

# 内科学第一

## 1 構成員

	平成15年3月31日現在
教授	1人
助教授	1人
講師（うち病院籍）	2人（2人）
助手（うち病院籍）	5人（2人）
医員	9人
研修医	8人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	13人（0人）
研究生	1人
外国人客員研究員	0人
技官（教務職員を含む）	1人
その他（技術補佐員等）	5人
合 計	46人

## 2 教官の異動状況

菱田 明（教授）	（H11. 4. 5～現職）
宮嶋 裕明（助教授）	（H11. 10. 1～現職）
山本 龍夫（講師）	（H11. 11. 1～現職）
梶村 昌良（講師）	（H12. 3. 1～現職）
藤垣 嘉秀（助手）	（H8. 8. 1～現職）
古田 隆久（助手）	（H10. 4. 1～現職）
高橋 良知（助手）	（H10. 6. 1～現職）
金岡 繁（助手）	（H12. 4. 1～現職）
杉本 昌宏（助手）	（H14. 1. 1～現職）
伊熊 睦博（助手）	（H14. 1. 1～H15. 1. 31）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成14年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	33編（3編）
そのインパクトファクターの合計	118.28
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	1編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	25編（19編）
そのインパクトファクターの合計	5.73

(4) 著書数 (うち邦文のもの)	17編 ( 16編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	9編 ( 1編)
そのインパクトファクターの合計	14.74

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Fujigaki Y, Sun DF, Fujimoto T, Suzuki T, Goto T, Yonemura K, Morioka T, Yaoita E, Hishida A: Mechanisms and kinetics of Bowman's epithelial-myofibroblast transdifferentiation in the formation of glomerular crescents. *Nephron* 92 (1): 203-212, 2002.
2. Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, Shirai N, Takashima M, Sugimura H: Interleukin 1 $\beta$  polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology* 123: 92-105, 2002.
3. Furuta T, Shirai N, Watanabe F, Honda S, Takeuchi K, Iida T, Sato Y, Kajimura M, Futami H, Takayanagi S, Yamada M, Ohashi K, Ishizaki T, Hanai H: Effect of cytochrome P450C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clin Pharmacol Ther* 72 (4): 453-460, 2002.
4. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Takashima M, Hanai H: Effect of helicobacter pylori infection and its eradication on nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 16: 799-806, 2002.
5. Furuta T, Ueda T, Aune G, Sarasin A, Kraemer KH, Pommier Y: Transcription-coupled nucleotide excision repair as a determinant of cisplatin sensitivity of human cells. *Cancer Res* 62 (17): 4899-4902, 2002.
6. Kataoka H, Tanaka H, Kanamori M, Yoshii M, Ihara M, Wang Y, Song J P, Li ZY, Arai H, Otsuki Y, Kobayashi T, Konno H, Hanai H, Sugimura H: Expression profile of EFNB1, EFNB2, two ligands of EPHB2 in human gastric cancer. *J Cancer Res and Clin Oncol* 128: 343-348, 2002.
7. Kato A, Odamaki M, Yamamoto T, Yonemura K, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A: Influence of body composition on 5 year mortality in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 18 (2): 333-340, 2003.
8. Kato A, Yasuda H, Togawa A, Yamamoto T, Yonemura K, Maruyama T, Maruyama Y, Hishida A: Measurement of des-gamma-carboxy prothrombin levels in hemodialysis patients positive for anti-hepatitis virus C antibody. *Clin Nephrol* 58 (4): 296-300, 2002.
9. Matsushita I, Hanai H, Kajimura M, Tamakoshi K, Nakajima T, Matsubayashi Y, Kaneko E: Should gastric cancer patients more than 80 years of age undergo surgery? *J Clin Gastroenterol* 35 (1): 29-34, 2002.
10. Miyaji T, Hewitt SM, Liotta LA, Star RA: Frozen protein arrays: A new method for arraying and detecting recombinant and native tissue proteins. *Proteomics* 2: 1489-1493, 2002.
11. Miyaji T, Hu X, Star RA: Alpha-Melanocyte-stimulating hormone and interleukin-10 do not protect the kidney against mercuric chloride-induced injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 282: F795-801, 2002.

12. Miyajima H, Takahashi Y, Kono S: Aceruloplasminemia, an inherited disorder of iron metabolism. *Biometals* 16: 205-213, 2003.
13. Odumaki M, Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Yonemura K, Hishida A: Role of soluble receptors for tumor necrosis factor alpha in the development of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 22 (1): 73-80, 2002.
14. Shirai N, Furuta T, Xiao F, Kajimura M, Hanai H, Ohashi K, Ishizaki T: Comparison of lansoprazole and famotidine for gastric acid inhibition during the daytime and night-time in different CYP2C19 genotype groups. *Aliment Pharmacol Ther* 16: 837-846, 2002.
15. Sugimoto K, Hanai H, Tozawa K, Aoshi T, Uchijima M, Nagata T, Koide Y: Curcumin prevents and ameliorates trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. *Gastroenterology* 123: 1912-1922, 2002.
16. Sun DF, Fujigaki Y, Fujimoto T, Goto T, Yonemura K, Hishida A: Mycophenolate mofetil inhibits regenerative repair in uranyl acetate-induced acute renal failure by reduced interstitial cellular response. *Am J Pathology* 161 (1): 217-227, 2002.
17. Sun DF, Fujigaki Y, Fujimoto T, Goto T, Yonemura K, Hishida A: Relation of distal nephron changes to proximal tubular damage in uranyl acetate-induced acute renal failure in rats. *Am J Nephrol* 22: 405-416, 2002.
18. Uchiyama T, Yoshikawa F, Hishida A, Furuichi T, Mikoshiha K: A novel recombinant hyperaffinity inositol 1, 4, 5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>) absorbent traps IP<sub>3</sub>, resulting in specific inhibition of IP<sub>3</sub>-mediated calcium signaling. *J Biol Chem* 277 (10): 8106-8113, 2002.
19. Watanabe T, Yamamoto T, Ikegaya N, Fujigaki Y, Suzuki H, Togawa A, Fukasawa H, Nagase M, Hishida A: Transforming growth factor- $\beta$  receptors in self-limited vs. chronic progressive nephritis in rats. *J Pathol* 198 (3): 397-406, 2002.
20. 大橋 温, 戸川 証, 菱田 明, 植松俊彦, 長嶋 悟, 金丸光隆, 田嶋尚之: Panipenem/Betamipron (カルベニン<sup>®</sup>) の血液透析患者における体内動態の検討. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 34 (1): 17S-18S, 2003.

インパクトファクターの小計 [83.60]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, IIDA T, Yamada M, Iwaoka Y, Saniabadi A, Matushita I, Sato Y, Tozawa K, Arai H, Furuta T, Sugimoto K, Bjarnason I: Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: A prospective, uncontrolled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 1: 28-35, 2003.
2. Li Z, Wang Y, Song J, Kataoka H, Yoshii S, Gao C, Zhou J, Ota S, Tanaka M, Sugimura H: Genomic structure of the human beta-PIX gene and its alteration in gastric cancer. *Cancer Lett* 177: 203-208, 2002.
3. Song J P, Kitayama Y, Igarashi H, Guo R J, Wang Y J, Kobayashi T, Konno H, Kataoka H,

Tanaka M, Sugimura H: Centromere numerical abnormality in the papillary, papillotubular type of early gastric cancer, a further characterization of a subset of gastric cancer. *Int J Oncol* 21: 1205-1211, 2002.

