

2007; 839]

- 5) 大城戸真喜子, 藤原邦雄 (崇城大), 松藤千弥. ポリアミン濃度変化に伴う組織中のトランスグルタミンナーゼ反応生成物の変動. 第 80 回日本生化学会大会・第 30 回日本分子生物学会年會合同大会. 横浜, 12 月. [第 80 回日本生化学会大会・第 30 回日本分子生物学会年會合同大会講演要旨集 2007; 121]
- 6) 村井法之, 松藤千弥. 傍腫瘍性小脳変性疾患関連タンパク質 CDR2 と AZ2 の相互作用の解析. 日本ポリアミン研究会第 22 回研究発表会. 熊本, 1 月. [日本ポリアミン研究会第 22 回研究発表会講演要旨集 2008; 24]
- 7) 清水昭博, 村井法之, 松藤千弥. マウス腎臓におけるアンチザイム 2 相互作用分子の検索. 日本ポリアミン研究会第 22 回研究発表会. 熊本, 1 月. [日本ポリアミン研究会第 22 回研究発表会講演要旨集 2008; 25]
- 8) 大城戸真喜子, 松藤千弥. アンチザイム 1 ノックアウトマウスにおける SSAT 活性. 日本ポリアミン研究会第 22 回研究発表会. 熊本, 1 月. [日本ポリアミン研究会第 22 回研究発表会講演要旨集 2008; 26]
- 9) 大城戸真喜子. アンチザイムによる細胞内ポリアミン濃度調節の機構とその意義. 日本農芸化学会 2008 年度大会. 名古屋, 3 月. [日本農芸化学会大会講演要旨集 2008; SHI68]

薬理学講座

教授: 川村 将弘	内分泌薬理学
教授: 堀 誠治	感染化学療法学, 神経薬理学
教授: 木村 直史	呼吸・循環調節の生理学・薬理学, 医学教育
准教授: 高野 一夫	呼吸の中樞性調節に関する生理学および薬理学
講師: 中道 昇	内分泌薬理学, 臨床薬理学
講師: 大野 裕治 (DNA 研究所)	内分泌薬理学
講師: 西 晴久	内分泌薬理学, アレルギー学

教育・研究概要

I. 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 受容体と ATP 受容体 (プリン受容体) との相互作用に関する研究

1. 初代培養したウシ副腎皮質束状層細胞 (bovine adrenocortical fasciculate cell: BAFC) を用いた研究

各種細胞から神経刺激やストレスにより放出された ATP および UTP は, autocrine/paracrine 的に細胞膜に局在する P2 受容体に作用して, 主として非興奮性細胞の機能調節に重要な役割を果たしていることが明らかにされつつある。P2 受容体は, ion channel 内蔵型の P2X と G protein 共役型 (GPCR) の P2Y に大別される。P2Y については現在少なくとも 8 個の subtype が cloning されているが, 我々は BAFC に glucocorticoid (GC) 産生を促進する Gq protein と共役した P2Y₂ の存在を認め, その受容体の BAFC における GC 産生における生理的役割について検討している。そして, ATP が ACTH の GC 産生および cAMP 産生促進作用を相乗的に増強することを見出した。しかしながら, この研究を行っている過程で, BAFC において ATP は未知の P2Y にも結合し cAMP 産生を弱いながら促進することが判明した。この Gs protein と共役した P2Y の cloning を行っているが未だ成功していない。近年, heterodimer 受容体の存在が GPCR においても発見されつつあるが, おそらく BAFC の Gs と共役したこの P2Y は他の P2Y subtype との heteromer を形成している可能性がある。したがって, 今回の研究は ATP を用いると複雑になるので, Ca²⁺ 流入のみを引き起こし, cAMP 産生は刺激しない P2Y₂

