

# 教育研究業績書

2017年10月20日

所属：薬学科

資格：教授

氏名：高橋 悟

研究分野	研究内容のキーワード
血管内皮細胞と血管新生に関する研究	血管新生、内皮細胞、アンギオスタチン、一酸化炭素
学位	最終学歴
薬学博士	京都大学大学院 薬学研究科 衛生化学専攻 博士課程 修了

教育上の能力に関する事項		
事項	年月日	概要
<b>1 教育方法の実践例</b>		
<b>2 作成した教科書、教材</b>		
1. スタンダード薬学シリーズ 生物系薬学 III生体防御と微生物	2016年7月1日第1版	新しい薬学教育モデルコアカリキュラムに準拠しており、日本薬学会編である。免疫学と微生物学に関する薬学部生向け教科書である。
2. 新細胞生物学	2013年3月	薬学の学部生（特に6年制）のレベルに合わせた細胞生物学の教科書である。
3. スタンダード薬学シリーズ 生物系薬学 IV演習編	2011年6月	薬学教育コアカリキュラムの生物系領域に対応した演習問題集である。
4. 薬学領域の生化学	2007年8月	広範の生化学のうち、薬学（特に6年制）の学部生が学習する領域に焦点をあてた生化学教科書である。
5. 薬学生のための細胞生物学	2005年3月	薬学の学部生（特に6年制）のレベルに合わせた細胞生物学の教科書である。
6. 最新基礎薬理学	1999年10月	消化器系に作用する薬物の解説を担当した薬学学部生用の教科書である。
7. 病態と薬物治療	1996年4月	薬剤師国家試験の出題基準項目に対応するG消化器疾患について、学部生レベルで解説した教科書である。
<b>3 実務の経験を有する者についての特記事項</b>		
<b>4 その他</b>		

職務上の実績に関する事項		
事項	年月日	概要
<b>1 資格、免許</b>		
1. 薬剤師	2001年3月23日～現在	薬剤師免許番号 第336793号
<b>2 特許等</b>		
<b>3 実務の経験を有する者についての特記事項</b>		
<b>4 その他</b>		

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
<b>1 著書</b>				
1. Helicobacter pyloriとCOX-2	共	2000年2月	DUODENAL CLUB：消化管とCOX-2 pp.69-80 トプロ出版	胃潰瘍の主因とされるHelicobacter pyloriの引き起こす胃炎において、近年新しく見つけられたリウマチ関節炎などでの炎症性因子COX-2との関係についての自分の研究成果をまとめた。 三輪剛編集監事 高橋悟 他10名
2. H2-受容体拮抗薬ロキサチジンの胃粘液分泌に関する促進作用	共	1996年3月	Pharma Medica 14, pp.139-142 メディカルレビュー	胃酸分泌を抑制し胃潰瘍治療薬として使用されているロキサチジンは、さらに胃酸から胃の粘膜を保護している粘液の分泌を高めることによっても効果を出していることを見出した。その作用の仕組みについて概説した。 高橋悟、岡部進
3. Mast cellのGタンパク質	共	1990年5月	BIOMedica 5, pp.20-23 北隆館	IgE抗体に反応して、ヒスタミンを放出するMast cell（肥満細胞、アレルギーに関与）において、外部の刺激がどのように細胞内に伝わるか、という点を、刺激情報の伝達・増幅因子であるGタンパク質に焦点を当て、概説した。 高橋悟、市川厚
<b>2 学位論文</b>				
1. 肥満細胞のGTP結合蛋白質に関する	単	1991年3月		薬学博士（京大薬博309号）

