209-1213.
- 5) 向山徳子, 西間三馨, 有田昌彦, 伊藤節子, 宇須須厚雄, 海老澤元宏, 近藤直実, 柴田瑠美子, 古庄巻史, 眞弓光文. 食物アレルギー診療ガイドライン, 日本小児科学会誌 2006年; 110巻: 904-911.
- 6) 近藤直実. アレルギー発症は予知できる?, Q&A でわかるアレルギー疾患 2006年; 2巻: 318-320.
- 7) 近藤直実. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 をどう読むか 第6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 2006年; 20巻: 233-237.
- 8) 近藤直実. 食物アレルギー診療ガイドライン 2005 解説 第3章食物アレルギーの病態, 日本小児アレルギー学会誌 2006年; 20巻: 238-239.
- 9) 近藤直実, 福田一仁. Ataxia-telangiectasia. 内分泌症候群(第2版)III, 日本臨牀 2006年; 3巻: 114-118.
- 10) 近藤直実, 桑原愛美. 乳幼児期における遺伝・環境要因とアレルギー疾患, 臨床免疫・アレルギー科 2006年; 46巻: 273-279.
- 11) 近藤直実. 吸入ステロイド薬の眼への影響—ブデソニド吸入製剤を中心に—, Pharma Medica 2006年; 24巻: 49-53.
- 12) 篠田紳司, 金子英雄, 近藤直実. III.食物アレルギーの病態, アレルギー・免疫 2006年; 13巻: 22-28.
- 13) 近藤直実. 最近のアレルギー診察ガイドライン, アレルギーア 2006年; 35巻: 62-64.
- 14) 近藤直実, 桑原愛美. 小児喘息の一次予防, 二次予防, 三次予防の現状と問題点, 臨床免疫・アレルギー科 2006年; 46巻: 501-508.
- 15) 深尾敏幸, 近藤直実. 注目すべきアレルゲンとその病態 イヌ, ネコ飼育とアレルギーの発症, 臨床免疫・アレルギー科 2006年; 46巻: 604-612.
- 16) 近藤直実, 桑原愛美, 松井永子. 遺伝とアレルギー, からだの科学 2006年; 252巻: 24-28.
- 17) 伊藤節子, 近藤直実. 食物アレルギー診療ガイドライン 2005 解説 第5章 食物アレルギーの診断, 日本小児アレルギー学会誌 2006年; 20巻: 526-530.
- 18) 下澤伸行, 鈴木康之. ペルオキシソーム病. わが国で病因が解明された先天代謝異常症, 小児科診療 2006年; 69巻: 1646-1652.
- 19) 鈴木康之. 骨症状で見つかる先天代謝異常症. 日常診療での先天代謝異常症, 小児科診療 2006年; 69巻: 1590-1594.
- 20) 折居恒治, 深尾敏幸. けいれん, 意識障害を起こす疾患の治療・管理のポイント. 有機酸代謝異常症, 小児内科 2006年; 38巻: 452-454.



- 21) 深尾敏幸. 小児疾患の診断治療基準 ataxia telangiectasia, 小児内科 2006年; 38巻(臨時増刊号): 232-233.
- 22) 寺本貴英, 青木美奈子, 松井永子, 近藤 應, 川本典生, 金子英雄, 深尾敏幸, 近藤直実. RS ウイルス感染と喘息発症—感染による喘息の発症, 増悪の機序—, アレルギー・免疫 2006年; 13巻: 1031-1037.
- 23) 今井七重, 福富真智子, 榎本ひとみ, 平林詩子, 岩越浩子, 木村 豪, 小澤 亮, 櫻井里美, 深尾敏幸, 福富梯, 折居忠夫. 病児保育園での保育中の症状の変化についての検討, 保育と保健 2006年; 12巻: 31-33.
- 24) 福富 梯, 名田匡利, 青木雄介, 鈴木啓子, 新井隆広, 深尾敏幸, 近松由美子, 岩越浩子. 麻黄湯のインフルエンザの合併症状に対する効果の検討, 漢方と免疫・アレルギー 2006年; 20巻: 44-53.
- 25) 岡本美孝, 河野陽一, 近藤直実. 座談会「アレルギー疾患の発症予知と予防は可能か?」, Q&A でわかるアレルギー疾患 2006年; 2巻: 337-350.
- 26) 近藤直実, 松井永子, 桑原愛美, 川本典生, 青木美奈子, 寺本貴英, 金子英雄, 深尾敏幸. 気管支喘息の発症予防, 日本小児科学会雑誌 2007年; 111巻: 23-27.
- 27) 近藤直実. アトピー性皮膚炎, 小児内科 小児疾患の診断治療基準 第3版 2007年; 38巻(増刊号): 258-259.
- 28) 近藤直実. 喘息のテーラーメイド(個別化)医療の現状と将来へのアプローチ, International Review of Asthma 2007年; 9巻: 8-29.
- 29) 近藤直実. アレルギー発症における遺伝子と環境, アレルギー 2007年; 56巻: 94-100.
- 30) 近藤直実. Q&A 花粉症における局所症状と全身的な症状は, どのように対応したらよいですか. Allergy From the Nose to the Lung 2007年; 5巻: 17.
- 31) 近藤直実, 松井永子, 青木美奈子, 新井隆広, 金子英雄, 深尾敏幸, 桑原愛美. 環境が生体に及ぼす影響, 日本小児アレルギー学会誌 2007年; 21巻: 92-95.
- 32) 足立雄一, 井上壽茂, 橋本光司, 近藤直実, 眞弓光文, 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2005が乳児喘息の治療現場に与えたもの—第15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 2007年; 21巻: 116-123.
- 33) 近藤直実. 食物に対する免疫応答の異常と食物アレルギー, 小児内科 2007年; 39巻: 545-548.
- 34) 近藤直実, 桑原愛美. アナフィラキシー, 小児科診療 2007年; 70巻(増刊号): 111-112.
- 35) 近藤直実. 遺伝子診断, 総合臨床 2007年; 56巻: 1883-1890.
- 36) 近藤直実. 食物アレルギーの病態生理, アレルギー 2007年; 56巻: 439-444.
- 37) 近藤直実. Q&A アトピー性皮膚炎の子供が喘息にならないためには? Answer, Q&A でわかるアレルギー疾患 2007年; 3巻: 273-274.
- 38) 近藤直実. 座談会 小児アレルギーのQOL評価法と臨床における意義, Pediatric Allergy for Clinicians 2007年; 3巻: 5-11.
- 39) 深尾敏幸. ケトン体代謝異常症 特にアセトン血性嘔吐症と鑑別すべきサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoAトランスフェラーゼ欠損症を中心に, 日本小児科学会雑誌 2007年; 111巻: 727-739.
- 40) 深尾敏幸. ペット飼育環境と小児アレルギー, アレルギーの臨床 2007年; 356巻: 129-135.
- 41) 鈴木啓子, 金子英雄, 近藤直実. IgA サブクラス(IgA1, IgA2)の特性, 臨床免疫・アレルギー科 2007年; 473巻: 652-657.
- 42) 川本典生, 深尾敏幸, 松井永子, 川本美奈子, 金子英雄, 近藤直実. 臍帯血を用いた出生コホート研究による小児アレルギー疾患の評価, アレルギーの臨床 2007年; 27巻: 77-82.
- 43) 近藤直実. 食物アレルギーとその対策, ふたば 2007年; 71巻: 11-15.
- 44) 近藤直実. 地域医療確保のための六つの発想転換—岐阜大「地域医療医学センター」の設立—, 日本医事新報 2007年; 4364巻: 80-85.
- 45) 近藤直実. 薬物アレルギーの診断と治療, 小児科臨床 2007年; 60巻: 2319-2327.
- 46) 近藤直実. 食品とアレルギー, FOODS & FOOD INGREDIENTS JOURNAL OF JAPAN 2007年; 212巻: 997-1001.
- 47) 近藤直実, 松井永子, 西村あかね. 気管支喘息患児に対するテーラーメイド治療, 小児科 2007年; 48巻: 1981-1988.
- 48) 近藤直実. 生体要因と環境要因との関わりから病気の対策を考える, 日本医事新報 2008年; 4367巻: 49-50.
- 49) 松井永子, 川本典生, 深尾敏幸, 近藤直実: 乳幼児期の免疫応答性の変遷とアレルギー疾患発症, アレルギー・免疫 2008年; 15巻: 170-174.
- 50) 近藤直実. 食品アレルギーとその治療戦略, Milk Science 2008年; 56巻: 138-140.
- 51) 近藤直実, 松井永子, 西村あかね. 小児気管支喘息のテーラーメイド医療, 喘息 2008年; 21巻: 40-46.
- 52) 大西秀典, 加藤善一郎, 季 愛蓮, 木村 豪, 名田匡利, 徳見哲司, 相馬和佳, 松井永子, 金子英雄, 近藤直実, 柄尾豪人, 白川昌宏. 分子生物学的アプローチのインパクト IL-18及びシグナル伝達系タンパク質構造解析に基づく創薬へのアプローチ, 日本小児アレルギー学会誌 2008年; 22巻: 63-70.
- 53) 近藤直実. なぜアレルギーが増加したのか, BIO INDUSTRY 2008年; 25巻: 7-14.
- 54) 近藤直実. 編集後記, 日本小児アレルギー学会誌 2008年; 22巻: 464.
- 55) 近藤直実, 宮本昭正, 大田 健. トシル酸スプラタスト鼎談 喘息治療におけるTh2サイトカイン阻害薬の位置づけ, PROGRESS IN MEDICINE 2008年; 28巻: 2167-2173.
- 56) 金子英雄, 近藤直実. 分類不能型免疫不全症. アレルギー・免疫 2008年; 15巻: 2-9.



- 57) 福富 梯, 金子英雄, 大西秀典, 笠原貴美子, 近藤直実. 小児インフルエンザにおける麻黄湯の効果と治療の選択についての検討, 漢方と免疫・アレルギー 2008年; 27巻: 22-33.
- 58) 近藤直実. QOL 調査票の使い方, *Pediatric Allergy for Clinicians* 2008年; 4巻: 31-35.
- 59) 深尾敏幸. 質疑応答 小児のケトosis, 日本医事新報 2008年; 4329巻: 89-90.
- 60) 金子英雄. 液性免疫の異常による免疫不全症. ここまで分かっている免疫不全症候群, 小児科診療 2008年; 61巻: 1775-1782.
- 61) 深尾敏幸. IgG サブクラス欠損症と IgA 欠損症, 小児疾患診療のための病態生理. 第4版 小児内科 2008年; 40巻(増刊号): 1288-1293.
- 62) 金子英雄. Ataxia-telangiectasia とその類縁疾患, 小児疾患診療のための病態生理. 第4版 小児内科 2008年; 40巻(増刊号): 1314-1317.

総説 (欧文)

- 1) Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Kondo N. Tailor-made medicine and gene polymorphisms in bronchial asthma. *Int Rev Asthma*. 2006;8:64-72.
- 2) Shimozawa N. Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. *J Inher Metab Dis*. 2007;30:193-197.
- 3) Kondo N, Munakata M, Rosenwasser LJ. Round table discussion, tailor-made(personalized)medicine for asthma-current situation and future vision. *Int Rev Asthma*. 2007;9:7-29.
- 4) Kondo N. Current position of Japanese and Chinese medicine in regard to tailor-made medicine -From the viewpoint of allergic disorders-. *J Tradit Med*. 2007;24:43-46.
- 5) Kondo N, Matsui E, Nishimura A. A genetic classification and a tailor-made medicine in allergic disorders. *Korean J Asthma, Allergy and Clin Immunol*. 2007;27:83-86.
- 6) Mukoyama T, Nishima S, Arita M, Ito S, Urisu A, Ebisawa M, Ogura H, Kohno Y, Kondo N, Shibata R, Hurusho M, Mayumi M, Morikawa A. Food Allergy Committee, Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology Guidelines for diagnosis and management of pediatric food allergy in Japan. *Allergol Int*. 2007;56:349-361.
- 7) Kondo N. From the Editorial Committee. *Int Rev Asthma*. 2008;10:4.
- 8) Kondo N, Hae Sim Park, Soo Jong Hong. Round Table Discussion-clinical application of molecular genetics of allergy. *Int Rev Asthma*. 2008;10:5-21.

原著 (和文)

- 1) 西間三馨, 崎山幸雄, 森川みき, 角田和彦, 吉原重美, 森川昭廣, 河野陽一, 西牟田敏之, 十字文子, 相原雄幸, 縣 篤, 伊藤浩明, 宇理須厚雄, 近藤直実, 眞弓光文, 平家俊男, 伊藤節子, 末廣 豊, 有田昌彦, 古川 漸, 濱崎雄平. 小児アレルギー疾患におけるアレルギー感作の全国調査, 日本小児アレルギー学会誌 2006年; 20巻: 109-118.
- 2) 佐々木聖, 溝口昌子, 近藤直実, 宇理須厚雄, 大久保公裕. アレルギー疾患の早期介入(early intervention) の実際と評価, 臨床免疫・アレルギー科 2006年; 46巻: 3-20.
- 3) 小関道夫, 永田智子, 伊藤貴美子, 長屋聡一郎, 岩田晶子, 岩田秀樹, 近藤富雄, 清島眞理子, 山中新也, 藤澤智美. 頸部結核性リンパ節炎から皮膚腺病を発症した小児例, 日本小児皮膚科学会雑誌 2006年; 25巻: 101-104.
- 4) 松井永子, 青木美奈子, 篠田紳司, 福富 梯, 後藤加寿美, 近藤直実. QOL 評価の実例紹介, *Pediatric Allergy for Clinicians* 2007; 3巻: 25-29.
- 5) 近藤直実, 平山耕一郎, 松井永子, 寺本貴英, 金子英雄, 深尾敏幸, 折居建治, 川本美奈子, 船戸道徳, 大西秀典, 川本典生, 森田秀行, 木村豪, 名田匡利, 徳見哲司, 堀友博, 渡邊倫子. 小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票簡易改訂版 2008(GIFU), アレルギー 2008年; 57巻: 1022-1033.
- 6) 近藤直実. 小児医療制度での現状と問題点—大学小児科勤務医, 小児科診療 2008年; 71巻: 1879-1881.
- 7) 平林詩子, 嶋井真奈美, 荒川典子, 福富真智子, 岩越浩子, 深尾敏幸, 安藤恵美子, 寺澤大祐, 小関道夫, 福富梯. 病児保育における症状に合わせた遊びの検討, 保育と保健 2008年; 14巻: 46-49.
- 8) 森田秀行, 金子英雄, 大西秀典, 近藤應, 松井永子, 深尾敏幸, 近藤直実. 免疫寛容誘導のための食物アレルギー主要抗原タンパクの基礎的検討, 日本小児アレルギー学会誌 2008年; 22巻: 233-238.
- 9) 福富梯, 金子英雄, 大西秀典, 笠原貴美子, 近藤直実. 小児インフルエンザにおける麻黄湯の効果と治療の選択についての検討, 漢方と免疫・アレルギー 2008年; 27巻: 22-32.
- 10) 青木雄介, 境美穂, 白上 遊, 坂井敦子, 岡本博之, 杉山宏, 内田靖. 中耳炎治療後 40 日経て発症した偽膜性腸炎の 1 例, 小児科臨床 2008年; 61巻: 2307-2311.
- 11) 加藤善一郎. ヒトヘルペスウイルス-6 による急性小脳炎, 小児内科 2008年; 40巻: 586-588.