のみに作用する ligand を検索したところ UTP を発見した。そこで、UTP と ACTH の cAMP 産生に対する相互作用を検討したところ、UTP は ATP と同様に、ACTH による cAMP 産生の強い増強作用を示した。このことは、ATP の作用は P2Y₂ を介していることを示している。BAFC に存在する、cAMP 産生を行う adenylyl cyclase の subtype を調べたところ、Ca²⁺ により活性が増強される type I, III および G protein の $\beta\gamma$ subunit により活性が増強される type II の発現を認めた。Ca²⁺ に関しては細胞外 Ca²⁺ 濃度が比較的低濃度において増強作用は最大となるので、Ca²⁺ が関与していてもその影響は少なく、UTP, ATP が活性化した Gq protein の $\beta\gamma$ subunit が、ACTH により Gs protein の α subunit が結合し活性化された type II adenylyl cyclase と相互作用することによってその増強効果が発現したと考えている。

2. ヒト副腎皮質株化細胞(H295R)を用いた研究
前述したように P2Y₂ と ACTH 受容体との間に、GC 産生および cAMP 産生に関して相互作用があることを我々は明らかにしたが、その作用機序について明確にすることが必要である。しかしながら、BSE 発生後に定められた法律により、新鮮なウシ副腎を入手することが不可能となり、その結果正常な細胞の収率が激減した。そこで、BSE 問題発生以前に調整し凍結保存していた細胞を用いて細々と研究を続けてきたが、研究が遅々として進まないで株化細胞を使わざるを得なくなってきた。いくつか販売されている株化副腎皮質細胞のうち、H295R はヒト副腎皮質腫瘍細胞を起源とする細胞で、いくつかの研究グループの報告により、H295R は ACTH 刺激により cAMP 産生を介し、生理的な GC である cortisol 産生が引き起こされることが確認されている。すなわち、本細胞は我々の研究テーマを遂行するために適した細胞モデルであるといえる。そこで、本年度我々は H295R を入手し、まず継代培養を行い研究材料として使用する系を構築した。ACTH と ATP との相互作用を知るためには、本細胞に P2Y₂ 受容体の存在が必要であるが、RT-PCR により P2Y₂ 受容体の発現が認められ、かつ細胞外に ATP を添加したところ cortisol 産生が認められた。したがって、本細胞株には P2Y₂ 受容体が機能的に発現していることが確認され、今後の研究に使用できることが確認された。

II. 各種細胞内 Ca²⁺ 動態に関する研究

Ca²⁺ が細胞・臓器の機能調節に重要な細胞内情報

伝達物質であることは良く知られている。我々は、数種の細胞および臓器の Ca²⁺ 動態に関与する因子およびその生理的意義について、主として蛍光性 Ca²⁺ 指示薬を細胞内に導入し、蛍光分光光度計および calcium-imaging 装置を用いて研究を行っている。

1. BAFC における容量依存性 Ca²⁺ 流入 (store-operated calcium entry: SOCE) 機構に関する研究

細胞内への Ca²⁺ 流入機構の一つに電位依存性 Ca²⁺ channel があることは有名であるが、近年、小胞体内の Ca²⁺ が枯渇することにより活性化する SOCE 機構が、非興奮性細胞における主たる細胞内 Ca²⁺ 流入経路であることが明らかになった。しかしながら、その詳細は未だ明らかにされていない。現在その model として、1) conformational coupling model, 2) ectocytotic model, 3) diffusible messenger model の3つが有力視されている。しかしながらいずれの model においても、Ca²⁺ を透過する calcium channel の存在は必要であり、現在その本体について盛んに研究が行われている。BAFC には、GC と連関した P2Y₂ 受容体を介する SOCE 機構が存在し、その機序として conformational coupling model が考えられるが、SOCE channel の本体については不明である。幾つかの細胞種において SOCE channel として TRPC が報告されているが、少なくとも BAFC において TRPC は SOCE channel ではないことを報告した。

2. 3T3-L1 前駆脂肪細胞 (3T3-L1) における SOCE に関する研究

3T3-L1 は脂肪細胞への分化調節機序の研究に良く用いられている。この細胞の脂肪細胞への分化に影響を与える因子の一つに Ca²⁺ がある。Ca²⁺ は初期には分化を抑制し、分化後期になると促進的に作用することが報告されている。したがって、我々は 3T3-L1 の細胞内 Ca²⁺ 動態を検討することが、脂肪細胞への分化機構を解明する上で重要であると考え研究を行っている。まず未分化 3T3-L1 について検討した。その結果 3T3-L1 の細胞内 Ca²⁺ 動態は、電位依存性 Ca²⁺ channel ではなく、PGF2 α により惹起される SOCE により調節されていることを明らかにした。その機序には conformational coupling model はあてはまらず、diffusible messenger model の可能性を示す結果を得ている。SOCE channel については、3T3-L1 には数種の TRPC subtype の発現が認められたが SOCE への TRPCs の関与は認められなかった。最も新しい SOCE に関与する protein として報告されているものとして、小胞体に局