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>2 学位論文</b>				
る研究				
<b>3 学術論文</b>				
1. Orally administered mucolytic drug L-carbocysteine inhibits angiogenesis and tumor growth in mice	共	2015年	J. Pharmacol. Exp. Ther. 354, 269-278	L-カルボシステインは、VEGF刺激によるPLC $\gamma$ 、PKC $\mu$ の活性化を抑制することで、血管内皮細胞の増殖、遊走、管腔形成を抑制することが判明した。大腸癌移植マウスにL-カルボシステインを投与したところ、血管新生を阻害し、がんの成長を抑制するin vivo効果も確認された。
2. Inhibition of the proliferation and acceleration of migration of vascular endothelial cells by increased cysteine-rich motor neuron 1	共	2015年	Biochem. Biophys. Res. Commun. 462, 215-220	血管内皮細胞において、CRIM1は細胞増殖を抑制し、細胞遊走および管腔状の形態変化を誘導することにより、内皮細胞の管腔形成を促進することが示された。
3. Induction of cyteine-rich motor neuron 1 mRNA expression in vascular endothelial cells	共	2014年	Bicheмл. Biophys. Res. Commun. 451, 235-238	血管内皮細胞におけるCRIM1遺伝子発現には、血管新生因子VEGFと管腔形成環境コラーゲンゲルの両者が必要なこと、細胞内情報経路にERKとFAKの関与が示唆された。 Yukiko Nakashima, Satoru Takahashi
4. Repeated and long-term treatment with physiological concentrations of resveratrol promotes NO production in vascular endothelial cells	共	2012年	Br. J. Nutr. 107, 774-780	レスベラトロールRSTの長期反復処理により、血管内皮細胞のNO産生が上昇することを見出した。このRSTの作用は、eNOSの遺伝子発現が上昇することに起因し、PPAR $\alpha$ やSIRTの関与が示唆された。 Satoru Takahashi, Yukiko Nakashima
5. Resveratrol inhibits angiogenic response of cultured endothelial F-2 cells to vascular endothelial growth factor, but not to basic fibroblast growth factor (査読付)	共	2010年	Biol. Pharm. Bull. 33, 1095-1100	レスベラトロールRSTはVEGFによる血管内皮細胞の管腔形成を抑制したが、bFGFによる管腔形成は抑制しなかった。VEGFはNO産生を増加させ、RSTはその増加を抑制した。一方、bFGFはNO産生を増加させなかった。RSTはNO産生の抑制を介して、VEGFの管腔形成作用を阻害することが示唆された。 Tomomi Uchiyama, Ken-ichi Toda, Satoru Takahashi
6. Angiostatin inhibition of vascular endothelial growth factor-stimulated nitric oxide production in endothelial cells (査読付)	共	2010年	J. Pharmacol. Sci. 112, 432-437	血管新生抑制因子アンギオスタチンASは、VEGF刺激による内皮細胞のNO産生を抑制した。ASはVEGF受容体自己リン酸化や細胞内Ca動員には影響せず、Akt活性化を阻害することでeNOSリン酸化を阻害した。 Satoru Takahashi, Tomohiro Shinya, Akinori Sugiyama
7. Differential effect of resveratrol on nitric oxide production in endothelial F-2 cells (査読付)	共	2009年10月	Biol. Pharm. Bull.	レスベラトロール(Res)の血管内皮細胞F-2のNO産生に対する作用を検討した。低濃度では、ResはVEGF受容体の自己リン酸化には影響を与えずに、Akt活性化を抑制することでNO産生を低下させた。高濃度Resは細胞膜障害を誘起し、細胞内Caイオン流入によるNO産生の増加が認められた。 Satoru Takahashi, Tomomi Uchiyama, Ken-ichi Toda
8. Carnosine facilitates nitric oxide production in endothelial F-2 cells (査読付)	共	2009年10月	Biol. Pharm. Bull.	カルノシンは血管内皮細胞に直接作用し、細胞内Ca貯蔵部位からのCa放出を誘起して、NO産生を促進することが示唆された。 Satoru Takahashi, Yukiko Nakashima, Ken-ichi Toda
9. Functional regulation of Na <sup>+</sup> -dependent neutral amino acid transporter ASCT2 by S-nitrosothiols and nitric oxide in Caco-2 cells (査読付)	共	2005年	FEBS Lett. 579, 2499-2506	Na依存性中性アミノ酸輸送体ASCT2の一酸化窒素NOによる活性調節について検討した。NOはASCT2の遺伝子発現を刺激する機序によりASCT2蛋白質質量を増加し、中性アミノ酸の取り込みを増加させることが判明した。 Tomomi Uchiyama, Yasuyuki Matsuda, Miyuki Wada, Satoru Takahashi, Takuya Fujita
10. Synergistic activation of endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) by HSP90 and Akt (査読付)	共	2003年8月	J. Biol. Chem. 278, 30821-30827	HSP90とAktの協調的eNOS活性化機序について検討した。HSP90はアロステリック作用的にCa/CaM型eNOSを増加させ、scaffold作用によりeNOS-HSP90-Akt複合体を形成することでAktとeNOSをつなぎ、リン酸化を促進することが判明した。さらにHSP90によるeNOS活性化とAktのリン酸化によるeNOS活性化は相乗的であり、NO産生を効率よく増大させる機構であることが見出された。 Satoru Takahashi, Michael E. Mendelsohn
11. Calmodulin-dependent and -independent activation of endothelial nitric-oxide synthase by heat shock protein 90 (査読付)	共	2003年3月	J. Biol. Chem. 278, 9339-9344	HSP90のeNOS活性化機序について、精製蛋白質を用いて検討した。HSP90はeNOSと直接結合し、アロステリック的にeNOSとCa/CaMの親和性を増加させ、eNOSのCa要求性を低下させることが判明した。またHSP90はCa/CaM非依存的にeNOS活性を促進する機序が存在することも見出した。補酵素類の要求性には変化がみられないことから、HSP90のCa/CaM非依存的アロステリック作用があるものと考えられた。 Satoru Takahashi, Michael E. Mendelsohn
12. Role of nuclear factor- $\kappa$ B in g	共	2001年5月	Am. J. Physiol. (Gast	NF- $\kappa$ Bの胃潰瘍治療における役割を検討したところ、