原著 (欧文)

- 1) 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.
- 2) 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*. 2006;55:49-54.
- 3) Uehara R, Peng G, Nakamura Y, Matsuura N, Kondo N, Tada H. Human milk survey for dioxins in the

IF 4.532

- general population in Japan. *Chemosphere*. 2006;62:1135-1141. IF 2.739
- 4) Kaneko H, Matsui E, Shinoda S, Kawamoto N, Nakamura Y, Uehara R, Matsuura N, Morita M, Tada H, Kondo N. Effects of dioxins on the quantitative levels of immune components in infants. *Toxicol Ind Health*. 2006;22:131-136. IF 0.731
  - 5) Funato M, Shimozawa N, Nagase T, Takemoto Y, Suzuki Y, Imamura Y, Matsumoto T, Tsukamoto T, Kojidani T, Osumi T, Fukao T, Kondo N. Aberrant peroxisome morphology in peroxisomal beta-oxidation enzyme deficiencies. *Brain Dev*. 2006;28:287-292. IF 1.464
  - 6) Kaneko H, Matsui E, Asano T, Kato Z, Teramoto T, Aoki M, Kawamoto N, Lian LA, Kasahara K, Kondo N. Suppression of IFN-gamma production in atopic group at the acute phase of RSV infection. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:370-375. IF 2.454
  - 7) Kato Z, Asano T, Kondo N. Inosiplex affects the spectra of proton magnetic resonance spectroscopy in subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol*. 2006;21:177-178. IF 1.240
  - 8) Kaneko H, Isogai K, Kondo M, Hosoi K, Asano T, Funato M, Kondo N. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with relapsed pleuropulmonary blastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28:383-385. IF 1.278
  - 9) Teramoto T, Fukao T, Tomita Y, Terauchi Y, Hosoi K, Matsui E, Aoki M, Kondo N, Mikawa H. Pharmacokinetics of beclomethasone dipropionate in an hydrofluoroalkane-134a propellant system in japanese children with bronchial asthma. *Allergol Int*. 2006;55:317-320.
  - 10) Kondo N, Katsunuma T, Odajima Y, Morikawa A. A randomized open-label comparative study of montelukast versus theophylline added to inhaled corticosteroid in asthmatic children. *Allergol Int*. 2006;55:287-293.
  - 11) Kato T, Isogai K, Orii K, Kuratsubo I, Kondo N, Orii T, Suzuki Y. Portal hypertension in a patient with Hunter disease. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:686. IF 1.668
  - 12) Minegishi Y, Saito M, Morio T, Watanabe K, Agematsu K, Tsuchiya S, Takada H, Hara T, Kawamura N, Ariga T, Kaneko H, Kondo N, Tsuge I, Yachie A, Sakiyama Y, Iwata T, Bessho F, Ohishi T, Joh K, Imai K, Kogawa K, Shinohara M, Fujieda M, Wakiguchi H, Pasic S, Abinun M, Ochs HD, Renner ED, Jansson A, Belohradsky BH, Metin A, Shimizu N, Mizutani S, Miyawaki T, Nonoyama S, Karasuyama H. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity*. 2006;25:745-755. IF 19.266
  - 13) Zhang G, Fukao T, Sakurai S, Yamada K, Michael Gibson K, Kondo N. Identification of Alu-mediated, large deletion-spanning exons 2-4 in a patient with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2006;89:222-226. IF 2.550
  - 14) Shiozawa K, Goda N, Shimizu T, Mizuguchi K, Kondo N, Shimozawa N, Shirakawa M, Hiroaki H. The common phospholipid-binding activity of the N-terminal domains of PEX1 and VCP/p97. *FEBS J*. 2006;273:4959-4971. IF 6.791
  - 15) Orii KE, Lee Y, Kondo N, McKinnon PJ. Selective utilization of nonhomologous end-joining and homologous recombination DNA repair pathways during nervous system development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:10017-10022. IF 9.598
  - 16) Kawamoto N, Kaneko H, Takemura M, Seishima M, Sakurai S, Fukao T, Kasahara K, Iwasa S, Kondo N. Age-related changes in intracellular cytokine profiles and Th2 dominance in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:125-133. IF 2.454
  - 17) Fukao T, Sakurai S, Rolland MO, Zobot MT, Schulze A, Yamada K, Kondo N. A 6-bp deletion at the splice donor site of the first intron resulted in aberrant splicing using a cryptic splice site within exon 1 in a patient with succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2006;89:280-282. IF 2.550
  - 18) Sukegawa-Hayasaka K, Kato Z, Nakamura H, Tomatsu S, Fukao T, Kuwata K, Orii T, Kondo N. Effect of Hunter disease (mucopolysaccharidosis type II) mutations on molecular phenotypes of iduronate-2-sulfatase: enzymatic activity, protein processing and structural analysis. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:755-761. IF 1.668
  - 19) Kato Z, Saito K, Isogai K, Kondo N. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in FCMD. *J Ped Neurol*. 2006;4:261-264.
  - 20) Kato Z, Omoya K, Orii KE, Kondo N. Acute disseminated encephalomyelitis associated with enterovirus 71. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;1:115-118. IF 3.086
  - 21) Horikoshi H, Kato Z, Masuno M, Asano T, Nagase T, Yamagishi Y, Kozawa R, Arai T, Aoki M, Teramoto T, Omoya K, Matsumoto N, Kurotaki N, Shimokawa O, Kurosawa K, Kondo N. Neuroradiologic findings in Sotos syndrome. *J Child Neurol*. 2006;21:614-618. IF 1.240
  - 22) Takahashi Y, Matsuda K, Kubota Y, Shimomura J, Yamasaki E, Kudo T, Fukushima K, Osaka H, Akasaka N, Imamura A, Yamada S, Kondo N, Fujiwara T. Vaccination and infection as causative factors in Japanese patients with rasmussen syndrome: Molecular mimicry and HLA class I. *Clin Dev Immunol*. 2006;13:381-387.
  - 23) Tomatsu S, Sukegawa K, Trandafirescu GG, Gutierrez MA, Nishioka T, Yamaguchi S, Orii T, Froissart R, Maire I, Chabas A, Cooper A, Di Natale P, Gal A, Noguchi A, Sly WS. Differences in methylation patterns in the methylation boundary region of IDS gene in hunter syndrome patients: implications

- for CpG hot spot mutations. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:838-845. IF 4.003
- 24) Tomatsu S, Montano AM, Lopez P, Trandafirescu G, Gutierrez MA, Oikawa H, Nishioka T, Vieira MB, Orii T, Noguchi A. Determinant factors of spectrum of missense variants in mucopolysaccharidosis IVA gene. *Mol Genet Metab.* 2006;89:139-149. IF 2.550
- 25) Sakurai S, Fukao T, Haapalainen AM, Zhang G, Yamada S, Lilliu F, Yano S, Robinson P, Gibson MK, Wanders RJA, Mitchell GA, Wierenga RK, Kondo N. Kinetic and Expression Analyses of Seven Novel Mutations in Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase (T2): Identification of a Km Mutant and an Analysis of the Mutational Sites in the Structure. *Mol Genet Metab.* 2007;90:370-378. IF 2.550
- 26) Kondo M, Fukao T, Shinoda S, Kawamoto N, Kaneko H, Kato Z, Matsui E, Teramoto T, Nakano T, Kondo N. Lymphocyte responses to chymotrypsin- or trypsin V-digested  $\beta$ -lactoglobulin in patients with cow's milk allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2007;3:1-9.
- 27) Kato T, Kato Z, Kuratsubo I, Ota T, Orii T, Kondo N, Suzuki Y. Evaluation of ADL in patients with Hunter disease using FIM score. *Brain Develop.* 2007;29:298-305. IF 1.464
- 28) Ochiai T, Suzuki Y, Kato T, Shichino H, Chin M, Mugishima H, Orii T. Natural history of extensive Mongolian spots in mucopolysaccharidosis type II (Hunters syndrome): a survey among 52 Japanese patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1082-1085. IF 1.437
- 29) Takahashi N, Morita M, Maeda T, Harayama Y, Shimozawa N, Suzuki Y, Furuya H, Sato R, Kashiwayama Y, Imanaka T. Adrenoleukodystrophy: subcellular localization and degradation of adrenoleukodystrophy protein (ALDP/ABCD1) with naturally occurring missense mutations. *J Neurochem.* 2007;101:1632-1643. IF 4.451
- 30) Yamada K, Fukao T, Zhang G, Sakurai S, Ruiten JPN, Wanders RJA, Kondo N. Single-base substitution at the last nucleotide of exon 6 (c.671G >A), resulting in the skipping of exon 6, and exons 6 and 7 in human Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) gene. *Mol Genet Metab.* 2007;90:291-297. IF 2.550
- 31) Haapalainen A, Merilinen G, Piri P, Kondo N, Fukao T, Wierenga R. Crystallographic and kinetic studies of human mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2): the importance of potassium and chloride ions for its structure and function. *Biochemistry.* 2007;46:4305-4321. IF 3.368
- 32) Yamada K, Fukao T, Suzuki H, Inoue R, Kondo T, Kondo N. Vitamin K-Deficient Intracranial Hemorrhage as the First Symptom of Cytomegalovirus Hepatitis with Cholestasis. *Tohoku J Exp Med.* 2007;212:335-339. IF 1.133
- 33) Funato M, Kaneko H, Matsui E, Teramoto T, Kato Z, Fukao T, Okusu K, Kondo N. Refractory osteomyelitis caused by bacille Calmette-Guerin vaccination: a case report. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59:89-99. IF 2.448
- 34) Kondo N, Matsui E, Nishimura A. A genetic classification and a tailor-made medicine in allergic disorders. *Korean Journal of Asthma, Allergy and Clinical Immunology.* 2007;27:83-86.
- 35) Ohya Y, Watanabe H, Kojima N, Katsunuma T, Kondo N, Akasawa A. Impact of Pediatric Asthma and treatment on care-givers visiting specialist clinics in Japan. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:S41-S42. IF 8.115
- 36) Tomatsu S, Montano AM, Gutierrez M, Grubb JH, Oikawa H, Dung VC, Ohashi A, Nishioka T, Yamada M, Tosaka Y, Trandafirescu GG, Orii T. Characterization and pharmacokinetic study of recombinant human N-acetyl galactosamine-6-sulfate sulfatase. *Mol Genet Metab.* 2007;91:69-78. IF 2.550
- 37) Montano AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inher Metab Dis.* 2007;30:165-174. IF 1.668
- 38) Tomatsu S, Vogler C, Montano AM, Gutierrez M, Oikawa H, Dung VC, Orii T, Noguchi N, Sly WS. Murine model (Galnstm(C76S)slu) of MPS IVA with a missense mutation at the active site cysteine conserved among sulfatase proteins. *Mol Genet Metab.* 2007;91:251-258. IF 2.550
- 39) Montano AM, Sukegawa K, Kato Z, Carrozzo R, Di Natale P, Christensen E, Orii KO, Orii T, Kondo N, Tomatsu S. Effect of 'attenuated' mutations in mucopolysaccharidosis IVA on molecular phenotypes of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. *J Inher Metab Dis.* 2007;30:758-767. IF 1.668
- 40) Kato Z, Yamagishi A, Kondo N. Interstitial deletion of 1q42.13-q43 with Duane retraction syndrome. *J AAPOS.* 2007;11:62-64. IF 0.983
- 41) Kato Z, Nakamura M, Funato M, Kuwabara H, Kondo N. Accidental etizolam ingestion in a child. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23:472-473. IF 0.581
- 42) Uehara R, Nakamura Y, Matsuura N, Kondo N, Tada H. Dioxins in human milk and smoking of mothers. *Chemosphere* 2007;68:915-920. IF 2.739
- 43) Aoki M, Fukao T, Kaneko H, Mizunaga S, Mitsuyama J, Sawamura H, Seishima M, Kondo N. Clinical and bacteriological evaluation of the efficacy of piperacillin in children with pneumonia. *J Infect Chemother.* 2007;13:224-229.
- 44) Fukao T, Zhang G, Aoki Y, Arai T, Teramoto T, Kaneko H, Sugie H, Kondo N. Identification of Alu-mediated, large deletion-spanning introns 19-26 in PHKA2 in a patient with X-linked liver glycogenosis (hepatic phosphorylase kinase deficiency). *Mol Genet Metab.* 2007;92:179-182. IF 2.550
- 45) Matsuo N, Imamura A, Ito R, Sugawara K, Takahashi Y, Kondo N. The correlation between 1H-MR spectroscopy and clinical manifestation with tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics.*