在する Ca^{2+} sensor としての STIM1 および SOCE channel としての Orail があるが、現在のところ 3T3-L1 に STIM1 が発現していることを明らかにした。

3. イヌ正常遠位尿細管細胞 (MDCK) における細胞内 Ca^{2+} 動態に関する研究

腎尿細管上皮細胞では Ca^{2+} は管腔側から基底膜側に輸送されると共に、細胞内情報伝達物質として重要な役割を果たしている。腎疾患の一つに難治性の膿胞腎がある。その発症機序は未だに明らかにされていないが、細胞内 Ca^{2+} 動態と関連がある可能性が報告されている。そこで、model 細胞として MDCK を用いて細胞内 Ca^{2+} 動態に影響を与える因子について検討した。管腔側に局在している primary cilia は非運動性の繊毛であり、尿の流速刺激により細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる。しかしながら、我々は流速刺激がなくても MDCK において spontaneous calcium oscillation がみられ、この現象は細胞外 Ca^{2+} が存在しなくてもみられ、それに $\text{IP}_3/\text{ryanodine}$ 受容体を介する小胞体からの Ca^{2+} 放出機構が重要な役割を果たしていることを明らかにした。そして probenecid による spontaneous calcium oscillation が抑制の機序を検討した結果、細胞膜から何らかのシグナル伝達を介して細胞内 Ca^{2+} 動態に影響をあたえている可能性を示唆する結果を得た。また、細胞外 ATP は spontaneous calcium oscillation を増強させることから、細胞内から放出された ATP が autocrine/paracrine 的に MDCK の Ca^{2+} 動態に影響をあたえている可能性がある。

III. 海馬 astrocyte における、adenosine 受容体を介する spontaneous calcium oscillation の頻度増加に関する研究

中枢神経系の非興奮性細胞である astrocyte が spontaneous calcium oscillation を引き起こす事は glia 細胞において観察される数少ない自発活動の例として良く知られている。近年、glia 細胞が神経伝達物質 (ATP, glutamic acid 等) の放出を介して glia 細胞間および神経間伝達に積極的に関与しうる可能性が示されてから astrocyte の spontaneous calcium oscillation が注目されてきたが、その調節機序および機能的役割については未だ明らかにされていない。そこで、ラット海馬スライス標本を用いて Ca^{2+} 濃度の変動について検討した。特に、calcium oscillation を引き起こす液性因子としての可能性が示されている細胞外 ATP に着目し、細胞外 ATP による spontaneous calcium oscillation 頻度

の変化について検討した。その結果、ラット海馬スライス標本においては、細胞外 ATP は astrocyte の spontaneous calcium oscillation の持続的頻度増加を引き起こした。薬理的検索によりこの ATP による spontaneous calcium oscillation 頻度増加は adenosine A_{2B} 受容体を介しており、その持続は ATP の細胞外における adenosine への加水分解により引き起こされることが明らかとなった。

IV. 薬剤による痙攣誘発作用と抗炎症作用に関する研究

1. ニューキノロン薬の痙攣誘発作用に関する研究

ニューキノロン薬が痙攣誘発作用を有することはよく知られているが、幼弱動物における痙攣誘発作用が成熟動物と異なるか否かに関する報告はない。そこで、幼弱マウスを用い、ニューキノロン薬の痙攣誘発を検討し、成熟マウスにおける痙攣誘発作用と差のないことを明らかとした。さらに、非ステロイド薬との薬物相互作用にも、年齢 (週齢) による差のないことを明らかとした。