4. Wang Y, Ota S, Kataoka H, Kanamori M, Li Z, Band H, Tanaka M, Sugimura H: Negative regulation of EphA2 receptor by Cbl. *Biochem Biophys Res Commun* 296: 214-220, 2002.
5. Yonemura K, Ohashi N, Kajimura M, Hishida A: Transient leukopenia and anaphylatoxin production during granulocyte apheresis as treatment for ulcerative colitis. *J Clin Apheresis* 17 (3): 107-110, 2002.
6. 花井洋行, 戸澤孝太郎, 竹内 健, 飯田貴之, 荒井 肇, 金岡 繁, 杉本 健, 吉田賢一, 岩崎央彦, 中村明子, 細田佳佐, 白井直人, 平沢弘毅, 高平健一郎, 片岡英樹, 佐野宗孝, 大澤 恵, 杉本光繁: 潰瘍性大腸炎における便中calprotectinの臨床的意義 日消誌 100: 21-27, 2003.
7. 太田 勲, 藤垣嘉秀, 村中祥悟: Post-embedding法におけるUnicryl樹脂の有用性. 医学生物学電子顕微鏡技術学会誌16 (2): 082-083, 2001.

インパクトファクターの小計 [8.32]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの

1. Berger AL, Ikuma M, Hunt JF, Thomas PJ, Welsh MJ: Mutations that change the position of the putative gamma-phosphate linker in the nucleotide binding domains of CFTR alter channel gating. *J Biol Chem* 277 (3): 2125-2131, 2002.
2. Furuya R, Kumagai H, Sakao T, Maruyama Y, Hishida A: Potassium-lowering effect of mineralocorticoid therapy in patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 92 (3): 576-581, 2002.
3. Hellman NE, Kono S, Miyajima H, Gitlin JD: Biochemical analysis of a missense mutation in aceruloplasminemia. *J Biol Chem* 277 (2): 1375-1380, 2002.
4. Kaneko K, Yoshida K, Arima K, Ohara S, Miyajima H, Kato T, Ohta M, Ikeda SI: Astrocytic deformity and globular structures are characteristic of the brains of patients with aceruloplasminemia. *J Neuropathol Exp Neurol* 61 (12): 1069-1077, 2002.
5. Kumagai H, Katoh S, Hirokawa K, Kimura M, Hishida A, Ikegaya N: Renal tubulointerstitial injury in weanling rats with hyperhomocysteinemia. *Nephrol Dial Transplant* 62 (4): 1219-1228, 2002.
6. Ohtake T, Kimura M, Takemura H, Hishida A: Effects of dietary lipids on daunomycin-induced nephropathy in mice: comparison between cod liver oil and soybean oil. *Lipids* 37 (4): 359-366, 2002.

インパクトファクターの小計 [26.36]

## (2) 論文形式のプロシーディングズ

### A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 山本龍夫, 菱田 明, 藤垣嘉秀, 鈴木洋行, 戸川 証: 抗胸腺細胞抗体 (anti-thymocyte serum; ATS) 腎炎において食塩摂取の多寡がTGF- $\beta$ の細胞内伝達に及ぼす影響の検討. ソルト・サイエンス研究財団平成12年度助成研究報告集II 医学・食品科学編 187-197, 2002.

### B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

### C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

## (3) 総 説

### A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Miyajima H, Kono S, Takahashi Y, Sugimoto M: Increased lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction in aceruloplasminemia brains. *Blood Cells Mol Dis* 29 (3): 433-438, 2002.
2. Miyajima H: Genetic disorders affecting proteins of iron and copper metabolism: clinical implications. *Int Med* 41 (10): 762-769, 2002.
3. Fujigaki Y, Hishida A: Does IL-6 mediate renal manifestations of Castleman's disease?. *Int Med* 41 (12): 1086-1087, 2002.
4. Furuta T, Shirai N, Ohashi K, Ishizaki T: Therapeutic impact of CYP2C19 pharmacogenetics on proton pump inhibitor-based eradication therapy for helicobacter pylori. *Methods Find in Exp Clin Pharmacol* 25 (2): 131-143, 2003.
5. 菱田 明: 急性腎不全. *日本医師会雑誌特別号* 128 (8): S172-S173, 2002.
6. 菱田 明: 急性腎不全. *日本腎臓学会誌* 44 (2): 94-101, 2002.
7. 菱田 明: 急性腎不全. *日本内科学会雑誌創立100周年記念号* 91 (5): 1448-1452, 2002.
8. 菱田 明: 腎障害を起こす薬剤に対する注意. *毎日ライフ* 33 (7): 29-34, 2002.
9. 菱田 明: 腎不全の診断と治療. *日本内科学会雑誌臨時増刊号* 91: 127-131, 2002.
10. 加藤明彦, 菱田 明: 臨床検査Q&A. *Medical Technology* 30 (5): 582-583, 2002.
11. 梶村昌良, 菱田 明: 透析患者における消化管異常. III下部消化管異常 (2) 虚血性腸疾患 臨床透析 18 (12): 41-46, 2002.
12. 金岡 繁, 菱田 明: 睪炎. *腎と透析増刊号* 53: 490-493, 2002.
13. 戸川 証, 菱田 明: 腎動脈狭窄症. *Medicina* 39 (9): 1544-1546, 2002.
14. 後藤哲男, 菱田 明: 急性腎不全. *医学と薬学 特集腎疾患の治療* 47: 705-710, 2002.
15. 山本龍夫, 菱田 明: 原発性糸球体疾患. 「救急・集中治療」臨時増刊号 14: 192-193, 2002.
16. 山本龍夫, 菱田 明: 全身疾患による腎障害. 「救急・集中治療」臨時増刊号 14: 194-195, 2002.
17. 山本龍夫: ネフローゼ症候群. 専門医がすすめる最新処方128-こんな時, この処方-, 今日の治療臨時増刊号 9: pp S198-S200, 2002.

18. 大橋 温, 菱田 明: Fanconi症候群. 検査値から読む病態と診断計画 臨床医2002増刊号 28: 1432-1433, 2002.
19. 大橋 温, 菱田 明: カリウム (K), ナトリウム (Na), 塩素 (Cl). 検査値から読む病態と診断計画 臨床医2002増刊号 28: 1050-1053, 2002.
20. 白井直人, 肖 芳, 杉本光繁, 古田隆久, 梶村昌良: *H. pylori*感染時の胃酸分泌に与える COX-2阻害剤の効果. 消化器科 34 (2): 113-119, 2002.  
インパクトファクターの小計 [3.60]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. Yonemura K, Hishida A: Familial hypocalciuric hypercalcemia. Int Med 41 (12): 1084-1085, 2002.  
インパクトファクターの小計 [0.62]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Aune G, Furuta T, Pommier Y: Ecteinascidin 743: A novel anticancer drug with a unique mechanism of action. Anticancer Drugs 13 (6): 545-555, 2002.
2. 大浦正晴, 菱田 明: 急性腎不全の診断と治療. 診断と治療 91 (3): 431-435, 2003.
3. 大石和久, 菱田 明: 急性尿細管壊死の治療. 臨牀と研究 79 (7): 73-77, 2002.
4. 田北貴子, 菱田 明: 急性腎不全. 産婦人科治療84増刊 313-316, 2002.  
インパクトファクターの小計 [1.51]