- 2007;38:126-129. IF 1.225
- 46) Ozeki M, Funato M, Kanda K, Ito M, Teramoto T, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. Clinical improvement of diffuse lymphangiomatosis with pegylated interferon alfa-2b therapy: Case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24:513-524. IF 0.720
- 47) Funato M, Kaneko H, Ozeki M, Suzuki H, Orii K, Teramoto T, Fukao T, Kondo N. A positive Donath-Landsteiner test in paroxysmal cold haemoglobinuria. *Eur J Haematol*. 2007;79:462. IF 2.163
- 48) Aoyama Y, Asai K, Hioki K, Funato M, Kondo N, Kitajima Y. Herpes gestationis in a mother and newborn: immunoclinical perspectives based on a weekly follow-up of the enzyme-linked immunosorbent assay index of a bullous pemphigoid antigen noncollagenous domain. *Arch Dermatol*. 2007;143:1168-1172. IF 2.845
- 49) Fukao T, Kursula P, Owen EP, Kondo N. Identification and characterization of a temperature-sensitive R268H mutation in the human succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) gene. *Mol Genet Metab*. 2007;92:216-221. IF 2.550
- 50) Fukao T, Zhang G, Rolland M-O, Zobot M-T, Guffon N, Aoki Y, Kondo N. Identification of an Alu-mediated tandem duplication of exons 8 and 9 in a patient with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2007;92:375-378. IF 2.550
- 51) Gobin-Limballe S, Djouadi F, Aubey F, Olpin S, Andresen BS, Yamaguchi S, Mandel H, Fukao T, Ruitter JP, Wanders RJ, McAndrew R, Kim JJ, Bastin J. Genetic basis for correction of very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency by bezafibrate in patient fibroblasts: toward a genotype-based therapy. *Am J Hum Genet*. 2007;81:1133-1143. IF 11.092
- 52) Kondo M, Fukao T, Omoya K, Kawamoto N, Aoki M, Teramoto T, Kaneko H, Kondo N. Protein-losing enteropathy associated with egg allergy in a 5-month-old boy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18:63-66. IF 1.254
- 53) Funato M, Kaneko H, Ozeki M, Kanda K, Fukao T, Kondo N. Anaphylactoid transfusion reactions associated with a positively charged white-cell reduction filter: a case report. *Transfus Apher Sci*. 2008;38:199-201. IF 0.970
- 54) Jin R, Kaneko H, Suzuki H, Arai T, Teramoto T, Fukao T, Kondo N. Age-related changes in BAFF and APRIL profiles and upregulation of BAFF and APRIL expression in patients with primary antibody deficiency. *Int J Mol Med*. 2008;21:233-238. IF 1.847
- 55) Bai CY, Matsui E, Ohnishi H, Kimata K, Kasahara K, Kaneko H, Kato Z, Fukao T, Kondo N. A novel polymorphism in the 5-lipoxygenase gene associated with bronchial asthma in Japanese children. *Int J Mol Med*. 2008;21:139-144. IF 1.847
- 56) Kondo M, Kaneko H, Fukao T, Suzuki K, Sakaguchi H, Shinoda S, Kato Z, Matsui E, Teramoto T, Nakano T, Kondo N. The response of bovine beta-lactoglobulin-specific T-cell clones to single amino acid substitutions of T-cell core epitope. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19:592-598. IF 2.454
- 57) Yamada K, Yamamoto Y, Uchiyama A, Ito R, Aoki Y, Uchida Y, Nagasawa H, Kimura H, Ichiyama T, Fukao T, Kohno Y. A successfully treated case of neonatal herpes simplex type 1 infection complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis and acute hepatic failure. *Tohoku J Exp Med*. 2008;214:1-5. IF 1.133
- 58) Suzuki H, Kaneko H, Rong J, Kawamoto N, Asano T, Matsui E, Kasahara K, Fukao T, Kondo N. Induction of  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$  gene expression in selective IgA deficiency. *Molecular Medicine Report*. 2008;1:395-399.
- 59) Yotsumoto Y, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Endo M, Fukao T, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigations of Japanese cases of glutaric acidemia type 2. *Mol Genet Metab*. 2008;94:61-67. IF 2.550
- 60) Funato M, Kaneko H, Ozeki M, Kanda K, Fukao T, Kondo N. Pediatric synovial sarcoma of the right masseter muscle: A case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol Extra*. 2008;3:105-108. IF 0.851
- 61) Fukao T, Boneh A, Aoki Y, Kondo N. A Novel Single-Base Substitution (c.1124A>G) that Activates a 5-Base Upstream Cryptic Splice Donor Site within Exon 11 in the Human Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase Gene. *Mol Genet Metab*. 2008;94:417-421. IF 2.550
- 62) Kuratsubo I, Suzuki Y, Shimozawa N, Kondo N. Parents of childhood X-linked adrenoleukodystrophy: High risk for depression and neurosis. *Brain Dev*. 2008;30:477-482. IF 1.464
- 63) Orii KE, Fukao T, Song X-Q, Mitchell GA, Kondo N. Liver-Specific Silencing of the Human Gene Encoding Succinyl-CoA: 3-Ketoacid CoA Transferase. *Tohoku J Exp Med*. 2008;215:227-236. IF 1.133
- 64) Taneichi H, Kanegane H, Sira MM, Futatani T, Agematsu K, Sako M, Kaneko H, Kondo N, Kaisho T, Miyawaki T. Toll-like receptor signaling is impaired in dendritic cells from patients with X-linked agammaglobulinemia. *Clinical Immunology*. 2008;126:148-154. IF 3.551
- 65) Purevsuren J, Fukao, T, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Yamaguchi S. Study of deep intronic sequence exonization in a Japanese neonate with a mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab*. 2008;95:46-51. IF 2.550
- 66) Kato Z, Stern JN, Nakamura HK, Kuwata K, Kondo N, Strominger JL. Positioning of autoimmune TCR-Ob.2F3 and TCR-Ob.3D1 on the MBP85-99/HLA-DR2 complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:15523-15528. IF 9.598



- 67) Kawamoto M, Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Kasahara K, Kondo N. IL-10 plays an important role as an immune-modulator in the pathogenesis of atopic diseases. *Mol Med Reports*. 2008;1:837-842.
- 68) Arai T, Kaneko H, Ohnishi H, Matsui E, Fukao T, Kawamoto N, Kasahara K, Kondo N. Hypothermia augments NF-kappa B activity and the production of IL-12 and IFN-gamma. *Allergol Int*. 2008;57:331-338.
- 69) Kimura T, Kato Z, Ohnishi H, Tochio H, Shirakawa M, Kondo N. Expression, purification and structural analysis of human IL-18 binding protein: a potent therapeutic molecule for allergy. *Allergol Int*. 2008;57:367-376.
- 70) Montaña AM, Tomatsu S, Brusius A, Smith M, Orii T. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:1286-1295. IF 2.440
- 71) Tomatsu S, Montaña AM, Ohashi A, Gutierrez MA, Oikawa H, Oguma T, Dung VC, Nishioka T, Orii T, Sly WS. Enzyme replacement therapy in a murine model of Morquio A syndrome. *Hum Mol Genet*. 2008;17:815-824. IF 7.806
- 72) Montaña AM, Oikawa H, Tomatsu S, Nishioka T, Vogler C, Gutierrez MA, Oguma T, Tan Y, Grubb JH, Dung VC, Ohashi A, Miyamoto K, Orii T, Yoneda Y, Sly WS. Acidic amino acid tag enhances response to enzyme replacement in mucopolysaccharidosis type VII mice. *Mol Genet Metab*. 2008;94:178-189. IF 2.550
- 73) Egawa K, Takahashi Y, Kubota Y, Kubota H, Inoue Y, Fujiwara T, Onodera O. Electroclinical features of epilepsy in patients with juvenile type dentatorubral-pallidolusian atrophy. *Epilepsia*. 2008;49:2041-2049. IF 3.569
- 74) Matsukuma E, Kato Z, Orii K, Asano T, Orii K, Matsui E, Kaneko H, Kondo N. Acute mumps cerebellitis with abnormal findings in MRI diffusion-weighted images. *Eur J Pediatr*. 2008;167:829-830. IF 1.277
- 75) Teramoto T, Fukao T, Hirayama K, Asano T, Aoki Y, Kondo N. Escherichia coli O-157-induced hemolytic uremic syndrome: Usefulness of SCWP score for the prediction of neurological complication. *Pediatr Int*. 2008;50:1-3. IF 0.737

#### 4. 研究費獲得状況

##### 1) 競争的資金

- 1) 研究代表者：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 16－18 年度；83,000 千円(24,000：30,000：29,000 千円)
- 2) 研究代表者：近藤直実，研究分担者：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 16－18 年度；10,600 千円(3,400：3,800：3,400 千円)
- 3) 研究代表者：平山宗宏(高崎健康福祉大学)，研究分担者：近藤直実；厚生労働省科学研究費補助金予防接種研究班：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 15－18 年度；260 千円(100：80：80 千円)
- 4) 研究代表者：宮脇利男(富山大学大学院医学薬学研究部 医学部)，研究分担者：近藤直実；厚生労働省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 17－19 年度；6,500 千円(2,300：2,200：2,000 千円)
- 5) 研究代表者：多田裕(実践女子大学)，研究分担者：近藤直実；厚生労働省科学研究費補助金食品の安全性高度化推進研究事業：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；平成 15－18 年度；5,000 千円(2,000：1,500：750：750 千円)
- 6) 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およびタンパク質構造学的解明；平成 17－21 年度；105,000 千円(21,000：21,000：21,000：21,000：21,000 千円)
- 7) 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(19,000：19,000：19,000：19,000：19,000 千円)
- 8) 研究代表者：海老澤元宏(国立病院機構 相模原病院)，研究分担者：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・治療事業：アレルギー性疾患の発症・進展・重症化の予防に関する研究；平成 18－20 年度；12,000 千円(4,000：4,000：4,000 千円)
- 9) 研究代表者：河野陽一(千葉大学大学院医学研究院 医学部)，研究分担者：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・治療事業：アトピー性皮膚炎の発症および悪化因子の同



- 定と発症予防・症状悪化防止のための生活環境整備に関する研究；平成 18-20 年度；6,600 千円(2,000 : 2,000 : 2,500 千円)
- 10) 研究代表者：大田健(帝京大学医学部)，研究分担者：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：アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療法の確立及びその有効性と有害事象の評価に関する研究；平成 18-20 年度；12,500 千円(4,000 : 4,000 : 4,500 千円)
  - 11) 研究代表者：平山宗宏(高崎健康福祉大学)，研究分担者：近藤直実；厚生労働省予防接種研究班：予防接種の効果の実施と副反応に関する総合的研究；平成 17-19 年度；150(100 : 50 千円)
  - 12) 研究代表者：須甲松信(東京藝術大学保健管理センター)，研究分担者：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：ガイドライン普及のための対策とそれに伴う QOL 向上に関する研究；平成 18-19 年度；700(0 : 700 千円)
  - 13) 研究代表者：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「アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化」平成 19-21 年度 51,000 千円(24,000 : 27,000 千円)
  - 14) 研究代表者：近藤直実；研究分担者：松井永子；厚生労働省免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業：アレルギーのテーラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化；平成 19-21 年度；5,700 千円(3,000 ; 2,700 千円)
  - 15) 研究代表者：多田裕(実践女子大学)，研究分担者：近藤直実；厚生労働省食品の安全性高度化推進研究事業：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；平成 19-21 年度；1,250 千円(500 : 750 千円)
  - 16) 研究代表者：山口清次(島根大学医学部)，研究協力者：深尾敏幸；厚生労働省科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業：タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マスキリーニング体制の確立に関する研究；平成 19-21 年度；700 千円(400 : 300 千円)
  - 17) 研究代表者：原寿郎(九州大学医学研究院)；研究分担者：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 20-22 年度；2,000 千円(2,000 千円)
  - 18) 研究代表者：加藤善一郎；文部科学省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；2,700 千円(1,800 ; 900 千円)
  - 19) 研究代表者：山本裕；文部科学省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 19 年度；1,040 千円
  - 20) 研究代表者：松井永子；文部科学省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)
  - 21) 研究代表者：金子英雄；文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)(2)；抗体産生機構の解明ー抗体産生不全症、特に IgA 欠損症をモデルにしてー；平成 18-19 年度；3,500 千円(2,100 : 1,400 千円)
  - 22) 研究代表者：深尾敏幸；文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)(2)；ケトン体代謝異常症の分子病態ー蛋白 3 次構造変化とスプライシング異常を中心にー；平成 18-19 年度；3,500 千円(1,900 : 1,600 千円)
  - 23) 研究代表者：折居建治；文部科学省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盤研究；平成 17-18 年度 3,400 千円(2,000 : 1,400 千円)
  - 24) 研究代表者：折居恒治；文部科学省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盤研究；平成 17-18 年度；3,400 千円(1,400 : 2,000 千円)
  - 25) 研究代表者：大西秀典；文部科学省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 17-19 年度；2,800 千円(1,200 : 900 : 700 千円)
  - 26) 研究代表者：李愛蓮；文部科学省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スクリーニングの構築；平成 17-18 年度；200 千円(100 : 100 千円)
  - 27) 研究代表者：青木美奈子；文部科学省科学研究費補助金若手研究(B)；RS ウィルス感染の分子遺伝学的解析に基づく小児気管支喘息の新たな予防治療法の開発；平成 18-19 年度；3,400 千円(2,000 : 1,400 千円)
  - 28) 研究代表者：近藤應；文部科学省科学研究費補助金若手研究(B)；食物アレルギーの免疫療法、ペプチド療法、減感作療法による免疫寛容誘導機序の解明；平成 18-19 年度；3,400 千円(2,100 : 1,300 千円)

- 29) 研究代表者：松隈英治；文部科学省科学研究費補助金若手研究(B)；タンパク立体構造に基づく新規アレルギー治療薬のハイスループットスクリーニング；平成 18-19 年度；3,100 千円(1,800：1,300 千円)
- 30) 研究代表者：鈴木啓子；文部科学省科学研究費補助金若手研究(B)；選択的 IgA 欠損症の病態解明と IgA サブクラスの検討；平成 19 年度；1,700 千円
- 31) 研究代表者：折居建治；科学研究費補助金基盤研究(C)；小脳変性を来す先天性遺伝子修復異常症の病態、治療法に関する研究；平成 20 年度；1,400 千円
- 32) 研究代表者：大西秀典；科学研究費補助金若手研究(B)；構造生物学的手法による自然免疫及び IL-18 機能制御と新規免疫調節薬の開発；平成 20 年度；1,700 千円
- 33) 研究代表者：大西秀典；平成 20 年度研究科長・医学部長裁量経費による研究費；MyD88 シグナル特異的阻害剤の開発に向けた細胞膜誘導性アダプター分子のタンパク構造・機能解析；250 千円
- 34) 研究代表者：木村豪；平成 20 年度 JST シーズ発掘試験研究；免疫・アレルギー疾患治療薬を目指した新規ヒトインターロイキン-18 制御法の開発；2,000 千円
- 35) 研究代表者：小関道夫；平成 20 年度大学活性化経費(研究：科研採択支援)；1,060 千円

## 2) 受託研究

- 1) 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 17-18 年度；300 千円(300：0 千円)：株式会社ビー・エム・エル総合研究所
- 2) 近藤直実，松井永子：乳幼児喘息の長期管理におけるツロブテロール貼付薬の有用性に関する検討；平成 18 年度；0 千円：日本小児アレルギー学会
- 3) 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ギー特異的 IgE 測定法の評価；平成 17-18 年度；700 千円(700：0 千円)：株式会社三菱化学ヤトロン
- 4) 近藤直実，松井永子，岡俊範：小児アレルギー疾患患者のテーラーメイド医療を目指した遺伝子多型解析研究；平成 18-19 年度；1,500 千円(1,500：0 千円)：大鵬薬品工業株式会社

## 3) 共同研究

- 1) 近藤直実：調湿建材の健康に及ぼす影響調査；平成 18-19 年度；100 千円：日本インシュレーション株式会社
- 2) 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 17-20 年度；300 千円：株式会社ビー・エム・エル総合研究所
- 3) 近藤直実，金子英雄：先天性免疫不全症の原因遺伝子同定および病態形成機序の解明；平成 18-21 年度；独立行政法人理化学研究所

## 5. 発明・特許出願状況

- 1) 近藤直実，金子英雄，松井永子，近藤應，中埜拓，加藤晴彦：経口免疫寛容を誘導するペプチド組成物及びその調整方法(発明)(特許出願)；平成 19 年度
- 2) 近藤直実，加藤善一郎，大西秀典，白川昌宏，朽尾豪人：変異導入 MyD88 蛋白による Toll like receptor / Interleukin-18 シグナルの特異的制御法(発明)(国際特許出願中)；平成 20 年度