2. テオフィリンの抗炎症作用

テオフィリンが抗炎症作用を有する可能性が考えられている。われわれは、ラットにおけるカラゲン浮腫モデルを用いて、テオフィリンおよびカフェインに抗炎症作用のあることを明らかとした。さらに、この抗炎症作用には、グルココルチコイド-グルココルチコイド受容体体系が関与している可能性を明らかとした。

V. 心血管作動物質に関する研究

これまで、ラット新生仔より得た初代培養心筋細胞を用いて、urocortin をはじめとする各種心血管作動物質の作用およびその機序を検討してきた。一方、臨床において有意な作用が認められる心血管作動物質の中には、単独培養心筋細胞を用いて検討すると、軽微な作用しか認められない物が存在している。それらの作用は心筋細胞および非心筋細胞間の相互関係から解明する必要がある。そのため厳密に両細胞を分離した状態の心筋細胞・非心筋細胞共培養系を構築し、その培養系の基礎的な性質を検討した。また、初代培養細胞では細胞の収率が悪いので、研究の速度を上げるため、株化細胞である HL-cardiomyocyte を用いて、未だ詳細が不明な urocortin および関連心血管作動物質の細胞内動態の検討を行っている。

VI. 呼吸のリズム形成およびパターン形成機序に関する系統発生的研究

カエル脳幹部呼吸性ニューロン活動の時空間パターンの視覚化

脊椎動物の換気の機械的メカニズムは、そのタクサ(系統)ごとに異なるが、その基本的呼吸リズム形成機構は肺呼吸を行う脊椎動物に共通しており、相同であると考えられる。そこで、系統発生的に、哺乳類(単弓類)の第1外群に位置する両生類(カエル)の呼吸性ニューロンの分布と、それらの活動の時間的空間的パターンを把握するために、膜電位イメージング法を用いて、カエル摘出脳幹の呼吸性ニューロン活動の視覚化を試みた。三叉神経根部から導出した肺呼吸性電気活動をトリガーとして、膜電位感受性色素で処理した延髄腹側表面からの膜電位変化に伴う放出光を検出した。肺呼吸に関連したニューロンの活動は延髄腹側表面付近、三叉神経根と舌下神経根部の間に両側に連なる円柱状に分布していたが、特に第X脳神経根と舌下神経根部の間から、肺呼吸性活動に関連した強力な脱分極性の放射光が検出された。またX脳神経根と舌下神経根の中間やや吻側付近に最も早期に活動を開始する部位が検出され、その活動領域は時間経過と共に主に吻側方向へ拡大した。今回、視覚化された呼吸性ニューロンの分布領域は、従来の電気生理学的探索では呼吸性ニューロンの記録の報告がない尾側領域まで広がっていた。また、視覚的に明らかにされた呼吸性ニューロンの分布を手がかりとして、細胞外記録を試みた結果、これらの領域から、高密度に様々なパターンの呼吸性ニューロン活動が導出されることが判明した。グリシン受容体拮抗薬 strychnine (1-5 μ M)を灌流液に適用したところ、三叉神経活動中のリズム活動は存続したが、発射パターンは漸減型に大きく変化した。これと同時に腹側表面から検出される脱分極性の細胞活動の分布は延髄腹側面全体に大きく広がり、時間的にも一斉に活動を開始するようになった。以上の結果から、肺呼吸のパターン形成機構は、脳幹内の左右の長軸方向に連続して分布しており、グリシン作動性機構を含むと考えられた。(兵庫医科大学・生理学および慶応大学医学部、月ヶ瀬リハビリテーションセンター・内科との共同研究)

VII. 呼吸の反射性調節に関する研究

迷走神経吸気促進反射と孤束核 P2X 受容体の機能的意義に関する研究

迷走神経吸気促進反射発現に、孤束核内の P2X 受容体系が関与する可能性を検討した。迷走神経求心

路興奮により発現する吸気促進反射が一側の尾側孤束核への P2X 受容体遮断薬 PPADS の微量注入により抑制され、吸気抑制反射がグルタミン酸受容体遮断薬キヌレン酸の微量注入により抑制された。さらに吸気促進反射の抑制効果を発現した標本において微量注入部位の同定を行った結果、PPADS が尾側孤束あるいは孤束核内に注入された場合に吸気促進反射の強い抑制が生じる事実を見出した。このことより Hering-Breuer 反射の吸気促進反射発現に孤束核内の P2X 受容体の活性化が関与する可能性が示された(総合医科研・神経生理学研究室との共同研究)。