#### (4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 菱田 明: 急性腎不全. 下条文武, 内山 聖, 富野康日己編 専門医のための腎臓病学 医学書院 140-150, 2002.
2. 菱田 明: 急性腎不全. 御手洗哲也, 秋葉 隆編 腎臓病 専門医にきく最新の臨床 中外医学社 156-159, 2002.
3. 菱田 明: 急性腎不全. 高久史磨監修 臨床検査データブック 医学書院 704, 2003.
4. 菱田 明: 抗糸球体基底膜抗体〔抗GBM抗体〕. 高久史磨監修 臨床検査データブック 医学書院 379, 2003.
5. 菱田 明: 高窒素血症と尿毒症症状. 菱田 明, 榎野博史編 標準腎臓病学 医学書院 32-33, 2002.
6. 菱田 明: 腎の働き. 菱田 明, 榎野博史編 標準腎臓病学 医学書院 2-5, 2002.
7. 菱田 明: 腎疾患の症候. 菱田 明, 榎野博史編 標準腎臓病学 医学書院 25-34, 2002.
8. 菱田 明: 腎疾患の診断名について. 菱田 明, 榎野博史編 標準腎臓病学 医学書院 58-59, 2002.
9. 加藤明彦, 菱田 明: 急性腎不全. 富野康日己, 秋葉 隆編 EBM腎臓病の治療 中外医学

社 358-367, 2003.

10. 山本龍夫：Alport症候群. 亀山正邦, 高久史磨編 今日の診断指針 第5版 医学書院 pp1018-1019, 2002.
11. 山本龍夫：腎関連の基準値一覧. 菱田 明, 榎野博史編 標準腎臓病学 医学書院 pp327-333, 2002.
12. 藤垣嘉秀, 菱田 明：急性腎不全. 浅野 泰, 小山哲夫編 別冊・医学のあゆみ 腎疾患 医歯薬出版 399-401, 2002.
13. 藤垣嘉秀, 菱田 明：急性腎不全の予防および新しい治療. 福野昌顕編 現代医療社 34 (1): 275-280, 2002.
14. 藤垣嘉秀：慢性腎盂腎炎. 亀山正邦, 高久史磨編 今日の診断指針第5版 医学書院 1024-1025, 2002.
15. 高橋 聡, 菱田 明：局所因子による浮腫. 北島 顕, 島本和明編：浮腫 医療ジャーナル社 25-33, 2002.

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. 磯崎泰介, 菱田 明：慢性腎不全の診断. 佐々木成編 慢性腎不全 最新医学社 79-87, 2003.
2. Pommier Y, Barcelo J, Furuta T, Takemura H, Sordet O, Liao ZY, Kohn KW: Topoisomerase I inhibitors: Molecular and Cellular Determinants of Activity. <http://discover.nci.nih.gov/pommier/Topo1/>, 2002.

## (5) 症例報告

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Fukasawa H, Furuya R, Kato A, Yonemura K, Fujigaki Y, Yamamoto T, Hishida A: Pseudohyperkalemia occurring in a patient with chronic renal failure and polycythemia vera without severe leukocytosis or thrombocytosis. Clin Nephrol 58 (6): 451-454, 2002.
2. Fukasawa H, Kato A, Fujimoto T, Suzuki H, Fujigaki Y, Yamamoto T, Endoh A, Yonemura K, Hishida A: Focal segmental glomerulosclerosis in a case of panhypopituitarism: A possible role of growth hormone treatment. Clin Nephrol 58 (4): 317-320, 2002.
3. Kato A, Ohtsuji A, Terada T, Goto T, Fukasawa H, Yasuda H, Togawa A, Fujimoto T, Suzuki H, Fujigaki Y, Yamamoto T, Yonemura K, Hishida A: Recovery from hemodialysis therapy in a patient with renal cholesterol crystal embolism. Nephron 92 (1): 240-243, 2002.
4. Kato A, Suzuki Y, Fujigaki Y, Yamamoto T, Yonemura K, Miyajima H, Hishida A: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with mixed connective tissue disease. Rheumatol Int 22 (3): 122-125, 2002.
5. Ohashi N, Yonemura K, Hirano M, Takahashi S, Kato A, Fujigaki Y, Yamamoto T, Hishida

A: A patient with sarcoidosis presenting with acute renal failure: implication for granulomatous interstitial nephritis and hypercalcemia. Int Med 41 (12): 1171-1174, 2002.

6. Ohashi N, Yonemura K, Sugiura T, Isozaki T, Togawa A, Fujigaki Y, Yamamoto T, Hishida A: Withdrawal of interferon- $\alpha$  results in prompt resolution of thrombocytopenia and hemolysis but not renal failure in hemolytic uremic syndrome caused by interferon- $\alpha$ . Am J Kidney Dis 41 (3): 1-6, 2003.

7. Togawa A, Yamamoto T, Suzuki H, Watanabe K, Matsui K, Nagase M, Hishida A: Membranous glomerulonephritis associated with renal cell carcinoma: Failure to detect a nephritogenic tumor antigen. Nephron 90 (2): 219-221, 2002.

インパクトファクターの小計 [11.72]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. 石井 明, 寺田 譲, 高平健一郎, 平野真苗, 梶村昌良, 菱田 明：糞線虫症の1例 日本臨床寄生虫学会誌 13 (1): 83-85, 2002.

インパクトファクターの小計 [0.00]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Takeuchi Y, Yoshikawa M, Tsujino T, Kohno S, Tsukamoto N, Shiroy A, Kikuchi E, Fukui H, Miyajima H: A case of aceruloplasminaemia: abnormal serum ceruloplasmin protein without ferroxidase activity. J Neurol Neurosurg Psychi 72 (4): 543-545, 2002.

インパクトファクターの小計 [3.02]

#### 4 特許等の出願状況

	平成14年度
特許取得数（出願中含む）	1件

1. 金岡 繁

【特許出願番号】 2003-75552

【発明の名称】 大腸癌マーカー検出方法

#### 5 医学研究費取得状況

	平成14年度
(1) 文部科学省科学研究費	4件 ( 530万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 ( 万円)
(3) 他政府機関による研究助成	1件 ( 100万円)
(4) 財団助成金	1件 ( 250万円)
(5) 受託研究または共同研究	9件 ( 939万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	35件 (2,961万円)



(1) 文部科学省科学研究費

1. 菱田 明 基盤研究 (c) (2) 「シスプラチン誘発急性腎不全における細胞周期調節因子p21の役割について」 160万円
2. 宮嶋裕明 基盤研究 (c) (2) 「無セルロプラスミン血症におけるミスセンス突然変異の意義と神経細胞傷害機構の解析」 80万円
3. 山本龍夫 基盤研究 (c) (2) 「腎炎における細胞増殖，基質増加とTGF- $\beta$ の細胞内信号伝達因子Smadの発現」 100万円
4. 藤垣嘉秀 基盤研究 (c) (2) 「急性腎不全回復過程における間質細胞の役割に関する検討」 190万円

(3) 他政府機関による研究助成

山本龍夫 平成14年度研究医療費 尿中アンジオテンシノーゲン (A0) による腎硬化性病変進行度の評価 100万円

(4) 財団助成金

古田隆久 横山臨床薬理財団 遺伝子診断に基づく治療個別化に関わる検討 250万円

(5) 受託研究または共同研究

山本龍夫 三共株式会社 進行腎炎にかかわるアンジオテンシンレセプターの検討 527万円

## 6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

## 7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	1件	5件
(2) シンポジウム発表数	2件	3件
(3) 学会座長回数	0件	8件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	15件
(6) 一般演題発表数	13件	

(1) 国際会議等開催・参加：

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

1. Hiroaki Miyajima: Defective electron transfer in complexes I and IV in patients with aceruloplasminemia, Molecular and clinical aspects of human iron metabolism, Munich (Germany) September 28-October 2, 2002.