## 6. 学会活動

### 1) 学会役員

近藤直実：

- 1) 日本小児科学会理事(平成 18 年 4 月～平成 20 年 4 月)
- 2) 日本小児科学会代議員(～現在)
- 3) 日本小児科学会施設認定・指導責任医(～現在)
- 4) 日本小児科学会専門医(～現在)
- 5) 日本小児科学会将来計画委員会委員(平成 18 年 5 月～平成 20 年 5 月)
- 6) 日本小児科学会広報委員会委員(平成 18 年 5 月～平成 20 年 5 月)
- 7) 日本小児科学会東海地方会理事(～現在)
- 8) 日本小児科学会東海地方会幹事(～現在)
- 9) 日本アレルギー学会理事(～現在)

- 10) 日本アレルギー学会施設認定・指導医(～現在)
- 11) 日本アレルギー学会認定医(～現在)
- 12) 日本アレルギー学会国際交流委員長(～平成 19 年 3 月)
- 13) 日本アレルギー学会教育研修委員(～平成 19 年 3 月)
- 14) 日本アレルギー学会専門医制度教育研修委員(～平成 19 年 3 月)
- 15) 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委員(～現在)
- 16) 日本小児アレルギー学会理事(～現在)
- 17) 日本小児アレルギー学会理事長(平成 20 年 12 月～現在)
- 18) 日本小児アレルギー学会治療・管理ガイドライン委員(～現在)
- 19) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員(～現在)
- 20) 日本人類遺伝学会評議員(～現在)
- 21) 日本人類遺伝学会施設認定・指導医(～現在)
- 22) 日本人類遺伝学会認定医(～現在)
- 23) 日本小児遺伝医学会幹事(～現在)
- 24) 日本遺伝子診療学会評議員(～現在)
- 25) 日本遺伝子診療学会学術委員(～平成 19 年 3 月)
- 26) 日本小児保健協会評議員・支部長(～現在)

深尾敏幸：

- 1) 日本先天代謝異常学会評議員(～現在)
- 2) 日本人類遺伝学会評議員(～現在)
- 3) 日本小児科学会東海地方会幹事(平成 18 年 4 月～現在)
- 4) 日本人類遺伝学会指導医(平成 18 年 4 月～現在)
- 5) 日本小児科学会代議員(平成 20 年 4 月～現在)

金子英雄：

- 1) 日本アレルギー学会代議員(～現在)
- 2) 日本アレルギー協会評議員(～現在)
- 3) 日本小児科学会東海地方会幹事(平成 18 年 4 月～現在)
- 4) 日本小児科学会代議員(平成 18 年 4 月～現在)

加藤善一郎：

- 1) 日本小児神経学会評議員(平成 18 年 4 月～現在)
- 2) 日本人類遺伝学会評議員(平成 19 年 4 月～現在)

松井永子：

- 1) 日本アレルギー学会代議員(～現在)
- 2) 日本小児科学会代議員(平成 18 年 4 月～現在)

## 2) 学会開催

近藤直実：

- 1) 第 5 回全国小児科チェアマン協議会(平成 19 年 7 月, 岐阜)
- 2) 第 18 回岐阜県こどもの健康を考えるつどい(平成 19 年 10 月, 岐阜)
- 3) 第 241 回日本小児科学会東海地方会(平成 19 年 10 月, 岐阜)
- 4) 第 19 回岐阜県こどもの健康を考えるつどい(平成 20 年 10 月, 岐阜)
- 5) 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会(平成 21 年 6 月, 岐阜)

## 3) 学術雑誌

近藤直実：

- 1) *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*:編集委員(～現在)
- 2) 日本小児アレルギー学会誌:編集委員長(～現在)
- 3) アレルギーの領域:編集顧問(～現在)
- 4) *International Review of Asthma*:編集委員(～現在)

- 5) Allergy From the Nose to the Lung 誌: Editorial Board(編集幹事)(~現在)
- 6) アレルギー ; 編集委員長(~現在)
- 7) Pediatric Allergy for Clinicians: 顧問(~現在)

加藤善一郎 :

- 1) Journal of Pediatric Neurology :Editorial Board(平成 18 年 1 月~現在)

## 7. 学会招待講演, 招待シンポジスト, 座長

近藤直実 :

- 1) 26th Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum(2006.05, Malta, Molecular Mechanism of Th1・Th2 Imbalance and Hygiene Hypothesis; 演者)
- 2) KAAACI-WAO Joint Congress 2006 & the 9<sup>th</sup> WPAS(2006.11, 韓国, ソウル, 「Genetic factors and environmental factors in allergy」 演者, 座長)
- 3) 第 109 回日本小児科学会(平成 18 年 4 月, 金沢, 分野別シンポジウム 5 「気管支喘息の発症予防」 演者)
- 4) 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会(平成 18 年 5 月, 東京, イブニングシンポジウム 7 「各世代でも喘息症状にどう対応するか」 演者)
- 5) 第 23 回和漢医薬学会大会(平成 18 年 8 月, 岐阜, 特別講演 II 「オーダーメイド医療における和漢医薬学の位置づけ -アレルギーの視点から-」 演者)
- 6) 第 56 回日本アレルギー学会(平成 18 年 11 月, 東京, 教育講演 10 「アレルギー発症における遺伝子と環境」 演者)
- 7) 第 4 回気道疾患対策セミナー(平成 18 年 1 月, 仙台, 特別講演 「気管支喘息のオーダーメイド診療開発 -QOL 向上をめざして-」 演者)
- 8) 第 2 回 Osaka IPOD Allergy Seminar(平成 18 年 2 月, 大阪, 特別講演 「トランスレーショナルリサーチにもとづくアレルギー診療とその開発」 演者)
- 9) 第 2 回小児気管支喘息研究会(平成 18 年 3 月, 大阪, 特別講演 「小児気管支喘息のガイドライン 2005 をいかに活用展開するか -私はこう考える-」 演者)
- 10) 第 43 回岐阜県内科医会プログラム(平成 18 年 4 月, 岐阜, 特別講演 「これからのアレルギー診療を考える-成人・小児をこえて-」 演者)
- 11) 第 2 回長崎小児皮膚ふ研究会(平成 18 年 5 月, 長崎, 特別講演 「アレルギーのテーラーメイド医療と 21 世紀ポストゲノム」 演者)
- 12) 第 11 回城東地区小児アレルギー懇話会(平成 18 年 7 月, 東京, 特別講演 III 「アレルギー患児の QOL とその向上をめざして-遺伝と環境の視点から-」 演者)
- 13) 第 16 回国際喘息学会日本北アジア部会(平成 18 年 4 月, 東京, ミートザプロフェッサー3 座長)
- 14) 第 14 回小児気道アレルギー研究会(平成 18 年 4 月, 高知, セッション 2 座長)
- 15) 第 235 回日本小児科学会東海地方会(平成 18 年 5 月, 岐阜, 特別講演 座長)
- 16) 第 15 回 Airway Club in Sendai(平成 18 年 9 月, 仙台, 会長講演 座長)
- 17) 第 15 回小児気道アレルギー研究会(平成 18 年 10 月, 神戸, セッション II 座長)
- 18) 第 38 回日本小児感染症学会教育セミナー(平成 18 年 11 月, 高知, ランチョンセミナー 11 座長)
- 19) 第 43 回日本小児アレルギー学会(平成 18 年 11 月, 東京, 特別講演 1 「粘膜免疫: 免疫とアレルギーの接点」 座長)
- 20) 平成 18 年度日本皮膚科学会前実績研修講習会(平成 19 年 1 月, 東京, 「先天性免疫不全症候群」 演者)
- 21) 第 15 回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会(平成 19 年 1 月, 東京, シンポジウム 2 2010 年のアレルギー治療戦略 「食物アレルギー治療」 演者)
- 22) 第 14 回大阪小児科医会病診連携懇談会(平成 19 年 2 月, 大阪, 特別講演 「アレルギーのテーラーメイド医療をどのように展開するか」 演者)
- 23) US-Japan Asthma Summit 2007(平成 19 年 4 月, 東京, 「日本の乳幼児喘息を取り巻く現状と課題」 演者)
- 24) 第 110 回日本小児科学会学術集会(平成 19 年 4 月, 京都, 教育講演 4 座長)
- 25) 日本アレルギー協会中国支部 広島学術講演会(平成 19 年 5 月, 広島, 特別講演 「アレルギーにおけるテーラーメイド医療の開発と実践」 演者)
- 26) 第 7 回喘息 Early Intervention 研究会(平成 19 年 6 月, 東京, 講演 「アレルギーにおけるテーラー



- メイド医療の開発と実践」演者)
- 27) 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会(平成 19 年 6 月, 横浜, シンポジウム 1「薬物アレルギーの現状と対策 小児科における薬物アレルギーの現状と対策」演者)
  - 28) 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会(平成 19 年 6 月, 横浜, イブニングシンポジウム 8「喘息死ゼロを目指した治療戦略 —気管支喘息の治療目標の達成に向けて」座長)
  - 29) 第 17 回国際喘息学会日本北アジア部会(平成 19 年 7 月, 東京, 特別講演「アレルギー発症遺伝子と環境の関わり」演者)
  - 30) 第 27 回六甲カンファレンス(平成 19 年 8 月, 京都, VIII「増悪期の病態」座長)
  - 31) 平成 19 年度日本酪農科学シンポジウム(平成 19 年 8 月, 岐阜, 特別講演「食品アレルギーとその治療戦略」演者)
  - 32) 熊本県小児科医会講演会(平成 19 年 10 月, 熊本, 特別講演「アレルギーのテーラーメイド医療の新展開と実践」演者)
  - 33) 第 17 回小児気道アレルギー研究会(平成 19 年 10 月, 東京, セッション I 座長)
  - 34) 第 18 回岐阜県こどもの健康を考えるつどい(平成 19 年 10 月, 岐阜, 「岐阜大学に新設された地域医療医学センターのユニークな構造と役割」演者)
  - 35) 第 241 回日本小児科学会東海地方会(平成 19 年 10 月, 岐阜, 特別講演 座長)
  - 36) 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会(平成 19 年 11 月, 横浜, イブニングシンポジウム 4「アトピー性皮膚炎—かゆみと合併症へのアプローチから—」座長)
  - 37) 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会(平成 19 年 11 月, 横浜, シンポジウム 2(English session)アトピー疾患と薬剤過敏症における Pharmacogenomics「Pharmacogenomics in treatment of atopic disease and drug hypersensitivity」司会)
  - 38) The World Allergy Organization's 20th World Allergy Congress (WAC) (平成 19 年 12 月, Bangkok, 国際学会シンポジウム「Symposium -Genetics- Implications for Asthma and Allergy」座長)
  - 39) The World Allergy Organization's 20th World Allergy Congress (WAC) (平成 19 年 12 月, Bangkok, 国際学会シンポジウム, 招待講演「Symposium –Genetic Evaluation of Allergic Diseases and Asthma –Japanese session: Genetic variations of interleukin 12 signaling and other cytokine genes in allergy and asthma」演者)
  - 40) 第 44 回日本小児アレルギー学会総会(平成 19 年 12 月, 名古屋, シンポジウム 7「アレルギー疾患の分子生物学的アプローチ」座長)
  - 41) 第 16 回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会(平成 20 年 1 月, 福岡, ランチョンセミナー2 座長)
  - 42) 第 30 回宮城県医師会学校保健研修会(平成 20 年 2 月, 宮城, 「小児のアレルギーとその対策 最近の進歩も含めて」演者)
  - 43) 第 8 回食物アレルギー研究会(平成 20 年 2 月, 東京, 座長)
  - 44) 第 9 回食物アレルギー研究会(平成 20 年 2 月, 東京, 座長)
  - 45) 第 11 回勤務医部会学術研修会(平成 20 年 3 月, 岐阜, 基調講演「岐阜大学の取り組み」, 演者)
  - 46) 第 5 回岐阜県小児科医会講演会～アレルギーセミナー～(平成 20 年 3 月, 岐阜, 特別講演 座長)
  - 47) 第 5 回小児気道アレルギー研究会(平成 20 年 4 月, 福岡, セッション IV 座長)
  - 48) 第 61 回臨床アレルギー研究会(平成 20 年 5 月, 大阪, 特別講演 II「アレルギーの診療の新展開と実践」演者)
  - 49) The 1st Asthma Meeting in Tokyo(平成 20 年 5 月, 東京, Session2 (English) 座長)
  - 50) 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会(平成 20 年 6 月, 東京, シンポジウム 9「アレルギー疾患の遺伝子と分子生物学」座長)
  - 51) 第 3 回岐阜小児アレルギー・喘息研究会(平成 20 年 5 月, 岐阜, 特別講演「サーカディアンリズムを司る分子時計とその光位相制御」演者)
  - 52) 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会(平成 20 年 6 月, 東京, 教育セミナー1「アレルギーにおけるテーラーメイド医療の開発と実践」演者)
  - 53) 第 18 回国際喘息学会日本北アジア部会(平成 20 年 7 月, 大阪, Meet-the-professor 2「Understanding combination therapy for asthma」Chair)
  - 54) 第 11 回 Forum on Allergy in Nagoya(平成 20 年 10 月, 名古屋 世話人)
  - 55) 第 40 回日本小児感染症学会学術集会(平成 20 年 11 月, 名古屋, 特別講演 座長)
  - 56) 23rd International Scientific Forum(平成 20 年 11 月, 東京, Lecture 3「Food Allergy of Childhoods-Pathogenesis and Strategy of Management」演者)
  - 57) 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術集会(平成 20 年 11 月, 東京, 特別講演 座長)



- 58) 第4回関西喘息・COPD研究会(平成20年12月, 大阪, 特別講演「小児気管支喘息の特徴と対応～成人喘息との違いを含めて～」演者)
- 59) 第45回日本小児アレルギー学会学術集会(平成20年12月, 東京, シンポジウム7「アレルギー病態の分子生物学的解明」座長)
- 60) 第45回日本小児アレルギー学会学術集会(平成20年12月, 東京, 教育セミナー8 座長)

深尾敏幸：

- 1) The 10<sup>th</sup> International congress of inborn errors of metabolism(2006.09, Chiba, Mutation update of human mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency; 演者)
- 2) The 10<sup>th</sup> International congress of inborn errors of metabolism(2006.09, Chiba, Mutation update of succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase deficiency; 演者)
- 3) 第11回広島先天代謝異常研究会(平成20年2月, 広島, 特別講演「ケトン体代謝とその異常症」演者)
- 4) 第7回東北代謝異常症治療研究会(平成20年7月, 仙台, 特別講演「ケトン体代謝とその異常症」演者)
- 5) 第10回岐阜プライマリーケアカンファレンス(平成20年7月, 岐阜, 特別講演「低血糖, 高アンモニア血症, 代謝性アシドーシス」演者)
- 6) 2008 Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism.(2008.09, 「CpG islands around exon 1 in succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) gene were hypomethylated even in human and mouse hepatic tissues where SCOT gene expression was completely suppressed」演者)
- 7) 2008 Annual symposium of Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism.(2008.09, 「A novel single-base substitution(c.1124A>G)that activates 5-base upstream cryptic splice donor site within exon 11 in the human mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase gene」演者)
- 8) 先端創薬医療シンポジウム(平成20年10月, 岐阜, シンポジウム「遺伝子と病気」演者)
- 9) 第45回日本小児アレルギー学会(平成20年12月, 横浜, シンポジウム10「アレルギーの意義とその多様な機能」演者)