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>3 学術論文</b>				
astric ulcer healing in rats (査読付)			rointest. Liver Physi ol.) 280, G1296-G1304	NF-kBは潰瘍治癒において重要な役割を果たしており、COX-2, iNOS, CINC-1の発現調節に寄与していることが示唆された。 Satoru Takahashi, Takuya Fujita, Akira Yamamoto
13. FR167653, a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, prevents Helicobacter pylori-induced gastritis in Mongolian gerbils (査読付)	共	2001年1月	J. Pharmacol. Exp. Ther. 296, 48-56	新規化合物FR167653の作用機序を検討し、p38MAPKの特異的阻害剤であることを同定した。次にp38MAPKのH pylori胃炎の発生における役割をFR167653を用いて検討した。HP胃炎発生においてp38MAPKはケモカインの産生に関与し、胃炎の発生要因として働くことが示唆された。 Satoru Takahashi, Yoshihiro Keto, Takuya Fujita, Tomomi Uchiyama, Akira Yamamoto
14. NASID-induced acute gastric injury in Helicobacter pylori gastritis in Mongolian gerbils (査読付)	共	2000年10月	Eur. J. Pharmacol. 406, 461-468	副作用の少ないとされるCOX-2特異的阻害薬が好成績をおさめているが、H pylori胃炎に対する効果には不明な点が多い。そこでHP胃炎におけるNSAIDの急性胃粘膜傷害を砂ネズミモデルにおいて検討した。COX-2特異的阻害剤は胃粘膜に対して急性副作用の少ない新規NSAIDとして期待できる。一方、従来のNSAIDの投与は急性胃粘膜傷害が増大するおそれがあり、注意を要することが示唆された。 Satoru Takahashi, Takuya Fujita, Akira Yamamoto
15. Role of cyclooxygenase-2 in Helicobacter pylori-induced gastritis in Mongolian gerbils (査読付)	共	2000年10月	Am. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol.) 279, G791-G798	H pylori胃炎におけるCOX-2の発現と役割について砂ネズミモデルにおいて検討した。HP胃炎ではCOX-2はPGE2産生増加により炎症性サイトカインの発現を抑制的に調節することで、胃炎を抑制する保護作用因子として働くことが示唆された。 Satoru Takahashi, Takuya Fujita, Akira Yamamoto
16. Cytokine-induced neutrophil chemoattractants in healing of gastric ulcers in rats. Expression of >40-kDa chemoattractant in delayed ulcer healing by indomethacin (査読付)	共	1999年5月	Dig. Dis. Sci. 44, 889-895	胃潰瘍発生に伴い胃粘膜内の好中球遊走刺激活性が顕著に増加し、治癒とともに減少する。潰瘍治癒における好中球浸潤はCINCsが重要な役割をしていると考えられた。一方、インドメタシンで治癒を抑制した状態では、分子量40-60kDaの高分子量因子が好中球遊走刺激活性に大きく寄与し、CINCの関与は少ないことが強く示唆された。 Hiroyuki Yamada, Satoru Takahashi, Hiromi Fujita, Norihiro Kobayashi, Susumu Okabe
17. Healing of Helicobacter pylori-induced gastric ulcers in Mongolian gerbils. Combined treatment with omeprazole and clarithromycin (査読付)	共	1999年2月	Dig. Dis. Sci. 44, 257-265	H pylori胃潰瘍の薬物治療と潰瘍再発について砂ネズミモデルにおいて検討した。臨床上行われているプロトンポンプ阻害薬と抗菌薬の併用両方が優れていることが実験的にも裏付けられた。 Yoshihiro Keto, Satoru Takahashi, Susumu Okabe
18. EP4 receptor mediation of prostaglandin E2-stimulated mucus secretion by rabbit gastric epithelial cells (査読付)	共	1999年12月	Biochem. Pharmacol. 58, 1997-2002	PGE2は胃粘膜で恒常的に産生されており、胃粘液分泌促進などにより粘膜保護作用を発揮している。PGE2は、EP4受容体サブタイプを介して胃粘液分泌を促進することが強く示唆された。 Satoru Takahashi, Koji Takeuchi, Susumu Okabe
19. Regulation by endogenous interleukin-1 of mRNA expression of healing-related factors in gastric ulcers in rats (査読付)	共	1999年11月	J. Pharmacol. Exp. Ther. 291, 634-641	胃潰瘍治癒は多種の因子が発現し、それらの協調作用により進行する。IL-1は潰瘍治癒において重要な役割を果たしており、COX-2, iNOS, CINC-1, HGF, bFGFの発現を調節して治癒に寄与していることが示唆された。 Satoru Takahashi, Norihiro Kobayashi, Susumu Okabe
20. Inhibitory effect of macrophage-derived factors on the recovery of wounds induced in rat gastric epithelial monolayers (査読付)	共	1999年10月	Biochem. Pharmacol. 58, 1221-1227	IL-1の主要な産生細胞であるマクロファージの分泌物の胃上皮細胞に対する効果を検討した。マクロファージの放出するIL-1がIL-1受容体1型を介して、胃上皮細胞に抑制作用を示すことが示唆された。 Eiji Nakamura, Satoru Takahashi, Susumu Okabe
21. Role of thromboxane A2 in healing of gastric ulcers in rats (査読付)	共	1999年1月	Jpn. J. Pharmacol. 79, 101-107	胃潰瘍部ではPGE2の顕著な増大に加え、TXA2も増加した。TXA2産生はCOX-1由来であると考えられた。TXA2合成阻害剤は潰瘍治癒を弱いながらも促進した。組織学的検討から粘膜再生のみが亢進しており、培養胃上皮細胞にTXA2アナログを処理すると、細胞増殖が抑制された。以上の結果から、胃潰瘍部においてTXA2は弱いながらも治癒を抑制していることが示唆された。 Satoru Takahashi, Jun-ichi Shigeta, Makoto Ishikawa, Norihiro Kobayashi, Susumu Okabe
22. Role of cyclooxygenase-2 in the healing of gastric ulcer in rats (査読付)	共	1998年9月	J. Pharmacol. Exp. Ther. 286, 1383-139	COX-2は誘導型PG合成酵素である。COX-2は胃潰瘍発生にともない潰瘍部で遺伝子発現が誘導され、PG産生の増大をおこし、潰瘍治癒を促進する重要な因子であることが認められた。 Jun-ichi Shigeta, Satoru Takahashi, Susumu Okabe
23. Mechanism by which orally administered lémnoprazole stimulates mucus synthesis in rats (査読付)	共	1998年7月	Pharmacology 57, 47-56	in vivoにおいてもレミノプラゾールは粘液合成をNOを介した機序で促進することが判明した。また、これは酸分泌抑制効果にもとづく二次作用ではなく、