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Takahisa Furuta: ATR-and DNA-PK-dependent phosphorylation of histone H2AX by repli-

cation-mediated DNA double strand break induced by camptothecin, 93<sup>rd</sup> Annual meeting of American Association for Cancer Research, San Francisco (USA) April 6-10, 2002.

2. Takahisa Furuta: Transcription coupled-nucleotide excision repair as a determinant of cisplatin activity, 93<sup>rd</sup> Annual meeting of American Association for Cancer Research, San Francisco (USA) April 6-10, 2002.

4) 一般発表

ポスター発表

1. Fukasawa H, Yamamoto T, Suzuki H, Togawa A, Ohashi N, Fujigaki Y, Yonemura K, Uchida C, Hishida A, Kitagawa M: Effects of neutralizing anti-TGF- $\beta$  antibody on TGF- $\beta$  receptor, Smads, and STRAP in chronic progressive anti-thymocyte serum (ATS) nephritis, 2002 Annual Meeting of the American Society of Nephrology, October 30-November 4 2002, Philadelphia, (USA).
2. Furuta T, et al. : ATR-and DNA-PK-dependent phosphorylation of histone H2AX by replication-mediated DNA double strand break induced by camptothecin, Annual meeting of American Gastroenterological Association 2003, May 2002, San Francisco, (USA).
3. Ikegaya N, Kumagai H, Yamamoto T, Hishida A: Hyperhomocysteinemia enhances mesangial cell proliferation and decreases endothelial cell proliferation in experimental nephritis, 2002 Annual Meeting of the American Society of Nephrology, October30-November 4 2002, Philadelphia, (USA).
4. Kataoka H, Tanaka H, Kanamori M, Yoshii M, Ihara M, Wang Y, Song J P, Li ZY, Arai H, Otsuki Y, Kobayashi T, Konno H, Hanai H, Sugimura H: Expression profile of EFNB1, EFNB2, two ligands of EPHB2 in human gastric cancer, AACR (American Association for Cancer Research), March 2002, San Francisco, California, (USA).
5. Miyajima H: Characterization of two novel missense mutations identified in patients with aceruloplasminemia, 26th International Congress of Internal Medicine, May 2002, Kyoto, (Japan).
6. Odamaki M, Yasuda H, Zhou H, Yamamoto T, Yonemura K, Hishida A: Elevation of seum thioredoxin (TRX) in hemodialysis (HD) patients with hepatitis C virus (HCV) infection, 2002 Annual Meeting of the American Society of Nephrology, October30-November 4 2002, Philadelphia, (USA).
7. Sugimoto K, Hanai H, Tozawa K, Aoshi T, Uchijima M, Nagata T, Koide Y: Curcumin ameliorates trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) - induced colitis in mice, Digestive Disease Week 2002, May 19 - 22 2002, San Francisco, (USA).
8. Suzuki H, Yamamoto T, Togawa A, Fukasawa H, Fujigaki Y, Yonemura K, Hishida A: Dietary salt intake modulates expression of TGF- $\beta$  and types I (T $\beta$ RI) and II (T $\beta$ RII) TGF- $\beta$  receptors through glomerular renin-angiotensin system (RAS) in anti-thymocyte serum nephritis, 2002 Annual Meeting of the American Society of Nephrology, October30-

November 4 2002, Philadelphia, (USA).

9. Takahira K, et al. : Photodynamic Therapy with Excimer Dye Laser for Early Gastric Cancer, Digestive Disease Week 2002, May 20 2002, San Francisco, (USA).
10. Togawa A, Yamamoto T, Suzuki H, Fukasawa H, Ohashi N, Fujigaki Y, Yonemura K, Kitagawa M, Hishida A: Smad2 ubiquitin-dependent degradation is increased in the glomeruli of rat anti-thymocyte serum (ATS) nephritis, 2002 Annual Meeting of the American Society of Nephrology, October30-November 4 2002, Philadelphia, (USA).
11. Togawa A, Yamamoto T, Suzuki S, Fukasawa H, Ohashi N, Fujigaki Y, Kitagawa K, Hattori T, Kitagawa M, Hishida A: Ubiquitin-dependent degradation of Smad2 mediated by Smurf2 in the glomeruli of rats with anti-thymocyte serum (ATS) nephritis, American association for cancer research (AACR), The TGF- $\beta$  superfamily, Roles in the pathogenesis of cancer and other diseases, January 16-18 2003, La Jolla, (USA).
12. Yamamoto T, Togawa A, Fukasawa H, Ohashi N, Suzuki H, Fujigaki Y, Kitagawa M, Ikegaya N, Hishida A, Kitagawa M: Effects of Neutralizing Anti-TGF- $\beta$  Antibody on Tubulointerstitial Fibrosis, TGF- $\beta$  and TGF- $\beta$  Receptor Expression, and Intracellular Smad Signaling in Unilateral Ureteral Obstruction (UUO) Mice, 2002 Annual Meeting of the American Society of Nephrology, October 30-November 4 2002, Philadelphia, (USA).
13. Yasuda H, Kato A, Zhou H, Fujigaki Y, Yamamoto T, Yonemura K, Hishida A: Exogenous IGF-I attenuated cisplatin (CDDP) -induced acute renal failure (ARF) by modulation of cell cycle markers in rats, 2002 Annual Meeting of the American Society of Nephrology, October30-November 4 2002, Philadelphia, (USA).

## (2) 国内学会の開催・参加

### 1) 学会における特別講演・招待講演

1. 白井直人 (2002) ヘリコバクターピロリと胃疾患, 日本内科学会創立100周年記念東海支部主催市民公開講座, 9月 浜松
2. 金岡 繁 (2002) 大腸癌, 日本内科学会創立100周年記念東海支部主催市民公開講座, 10月 浜松
3. 伊熊陸博 (2002) 炎症性腸疾患の新しい治療法, 日本内科学会創立100周年記念東海支部主催市民公開講座, 10月 浜松
4. 宮嶋裕明 (2002) 「動きにくさ」の原因と治療, 日本内科学会創立100周年記念東海支部主催市民公開講座, 12月 浜松
5. 古田隆久 (2002) 上部消化管疾患の病態, 治療に関わる遺伝子多型, 福井県内科医会学術講演会, 2月 福井

### 2) シンポジウム発表

1. 宮嶋裕明: 無セルロプラスミン血症の銅代謝と臨床, 第17回日本大脳基底核研究会, 2002年7月, つくば

2. 白井直人, 古田隆久, 肖 芳, 高島みさ子, 杉本光繁, 梶村昌良, 梶村春彦: *H. pylori* 感染とIL-1 $\beta$ の胃酸分泌抑制作用, 十二指腸潰瘍再発との関連-IL-1 $\beta$ の遺伝子多型を含めて第6回壁細胞研究会, 2002年4月, 旭川
3. 加藤明彦, 小田巻真理, 熊谷裕通, 菱田 明: 透析患者における栄養障害に対する炎症性物質の関与-初代培養ラット肝細胞を用いた検討-第47回日本透析医学会学術集会, 2002年7月, 東京