VIII. 臨床薬理学的研究

運動対応評価を目的とする血中乳酸測定の有用性に関して

Athlete において、激運動下の血中乳酸値を運動対応能の評価指標とした報告は多く、また、疲労の程度を示す指標としても検討がなされている。しかし non-athlete を対象とした報告や軽度な運動負荷の場合についてはほとんど検討されていない。したがって、血中乳酸値を運動閾値等の運動対応能や疲労の標準的な評価指標とするには、運動負荷方法や測定時期など検討すべき課題が残されている。今回、non-athlete を対象として、軽度の運動負荷(自転車こぎ 10 分間: 予想最大脈拍数の 50% までの段階的負荷)による血中乳酸値の経時的変化を観察した。その結果、non-athlete においては athlete に比して血中乳酸値はより高値を示し、かつ運動負荷により急激に上昇したが、負荷停止後 30 分で負荷前値にもどった。この結果は、non-athlete においても血中乳酸値は運動対応能の評価が可能であることを示唆している。

「点検・評価」

1. 教育

講師以上および助手は全員、講義・薬理学実習および症候学演習に参加している。川村は基礎医科学 II コース責任者、同コースのユニット生体と薬物、生殖器系、内分泌系のユニット責任者をつとめた。堀はカリキュラム委員、臨床基礎医学 II コース責任者、コース基礎医科学 II・機能系実習のユニット責任者、コース臨床基礎医学 II のユニット・細菌・真菌と感染および感染・免疫テュートリアルユニット責任者をつとめ、さらに、基礎医科学 II 総合試験委員、基礎医科学 II 口頭試験委員長、臨床基礎医学 II 総合試験委員、臨床基礎医学 II 口頭試験委員をつ

とめた。木村はカリキュラム委員，コース医学総論 I ユニット医学総論 I 演習，前臨床実習 I，医学史のユニット責任者を，コース医学総論 II においては，ユニット医学総論 II 演習のユニット責任者を，コース基礎医科学 I ではユニット生体調節のしくみのユニット責任者を，コース基礎医科学 II ではユニット呼吸器系および循環器系のユニット責任者をつとめた。薬理学実習については，長年の積み重ねにより *in vivo*, *in vitro* 共に充実した実習となっている。実習を担当する教員の育成が今後の課題となっている。

2. 研究

本講座では，主として副腎皮質細胞，中枢神経系を含む数種の細胞種における ATP 受容体の生理的役割と細胞内 Ca^{2+} 動態調節機構について研究している。特に，容量依存性 Ca^{2+} 流入機構が我々の用いた非興奮性細胞に存在することを見つけ，その機序の一部を明らかにした。また，BSE 問題により新鮮な副腎組織が手にはいらず，新鮮な副腎皮質細胞の採取が難しくなり研究が遅々として進まなかったが，今年度アメリカ留学から帰国した西により，新たにヒト副腎皮質細胞株を使用する条件が確立され今後の研究進行に光明が見えた。キノロン薬による痙攣は，幼弱マウスでも成熟マウスの場合と同じであることが明らかとなり，小児への応用の可能性を示した。テオフィリンが抗炎症作用を有することをしめし，抗炎症薬以外の薬物の抗炎症作用を明らかとする基盤を作ることができた。また，両生類摘出脳幹標本の腹側面から膜電位感受性色素を用いて呼吸性活動の時間的空間的分布を可視化することに成功するとともに，呼吸中枢におけるリズム形成機構および反射形成機構を明らかとしてきており，今後の呼吸調節メカニズムの解明に役立つ知見が得られたと考えている。

研究に関係した委員会関係では，川村は東京慈恵会医科大学雑誌編集委員長，JMJ 編集委員を，堀は学術情報センター図書館委員，実験廃棄物処理委員，全学放射線安全委員をつとめ，池田は動物実験委員，アイソトープ研究運営委員をつとめた。