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
<b>3 学術論文</b>				
査読付)				胃粘膜側から直接上皮細胞に作用して効果を発揮することが推察された。 Satoru Takahashi, Susumu Okabe
24. Pathological changes in the formation of Helicobacter pylori-induced gastric lesions in Mongolian gerbils (査読付)	共	1998年4月	Dig. Dis. Sci. 43, 754-765	H. pyloriによる胃粘膜傷害の感染初期の変化について検討した。HP感染砂ネズミモデルを使用した。急性期にみられる粘膜上部の傷害はHP直接の傷害作用と思われた。一方、慢性期に見られる激しい損傷、胃炎は宿主側の異常に亢進した免疫反応が関与する可能性が考えられた。 Satoru Takahashi, Yoshihiro Keto, Hiromi Fujita, Hideaki Muramatsu, Takeshi Nishino, Susumu Okabe
25. Interleukin-1b inhibits growth factor-stimulated restoration of wounded rat gastric epithelial cell monolayers (査読付)	共	1998年3月	Dig. Dis. Sci. 43, 476-484	H. pylori胃炎ではIL-1の著明な産生が胃粘膜内に認められている。胃上皮細胞RGM1のEGFおよびTGF- $\alpha$ による増殖及び遊走に対し、IL-1bは抑制した。IL-1bは胃上皮細胞の組織修復を抑制し、粘膜損傷の治癒抑制に関与しうる可能性が示唆された。 Eiji Nakamura, Satoru Takahashi, Hirofumi Matsui, Susumu Okabe
26. Mechanism by which indomethacin delays the healing of acetic acid-induced ulcers in rats. Role of neutrophil antichemotactic and chemotactic activities (査読付)	共	1998年3月	J. Physiol. Pharmacol. 49, 71-82	ラット胃潰瘍のインドメタシンによる治癒遅延における胃粘膜内の好中球遊走阻害因子との関係について検討した。胃潰瘍発生により胃粘膜内の好中球遊走刺激の高活性があらわれ、治癒とともに減少した。逆に好中球遊走抑制活性は潰瘍発生により消失し、治癒とともに回復した。インドメタシン処置は遊走刺激活性の低下、遊走抑制活性の回復を抑制した。好中球の浸潤に関与する活性のバランスの崩れが炎症の持続的維持をもたらし、胃潰瘍治癒の遅延に関与する可能性が示唆された。 Hiromi Fujita, Satoru Takahashi, Susumu Okabe
27. Effects of acid-degraded products of leminoprazole on acid secretion, mucus secretion and synthesis, and indomethacin-induced damage in cell culture (査読付)	共	1998年3月	J. Physiol. Pharmacol. 49, 99-110	レミノプラゾールは酸性条件下に胃酸分泌抑制作用を発揮するが、同時に複数の代謝物へと分解される。レミノプラゾール分解物の薬理活性を検討した。レミノプラゾールは最も強力な活性であった。いくつかの代謝物に弱い効果が認められることはあったが、主要なものは考えられなかった。 Satoru Takahashi, Takuya Tsukahara, Susumu Okabe
28. Relationship between vascular endothelial growth factor and angiogenesis in spontaneous and indomethacin-delayed healing of acetic acid-induced gastric ulcers in rats (査読付)	共	1998年12月	J. Physiol. Pharmacol. 49, 513-525	VEGFは胃潰瘍治癒に血管新生を促進することで重要な役割を果たすと考えられるが、インドメタシンでの治癒抑制状態での血管新生阻害はVEGF発現以外の経路で抑制がかかるものと推察された。 Noriko Suzuki, Satoru Takahashi, Susumu Okabe
29. Localization of cyclooxygenase-2 and regulation of its mRNA expression in gastric ulcer in rats (査読付)	共	1998年11月	Am. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol.) 275, G1137-G1145	胃潰瘍部の線維芽細胞、好中球、単球/マクロファージにCOX-2の発現が誘導されることを見出した。また胃潰瘍部でのCOX-2発現にはIL-1b, TNF- $\alpha$ が促進的に、TGF- $\beta$ が抑制的に働いていることが示唆された。 Satoru Takahashi, Jun-ichi Shigeta, Hiroyasu Inoue, Tadashi Tanabe, Susumu Okabe
30. Effects of cytokines, without and with Helicobacter pylori components, on mucus secretion by cultured gastric epithelial cells (査読付)	共	1998年10月	Dig. Dis. Sci. 43, 2301-2308	炎症性サイトカイン (IL-1b, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) の胃粘液分泌に対する効果について、HP成分存在下および非存在下において検討した。HP成分の非存在下では、IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$ が分泌を促進した。一方、HP成分存在下では粘液の基礎分泌が低下しており、IFN- $\gamma$ はさらにHP成分の効果を強めた。 Satoru Takahashi, Eiji Nakamura, Susumu Okabe
31. Roles of extracellular Ca <sup>++</sup> and calmodulin in roxatidine-stimulated secretion and synthesis of mucus by cultured rabbit gastric mucosal cells (査読付)	共	1998年1月	J. Pharmacol. Exp. Ther. 284, 37-42	H2遮断薬ロキサチジンの胃上皮細胞の粘液合成・分泌促進作用の機序について検討した。ロキサチジンの粘液合成・分泌促進効果には細胞外Caが必須であり、ロキサチジンは胃粘膜上皮細胞にCa流入を促進させ、カルモジュリン感受性に粘液合成・分泌の増大を誘起することが示唆された。またCa流入経路は電位依存性チャンネルとその他の通路の両者が関与するものと思われた。 Satoru Takahashi, Susumu Okabe
32. FR146687, a novel steroidal 5 $\alpha$ -reductase inhibitor: In vitro and in vivo effects on prostates (査読付)	共	1997年6月	Prostate 31, 241-249	非ステロイド性化合物FR146687はヒトおよびラットのステロイド5 $\alpha$ 還元酵素IとIIの両方に対して、非競合型阻害効果を示した。しかしながら、他のテストステロン代謝酵素 (3 $\alpha$ ヒドロキシステロイドオキシンドラクターゼ、3 $\beta$ ヒドロキシステロイドオキシンドラクターゼ) やアンドロゲン受容体には効果を示さなかった。テストステロン処置ラットにFR146687を連投したところ、前立腺重量の低下、前立腺内ジヒドロテストステロン含量の低下が認められた。 Osamu Nakayama, Jiro Hirosumi, Noboru Chida, Satoru Takahashi, Kozo Sawada, Hitoshi Kojo, Yosh