3) 座長をした学会名

1. 菱田 明 (2002), 第26回国際内科学会議
2. 宮嶋裕明 (2002), 日本神経学会東海北陸地方会, 日本内科学会東海地方会, 日本鉄代謝研究会
3. 山本龍夫 (2002), 第187回日本内科学会東海地方会
4. 梶村昌良 (2002), 第188回日本内科学会東海地方会
5. 梶村昌良 (2002), 第97回日本消化器病学会東海支部例会
6. 梶村昌良 (2003), 第189回日本内科学会東海地方会
7. 高橋良知 (2002), 第105回日本神経学会東海北陸地方会
8. 高橋良知 (2002), 日本神経学会東海北陸地方会

5) 役職についている学会名とその役割

1. 菱田 明 日本内科学会評議員
2. 菱田 明 日本腎臓学会理事
3. 菱田 明 日本腎臓学会評議員
4. 菱田 明 日本透析医学会評議員
5. 菱田 明 日本臨床生理学会評議員
6. 宮嶋裕明 日本神経学会評議員
7. 宮嶋裕明 日本神経治療学会評議員
8. 宮嶋裕明 日本末梢神経学会評議員
9. 宮嶋裕明 日本鉄バイオサイエンス学会評議員
10. 宮嶋裕明 日本内科学会東海地方会評議員
11. 山本龍夫 日本腎臓学会学術評議員
12. 山本龍夫 日本内科学会東海地方会評議員
13. 梶村昌良 日本内科学会東海地方会評議員
14. 梶村昌良 日本消化器病学会東海支部評議員
15. 藤垣嘉秀 日本腎臓学会学術評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数 (レフリー数は除く)	1件	0件

(1) 国内の英文雑誌の編集

菱田 明 Internal Medicine (日本内科学会英文誌) Editorial Board PubMed/Medlineの登録あり, インパクトファクター0.643

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

1. 菱田 明 2回 Kidney International (USA)
2. 菱田 明 2回 Clinical and Experimental Nephrology (JAPAN)
3. 宮嶋裕明 1回 Lancet Neurology (UK)
4. 宮嶋裕明 1回 Biochim Biophys Acta (USA)
5. 宮嶋裕明 3回 Int Med (JAPAN)
6. 山本龍夫 2回 Kidney International (USA)
7. 藤垣嘉秀 1回 Kidney International (USA)
8. 古田隆久 1回 Clinical Pharmacology & Therapeutics (USA)
9. 古田隆久 3回 Alimentary Pharmacology & Therapeutics (UK)

## 9 共同研究の実施状況

	平成14年度
(1) 国際共同研究	4件
(2) 国内共同研究	10件
(3) 学内共同研究	9件

(1) 国際共同研究

1. 無セルロプラスミン血症におけるミスセンス突然変異の意義とセルロプラスミンの立体構造の解析, ワシントン大学 (アメリカ), 2001. 4. -2003. 4. , 実験の分担, 資料の交換, 研究者の派遣変化, 論文: Hellman NE, Kono S, Miyajima H, Gitlin JD: Biochemical analysis of a missense mutation in aceruloplasminemia. J Biol Chem 277 (2): 1375-1380, 2002. 研究費の出所 (NIH grant.)
2. Effect of NCND, an inhibitor of soluble epoxide hydrolase, on angiotensin II-induced hypertensive renal injury, Medical College of Georgia (USA) , 2001-2002, 実験の分担
3. Interleukin 1 betaの遺伝子多型の*H. pylori* 感染症における臨床的意義の検討, Department of Medicine and Therapeutics, Aberdeen University (UK) , Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute (USA) , 2001年4月より継続中, 資料の交換, 論文: Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, Shirai N, Takashima M, Sugimura H: Interleukin 1  $\beta$  polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. Gastroenterology 123: 92-105, 2002. 研究費の出所 (浜松医科大学)
4. CamptothecinによるヒストンH2AXのリン酸化とp21に関する検討, Laboratory of Molecular Pharmacology, National Cancer Institute, NIH (USA) , 2001年2月~, 資料の交換, 研究費の出所 (NCI)

## (2) 国内共同研究

1. 無セルロプラスミン血症における剖検脳のアストロサイトの変化, 信州大学, 2001-2002, 資料の交換, 論文: Kaneko K, Yoshida K, Arima K, Ohara S, Miyajima H, Kato T, Ohta M, Ikeda SI: Astrocytic deformity and globular structures are characteristic of the brains of patients with aceruloplasminemia. J Neuropathol Exp Neurol 61 (12): 1069-1077, 2002.
2. 尿中アンジオテンシノーゲンによる腎硬化性病変の進行の評価, 岐阜大学農学部, 2001-2002, 資料の交換
3. 透析患者の予後決定因子・栄養と腎疾患, 静岡県立大学食品栄養科学部, 2001-2002, 資料の交換, 実験の分担
4. 自己免疫疾患におけるエリヌロポエチンの影響, 静岡大学保健管理センター, 2001-2002, 資料の交換
5. 慢性腎疾患の間質病変の進行機序, 静岡県立大学看護学部, 2001-2002, 資料の交換
6. 透析患者の動脈硬化, 静岡県立静岡がんセンター腎・内分泌・代謝科, 2001-2002, 資料の交換
7. Interleukin 1 betaの遺伝子多型とHCV感染症との関連, 名古屋市立大学医学部, 2001~, 資料の交換
8. CYP2C19遺伝子多型とプロトンポンプ阻害剤の臨床効果に関する検討, 熊本大学薬学部 薬物治療学, 2001, 資料の交換・測定の分担, 論文: Furuta T, Shirai N, Watanabe F, Honda S, Takeuchi K, Iida T, Sato Y, Kajimura M, Futami H, Takayanagi S, Yamada M, Ohashi K, Ishizaki T, Hanai H: Effect of cytochrome P450C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. Clin Pharmacol Ther 72 (4): 453-460, 2002. Shirai N, Furuta T, Xiao F, Kajimura M, Hanai H, Ohashi K, Ishizaki T: Comparison of lansoprazole and famotidine for gastric acid inhibition during the daytime and the nighttime in different CYP2C19 genotype. Aliment Pharmacol Ther 16: 837-846, 2002.
9. 早期胃癌EMR後の胃癌再発に対する*H. pylori*の除菌の有効性の検討, 北海道大学医学部消化器内科, 2003~, 資料の交換
10. 胃がん発症に関与する遺伝子の解明, 国立国際医療センター, 2001~, 資料の交換

## (3) 学内共同研究

1. 北川雅俊 (生化学第一) TGF- $\beta$ のSmad細胞内信号伝達系とユビキチン・プロテアソーム分解系の検討
2. 梶村春彦 (病理学第一) 白井直人 (臨床検査医学) Interleukin 1 betaの遺伝子多型と*H. pylori*感染症の検討, 測定の分担
3. 白井直人 (臨床検査医学) *H. pylori*感染胃発癌モデルにおけるCox-1並びにCox-2阻害剤の影響について, 測定の分担, 資料の交換
4. 大橋京一 (臨床薬理学) 白井直人 (臨床検査医学) CYP2C19遺伝子多型とプロトンポンプ阻害剤の臨床効果に関する検討, 資料の交換, 測定の分担