堀は第 54 回日本化学療法学会東日本支部総会(2007 年 10 月)の会長を務めた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kanai H, Marushima H, Kimura N, Iwaki T, Saito M, Maehashi H, Shimizu K, Muto M, Masaki T, Ohkawa K, Yokoyama K, Nakayama M,

Harada T, Hano H, Hataba Y, Fukuda T, Nakamura M, Totsuka N, Ishikawa S, Unemura Y, Ishii Y, Yanaga K, Matsuura T. Extracorporeal bioartificial liver using the radial-flow bioreactor in treatment of fatal experimental hepatic encephalopathy. *Artif Organs* 2007; 31(2): 148-51.

- 2) Okada Y (Keio Univ), Kuwana S (Teikyo Univ), Masumiya H¹⁾, Kimura N, Chen Z (Glaxo-SmithKline), Oku Y¹⁾ (Hyogo Coll Med). Chemosensitive neuronal network organization in the ventral medulla analyzed by dynamic voltage-imaging. *Ad Exp Med Biol* 2008; 605: 353-7.
- 3) Oku Y¹⁾, Kimura N, Masumiya H¹⁾ (Hyogo Coll Med), Okada Y (Keio Univ). Spatiotemporal organization of frog respiratory neurons visualized on the ventral medullary surface. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 161(3): 281-90.
- 4) Kubota Y¹⁾, Tsuchiya M¹⁾, Yamakami J¹⁾, Terajima T¹⁾, Hori S, Kizu J¹⁾ (Kyoritsu Univ Pharm). Pharmaceutical and pharmacological evaluation of "Indomethacin M Ointment" as a pharmacy preparation (薬局調剤のインドメタシン M 軟膏の製剤学的，薬理的評価). *医療薬* 2008; 34(2): 174-80.
- 5) Kurihara Y¹⁾, Kizu J¹⁾ (Kyoritsu Univ Pharm), Hori S. Simple and rapid determination of serum carbapenem concentrations by high-performance liquid chromatography. *J Infect Chemother* 2008; 14(1): 30-4.
- 6) Watanabe S¹⁾, Terajima T¹⁾, Kizu J¹⁾ (Kyoritsu Univ Pharm), Hori S. Inhibitory effect of theophylline and methylxanthines on carrageenan-induced edema in rats and their structure-activity relationship. *Jikeikai Med J* 2008; 55(1): 15-8.

II. 総説

- 1) 堀 誠治. マクロライド系抗菌薬の基礎 体内動態と副作用. *治療学* 2007; 41(5): 453-8.
- 2) 堀 誠治. 抗 MRSA 薬適正使用の見直し. *感染症* 2007; 37(3): 89-93.
- 3) 堀 誠治. PK/PD 解析からみた効果のかつ安全な抗菌薬適正使用. *薬誌* 2007; 127(6): 931-7.
- 4) 堀 誠治. PK/PD 理論を用いた抗菌化学療法. *最新医学* 2007; 62(7): 1683-9.
- 5) 堀 誠治. ケトライド薬と PK/PD からみてケトライド系抗菌薬の臨床評価. *日病薬師会誌* 2007; 43(6): 771-5.
- 6) 木村直史. 比較呼吸生理学. *呼吸* 2007; 26(8): 719-25.