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>3 学術論文</b>				
33. Leminoprazole protects cultured gastric mucosal cells against damage caused by ethanol, indomethacin and taurocholate (査読付)	共	1997年3月	Pharmacology 279, 975-982	itada Notsu プロトンポンプ阻害薬レミノプラゾールは胃酸分泌抑制作用を有し、胃潰瘍治療効果を示す。さらに胃粘液の合成・分泌の促進や胃粘膜保護作用も示す。培養胃粘膜上皮細胞の損傷に対するレミノプラゾールの保護効果について検討し、レミノプラゾールがエタノール、インドメタシン、タウロコール酸による異なった損傷すべてに対して細胞保護効果を示すことを見出した。レミノプラゾールは胃上皮細胞に83, 72, 52, 35kDa蛋白質を合成誘導し、傷害刺激の種類に関係なく、細胞を傷害耐性にするものと示唆された。 <u>Satoru Takahashi</u> , Takashi Yamazaki, Susumu Okabe,
34. Characterization of anticholinergic factor extracted from the gastric mucosa of rats (査読付)	共	1997年12月	J. Physiol. Pharmacol. 48, 761-774	胃粘膜内に抗炎症性物質の存在を想定して、好中球遊走阻害因子を探索した。胃粘膜抽出液中にfMLP、LTB4、IL-8刺激の好中球遊走のいずれをも抑制する活性を認めた。トリプシン感受性であり、レクチンへの親和性から糖鎖を含む60kDa蛋白質と示唆された。 Hiromi Fujita, <u>Satoru Takahashi</u> , Susumu Okabe
35. Genistein inhibits the stimulatory effects of IL-1b on mucus synthesis and secretion by rat gastric epithelial cells	共	1997年	Ther. Res. 18, 327-333	IL-1bは胃粘膜上皮細胞の粘液合成・分泌を促進する。ゲニステインは、このIL-1bの促進作用を阻害したことから、IL1bの細胞内経路にチロシンキナーゼの関与が示唆された。 Eiji Nakamura, <u>Satoru Takahashi</u> , Hirofumi Matsui, Susumu Okabe
36. Effects of heat shock and teprenone on ethanol-induced damage to cultured rabbit gastric mucosal cells (査読付)	共	1996年9月	J. Physiol. Pharmacol. 7, 433-441	胃粘膜保護薬テブレノンにはHSP70類を誘導し、傷害刺激に対し細胞を耐性化させることが報告された。しかしながら、本研究からはテブレノンにはエタノール誘起の胃上皮細胞保護効果はみられなかったものの、HSP70およびHSP72の誘導は認められなかった。テブレノンの細胞保護作用はHSP70以外の機序によるものと推察された。 <u>Satoru Takahashi</u> , Takashi Yamazaki, Susumu Okabe
37. Stimulatory effects of sucralfate on secretion and synthesis of mucus by rabbit gastric mucosal cells (査読付)	共	1996年9月	Dig. Dis. Sci. 41, 485-491	胃粘膜保護薬スクラルフェートは傷害部への付着や胃粘液分泌などにより胃炎、胃潰瘍の治療に使用されている。培養胃粘膜上皮細胞の粘液分泌に対するスクラルフェートの効果について検討した。スクラルフェートは胃粘膜上皮細胞に直接作用し、粘液分泌および合成を促進させることが判明した。その機序として、スクラルフェートはPLCを刺激し、産生されたIP3により動員されたCaを介した粘液分泌の増加が示唆された。 <u>Satoru Takahashi</u> , Susumu Okabe
38. Effects of sucralfate and its component on indomethacin-induced damage to cultured rabbit gastric mucosal cells (査読付)	共	1996年12月	J. Physiol. Pharmacol. 47, 611-619	スクラルフェートは水溶性成分であるKSOSと不溶性成分である水酸化アルミニウムより成る。スクラルフェートの胃上皮細胞を保護する成分について検討した。スクラルフェートの前処理はその低下を用量依存的に抑制したが、KSOS、水酸化アルミニウムそれぞれ単独には細胞保護効果がみられなかった。スクラルフェートの細胞保護効果はこれらの成分の複合効果であると推察された。 <u>Satoru Takahashi</u> , Susumu Okabe
39. The cytoprotective effect of leminoprazole on indomethacin-induced damage to rabbit gastric mucosal cells (査読付)	共	1996年11月	J. Pharmacol. Exp. Ther. 79, 975-982	レミノプラゾールは胃粘液の合成・分泌の促進作用をもつプロトンポンプ阻害薬である。胃粘膜上皮細胞のインドメタシン損傷に対するレミノプラゾールの保護効果について検討した。レミノプラゾールは胃上皮細胞に直接の細胞保護効果を示すことが認められた。その機序として、誘導される83, 72, 52, 35kDa蛋白質が細胞の傷害耐性に関与することが示唆された。 <u>Satoru Takahashi</u> , Susumu Okabe
40. 培養胃粘膜細胞の粘液の分泌・合成に対する Sucralfate の促進効果の作用機序	共	1996年	Prog. Med. 16, 2625-2628	高橋 悟、岡部 進
41. 培養線維芽細胞の増殖に対するヒスタミンの効果	共	1996年	Ther. Res. 17, 93-95	高橋 悟、広野満喜、岡部 進
42. Desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons in rat stomachs on chronic treatment with sodium taurocholate (査読付)	共	1995年4月	Jpn. J. Pharmacol. 67, 321-328	ラットにタウロコール酸溶液を連投し慢性胃炎モデルを作成し、慢性胃炎発生過程の胃粘膜血流の変化を検討した。タウロコール酸はカプサイシン感受性知覚神経の機能を脱感作しCGRP放出を低下させ、胃粘膜血流の低下を引き起こすものと考えられた。胃粘膜血流応答は胃粘膜の恒常性維持に重要であることから、この応答性抑制が胃炎発生の一因と示唆された。 Mitsuhiro Narita, <u>Satoru Takahashi</u> , Koji Takeuchi, Susumu Okabe