5. 前川正人, 白井直人 (臨床検査医学) CYP2C19遺伝子多型並びに*H. pylori*の抗菌剤耐性の迅速検出方法の開発について, 資料の提供, 測定の手配
6. 梶村春彦 (病理学第一) 胃癌発症に関与する遺伝子の解明
7. 寺川 進 (光量子医学研究センター 細胞イメージング研究分野) ヒスタミンH2受容体拮抗剤投与によるH2受容体up-regulationの機序の検討
8. 三浦直行 (生化学第二) 消化管癌における細胞間接着蛋白発現
9. 平野 達 (光量子医学研究センター 光化学治療寄附研究部門・光学医療診療部) 光線力学療法の殺細胞効果機序の検討

## 10 産学共同研究

	平成14年度
産学共同研究	4件

1. 塩分摂取の多寡がIgA腎症の進行や治療への反応性に及ぼす影響の検討. 武田薬品工業株式会社
2. 慢性腎炎患者でのロサルタン投与や塩分摂取量による腎内レニン・アンジオテンシン系の変化, 腎保護作用を検討. 萬有製薬株式会社
3. 塩分制限がATS腎炎進行に及ぼす影響: タイプI, タイプIIアンジオテンシンレセプター発現の関与. 三共製薬株式会社
4. TGF- $\beta$ 中和抗体投与が慢性進行性抗胸腺抗体(ATS)腎炎モデルに与える影響の検討. 日本たばこ産業株式会社

## 11 受賞

1. 宮嶋裕明, 「Characterization of two novel missense mutations identified in patients with aceruloplasminemia」ポスター部門優秀演題賞, 26<sup>th</sup> International Society of Internal Medicine, 2002. 7. 23.
2. 古田隆久, AACR Travel Award, American Association for Cancer Research, San Francisco, 2002.

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 無セルロプラスミン血症の遺伝子異常と病態の解明

無セルロプラスミン血症は, 血清のセルロプラスミンの欠損と, 脳・肝・脾を中心に鉄の沈着を来し, 神経症状, 網膜変性, 糖尿病を呈する常染色体劣性遺伝の鉄代謝異常症で, 我々が1987年に世界で初めて報告した。我々の症例を含め現在までに国内外31家系が報告されており, 24の遺伝子異常が同定された。また症状発現には, 鉄によるフリーラジカル産生が脂質過酸化亢進やミトコンドリアの機能異常を起こして神経細胞傷害を来すことが一因であることを証明した。

- ①今回は, 5つのミスセンス突然変異について, 異常遺伝子の細胞内発現から検討した。その結果, 遺伝子変異により変異蛋白が小胞体にとどまりゴルジ体に移行しないタイプ, 変異蛋白は細胞外へ分泌されるが銅を抱合しないためフェロオキシダーゼ活性のないセルロプラスミン蛋白が生合成されるタイプ, 銅を取り込んでも分解が速いタイプなどがあることが分かった。

- ②剖検脳では、セルロプラスミンの発現場所であるアストロサイトの変形と封入体の存在を明らかにした。またアストロサイトへの鉄沈着は神経細胞と比較して多く、これにより脂質過酸化が亢進し細胞傷害を来していることを証明した。無セルロプラスミン血症では、鉄による直接の神経細胞傷害の他に、グリア細胞の障害が神経細胞の障害につながっていると考えられた。  
(宮嶋裕明, 高橋良知, 河野 智)

## 2. 腎硬化性病変とTGF- $\beta$ の細胞内信号伝達系の検討

腎硬化性病変の進行にSmadを介するTGF- $\beta$ の細胞内信号伝達の関与について、腎硬化性病変部ではSmurf2の発現増加とSmad2のユビキチン化、プロテアソーム分解が亢進しており、Smad2を介するTGF- $\beta$ 信号よりもSmad3を介する信号の方が優位であること、さらには、TGF- $\beta$ 信号を抑制するSmad7のユビキチン化とプロテアソーム分解の亢進もみられることより、腎硬化性病変部ではSmad7の分解亢進によるTGF- $\beta$ の信号伝達の抑制がかかりにくくなっている可能性が示唆された。

(戸川 証, 深澤洋敬, 大橋 温, 山本龍夫, 藤垣嘉秀, 菱田 明)

## 3. 塩分摂取の多寡と糸球体アンジオテンシンIIタイプI, IIレセプター発現の検討

塩分摂取の多寡が腎炎進行に与える影響を検討し、低塩分摂取は糸球体でのアンジオテンシン type IIレセプター (AT2-R) の発現亢進が腎炎進行の軽減に関与していることが、AT2-R抑制剤 PD123319投与下では低塩分摂取下での腎炎進行の軽減効果が少なくなることより示唆された。

(鈴木洋行, 山本龍夫, 藤垣嘉秀, 菱田 明)

## 4. 急性腎不全モデルにおける傍尿細管毛細血管透過性亢進と細胞回復の検討

創傷治癒においては血管透過性亢進が誘導され、漏出血漿蛋白を介して組織修復に関与することが明かとなっている。ゲンタマイシン誘発ラット急性腎不全においても傍尿細管毛細血管透過性亢進が生じ、フィブリノーゲンやフィブロネクチンが漏出すること、傷害および再生尿細管からVEGFが分泌され、毛細血管のVEGF受容体を介し透過性亢進が生ずる可能性を見いだした。また、毛細血管でのeNOS発現亢進も認めており、今後VEGFの直接作用の検討やeNOSとの関連を抑制実験にて検討する。また、窓型毛細血管である傍尿細管毛細血管における血漿蛋白漏出様式に細胞内経路が示唆されておりこの検討も併せて行う予定である。

(後藤哲男, 藤垣嘉秀, 山本龍夫, 菱田 明)

## 5. 急性腎不全回復過程における間質細胞の役割に関する検討

酢酸ウラニウム誘発ラット急性腎不全における一過性的間質ミオフィibroblastおよびマクロファージ浸潤は、mycophenolate mofetil 投与によるこれら間質細胞浸潤の抑制実験にて、さらなる腎機能の増悪と尿細管再生の減少を認めたことより、急性腎不全の尿細管細胞回復に関与する重要因子であることが明かとなった。一過性に出現する間質ミオフィibroblastは、傷害尿細管の形態保持、細胞性フィブロネクチン分泌による細胞回復へのシグナル伝達、増殖促進に関与するサイトカイン産生による細胞回復促進などの作用が考えられた。同モデルでの間質ミオフィibroblast



ストは、フィibroblast様細胞が一過性に $\alpha$ 平滑筋アクチン形質を獲得したものであり、この機序に傷害尿細管基底膜の機械的伸張の関与が示唆された。これらの刺激を伝達する経路として細胞外基質とそのリガンドやTGF- $\beta$ シグナル伝達経路が考えられ、 $\alpha$ 平滑筋アクチン形質発現制御の解明に繋がることを期待される。浸潤マクロファージは細胞回復期では増殖促進に関与するサイトカインの供給や傷害尿細管細胞貪食処理、傷害尿細管から進入する異物からの防御に関与する可能性が示唆された。

(藤垣嘉秀, 後藤哲男, 山本龍夫, 菱田 明)

#### 6. シスプラチン誘発急性腎不全における近位尿細管細胞アポトーシスに及ぼす活性酸素の影響

ラットのシスプラチン誘発急性腎不全において、活性酸素消去作用を有すdimethylthioureaは尿細管細胞のアポトーシスを抑制し、腎機能障害も抑制する。このモデルにおいてアポトーシス関連蛋白であるp53と活性酸素の関連、さらに p53 発現の刺激となる、その上流の機序についての検討を行っている。

(高橋 聡, 米村克彦, 菱田 明)