III. 学会発表

- 1) Nishi H, Pelleg A¹⁾, Schulman ES¹⁾(¹Drexel University College of Medicine). Extracellular adenosine 5'-Diphosphate-Induced Ca²⁺-Transients but not degranulation mediated by P2 receptors in human lung mast cells. The 103rd International Conference of American Thoracic Society. San Francisco, May.
- 2) Ikeda K, Tojo K, Inada Y, Claycomb WC (LSU), Tajima N, Kawamura M. Urocortin II mRNA is up-regulated by tumor necrosis factor- α in HL-1 cardiomyocytes. The 89th Annual Meeting of the Endocrine Society. Tronto, June.
- 3) 堀 誠治, 栗原裕司¹⁾, 松本雅弘¹⁾, 木津純子¹⁾(¹共立薬大), 川村将弘. キノロン薬の痙攣誘発作用は週齢により異なるか?—マウス脳室内投与法を用いた検討—. 第55回日本化学療法学会総会. 仙台, 6月. [日化療会誌 2007; 55(Suppl. A) : 156]
- 4) 栗原裕司¹⁾, 木津純子¹⁾(¹共立薬大), 堀 誠治, 川村将弘. HPLCによるカルバペネム系抗菌薬の簡便な測定法の確立. 第55回日本化学療法学会総会. 仙台, 6月. [日化療会誌 2007; 55(Suppl. A) : 170]
- 5) 池田恵一, 東條克能, 田嶋尚子, 川村将弘. 炎症性刺激によるUrocortin分泌について; HL-1心筋細胞を用いての検討. 第80回日本内分泌学会. 東京, 6月. [日内分泌会誌 2007; 83(1) : 157]
- 6) Kimura N. Phylogenetic aspects of respiratory rhythmogenesis in vertebrates. Symposium on Evolutionary Physiology of Respiration: From Amphibian to Human. Tokyo, July.
- 7) Oku Y¹⁾, Kimura N, Masumiya H¹⁾(¹Hyogo Coll med), Okada Y (Keio Univ). Respiratory neuronal activities in the frog brainstem visualized *in vitro*. Neuro2007・第30回日本神経科学大会. 横浜, 9月.
- 8) Hori S, Tsuge H¹⁾, Kobayashi H¹⁾, Saito A¹⁾, Kawada Y¹⁾, Baba S¹⁾, Sasaki J¹⁾, Matsuda S¹⁾(¹DU-6859a Phase III Clinical Study Committee). Clinical trials of sitafloxacin (DU-6859s): Clinical safety profile. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Sept. [Abstracts 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007; L-489]
- 9) 渡辺茂和¹⁾, 土田沙織¹⁾, 安江麻美¹⁾, 山上 潤¹⁾, 土屋雅勇¹⁾, 木津純子¹⁾(¹共立薬大), 堀 誠治. Theophyllineおよびxanthine誘導体の抗炎症作用に関する研究. 第17回日本医療薬学会年会. 前橋, 9月.
- 10) Oku Y¹⁾, Kimura N, Masumiya H¹⁾(¹Hyogo Coll Med), Okada Y (Keio Univ). Homology of respiratory neuronal networks between frogs and rats: The brain adapts itself to the mode of ventilation. The 5th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN 2007). Kyoto, Oct. [Auton Neurosci 2007; 135(1-2) : 70-1]
- 11) Takano K, Kato F. Role of P2X receptors of NTS in central respiratory switching by vagal afferent inputs of the rabbit. 5th Congress of International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN 2007). Kyoto, Oct. [Auton Neurosci 2007; 135(1-2) : 141]
- 12) 宇田川崇, 花岡一成, 大坪主税, 細谷龍男, 川村将弘. ProbenecidはMDCK細胞における自発的細胞内カルシウムオシレーションを抑制する. 第124回成医学会総会. 東京, 10月.
- 13) 栗原裕司¹⁾, 高麗貴史¹⁾, 木津純子¹⁾(¹共立薬大), 堀 誠治, 川村将弘. カルバペネム系抗菌薬の血清中ならびに脳内動態に関する検討. 第54回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10月.
- 14) 堀 誠治. (会長講演) 抗菌薬副作用とその発現メカニズム. 第54回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 10月. [第56回日本感染症学会東日本地方会総会・第54回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会プログラム・抄録集 2007; 32]
- 15) 木村直史. 比較呼吸生理学と睡眠時無呼吸. 第33回 Sleep Apneaカンファレンス. 東京, 11月.
- 16) 堀 誠治. 抗菌薬臨床試験の今後の方向性 日本化学療法学会 PK/PD ガイダンスの概略. 第28回日本臨床薬理学会年会. 宇都宮, 11月. [臨薬理 2007; 38(Suppl) : S121]
- 17) 嘉村有希子¹⁾, 遊佐太郎¹⁾, 中山天理¹⁾, 大村和伸 (獨協医大), 清水 哲¹⁾, 中村ちの¹⁾, 金 慧徳¹⁾(¹新東会横浜みのるクリニック), 中道 昇. 健康男性被験者に運動負荷した時の血中乳酸値の推移に関する予備的検討. 第28回日本臨床薬理学会. 宇都宮, 11月. [臨薬理 2007; 38(Suppl) : S297]
- 18) 堀 誠治, 橋倉万由子¹⁾, 武重彩子¹⁾, 渡辺裕子¹⁾, 寺島朝子¹⁾, 木津純子¹⁾(¹共立薬大). テオフィリン代謝に関する検討—マウスモデルを用いて—. 日本薬学会第128年会. 横浜, 3月.
- 19) Kimura N, Oku Y (Hyogo Coll Med), Okada Y (Keio Univ). Fictive intermittent lung breathing in the isolated brainstem preparation of the aquatic frog, *Xenopus laevis*. The 85th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Tokyo, Mar. [J Physiol Sci 2008; 58(Suppl.) : S117]
- 20) Schulman ES¹⁾, Mannam P¹⁾, Nishi H, Bouchard M²⁾, Naik C¹⁾(¹Drexel University College of Medi-