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>3 学術論文</b>				
43. FK143, a novel nonsteroidal inhibitor of steroid 5 $\alpha$ -reductase: (1) In vitro effects on human and animal prostatic enzymes (査読付)	共	1995年4月	J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 52, 357-363	非ステロイド性化合物FK143のステロイド5 $\alpha$ 還元酵素阻害作用を見出した。FK143はヒト、ラット、イヌ、サルのステロイド5 $\alpha$ 還元酵素すべてに対して、用量依存的な阻害効果を示し、ヒト酵素での検討から阻害様式は非競合型で、Ki値は15-20 nMであった。しかし、他のテストステロン代謝酵素(3 $\alpha$ ヒドロキシステロイドオキシドレダクターゼ、3 $\beta$ ヒドロキシステロイドオキシドレダクターゼ)やアンドロゲン受容体には効果を示さなかった。Jiro Hirosumi, Osamu Nakayama, Thomas Fagan, Kozo Sawada, Noboru Chida, Morita Inami, Satoru Takahashi, Hitoshi Kojima, Yoshitada Notsu, Masakuni Okuhara
44. Stimulatory effect of leminoprazole on secretion and synthesis of mucus by rabbit gastric mucosal cells (査読付)	共	1995年12月	J. Pharmacol. Exp. Ther. 275, 1396-1401	プロトンポンプ阻害薬レミノプラゾールは胃酸分泌抑制作用を有し、胃潰瘍治療効果を示す。さらにレミノプラゾールは胃粘液量を増加させることが報告されているため、その機序について検討した。レミノプラゾールは胃粘膜上皮細胞に直接作用し粘液分泌促進効果を示すことが判明した。さらにレミノプラゾールはnNOSのNO産生を促進し、そのNOが粘液分泌増加に関与することが示唆された。 Satoru Takahashi, Eiji Nakamura, Susumu Okabe
45. A histamine H <sub>2</sub> receptor antagonist, roxatidine, stimulates mucus secretion and synthesis by cultured rabbit gastric mucosal cells (査読付)	共	1995年12月	J. Physiol. Pharmacol. 46, 503-51	ヒスタミンH <sub>2</sub> 遮断薬ロキサチジンは胃酸分泌抑制作用を有し、胃潰瘍の治療に頻用されている。またロキサチジンは胃粘液量を増加し、胃粘膜保護作用を示すことも知られている。本研究の結果から、ロキサチジンは胃粘膜上皮細胞に直接作用することが判明し、粘液合成を亢進する結果、分泌が増加することが示唆された。 Satoru Takahashi, Susumu Okabe
46. Effects of a novel acid pump inhibitor, TY-11345, on healing of gastric ulcers, gastric secretion and serum gastrin in rats	共	1995年	Ther. Res. 16, 179-187	Susumu Okabe, Satoru Takahashi, Soichi Fujimoto, Hiroyuki Harada, Tsukimi Yanagawa