金子英雄：

- 1) 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会(平成18年5月, 東京, 「抗体産生不全症の臨床経過と病態の多様性」演者)
- 2) 第56回日本アレルギー学会総会(平成18年11月, 東京, 「牛乳アレルギーの基礎的解析に基づく新規治療法の開発」演者)
- 3) 第43回日本小児アレルギー学会(平成18年11月, 東京, ワークショップ1「牛乳アレルギーの基礎的解析と免疫寛容誘導による新規治療法」演者)
- 4) Pathogenesis of primary antibody deficiency Symposium for PID in Asia Riken RCAI(2008,12 Yokohama, 演者)
- 5) 第45回日本小児アレルギー学会(平成20年12月, 横浜, ミニシンポジウム4「食物アレルギー診療の新しい展開.牛乳アレルギーにおける経口免疫寛容誘導食品の作成」演者)

加藤善一郎：

- 1) 第58回日本アレルギー学会秋期学術大会(平成20年11月, 東京, ミニシンポジウム17「自己免疫疾患 T細胞シグナル伝達機構解明に向けた TCR/peptide/HLA 複合体タンパク立体構造解析」演者)
- 2) 第38回日本免疫学会総会・学術集会(平成20年12月, 京都, Symposium 12「Structural basis of signaling via MyD88」演者)

松井永子：

- 1) 第56回日本アレルギー学会(平成18年11月, 東京, シンポジウム12「発症に及ぼすウイルス感染の影響と胎内因子」演者)
- 2) 第18回岐阜県こどもの健康を考えるつどい(平成19年10月, 岐阜, シンポジウム3「地域の小児医療と小児保健」座長)

川本美奈子：

- 1) 第 45 回日本小児アレルギー学会(平成 20 年 12 月, 横浜, シンポジウム 3「母乳栄養とアレルギー疾患発症との関連について」 演者)

大西秀典：

- 1) 第 44 回日本小児アレルギー学会(平成 19 年 12 月, 名古屋, シンポジウム 7「分子生物学的アプローチの臨床へのインパクト IL-18 及びシグナル伝達系タンパク質構造解析に基づく創薬へのアプローチ」 演者)

川本典生：

- 1) 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会(平成 19 年 6 月, 横浜, シンポジウム 3「出生コホート研究による小児アレルギー疾患の発症に関わる因子の検討」 演者)

名田匡利：

- 1) 第 19 回日本アレルギー学会春季臨床大会(平成 19 年 6 月, 横浜, ミニシンポジウム 4「自然免疫系細胞内アダプター分子の構造生物学的機能解析と臨床応用への展望」 演者)

森田秀行：

- 1) 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会(平成 19 年 11 月, 横浜, ミニシンポジウム 12「大豆アレルギー主要抗原 p34 のタンパク構造の解明と臨床応用」 演者)
- 2) 第 44 回日本小児アレルギー学会(平成 19 年 12 月, 名古屋, ワークショップ 1「免疫寛容誘導のための食物アレルギー主要抗原タンパクの構造解明」 演者)

木村豪：

- 1) Joint Singapore Paediatric Congress & APAPARI Meeting 2008(2008.10, 「Expression, Purification and Structural Analysis of Human IL-18 Binding Protein: A Potent Therapeutic Molecule for Allergy」 演者 )

徳見哲司：

- 1) Joint Singapore Paediatric Congress & APAPARI Meeting 2008(2008.10, 「Molecular Analyses Of Interaction Between Myd88-Adaptor- Like And The Other TIR Proteins In Toll-Like Receptor Signaling」 演者 )
- 2) 第 111 回日本小児科学会学術集会(平成 20 年 4 月, 東京「Molecular analyses of protein-protein interactions of intra-cellular signaling in innate immunity」 演者 )

下澤伸行：

- 1) 第 48 回日本小児神経学会(平成 18 年 1 月, 浦安, ワークショップ「遺伝性神経筋疾患の診断・治療戦略」 演者)
- 2) 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism(2006.09, Chiba, 国際学会基調講演, 「Molecular and clinical aspects of peroxisomal disease」 演者)
- 3) 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism(2006.09, Chiba, 「A second case of PEX14 deficiency with prolonged survival and renal tubular dysfunction」 演者)
- 4) 第 49 回日本先天代謝異常学会(平成 19 年 11 月, 山形, ワークショップ「副腎白質ジストロフィーの造血幹細胞移植療法の現状と問題点疾患の克服に向けて」 演者)

## 8. 学術賞等の受賞状況

- 1) 折居建治：森永奉仕会研究奨励金(平成 18 年度)
- 2) 船戸道徳：森永奉仕会研究奨励金(平成 19 年度)
- 3) 徳見哲司：Young Investigator Award (第 111 回日本小児科学会学術集会)(平成 19 年度)
- 4) 金子英雄：第 9 回小児医学川野賞 小児基礎医学分野 小児の難治性アレルギー・免疫疾患の病態解析と新規治療法の開発(平成 20 年度)

## 9. 社会活動

近藤直実：

- 1) 日本アレルギー協会理事(～現在)
- 2) 全国医学部長病院長会議常任理事(平成 18～19 年度)
- 3) 西日本医科学学生体育連盟副会長(平成 18 年度)
- 4) 日本学術振興会特別研究員等審査委員会専門委員及び国際事業委員会書面審査委員(平成 17 年～19 年度)
- 5) 財団法人医学教育振興財団評議員(平成 19 年度)
- 6) 財団法人母子健康協会小児医学研究助成審査会審査員(平成 17～19 年度)
- 7) 岐阜県小児保健協会会長(～現在)
- 8) 岐阜県感染症予防対策委員会予防接種部会委員(～平成 19 年度)
- 9) 岐阜県感染症予防対策委員会エイズ対策部会委員(～平成 19 年度)
- 10) 岐阜県予防接種健康被害調査専門委員(～平成 19 年度)
- 11) 岐阜県地域医療政策協議会委員(平成 19 年度)
- 12) 岐阜県地域医療政策協議会分科会部会長(平成 19 年度)
- 13) 岐阜県医師会予防接種委員会委員(～平成 19 年度)
- 14) 岐阜県医師会勤務医部会学術委員会顧問(～平成 19 年度)
- 15) 岐阜市予防接種健康被害調査委員会委員(～現在)
- 16) 財団法人岐阜県研究開発財団知的クラスター創成事業岐阜・大垣地域における本部会議委員(平成 18 年度)
- 17) 日本小児アレルギー学会理事長(平成 20 年 12 月～現在)

深尾敏幸：

- 1) 岐阜県小児保健協会常任理事(～現在)
- 2) 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)
- 3) 岐阜市保育所児童の健康を考える会委員(委員長)(～現在)
- 4) 岐阜県小児救急医療協議会委員(～現在)
- 5) 岐阜市保健医療審議会委員(～現在)

金子英雄：

- 1) 岐阜地域小児救急医療体制連絡会議委員(～現在)

加藤善一郎：

- 1) ボストン総領事館新型インフルエンザ対策 supervisor(平成 18 年度～現在)
- 2) ボストン総領事館主催新型インフルエンザ対策講演会講師(平成 18 年度～現在)

松井永子：

- 1) 発達障害の早期発見にむけた乳幼児健診検討委員(平成 20 年度)
- 2) 岐阜県家庭教育推進委員(平成 19 年度～現在)

## 10. 報告書

- 1) 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 17 年度厚生労働科学研究費補助金 研究報告書第 2 分冊(近藤班)：205-207(2006 年 3 月)
- 2) 近藤直実, 加藤善一郎, 寺本貴英：アレルギーの病因遺伝子・病態・治療反応性予測因子の解明とテラーメイド治療法の確立および創薬の検討：平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 研究報告書第 2 分冊(近藤班)：208-210(2006 年 3 月)
- 3) 松井永子, 金子英雄：遺伝子情報の網羅的解析および小児病態におけるロイコトリエン受容体拮抗薬の治療反応性予測遺伝子因子とテラーメイド治療開発：平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 研究報告書第 2 分冊(近藤班)：226-228(2006 年 3 月)
- 4) 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 17 年度厚生労働科学研究費補助金 総括・分担研究報告書(近藤班)：1-4(2006 年 3 月)

- 5) 近藤直実, 加藤善一郎, 寺本貴英: アレルギーの病因遺伝子・病態・治療反応性予測因子の解明とテーラーメイド治療法の確立および創薬の検討: 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 総括・分担研究報告書(近藤班): 5-7(2006 年 3 月)
- 6) 松井永子, 金子英雄: 遺伝子情報の網羅的解析および小児病態におけるロイコトリエン受容体拮抗薬の治療反応性予測遺伝子因子とテーラーメイド治療開発: 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 総括・分担研究報告書(近藤班): 37-39(2006 年 3 月)
- 7) 近藤直実, 金子英雄, 近藤應, 深尾敏幸, 篠田紳司, 加藤善一郎, 青木美奈子, 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(アレルゲン)の確定, 予防・予知法の確立に関する研究 食物アレルゲンの免疫応答および非即時型反応に関する研究: 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 研究報告書第 1 分冊(海老澤班): 90-92(2006 年 3 月)
- 8) 近藤直実, 金子英雄, 近藤應, 深尾敏幸, 篠田紳司, 加藤善一郎, 青木美奈子, 川本典生: 食物アレルゲンの免疫応答および非即時型反応に関する研究: 平成 15 年度-17 年度厚生労働科学研究費補助金 総括研究報告書(海老澤班): 22-24(2006 年 3 月)
- 9) 近藤直実, 青木美奈子, 金子英雄, 松井永子, 川本典生: 免疫アレルギーに係わる胎内・胎外因子の同定に関する研究 RS ウイルス感染がアレルギー発症に及ぼす影響および臍帯血を用いたアレルギー疾患の予知・予防法の確立: 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 研究報告書第 1 分冊(森川班): 41-43(2006 年 3 月)
- 10) 近藤直実, 青木美奈子, 金子英雄, 松井永子, 川本典生: RS ウイルス感染がアレルギー発症に及ぼす影響および臍帯血を用いたアレルギー疾患の予知・予防法の確立: 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 総括・分担研究報告書(森川班): 9-17(2006 年 3 月)
- 11) 近藤直実, 青木美奈子, 金子英雄, 松井永子, 川本典生: RS ウイルス感染がアレルギー発症に及ぼす影響および臍帯血を用いたアレルギー疾患の予知・予防法の確立: 平成 15 年度-17 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(森川班): 12-16(2006 年 3 月)
- 12) 折居建治, 深尾敏幸, 金子英雄, 近藤直実: Ataxia telangiectasia(毛細血管拡張性運動失調症)の病態に関する分子生物学的解析: 平成 17 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 総括・分担研究報告書(宮脇班): 49-51(2006 年 3 月)
- 13) 近藤直実, 川本典生, 松井永子, 金子英雄: 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: 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 総括・分担研究報告書(多田班): 77-79(2006 年 3 月)
- 14) 近藤直実: 岐阜大学医学部 小児科におけるアレルギー診療連携: アレルギー診療施設事例集 平成 18 年 10 月厚生労働科学研究 ガイドライン普及のための対策とそれに伴う QOL の向上に関する研究班(須甲班): 210(2006 年 10 月)
- 15) 加藤善一郎, 近藤直実: アレルギー疾患におけるテーラーメイド予防・治療法開発のための HLA 立体構造に基づいたペプチドポリマー創薬の研究: 財団法人日本予防医学協会平成 17 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): 14-19(2006 年 3 月)
- 16) 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ー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 17 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): 87-103(2006 年 3 月)
- 17) 近藤直実, 船戸道徳, 磯貝光治, 野中万祐子, 面家健太郎, 寺本貴英, 松井永子, 折居建治, 川本典生, 加藤善一郎, 金子英雄, 深尾敏幸: 左脛骨に発症した BCG 骨髄炎の一例-IFN- $\gamma$ 経路の解析を含めて-: 平成 17 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(下田班): 105-107(2006 年 3 月)
- 18) 金子英雄, 鈴木啓子, 金 栄, 深尾敏幸, 近藤直実: IgA 欠損症の病態と病因遺伝子の解析: 厚生労働省 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 18 年度第 1 回班会議総会プログラム(宮脇班): 6(2007 年 1 月)
- 19) 近藤直実, 秋山一男, 大田 健, 赤澤 晃, 山口悦郎, 白川太郎, 海老澤元宏, 藤澤隆夫, 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ーラーメイド治療法の確立に関する研究: 平成 18 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): 1-3(2007 年 2 月)
- 20) 近藤直実, 加藤善一郎, 大西秀典: アレルギーの病因遺伝子・病態・治療反応性予測因子の解明とテーラーメイド治療法の確立および創薬の検討: 平成 18 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): 4(2007 年 2 月)



- 21) 松井永子：遺伝子情報の網羅的解析、および小児喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬の治療反応性予測遺伝子因子とテラーメイド治療開発：平成 18 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)：11(2007 年 2 月)
- 22) 近藤直実, 深尾敏幸, 松井永子, 金子英雄, 青木美奈子, 近藤 應, 川本典生：アレルギー性疾患の発症・重症化の予知に関する研究：平成 18 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)：125(2007 年 2 月)
- 23) 近藤直実, 深尾敏幸, 金子英雄, 松井永子, 青木美奈子：アトピー性皮膚炎発症と母乳の関連、特に母乳成分の解析に関する研究：平成 18 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(河野班)：143(2007 年 2 月)
- 24) 近藤直実, 秋山一男, 大田 健, 赤澤 晃, 山口悦郎, 海老澤元宏, 藤澤隆夫, 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 18 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)：1-4(2007 年 3 月)
- 25) 近藤直実, 加藤善一郎, 寺本貴英：アレルギーの病因遺伝子・病態・治療反応性予測因子の解明とテラーメイド治療法の確立および創薬の検討：平成 18 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)：5-8(2007 年 3 月)
- 26) 松井永子：遺伝子情報の網羅的解析、および小児喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬の治療反応性予測遺伝子因子とテラーメイド治療開発：平成 18 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)：39-41(2007 年 3 月)
- 27) 近藤直実, 秋山一男, 大田 健, 赤澤 晃, 山口悦郎, 白川太郎, 海老澤元宏, 藤澤隆夫, 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 18 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(近藤班)：1-4(2007 年 3 月)
- 28) 近藤直実, 加藤善一郎：アレルギーの病因遺伝子・病態・治療反応性予測因子の解明とテラーメイド治療法の確立および創薬の検討：平成 18 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(近藤班)：5-9(2007 年 3 月)
- 29) 松井永子：遺伝子情報の網羅的解析、および小児喘息におけるロイコトリエン受容体拮抗薬の治療反応性予測遺伝子因子とテラーメイド治療開発：平成 18 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(近藤班)：53-59(2007 年 3 月)
- 30) 金子英雄, 鈴木啓子, 深尾敏幸, 近藤直実：IgA 欠損症の病態と病因遺伝子の解析 原発性免疫不全症候群に関する調査研究：平成 18 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 総括・分担研究報告書(宮脇班)：41-43(2007 年 3 月)
- 31) 近藤直実, 川本典生, 松井永子, 金子英雄：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 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 特に母乳中のダイオキシン類濃度の経年的変化と幼児発育発達に及ぼす影響：平成 16 年度-18 年度 厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業 総合研究報告書(多田班)：43-46(2007 年 3 月)
- 32) 近藤直実, 松井永子, 金子英雄, 青木美奈子, 近藤 應：アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療法の確立及びその有効性と有害事象の評価に関する研究：平成 18 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(大田班)：20-24(2007 年 3 月)
- 33) 近藤直実, 深尾敏幸, 岩砂眞一, 白木 誠, 松井永子, 金子英雄, 青木美奈子, 近藤 應, 川本典生：アレルギー疾患の発症・重症化の予知に関する研究：平成 18 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)：9-11(2007 年 3 月)
- 34) 近藤直実, 深尾敏幸, 金子英雄, 松井永子, 青木美奈子：アトピー性皮膚炎発症と母乳の関連、特に母乳成分の解析に関する研究：平成 18 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(河野班)：20-22(2007 年 4 月)
- 35) 近藤直実, 秋山一男, 大田 健, 赤澤 晃, 山口悦郎, 海老澤元宏, 藤澤隆夫, 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 18 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 研究報告書 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業事務局発行 第 1 分冊(近藤班)：177-180(2007 年 3 月)
- 36) 近藤直実, 加藤善一郎, 寺本貴英：アレルギーの病因遺伝子・病態・治療反応性予測因子の解明と