cine), Saunders A²(²Drexel University). Lentiviral short hairpin RNA silencing of histidine decarboxylase in human mast cells. The 64th American Academy of Allergy Asthma & Immunology. Philadelphia, Mar.

V. その他

- 1) 木村直史. 薬物と看護. メヂカルフレンド社編集部編. 全国看護学校・短期大学〈進学コース〉入学試験問題・解答集. 2008年版. 東京: メヂカルフレンド社, 2007. p. 40-6, 329-32.
- 2) 木村直史. 薬物と看護. メヂカルフレンド社編集部編. 准看護師試験 問題・解答集. 2008年版. 東京: メヂカルフレンド社, 2007. p. 41-50, 387-8.

病 理 学 講 座

教授: 羽野 寛	人体病理学: 特に肺・肝の臓器病理学
教授: 山口 裕 (病院病理部に出向中)	人体病理学: 特に腎・泌尿器の病理, 移植臓器の病理
准教授: 福永 真治 (病院病理部に出向中)	人体病理学: 特に軟部腫瘍・産婦人科の病理
准教授: 酒田 昭彦 (病院病理部に出向中)	人体病理学: 特に肺・心の病理
准教授: 鈴木 正章	人体病理学: 特に泌尿生殖器・腎細胞癌・乳癌の病理
准教授: 池上 雅博 (病院病理部に出向中)	人体病理学: 特に消化管の病理
講師: 千葉 諭	人体病理学: 特に肝・骨髄・循環・臍・胎生形態学の病理
講師: 菊地 泰	実験病理学および分子病理学: 特に腫瘍学
講師: 二階堂 孝 (病院病理部に出向中)	人体病理学: 特に骨軟部腫瘍・リンパ節の病理診断学
講師: 鷹橋 浩幸 (病院病理部に出向中)	泌尿生殖器の分子病理学と診断学
講師: 清川 貴子	外科病理学: 特に婦人科の病理, 細胞診断学
講師: 野村 浩一 (病院病理部に出向中)	外科病理学: 特に婦人科の病理
講師: 金網友木子 (病院病理部に出向中)	人体病理学: 特に腎組織病理

教育・研究概要

I. 肝臓に関する研究

1. それまでの研究で, NASHの早期病変は, 中心静脈とその小葉内末梢枝を線維化の場として進行する結果, 隣接する小葉の中心静脈を結ぶ帯状の線維化がおき, 結果として温存された門脈域がその線維化によって困繞されることを明らかにした。今年には症例を追加し, 同様の結果を得た。

2. 慢性肝炎から肝硬変への形態学的移行について再検討した。慢性肝炎で, 小葉の骨格をなす門脈枝が, 炎症と線維化の進行により, 最初は部分的に崩壊し, 徐々に範囲が拡大する過程を明らかにした。さらに肝硬変の再生結節形成は, エネルギー的に非平衡状態にある組織において不安定状態が出現したための自己形成の過程と推測した。

3. 正常肝, 慢性肝炎, 肝硬変におけるリンパ管の