47. Interaction of alpha subunit of GTP-binding protein G $\alpha$ with a 20-kDa Triton-insoluble membrane protein in bovine brain (査読付)	共	1992年12月	FEBS Lett. 314, 26-28	GTP結合蛋白質G $\alpha$ はGTPが結合し活性化されると、aとbgサブユニットに解離する。活性型aサブユニットは可溶性蛋白質の性質を示すが、実際は細胞膜に存在したままである。そこでG $\alpha$ を細胞膜につなぎとめる因子について検討した。ウシ大脳から調製した細胞膜ではG $\alpha$ は活性化されても、細胞膜に維持されていた。Triton X-100で可溶化されない成分にG $\alpha$ を結合する20kDa蛋白質の存在を認めた。さらにG $\alpha$ のミノ末端近傍にこの20kDa蛋白質と結合する領域を示唆した。 Tateki Shiozaki, Manabu Negishi, Satoru Takahashi, Atsushi Ichikawa
48. Involvement of protein kinase C in thrombin-induced translocation of G $\alpha$ 2a from the membrane to the cytosol in mouse mastocytoma P-815 cells (査読付)	単	1992年12月	Biochim. Biophys. Acta 1134, 17-24	癌化肥満細胞P815においてトロンビン刺激により生じるGTP結合蛋白質G $\alpha$ 2のaサブユニットの細胞膜から細胞質への移行について検討した。Cキナーゼが細胞質因子をリン酸化し、そのG $\alpha$ 2aの移行活性を亢進させることで、トロンビン刺激によるG $\alpha$ 2aの細胞質への移行に関与することが示唆された。 Satoru Takahashi, Manabu Negishi, Masako Ohnishi, Atsushi Ichikawa
49. Characterization of cytosolic pertussis toxin-sensitive GTP-binding protein in mastocytoma P-815 cells (査読付)	共	1991年7月	Biochim. Biophys. Acta 1093, 207-215	癌化肥満細胞P-815から細胞質GTP結合蛋白質を精製し、その諸性質を解析した。細胞膜GTP結合蛋白質は百日咳毒素感受性のG $\alpha$ 2のaサブユニットを有するが、bgサブユニットがなく他の蛋白質と複合体を形成して存在すること、そのGTP結合活性や水解活性は細胞膜型に比較して低いことが判明した。 Satoru Takahashi, Kazumi Hashida, Kimio Yatsunami, Tetsuya Fukui, Manabu Negishi, Toshiaki Katada, Michio Ui, Yasunori Kanaho, Tomiko Asano, Atsushi Ichikawa
50. Cytosol promotes the guanine nucleotide-induced release of the $\beta$ subunit of G $\alpha$ 2 from the membrane of mouse mastocytoma P-815 cells (査読付)	共	1991年3月	J. Biol. Chem 266, 5367-5370	肥満細胞ではGTP結合蛋白質のG $\alpha$ 2が細胞膜と細胞質に存在し、aサブユニットは共通だがそれぞれ固有のサブユニット構造をとっている。G $\alpha$ 2は細胞膜-細胞質間を移行して情報伝達に関与する新しい可能性を見出した。細胞膜G $\alpha$ 2に活性化刺激を与えるとG $\alpha$ 2aが細胞質に遊離したが、bgサブユニット以外の細胞質蛋白質がそれを促進した。このときG $\alpha$ 2aはこの遊離促進蛋白質が細胞質でG $\alpha$ 2aと複合体を形成すると考えられた。 Satoru Takahashi, Manabu Negishi, Atsushi Ichikawa
51. Effect of tunicamycin on functions of PGE <sub>1</sub> receptors from mouse mastocytoma P-815 cells (査読付)	共	1990年1月	Biochim. Biophys. Acta 1051, 94-99	PGEは肥満細胞の細胞膜受容体に結合して作用をあらわすが、このPGE受容体は糖鎖が付加されている。ツニカマイシン処理により糖鎖のないPGE受容体とし、