- テラーメイド治療法の確立および創薬の検討：平成 18 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 研究報告書 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業事務局 発行第 1 分冊(近藤班)：181-184(2007 年 3 月)
- 37) 近藤直実, 深尾敏幸, 岩砂眞一, 白木 誠, 松井永子, 金子英雄, 青木美奈子, 近藤 應, 川本典生：アレルギー性疾患の発症・重症化の予知に関する研究：平成 18 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 研究報告書 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業事務局 発行 第 3 分冊(海老澤班)：161-163(2007 年 3 月)
- 38) 近藤直実, 深尾敏幸, 金子英雄, 松井永子, 青木美奈子：アトピー性皮膚炎発症と母乳の関連、特に母乳成分の解析に関する研究：平成 18 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 研究報告書 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業事務局 発行 第 3 分冊(河野班)：210-212(2007 年 3 月)
- 39) 近藤直実, 松井永子, 金子英雄, 青木美奈子, 近藤 應：アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療法の確立及びその有効性と有害事象の評価に関する研究：平成 18 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 研究報告書 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業事務局 発行 第 3 分冊(大田班)：302-306(2007 年 3 月)
- 40) 近藤直実, 篠田紳司, 金子英雄, 青木美奈子, 松井永子, 寺本貴英, 深尾敏幸：免疫機能低下を有する小児に対する予防接種の検討(第 3 報)免疫維持に関する検討：平成 18 年度 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラーサイエンス総合研究事業 総括・分担研究報告書(下田班)：85-87(2007 年 4 月)
- 41) 李 愛蓮, 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確立のための構造生物学的創薬に関する研究：財団法人日本予防医学協会 平成 18 年度免疫アレルギー疾患予防・治療研究推進事業(若手研究者育成活用事業)研究報告書(近藤班)：42-45(2007 年 7 月)
- 42) Ohnishi H, Tochio H, Hiroaki H, Kato Z, Kondo N, Shirakawa M : Deposition : Protein Data Bank 登録 : Accession number : 2z5v 'Solution structure of the TIR domain of human MyD88' Date : (2007-07-19)
- 43) 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：平成 18 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・治療研究事業パンフレット(近藤班)：15-16(2007 年 8 月)
- 44) 近藤直実, 秋山一男, 大田 健, 赤澤 晃, 山口悦郎, 海老澤元宏, 藤澤隆夫, 松井永子：アレルギーのテラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化に関する研究. 平成 19 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)：165-167(2008 年 1 月)
- 45) 近藤直実：アレルギーの遺伝要因・環境要因の質と量の評価法の確立とテラーメイド治療管理ガイドラインの確立、および総括：平成 19 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)：168(2008 年 2 月)
- 46) 近藤直実, 深尾敏幸, 松井永子, 金子英雄, 川本美奈子, 川本典生：アレルギー性疾患の発症・重症化の予知に関する研究：平成 19 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)：98(2008 年 2 月)
- 47) 近藤直実, 篠田紳司, 松井永子, 川本美奈子：小児喘息 QOL 研究の総括 ガイドライン普及のための対策とそれに伴う QOL の向上に関する研究：平成 19 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(須甲班)：73(2008 年 2 月)
- 48) 近藤直実, 川本美奈子, 深尾敏幸, 金子英雄, 松井永子, 大西秀典：アトピー性皮膚炎発症と母乳の関連、特に母乳成分の解析に関する研究：平成 19 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(河野班)：8(2008 年 2 月)
- 49) 近藤直実, 松井永子：小児気管支喘息の早期診断・早期治療の指針の作成と評価および気管支喘息に関連する遺伝子解析 アレルギー疾患の自己管理と個別化医療を目指した早期診断基準と早期治療法の確立及びその有効性と有害事象の評価に関する研究：平成 19 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(大田班)：204(2008 年 2 月)
- 50) 近藤直実：アレルギーのテラーメイド治療管理ガイドラインの確立と実用化：平成 19 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 研究報告書 第 3 分冊(近藤班)：359-362(2008 年 3 月)
- 51) 近藤直実, 加藤善一郎, 寺本貴英：アレルギーの遺伝要因・環境要因の質と量の評価法の確立とテ

- ーラーメイド治療管理ガイドラインの確立, および総括:平成 19 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 研究報告書 第 3 分冊(近藤班): 363-365(2008 年 3 月)
- 52) 近藤直実, 篠田紳司, 松井永子, 川本美奈子:小児気管支喘息研究の総括:平成 19 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 分担研究報告書 第 1 分冊(須甲班): 496-498(2008 年 3 月)
- 53) 近藤直実, 深尾敏幸, 松井永子, 金子英雄, 川本美奈子, 川本典生:アレルギー性疾患の発症・重症化の予知に関する研究:平成 19 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 分担研究報告書 第 2 分冊(海老澤班): 154-156(2008 年 3 月)
- 54) 近藤直実, 川本美奈子, 大西秀典, 森田秀行:アトピー性皮膚炎発症と母乳の関連, 特に母乳成分の解析に関する研究:平成 19 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 分担研究報告書 第 2 分冊(河野班): 200-202(2008 年 3 月)
- 55) 近藤直実, 松井永子:小児気管支喘息の早期診断・早期治療の指針の作成と評価および気管支喘息に関する遺伝子解析:平成 19 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 分担研究報告書 第 2 分冊(大田班): 309-311(2008 年 3 月)

## 11. 報道

- 1) 近藤直実:伝染性膿痂疹(とびひ)への新たなアプローチ「とびひ治療」の現状を考える:Acuatim Forum in Gifu 座談会 6(2006 年 1 月 1 日)
- 2) 鈴木康之:岐阜大学医学部医学教育開発研究センター(全国共同利用施設)・医学教育企画開発室:医学教育 37: 54-55(2006 年 1 月 1 日)
- 3) 近藤直実, 金子英雄:牛乳・大豆アレルギー「食べて治す」食品開発へ:朝日新聞(2006 年 1 月 13 日)
- 4) 近藤直実:岐阜大学, 医学部長近藤教授:岐阜新聞(2006 年 1 月 20 日)
- 5) 近藤直実:検査で発症予測予防に効果:読売新聞(2006 年 2 月 9 日)
- 6) 近藤直実:ことしはどうなる?花粉症対策最前線 新鮮組:よみうりテレビニューススクランブル(2006 年 2 月 24 日)
- 7) 近藤直実:第 6 回食物アレルギー研究会 アナフィラキシー反応に関する研究成果 ~牛乳アレルギー~酸素処理をした牛乳ペプチドにより免疫寛容を誘導:Medical Tribune(2006 年 3 月 23 日)
- 8) 近藤直実, 松井永子:アレルギー体質を遺伝子で判定:中京テレビニュースプラス 1(2006 年 3 月 28 日)
- 9) 近藤直実, 松井永子:アレルギー素因の遺伝子検査キットの開発-岐阜大学小児病態学研究プロジェクト紹介-:岐大のいぶき(2006 年 4 月 1 日)
- 10) 深尾敏幸:研究室から:岐阜新聞(2006 年 4 月 4 日)
- 11) 寺本貴英:小児ぜんそく治療法を解説:朝日新聞(2006 年 9 月 25 日)
- 12) 金子英雄:救急医療にも影響 偏在, 地域格差解消が課題:読売新聞(2006 年 11 月 8 日)
- 13) 近藤直実:組織図:岐阜大学先端創薬研究センターパンフレット(2006 年 12 月)
- 14) 近藤直実:医学部の現状について:岐阜医学会館だより 82, 3-5(2007 年 1 月 1 日)
- 15) 近藤直実:都市偏在 全国ワースト 5 位:岐阜版 朝日新聞(2007 年 1 月 1 日)
- 16) 近藤直実, 松井永子:ここまでわかった花粉症研究最前線:NHK サイエンス ZERO(2007 年 2 月 13 日)
- 17) 近藤直実:岐阜大と連携, 地域医療改善:岐阜版 岐阜新聞(2007 年 2 月 16 日)
- 18) 近藤直実:高山の医師不足救済:岐阜版 岐阜新聞(2007 年 2 月 17 日)
- 19) 近藤直実, 松井永子:「急増するアレルギーを克服せよ~花粉症・ぜん息 治療最前線~»:NHK クローズアップ現代(2007 年 3 月 8 日)
- 20) 近藤直実:地域医療医学センター設置:岐阜版 読売新聞(2007 年 4 月 25 日)
- 21) 近藤直実:地域の医師不足解消を 岐阜大医学部 全国初 センター開設:岐阜版 中日新聞(2007 年 4 月 25 日)
- 22) 近藤直実:岐阜大学, 医学センター始動「地域医療を支える»:岐阜新聞(2007 年 4 月 25 日)
- 23) 近藤直実:岐阜大学医学部 医師不足解決の切り札:中京テレビ リアルタイム(2007 年 4 月 25 日)
- 24) 近藤直実:医師不足解決に医療センター設置:岐阜放送 夕がた屋テ!(2007 年 4 月 25 日)
- 25) 近藤直実:県地域医療対策協が初会合:岐阜新聞(2007 年 4 月 27 日)
- 26) 近藤直実:事業の状況 ミレニアム記念賞 最優秀研究賞:財団法人森永奉仕会 設立 50 周年記念誌 50 年のあゆみ, 20-21(2007 年 6 月)

- 27) 近藤直実：岐阜大,地域医療医学センターを設置：文教新聞(2007年6月13日)
- 28) 近藤直実：岐阜大学 地域医療医学センターを設置：文教ニュース(2007年6月18日)
- 29) 近藤直実：医師不足 現場の努力生かす政策を：中日新聞(2007年7月9日)
- 30) 寺本貴英：アレルギーとその対応：東京 TBS ラジオ(2007年8月20~24日)
- 31) 近藤直実：子どもの健康 テーマに講演：読売新聞(2007年10月12日)
- 32) 金子英雄：小児夜間医療考える 医師，看護師らが現状報告：岐阜新聞(2007年10月12日)
- 33) 近藤直実：地域医療確保へ調査研究 医師養成，体制を整備：岐阜新聞(2007年10月18日)
- 34) 近藤直実：岐阜大学に講座開設 県が寄附金 地域の体制を研究：中日新聞(2007年10月18日)
- 35) 近藤直実：地域枠推薦入試を説明 来年度実施の岐阜大学医学部：中日新聞(2007年11月6日)
- 36) 近藤直実：“壁”超え人材やりくり 医師確保最前線 上：中日新聞(2007年12月13日)
- 37) 近藤直実：岐阜大、医学部地域枠推薦入試説明会を開催：文教速報(2007年12月14日)
- 38) 近藤直実：現状打開へ指導医派遣 医師確保最前線 下：中日新聞(2007年12月15日)
- 39) 近藤直実：医師確保の道を模索 岐阜大学でシンポジウム：中日新聞(2007年12月16日)
- 40) 松井永子：アレルギー性疾患の予防に向けた胎内・胎外因子の解明：第56回日本アレルギー学会秋季学術大会 Medical Tribune. 40, 16(2007年1月4日)
- 41) 川本典生：一アレルギー疾患と遺伝子多型— LTC4S A-444C に変異を持つ群で気管支喘息の有病率が高い：第19回日本アレルギー学会春季臨床大会特集 Medical Tribune. 2, 104(2007年7月19日)
- 42) 近藤直実：生活環境踏まえ診断 命をつなぐ・岐阜の医療現場から：岐阜版 岐阜新聞(2008年1月4日)
- 43) 近藤直実：基礎医学研究院生に奨学金：岐阜版 岐阜新聞(2008年1月8日)
- 44) 近藤直実：基礎医学研究者減少に歯止め 岐大が専攻院生に奨学金：岐阜版 中日新聞(2008年1月8日)
- 45) 近藤直実，大西秀典：アレルギー疾患の分子生物学 —臨床に貢献する最近の研究成果と遺伝子多型—：Medical Tribune. 41, 31(2008年2月7日)

## 12. 自己評価

### 評価

総合的にはそれなりの評価はできる。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。次世代を担う若手研究者，若手小児科医の育成に力を入れていることは評価に値する。さらに強化したい。

### 現状の問題点及びその対応策

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，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）。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。