#### 7. シスプラチン誘発急性腎不全におけるIGF-1の関与

シスプラチン誘発急性腎不全においてIGF-1は急性腎不全の程度を軽減すること、この軽減時には、細胞周期調節因子としてのp21の発現増強、cyclin-D1発現抑制することによる細胞周期のG1期停止を伴うこと、一方でDNA修復に関わるPCNA発現を増強することを伴うこと、を明らかにした。

(安田日出夫, 周 華, 藤垣嘉秀, 菱田 明)

#### 8. 熱ショック蛋白によるシスプラチン誘発急性腎不全軽減効果

sodium arseniteを投与すると腎に熱ショック蛋白(HSP)を誘導する。HSPを誘導した腎臓はシスプラチン誘発急性腎不全がけいどになること、この際、細胞周期調節因子としてのp27の発現増強、cyclin-D1発現抑制することによる細胞周期のG1期停止を伴うこと、一方でDNA修復に関わるPCNA発現を増強することを伴うこと、を明らかにした。

(周 華, 安田日出夫, 藤垣嘉秀, 菱田 明)

#### 9. サイトカインの遺伝子多型と*H. pylori*感染症の病態について

我々は*H. pylori*感染時の胃酸分泌抑制にInterleukin 1betaが関与していることをこれまで報告してきた(Gut 2001)。このInterleukin 1betaには遺伝子多型が存在しており、白人において低酸症や胃癌のリスクに関与することが報告された。そこでこの遺伝子多型が日本人の胃炎、胃十二指腸潰瘍に関与しているかを検討した。すると、IL-1B-511のC/Cに比較して、C/TやT/Tでは萎縮が進行しやすいことが明らかになった。そして、胃酸分泌も低下しやすく、T/Tでは高齢者では十二指腸潰瘍の再発がなく、潰瘍の自然史に関与していることを明らかにした(Furuta T, et al. Gastroneterology 2002)。

(古田隆久, 白井直人)

#### 10. *H. pylori* 感染胃発癌モデルにおけるCOX-2阻害剤の効果について

NSAIDsの内服患者には大腸癌のみならず胃癌の発生頻度が低いことが知られている。我々は*H. pylori* 感染胃炎の肥厚性変化にCOX-2が関与していることを既に報告している (Xiao F, et al. AP&T 2001)。そこで、*H. pylori* 感染スナネズミでのMNU胃発癌モデルにおいてCOX-2阻害剤の効果を検討している。上述のInterleukin 1betaには遺伝子多型の検討により胃癌のリスクの高い症例を絞り込むことができるがそうした症例における胃癌発生の抑制に応用できる検討と考えられる。

(杉本光繁, 古田隆久, 白井直人, 梶村昌良)

#### 11. 血清ペプシノゲンによる*H. pylori* 除菌の早期判定

尿素呼吸試験や培養, 組織検査, 迅速ウレアーゼ試験等による*H. pylori* の除菌判定は除菌治療薬やプロトンポンプ阻害剤, その他の抗*H. pylori* 作用のある薬剤内服中には偽陰性の可能性があり, 内服中止一ヶ月以降にする必要があり除菌の成否を早期に知ることは不可能であった。我々は血清ペプシノゲンが*H. pylori* 除菌の有用なマーカーになることをこれまでに報告してきた (Furuta T, et al. Am J Gastroenterol 1997)。そこでこの血清ペプシノゲンの変化率の検討で*H. pylori* 除菌の早期判定が可能かを検討した。すると, 血清ペプシノゲンI/II比の変化率を用いた除菌判定はPPI内服治療中でも高い有用度で可能であり, *H. pylori* 除菌の早期判定が可能であることが示された (白井直人他, 胃分泌研究会誌 2003)。

(白井直人, 古田隆久, 梶村昌良)

#### 12. CYP2C19の遺伝子多型と酸関連疾患の治療

プロトンポンプ阻害剤 (PPI) の代謝酵素には遺伝子多型があり, これまで, オメプラゾール, ランソプラゾール, ラベプラゾールといった日本で臨床応用されているPPIの血中濃度, 酸分泌抑制効果がCYP2C19の遺伝的多型性に依存し, PPIを用いた*H. pylori* の除菌療法もこの多型性に依存することを示してきた。そこで, 代表的な酸関連疾患である胃食道逆流症 (GERD) におけるランソプラゾールの臨床効果がCYP2C19の遺伝子多型に依存するかを検討した。するとランソプラゾールによるGERDの治療効果もCYP2C19の多型に依存しておりCYP2C19のhomEMで治癒率が低く, 難治化の要因の一つを明らかにすることができた (Furuta T, Clin Pharmacol Ther 2002)。また, 胃内pHモニタリングを用いた検討では, GERDの難治化の要因のひとつである夜間の酸分泌の抑制不全がhomEMに多く, しかもそうした症例ではH2受容体拮抗剤の方が有効であることを明らかにした (Shirai N, et al. Aliment Pharmacol Ther 2002)。

(白井直人, 古田隆久, 梶村昌良)

#### 13. カンプトテシンによるHistone H2AXのリン酸化とその意義について

DNAにイオン化放射線によって二重鎖切断が形成されると, ヒストンのH2AXがリン酸化されることが近年明らかになった。そこで, 抗ガン剤のひとつである, トポイソメラーゼII阻害剤であるカンプトテシンによってヒストンH2AXのリン酸化とその機序, 意義について検討した。そして, カンプトテシンによってもヒストンのH2AXはリン酸化され, それはイオン化放射線の場合と異なりATRが担っている。さらに, このH2AXのリン酸化はDNA障害部位にDNAの修復や細胞周期

の制御に関わる蛋白を集積させるために必要であるということが明らかになった (Furuta T, et al. J Biol Chem 2003)。

(古田隆久)

#### 14. NERとCDDP, Et743の感受性

シスプラチン (CDDP) 等の白金製剤は代表的な抗ガン剤であり, その耐性機序の解明はきわめて有用である。CDDPによるDNA障害の修復はヌクレオチド除去修復 (NER) によってなされるが, そのNERには二種類の経路があり, TC-NERとGG-NERがある。我々は種々の培養細胞株をもちいてCDDPの感受性はTC-NERの活性に依存することを明らかにした。さらに, TC-NERにかんしてはCDDPとEcteinascidin 743は全く逆の性格をしめしており, TC-NERの検索は抗ガン剤の選択に有用な情報であると考えられた (Furuta T, et al. Cancer Res 2002)。

(古田隆久)

#### 15. 大腸癌の新しい診断・検診法の開発

日本人の大腸癌は増え続けており, 2015年には癌患者数が男女とも第1位に推計されその対策が急務である。その対策として何より1次予防が重要であるが, 現実的には2次予防をいかに進めていくかが差し迫った問題である。現在大腸癌の診断は, 有症状者以外, 免疫学的便潜血の陽性者を全大腸内視鏡またはS状結腸内視鏡に注腸を組み合わせで診断しているが, 内視鏡検査には穿孔などの偶発症が, ある一定の割合でおこること, また大腸癌検診では精密検査を受けた25%が疑陽性で, 30%が癌以外の疾患であることから非侵襲性でより特異性を持ち合わせた検査法の開発・確立は時代の要請である。こうした背景のもとに, この条件を満たす可能性をもつ方法として, 便よりDNAを抽出しPCRで増幅しAPC, K-rasやp53遺伝子などの変化を検出する方法 (以下遺伝子変異検出法と略す。N Engl J Med 346: 311-20, 2002, Lancet 359: 404-6, 2002など) が報告され, 複数の遺伝子の組み合わせで約70%の正診率を得ている。しかるに, 残念ながら数字の通り感度の点で改良の余地を残していること, 使用する便の量が多いこと (5~10 g) と時間と労力が問題である。そこで我々は便よりRNAを抽出しRT-PCRでCOX-2 (約80%の大腸癌組織で発現亢進している) を検出する方法で大腸癌患者30例, 非大腸疾患患者22例で検討を行ったところ感度90%, 特異度100%の結果を得た (対照として同一便での便中ヒトヘモグロビンは感度85.7%, 特異度86.4%)。この方法は糞便約1g, 時間も約8時間で行えることから欧米で盛んに開発されている遺伝子変異検出法よりもより臨床応用への可能性が高い。