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
<b>3 学術論文</b>				
査読付)				その性質を検討した。糖鎖のないPGE受容体はPGEを結合する性質を保持しているが、細胞表面に発現しないことから、糖鎖はPGE受容体が細胞内から細胞膜へ輸送されるのに重要な役割があることが示唆された。 Kimio Yatsunami, Junko Fujisawa, Hitoshi Hashimoto, Kazuhiro Kimura, Satoru Takahashi, Atsushi Ichikawa
<b>その他</b>				
<b>1. 学会ゲストスピーカー</b>				
<b>2. 学会発表</b>				
<b>3. 総説</b>				
1. Recent advances in the study on resveratrol (査読付)	共	2012年	Biol. Pharm. Bull. 35, 273-279	天然ポリフェノールであるレスベラトロールの生理活性、作用点などについて概説した。 Rieko Nakata, Satoru Takahashi, Hiroyasu Inoue
2. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy (査読付)	単	2011年	Biol. Pharm. Bull. 34, 1785-1788	血管新生促進因子VEGFとその受容体の作用について、現状を概説した。 Satoru Takahashi
3. Rodent models of Helicobacter pylori infection and their utility	共	1998年5月	日薬理誌 111, 289-296	H pyloriは慢性胃炎、胃潰瘍の主要な病因として認識されている。HP胃疾患の病因論の解析、治療方法の判定を進める上で、齧歯類での感染モデルは非常に有用である。これまでに考案された砂ネズミ、マウス、ラットにおけるHP感染モデルについて概説した。 高橋 悟、岡部 進
<b>4. 芸術（建築模型等含む）・スポーツ分野の業績</b>				
<b>5. 報告発表・翻訳・編集・座談会・討論・発表等</b>				
<b>6. 研究費の取得状況</b>				
1. 科研費 基盤研究 (C)	共	2011年～2013年	武庫川女子大学	血管新生阻害因子アンギオスタチンの新規活性、新規受容体と作用機序 代表
2. 都市エリア産学官連携促進事業（経産省・一般型）	共	2008年～2009年	九州保健福祉大学	海洋性バイオマスからの血糖低下、血中脂質低下物質の探索、精製、特定保健用食品の開発 分担
3. 都市エリア産学官連携促進事業（文科省・連携基盤整備型）	共	2005年～2007年	九州保健福祉大学	海洋性バイオマスからの血糖低下、血中脂質低下物質の探索 分担
4. 第1回納豆研究奨励金	共	2004年	九州保健福祉大学	納豆の血管新生抑制効果の検討 分担
5. 科研費 基盤研究 (C)	単	2003年～2004年	九州保健福祉大学	eNOS活性化におけるHSP90チロシンリン酸化とそのプロテインキナーゼ 代表
6. 薬学研究奨励財団研究助成金	単	2003年	九州保健福祉大学	eNOS活性化に関与するHSP90チロシンキナーゼの単離・同定 代表
7. 科研費 基盤研究 (C)	単	1999年～2000年	京都薬科大学	新規発見の好中球遊走刺激因子（高分子量ケモカイン）に関する研究 代表
8. 科研費 基盤研究 (B)	共	1999年～2000年	京都薬科大学	抗炎症薬による胃損傷誘発・潰瘍治癒遅延作用とそれらの機序の分子レベルでの解明 分担
9. 科研費 奨励研究 (A)	単	1997年～1998年	京都薬科大学	胃粘膜上皮細胞に新たに見出された細胞保護関連蛋白質の構造と機能に関する研究 代表
10. 科研費 基盤研究 (B)	共	1997年～1998年	京都薬科大学	砂ネズミにおけるヘリコバクター・ピロリ感染誘発胃潰瘍の発生機序の解明 分担
11. 科研費 奨励研究 (A)	単	1996年	京都薬科大学	胃粘膜上皮細胞の粘液分泌・合成の薬物による調節機序 代表
12. 科研費 試験研究	共	1996年～1997年	京都薬科大学	胃内細菌ヘリコバクター・ピロリの実験動物における感染病態モデルの作成～ヘリコバクター・ピロリ除菌薬の開発を目指して～ 分担

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>6. 研究費の取得状況</b>				
13. 内藤記念科学財団研究助成金	単	1995年	京都薬科大学	胃粘膜上皮細胞の粘液分泌の細胞内情報伝達系 代表

学会及び社会における活動等

年月日	事項
1. 2015年4月1日	日本生化学会 近畿支部幹事
2. 2012年4月1日2013年3月31日	日本薬学会 薬学教育委員会協力委員「学士力・博士力ワークショップ」担当
3. 2010年4月1日2011年3月31日	日本薬学会 年会問題検討委員会委員
4. 2008年4月1日2011年3月31日	日本薬学会・薬学教育改革大学人会議「新薬学教育制度での研究と教育のあり方委員会」委員
5. 2007年4月1日2010年3月31日	薬学共用試験センター CBT問題精選委員
6. 2006年4月1日2009年3月31日	薬学共用試験センター CBT実施責任者