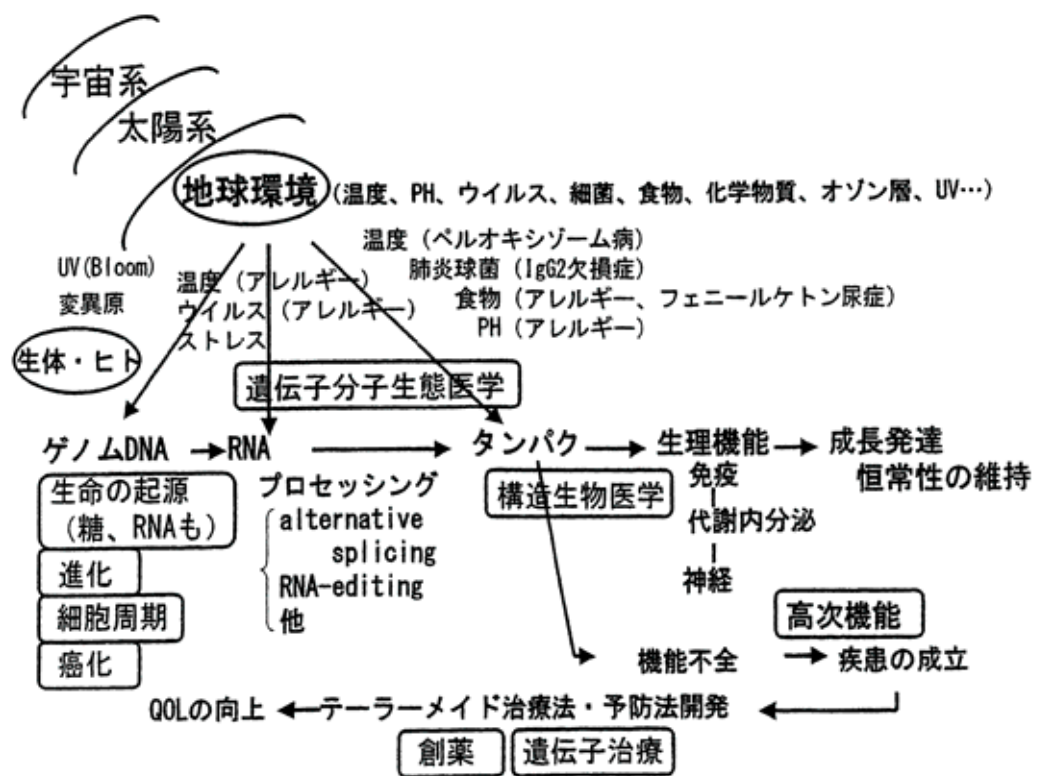
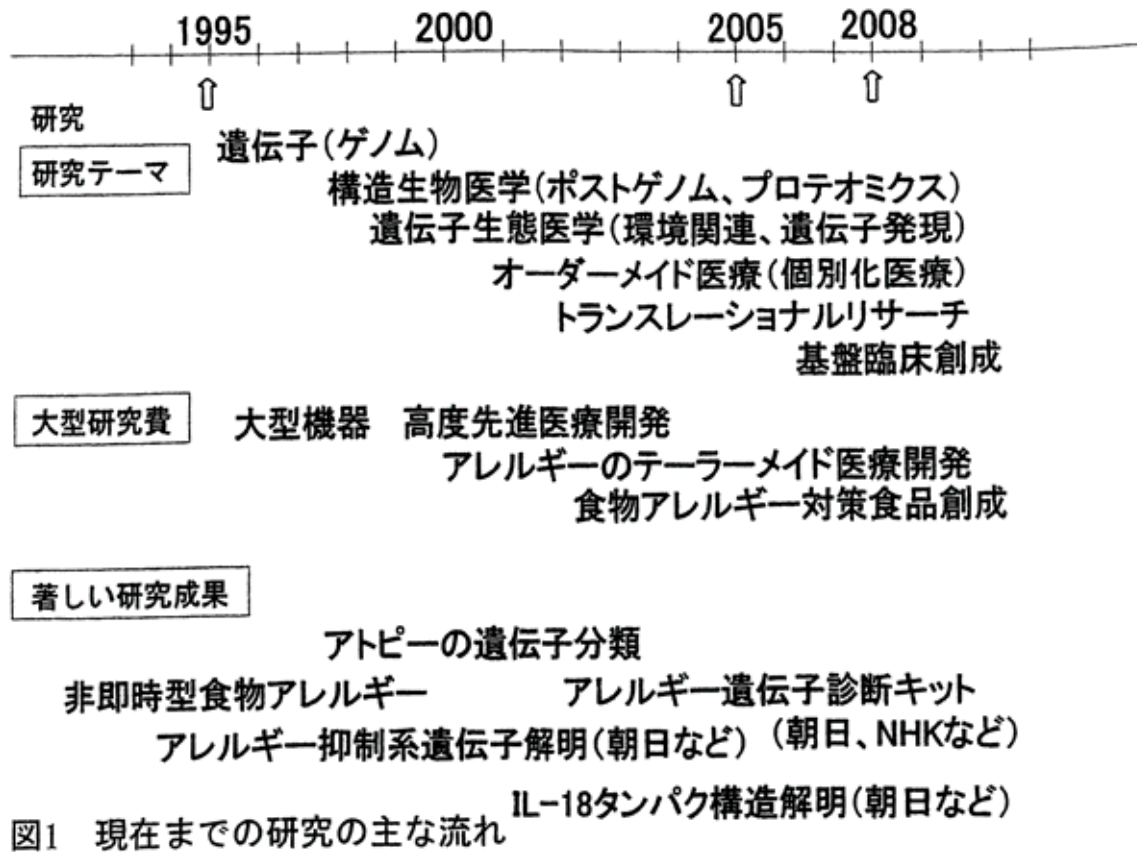


図2 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 designed by N.Kondo 2002. 1.





3月8日(木)放送

## 急増するアレルギーを克服せよ

～花粉症・ぜん息 治療最前線～

日本人の3人に1人が苦しんでいるといわれる、花粉症を始めとしたアレルギー疾患。日本人のおよそ7割がアレルギーを起こしやすい遺伝子をもっているとされ、最新の調査では、患者の数が増えているばかりか、発症年齢が低下していることもわかってきた。こうした深刻化するアレルギーには、黄砂の増加などの環境変化が拍車をかけているという研究もある。こうした中、患者に遺伝子診断を行ってよく効く薬を探る「オーダーメイド医療」の活用や、花粉症そのものにならない体質に変えるワクチンの開発といった新しい対策研究が進められている。一向に減る気配を見せないアレルギー疾患の現状と、その最新治療に迫る。(NO.2381)



NHK クローズアップ現代 2007年3月8日(木)

図3

2003年(平成15年)10月6日 月曜日 43820号 (日刊)



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し、さらに副作用発症機序の解明。

#### 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) 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、及びIDOの肝炎発症における役割。

#### 4) 肝細胞アポトーシスおよび線維化機序について

動物モデルを用いて、分子生物学的見地からアポトーシスおよび線維化を評価。

#### 5) 心筋細胞におけるオートファジー

オートファジーの役割と心機能に与える影響を絶食および心筋梗塞モデルを用いて検討。

### 2. 名簿

教授：	清島 満	Mitsuru Seishima
講師：	伊藤弘康	Hiroyasu Ito
臨床講師：	大澤陽介	Yousuke Osawa
臨床講師：	金森寛充	Hiromitsu Kanamori

### 3. 研究成果の発表

#### 著書 (和文)

- 1) 清島 満, 服部高幸, 須藤香織. リポ蛋白とその分画: 中井利昭編集. 「検査値のみかた」-, 東京: 中外医学社; 2006年: 173-176.
- 2) 清島 満, 高橋香奈子, 服部高幸. p(a): 中井利昭編集. - 「検査値のみかた」-, 東京: 中外医学社; 2006年: 177-179.
- 3) 清島 満, 帖佐光洋, 高橋香奈子. Lp(a): 中井利昭編集. - アポ蛋白とその分画 -, 東京: 中外医学社; 2006年: 187-189.
- 4) 清島 満, 猪狩 淳. 中原一彦編. 「標準臨床検査医学 第3版」, 東京: 医学書院; 2006年: 168-180.
- 5) 澤村治樹. 三嶋廣繁編. 微生物各論「Microbial Handbook」, 電通サドラー・アンド・ヘネシー株式会社; 2007年: 5-76.
- 6) 清島 満, 櫻林郁之介. 熊坂一成監修. リポ蛋白 ほかに12項目, 臨床検査項目辞典, 東京: 医歯薬出版株式会社; 2008年: 237-245.
- 7) 金森寛充, 清島 満. 心機能検査: 巽 典之監修. 緊急対処ガイドブック, 金芳堂; 2008年: 163-165.
- 8) 金森寛充, 清島 満. 心エコー: 巽 典之監修. 緊急対処ガイドブック, 金芳堂; 2008年: 166-167.
- 9) 竹村正男, 清島 満. 腫瘍マーカー: 下条文武編集. メディカルノート「検査の基本」, 西村書店; 2008年: 59-65.
- 10) 澤村治樹. 大学検査科学専攻微生物学教員懇談会編. 体表部感染症「メディカルサイエンス微生物検査学」, 近代出版; 2008年: 269-277.

#### 著書 (欧文)

なし

#### 総説 (和文)

- 1) 藤垣英嗣, 斉藤邦明. トリプトファン代謝酵素の翻訳後修飾, 必須アミノ酸研究 2006年; 176巻: 20-26.
- 2) 太田浩敏. 検査付加価値情報の提供, 検査と技術 2007年; 35巻: 479-480.
- 3) 竹村正男, 斉藤邦明. 関節リウマチ検査・診療の新展開, Medical Technology 2008年; 36巻: 27-30.
- 4) 星 雅人. 臨床検査 Yearbook 2008 一般検査編, 臨床病理レビュー特集 2008年; 140号: 167-169.
- 5) 大澤陽介, 末次 淳, 塚田良彦, 永木正仁, 森脇久隆. 胆管結紮により誘導された慢性肝障害マウスモデルにおけるアポトーシス獲得機序, Minophagen medical review 2008年; 53: 123-125.
- 6) 清島 満. 特集 特定健診制度 特定健診にかかわる検査と意義, 健康食品管理士認定協会会報 2008年; 3巻: 11-20.

#### 総説 (欧文)

- 1) Osawa Y, Nagaki M. Cyclooxygenase-2: its paradoxical roles in liver inflammation and fibrosis.

原著 (和文)

- 1) 川瀬晴美, 前田 学, 洞井俊夫, 和田久泰, 北島康雄, 清島 満. 心拍変動からみた全身性強皮症の自律神経機能, 臨床病理 2006年; 54巻: 325-328.
- 2) 川瀬晴美, 早川恭江, 加藤義弘, 松岡敏男, 清島 満. 筋ジストロフィー患者における心室性期外収縮の重症度分類と各種パラメータ検査結果の関係検討, 医学検査 2006年; 55巻: 639-643.
- 3) 大橋葉津希, 太田浩敏, 古田伸行, 石山とし子, 服部高幸, 長屋昌幸, 丸本雅夫, 前田悟司, 竹村正男, 清島 満. リコンビナント TP 抗原を用いた梅毒検査の検討 - 日立 7170 形分析装置への応用, 医療と検査機器・試薬 2006年; 29巻: 603-607.
- 4) 太田浩敏, 竹村正男, 古田伸行, 中尾真理, 小池紀子, 服部高幸, 齊藤大輔, 秋山眞澄, 清島 満. 高感度化学発光酵素免疫測定法による interleukin-8 (IL-8) 測定の臨床的有用性について, 医学と薬学 2006年; 55巻: 437-442.
- 5) 四戸隆基, 佐藤正夫, 竹村正男, 齊藤邦明, 清島 満. 抗体誘導マウス関節炎モデルにおけるサイトカインの変動, 中部リウマチ 2006年; 37巻: 8-9.
- 6) 佐藤正夫, 四戸隆基, 馬場岳志, 角田 恒, 竹村正男, 齊藤邦明, 清島 満. 関節リウマチ膝関節中の抗 CCP 抗体測定の意義, 臨床リウマチ 2006年; 18巻: 158-162.
- 7) 佐藤正夫, 四戸隆基, 馬場岳志, 角田 恒, 竹村正男. 膝関節液中の Cartilage Oligomeric Matrix Protein 濃度の測定, 中部リウマチ 2006年; 37巻: 76-77.
- 8) 佐藤正夫, 四戸隆基, 馬場岳志, 角田 恒, 竹村正男. 関節リウマチに対するエタネレセプトの投与回数と安全性, 有効性に関する検討, 中部整形外科災害外科学会雑誌 2006年; 49巻: 923-924.
- 9) 松橋延壽, 八幡和憲, 池亀由香, 桑原秀次, 竹村正男, 村上啓雄, 豊田 泉, 小倉真治. B-D-グルカン値を指標とした深在性真菌症に対するミカファンギンの有効性の検討, 日集中医誌 2007年; 14巻: 77-80.
- 10) 松川洋子, 宮部高典, 澤村治樹, 比嘉美也子, 山根誠久, 浦底愛子, 遠藤隆一. 短期間(6時間)前培養した Haemophilis influenzae を試験対象とする全自動細菌検査装置ライサスでの薬剤感受性試験の適正化-複数施設での共同評価, 臨床病理 2007年; 55巻: 611-618.
- 11) 服部高幸, 竹村正男, 加藤則廣, 山田鉄也, 富田栄一, 前田悟司, 伊藤弘康, 齊藤邦明, 清島 満. 高分子量アディポネクチン測定に関する基礎的検討, 医療と検査機器・試薬 2007年; 30巻: 499-503.
- 12) 佐藤正夫, 竹村正男, 四戸隆基, 齊藤邦明, 清島 満. 関節リウマチに対する TNF- $\alpha$  を標的とした生物学的製剤治療, Biotherapy 2007年; 21巻: 176-180.
- 13) 佐藤正夫, 四戸隆基, 竹村正男, 馬場岳志, 角田 恒. サイトカイン濃度からみた関節リウマチに対するインフリキシマブの臨床効果, 中部整災誌 2007年; 50巻: 633-634.
- 14) 佐藤正夫, 四戸隆基, 馬場岳志, 角田 恒, 竹村正男. 関節リウマチに対するエタネルセプトの投与回数と有効性, 安全性について, 中部リウマチ学会 2007年; 38巻: 24-25.
- 15) 佐藤正夫, 四戸隆基, 竹村正男, 齊藤邦明, 清島 満. 関節リウマチに対するエタネルセプトの投与回数の検討, 臨床リウマチ学会 2007年; 19巻: 164-169.