(金岡繁, 吉田賢一, 梶村昌良)

#### 16. Tight junctionと消化器疾患

Tight junction (TJ) は上皮や血管内皮細胞間の最上段にみられる細胞間接着装置で, 物質の漏れを防いだり極性を保つうえで極めて重要な装置である。この約10年の間にTJの種々の内在性膜蛋白質 (occludin, claudin, JAMなど) や裏打ち蛋白 (ZO-1, -2, -3など) が同定されこの装置の分子レベルの急速な理解が深まりつつある (Fig 1)。この巨大な複合体装置において複数の膜蛋白と細胞骨格であるアクチンを結びつけるZO-1が中心的役割を担うことが予測される。我々は消化管疾

患においてTJがどの様に変化および関与しているかをその構成分子について検討を行っている。TJ構成分子であるZO-1には $\alpha$ ドメインをもつZO-1- $\alpha^+$ 、もたないZO-1- $\alpha^-$  alternatively splicing isoformsが存在するが、食道癌9例、胃癌20例、大腸癌18例の癌部と近接する正常部の内視鏡生検材料よりRNAを抽出、RT-PCRにてZO-1 $\alpha^+$ 、 $\alpha^-$ の発現について検討を加えた。食道では癌部、正常粘膜部とも発現に差はなくほとんど $\alpha^-$ のみで $\alpha^+$ の発現は少量であった。胃・大腸正常粘膜では常に $\alpha^+$ の発現が $\alpha^-$ より優位で $\alpha^-/\alpha^+$ 比は胃：0.61 $\pm$ 0.17、大腸：0.60 $\pm$ 0.11であった。胃癌の $\alpha^-/\alpha^+$ 比は0.81 $\pm$ 0.38、大腸癌では1.00 $\pm$ 0.49で正常粘膜部との比較ではそれぞれ有意差を認めた。

(金岡 繁，吉田賢一，梶村昌良)

#### 17. H2受容体拮抗剤による胃壁細胞H2受容体のUpregulationの機序の検討

受容体拮抗剤投与により観察される受容体のupregulationの機序をヒトH2受容体を発現した培養細胞を用いて検討している。この期間に得られた知見は、H2受容体拮抗剤投与により観察されるH2受容体のup-regulationは、拮抗剤投与3時間以内にみられ、その受容体蛋白量の増加は、mRNA増加に依存しない。および、H2受容体蛋白の細胞内から細胞膜への移動の増加と受容体蛋白の異化の低下がNetの受容体upregulationに関与していると考えられる結果が得られている。

(大澤 恵，望月千博，岩崎央彦，梶村昌良)

### 13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

1. 無セルロプラスミン血症のミスセンス変異の細胞内遺伝子発現が異なるタイプに分かれたことは、細胞レベルでの病態解明を一段階進めることになった。
2. CYP2C19の多型の検査とプロトンポンプ阻害剤の胃酸分泌抑制作用、血中動態の検討により、これまで不明であった治療抵抗性のGERDや消化性潰瘍の原因が明らかになり、再治療方法の考案に応用することができた。
3. 血清ペプシノゲンの変化率による除菌判定は簡便でしかも早期に高い有用度で除菌判定が可能であり、除菌失敗例を早めに見つけることが可能であり、早期に再除菌を行うことを可能にさせる検査であることをしめした。

### 14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

1. 無セルロプラスミン血症の病態と鉄代謝

無セルロプラスミン血症に関する当科の研究は世界の鉄代謝研究の一翼を担っており、国際的に高く評価されている。さらに細胞レベルの病態解明は、神経細胞死のメカニズムを明らかにする上で応用しうる。

2. 腎硬化性病変とTGF- $\beta$ の細胞内信号伝達系の検討

従来より我々は、TGF- $\beta$ が腎硬化性病変の進行に関与する重要な因子であること、また、それらの抑制は腎病変の改善をもたらすことを示してきた。最近、TGF- $\beta$ の細胞内信号伝達をつかさどるSmadの関与が明らかとなり、我々は腎硬化性病変においてSmad2, 7がユビキチン・プロテアソーム分解系によって制御されていることをつきとめ、TGF- $\beta$ の腎硬化性病変進行におけるリガ

ンド、レセプター、ポストレセプター段階での制御機構が解明されつつある。

(山本龍夫)

### 3. 急性腎不全回復過程における間質細胞の役割に関する検討

酢酸ウラニウム誘発ラット急性腎不全モデルでの間質ミオフィブロブラストおよびマクロファージの役割は、いずれも細胞回復促進に関与し、創傷治癒に類似の役割を有している可能性がある。これまで腎疾患においてこれら間質細胞は間質線維化の進展に関与する細胞性因子として捉えられてきたが、新たな観点からこれら間質細胞の役割を再検討することにより、組織修復と線維化の調節機構の解明にも役立つと考えられる。

(藤垣嘉秀)

### 4. 急性腎不全発症過程における細胞周期調節因子の関与

シスプラチン誘発急性腎不全モデルにおいて細胞周期調節因子としてのp21, p27, cyclin-D1の発現を検討すると共に、IGF-1投与や砒素による熱ショック蛋白誘導によって急性腎不全の程度を変化させそのときの細胞周期調節因子の発現の変化を観察することにより、シスプラチンの障害を受けた腎では細胞周期をG1期に止めて細胞修復を行おうとする機序が働いていること、その作用によって障害が軽減されていることを示し、細胞周期調節の観点から急性腎不全の予防法や治療法の開発の可能性を示した。

(菱田 明)

### 5. インターロイキン1ベータ遺伝子多型と胃酸分泌

Interleukin 1betaの遺伝子多型の検討は、*H. pylori* 感染例での病態の個人差を説明することができ、特に十二指腸潰瘍の自然史に関与することを明らかにした点で国際的な評価を受けている。

(古田隆久)

### 6. CYP2Cの遺伝子多型とPPIの臨床効果

CYP2C19の*H. pylori* 除菌症例やGERD治療症例での検討、並びにpHモニタリングを用いた検討により、CYP2C19の遺伝子多型は胃酸関連疾患の治療計画を考える際の非常に有用なマーカーとなることが明らかになった。この検査はテーラーメイド医療の推進の際の切り札的な検査として考えられてきており、我々の検討結果により、現在、本検査が保険適応へむけて準備が進みつつある。

(古田隆久)

## 15 新聞、雑誌等による報道

1. 宮嶋裕明：浜松医科大学公開講座「ほけに克つために」－健康長寿の条件－，ほけを治療する，内科的療法，静岡新聞，2002年10月5日
2. 宮嶋裕明：浜松医科大学公開講座「ほけに克つために」－健康長寿の条件－，ほけを治療する，内科的療法，SBSラジオ特番放送，2002年10月6日