原著 (欧文)

- 1) 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 peroxyne. J Immunol. 2006;176:372-379. IF 6.068
- 2) 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 2.085
- 3) Kawamoto N, Kaneko H, Takemura M, Seishima M, Sakurai S, Fukao T, Kasahara K, Iwasaki S, and Kondo N. Age-related changes in intracellular cytokine profiles and Th2 dominance in allergic children. Pediatr Allergy and Immunol. 2006;17:125-133. IF 2.454
- 4) Fujigaki H, Saito K, Fujigaki S, Takemura M, Sudo K, Ishiguro H, Seishima M. The signal transducer and activator of transcription 1 $\alpha$  and interferon regulatory factor 1 are not essential for the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by lipopolysaccharide: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- $\kappa$ B pathways, and synergistic effect of several proinflammatory cytokines. J Biochem. 2006;139:655-662. IF 2.020
- 5) Goto N, Tsurumi H, Takemura M, Hara T, Sawada M, Kasahara S, Kanemura N, Yamada T, Shimizu M, Takahashi T, Tomita M, Seishima M, Takami T, Moriwaki H. Serum-soluble tumor factor receptor 2 (sTNF-R2) level determines clinical outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol. 2006;77:217-225. IF 2.163
- 6) Cen X, Nitta A, Ohya S, Zhao Y, Ozawa N, Mouri A, Ibi D, Wang L, Suzuki M, Saito K, Ito Y, Kawagoe T, Noda Y, Ito Y, Furukawa S, Nabeshima T. An analogue of dipeptide-like structure of FK506 increases GDNF expression through CREB activated by Hsp90/Akt signaling pathway. J Neurosci. 2006;26:3335-3344. IF 7.490
- 7) Niwa M, Nitta A, Yamada Y, Nakajima A, Saito K, Seishima M, Shen L, Noda Y, Furukawa S, Nabeshima T. An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- $\alpha$

- protects against methamphetamine-induced rewarding effects and sensitization. *Biol Psychiatry*. 2007;61:890-901. IF 8.456
- 8) Li Y, Takemura G, Okada H, Miyata S, Kanamori H, Maruyama R, Esaki M, Li L, Ogino A, Ohno T, Kondo T, Nakagawa M, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. ANG II type 1A receptor signaling causes unfavorable scar dynamics in the postinfarct heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:946-953. IF 3.973
  - 9) Li Y, Takemura G, Okada H, Miyata S, Maruyama R, Esaki M, Kanamori H, Li L, Ogino A, Ohno T, Kondo T, Nakagawa M, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. Molecular signaling mediated by angiotensin II type 1A receptor blockade leading to attenuation of renal dysfunction-associated heart failure. *J Card Fail*. 2007;13:155-62. IF 3.067
  - 10) Niwa M, Nitta A, Yamada Y, Nakajima A, Saito K, Seishima M, Shen L, Noda Y, Furukawa S, Nabeshima T. An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- $\alpha$  protects against methamphetamine-induced rewarding effects and sensitization. *Biol Psychiatry*. 2007;61:890-901. IF 8.456
  - 11) Kanamori H, Takemura G, Li Y, Okada H, Maruyama R, Aoyama T, Miyata S, Esaki M, Ogino A, Nakagawa M, Ushikoshi H, Kawasaki M, Minatoguchi S, Fujiwara H. Inhibition of Fas-associated apoptosis in granulation tissue cells accompanies attenuation of postinfarction left ventricular remodeling by olmesartan. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:2184-2194. IF 3.973
  - 12) Li L, Takemura G, Li Y, Miyata S, Esaki M, Okada H, Kanamori H, Ogino A, Maruyama R, Nakagawa M, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. Granulocyte colony-stimulating factor improves left ventricular function of doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Lab Invest*. 2007;87:440-455. IF 4.479
  - 13) Takahashi K, Saito K, Masuda J, Fujigaki S, Takemura M, Ito H, Seishima M. Changes in neuronal protein expression in LP-BM5-infected mice. *Neurosci Lett*. 2007;422:114-118. IF 2.085
  - 14) Aoki M, Fukao T, Kaneko H, Mizunaga S, Mitsuyama J, Sawamura H, Seishima M, Kondo N. Clinical and bacteriological evaluation of the efficacy of piperacillin in children with pneumonia. *J Infect Chemother*. 2007;13:224-229.
  - 15) Niwa M, Nitta A, Yamada Y, Nakajima A, Saito K, Seishima M, Noda Y, Nabeshima T. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and its inducer inhibit morphine-induced, Rewarding effects and sensitization. *Biol Psychiatry*. 2007;62:658-668. IF 8.456
  - 16) Ogino A, Takemura G, Kanamori H, Okada H, Maruyama R, Miyata S, Esaki M, Nakagawa M, Aoyama T, Ushikoshi H, Kawasaki M, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. Amlodipine inhibits granulation tissue cell apoptosis through reducing calcineurin activity to attenuate postinfarction cardiac remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:2271-2280. IF 3.973
  - 17) Kimura A, Sakurai T, Tanaka Y, Hozumi I, Takahashi K, Takemura M, Saito K, Seishima M, Inuzuka T. Proteomic analysis of autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patient with white matter hyperintensities on brain MRI. *Lupus*. 2008;17:16-20. IF 2.248
  - 18) Shinohe R, Sato M, Takemura M, Shimizu K, Koishi H, Tanaka R, Saito K, Seishima M. Cytokine profiles in mice with arthritis induced by anti-type II collagen monoclonal antibody plus lipopolysaccharide. *Jpn J Clin Chem*. 2008;37:53-62.
  - 19) Kajita K, Mune T, Ikeda T, Matsumoto M, Uno Y, Sugiyama C, Matsubara K, Morita H, Takemura M, Seishima M, Takeda J, Ishizuka T. Effect of fasting on PPAR $\gamma$  and AMPK activity in adipocytes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81:144-149. IF 1.823
  - 20) Sakashita F, Osada S, Takemura M, Imai H, Tomita H, Nonaka K, Takahashi T, Seishima M. The effect of p53 gene expression on the inhibition of cell proliferation by paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62:379-385. IF 2.568
  - 21) Maruyama R, Goto K, Takemura G, Ono K, Nagao K, Horie T, Tsujimoto A, Kanamori H, Miyata S, Ushikoshi H, Nagashima K, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. Morphological and biochemical characterization of basal and starvation-induced autophagy in isolated adult rat cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H1599-607. IF 3.973
  - 22) Nakagawa M, Takemura G, Kanamori H, Goto K, Maruyama R, Tsujimoto A, Ohno T, Okada H, Ogino A, Esaki M, Miyata S, Li L, Ushikoshi H, Aoyama T, Kawasaki M, Nagashima K, Fujiwara T, Minatoguchi S, Fujiwara H. Mechanisms by which late coronary reperfusion mitigates post infarction cardiac remodeling. *Circ Res*. 2008;103:98-106. IF 9.721
  - 23) Okada H, Takemura G, Li Y, Ohno T, Li L, Maruyama R, Esaki M, Miyata S, Kanamori H, Ogino A, Nakagawa M, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. Effect of a long-term treatment with a low dose granulocyte colony-stimulating factor on post-infarction process in the heart. *J Cell Mol Med*. 2008;12:98-106. IF 6.807
  - 24) Taguchi A, Hara A, Saito K, Hoshi M, Niwa M, Seishima M, Mori H. Localization and spatiotemporal expression of IDO following transient forebrain ischemia in gerbils. *Brain Res*. 2008;1217:78-85. IF 2.218
  - 25) Chousa M, Ito H, Saito K, Takahashi K, Takemura M, Takahashi T, Tomita E, Seishima M. The measurement of serum ceruloplasmin is useful for diagnostic differentiation of immune thrombocytopenic purpura. *Clin Chim Acta*. 2008;389:132-138. IF 2.601
  - 26) Ito H, Ando K, Ishikawa T, Nakayama T, Taniguchi M, Saito K, Imawari M, Moriwaki H, Yokochi T,

- Kakumu S, Seishima M. Role of Valpha14+ NKT cells in the development of Hepatitis B virus-specific CTL: activation of Valpha14+ NKT cells promotes the breakage of CTL tolerance. *Int Immunol.* 2008;20:869-879. IF 3.290
- 27) Sudo K, Yamada Y, Saito K, Shimizu S, Ohashi H, Kato T, Moriwaki H, Ito H, Seishima M. TNF-alpha and IL-6 signals from the bone marrow derived cells are necessary for normal murine liver regeneration. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1782:671-679. IF 4.041

#### 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：斎藤邦明，和田久泰；文部科学省科学研究補助金基盤研究(B)：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；14,400 千円(5,500：5,200：3,700 千円)
- 2) 研究代表者：斎藤邦明；平成 18 年度岐阜大学活性化経費：免疫性神経疾患における新たな免疫制御因子としての Indoleamine-2,3-dioxygenase に関する研究；平成 18 年度；1,200 千円
- 3) 研究代表者：竹村正男，研究分担者：清島 満，斎藤邦明，文部科学省科学研究補助金基盤研究(C)：スタチンによる横紋筋融解発症のメカニズムの解明と遺伝子検査を用いた予測法の確立；平成 18-19 年度；3,500 千円(1,800：1,700 千円)
- 4) 研究代表者：大澤陽介；文部科学省科学研究補助金若手研究(B)：慢性肝障害におけるスフィンゴ脂質シグナルの肝細胞の生死決定機序に関する研究；平成 19-20 年度；3,300 千円(1,800：1,500 千円)
- 5) 研究代表者：伊藤弘康；平成 20 年度岐阜大学活性化経費：肝細胞障害におけるトリプトファン代謝制御の解明と肝疾患への治療応用；平成 20 年度；1,050 千円
- 6) 研究代表者：金森寛充；平成 20 年度岐阜大学活性化経費：成体心筋におけるオートファジーの機能的ならびに形態学的検討；平成 20 年度；1,050 千円

##### 2) 受託研究

なし

##### 3) 共同研究

- 1) 清島 満，斎藤邦明：次世代臨床検査情報システムに関する研究；平成 18 年度；500 千円：株式会社エイアンドティー
- 2) 斎藤邦明：新規開発デバイスを用いた臨床プロテオーム解析に関する研究；平成 18 年度；100 千円：東レ株式会社
- 3) 清島 満：プシラミンの作用機序解析；平成 19 年度；1,819 千円：参天製薬(株)
- 4) 清島 満，伊藤弘康：ナノピア D ダイマー試薬およびコアグピア Fig 試薬の基礎的検討；平成 19 年度；180 千円：第一化学薬品(株)

#### 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評議員(～現在)
- 2) 日本臨床化学会評議員(～現在)
- 3) 日本臨床検査自動化学会評議員(～現在)
- 4) 日本動脈硬化学会評議員(～現在)
- 5) 日本臨床分子医学会評議員(～現在)
- 6) 日本臨床検査医学会学術推進委員会(～現在)
- 7) 日本臨床検査医学会学会賞委員(～現在)
- 8) 全国国立大学病院検査部会議幹事(東海・北陸ブロック)(～平成 18 年)
- 9) 日本臨床検査医学会学会賞委員(～現在)
- 10) 日本臨床化学会国際交流委員(平成 19 年 4 月～現在)

## 2) 学会開催

なし

## 3) 学術雑誌

清島 満：

- 1) 医療と検査機器・試薬；編集委員(～平成 18 年)

## 7. 学会招待講演，招待シンポジスト，座長

清島 満：

- 1) 公益信託臨床検査医学研究振興基金 平成 18 年度小酒井望賞受賞記念講演会(2007 年 2 月，東京，記念講演「アポリポ蛋白の生理的機能と疾患との関わり」演者)
- 2) 健康食品管理士会中部支部設立総会(2007 年 10 月，岐阜，教育講演「メタボリックシンドロームと食生活」演者)

伊藤弘康：

- 1) 第 43 回日本細菌学会中部支部総会(2006 年 10 月，岐阜，シンポジウム「微生物感染が原因・増悪因子となる疾患についての最近の話題」 - エンドトキシンによる呼吸器不全マウスモデルの開発」 - 演者)
- 2) 健康食品管理士会 中部支部設立記念シンポジウム(市民公開講座)(2007 年 10 月，岐阜，シンポジウム「食の安全・安心は守られているか？」 - 「健康食品の功罪」臨床医の立場から健康食品を考える - 演者)

斎藤邦明：

- 1) The 11th Meeting of International society for Tryptophan research(2006.06, Tokyo, Physiological significances of tryptophan-kynurenine pathway metabolism. In CNS Opening remark: What is the new in the kynurenine pathway in CNS.-In the past, present and future; Speaker)
- 2) The 6th Korea-Japan Gerontologist Joint Meeting(2006.06, Korea, Oxidative stress, inflammation and aging: The physiological significance of cerebral indoleamine-2,3-dioxygenase following transient cerebral ischemia in gerbil; Speaker)
- 3) 日本臨床化学会東海北陸支部総会(2006 年 6 月，名古屋市，シンポジウム「病態を捉える臨床化学検査の New Marker TNF- $\alpha$  とその関連分子をターゲットとした臨床プロテオーム解析」演者)
- 4) Recent advances in kynurenine pathway metabolism in CNS. ISTRY 2006, (2006.07, Tokyo, Significance of IDO in CNS : Inhibition of increased indoleamine-2, 3-dioxygenase activity exacerbates neuronal cell death in various CNS disorders; Panelist)
- 5) 第 1 回臨床検査学教育学会(2006 年 8 月，東京，シンポジウム 臨床検査技師教育「私が歩いて来た道：臨床検査技師教育の理想像」演者)

## 8. 学術賞等の受賞状況

- 1) 伊藤弘康，安藤量基，石川哲也，中山俊憲，谷口 克，斎藤邦明，井廻道夫，森脇久隆，各務伸一，清島 満：The 5th JSH Single Topic Conference Young Investigator Award (平成 18 年度)
- 2) 清島 満：小酒井望賞受賞(平成 19 年度)
- 3) 伊藤弘康，岩本直樹，高橋香奈子，安藤量基，石川哲也，斎藤邦明，竹村正男，井廻道夫，森脇久隆，清島 満：The 6th JSH Single Topic Conference Best Poster Award (平成 19 年度)
- 4) 渡邊恒夫，森田綾子，宇野由里子，林 恭子，浅野麻衣，川瀬晴美，加藤義弘，松岡敏男，伊藤弘康，清島 満：第 33 回日本超音波検査学会 YIA(Young Investigator's Award)優秀賞(平成 20 年度)
- 5) 金森寛充，竹村元三，丸山留美，後藤和子，李 龍虎，清島 満，湊口信也，藤原久義：第 12 回日本心不全学術集会 YIA(Young Investigator's Award)優秀賞(平成 20 年度)
- 6) 金森寛充，竹村元三，川口智則，竹山俊昭，川村一太，後藤和子，李 龍虎，藤原久義，清島 満，湊口信也：第 30 回心筋生検研究会若手奨励賞(平成 20 年度)

## 9. 社会活動

- 1) 岐阜県精度管理専門委員(岐阜県)(～現在)
- 2) 岐阜市精度管理専門委員(岐阜市)(～現在)



- 3) 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)
- 4) 臨床検査技師試験委員会委員長(厚生労働省)(～平成 19 年 6 月)
- 5) 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)(～現在)

## 10. 報告書

- 1) 清島 満, 斎藤邦明, 和田久泰: 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 18 年度文部科学省科学研究補助金基盤研究(B): 研究成果報告書(2006 年 3 月)
- 2) 清島 満, 斎藤邦明, 和田久泰: 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 19 年度文部科学省科学研究補助金基盤研究(B): 研究成果報告書(2007 年 3 月)
- 3) 和田久泰, 清島 満, 斎藤邦明, 竹村正男: スタチンによる横紋筋融解発症のメカニズムの解明と遺伝子検査を用いた予測法の確立: 平成 18 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(2006 年 3 月)
- 4) 竹村正男, 清島 満, 斎藤邦明: スタチンによる横紋筋融解発症のメカニズムの解明と遺伝子検査を用いた予測法の確立: 平成 19 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(2007 年 3 月)

## 11. 報道

- 1) 清島 満: 介護職員のストレス数値化: 岐阜新聞(2006 年 2 月 24 日)

## 12. 自己評価

### 評価

研究業績は後半になって少しペースアップした感があり, 何とか予定していた目標をクリアしたと思われる。外部資金については科学研究費を中心にもう少し獲得するよう努力しなければならないが, 学術賞の受賞もあり, 全体的には目標に達したと評価しうる。

### 現状の問題点及びその対策

少人数のため, 院生の確保と同時にいかに効率的な研究プロトコルをたてるかが重要な課題である。

### 今後の展望

研究内容は多岐にわたるが, なるべく他講座および他施設との共同研究を積極的に行い, 効率的な研究を目指したい。