

内科学第一

1 構成員

	平成19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（3人）
医員	9人
研修医	0人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	12人（0人）
研究生	0人
外国人客員研究員	1人
技術職員（教務職員を含む）	1人
その他（技術補佐員等）	4人
合 計	36人

2 教員の異動状況

- 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～H19. 3. 31辞職）
- 伊熊 睦博（講師）（H18. 4. 1～現職）
- 藤垣 嘉秀（助手）（H8. 8. 1～現職）
- 高橋 良知（助手）（H10. 6. 1～H19. 3. 31辞職）
- 大澤 恵（助手）（H18. 2. 16～現職）
- 河野 智（助手）（H18. 10. 1～現職）
- 安田日出夫（助手）（H18. 4. 1～ H18. 10. 1～救急医学）
- 杉本 光繁（助手）（H18. 4. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成18年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	29編（2編）
そのインパクトファクターの合計	106.38
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	24編（19編）
そのインパクトファクターの合計	17.46

(4) 著書数 (うち邦文のもの)	4編 (4編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	5編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	21.00

(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. Kono S, Miyajima H: Molecular and pathological basis of aceruloplasminemia. Biol Res 39(1): 15-23, 2006.
2. Kono S, Suzuki H, Oda T, Miyajima H, Takahashi Y, Shirakawa K, Ishikawa K, Kitagawa M: Biochemical features of ceruloplasmin gene mutations linked to aceruloplasminemia. Neuromol Med 8(3):361-374, 2006.
3. 菱田 明: 急性腎不全. 日本透析医会雑誌 21 (3):484-490, 2006.
4. 菱田 明: 日本腎臓学会としての慢性腎臓病 (CKD) 対策－慢性腎臓病対策小委員会設立も経緯と意義－. 日本腎臓学会誌 48(8):688-691, 2006.
5. Fukasawa H, Yamamoto T, Togawa A, Ohashi N, Fujigaki Y, Oda T, Uchida C, Kitagawa K, Hattori T, Suzuki S, Kitagawa M, Hishida A: Ubiquitin-dependent degradation of SnoN and Ski is increased in renal fibrosis induced by obstructive injury. Kidney Int 69:1733-1740, 2006.
6. Yamamoto T, Nakagawa T, Suzuki H, Ohashi N, Fukasawa H, Fujigaki Y, Kato A, Nakamura Y, Suzuki F, Hishida A: Urinary angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin II activity associated with deterioration of renal function in patients with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 18(5):1558-1565, 2007.
7. Yasuda H, Yuen PS, Hu X, Zhou H, Star RA: Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. Kidney Int 69:1535-1542. 2006.
8. Iwasaki H, Kajimura M, Osawa S, Kanaoka S, Furuta T, Ikuma M, Hishida A: A deficiency of gastric interstitial cells of Cajal accompanied by decreased expression of neuronal nitric oxide synthase and substance P in patients with type 2 diabetes mellitus. J Gastroenterol 41: 1076-1087, 2006.
9. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Ikuma M, Hishida A, Ishizaki T: Initial 48-hour acid inhibition by intravenous infusion of omeprazole and/or famotidine in relation to *cytochrome P450 2C19* genotype status. Clin Pharmacol Ther 80:539-548, 2006.
10. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Ikuma M, Kajimura M, Hishida A, Ishizaki T: Influences of pro- and anti-inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of clarithromycin-sensitive strains of *Helicobacter pylori* by triple therapy. Clin Pharmacol Ther 80:41-50, 2006.
11. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Ikuma M, Sugimura H, Hishida A: Influences of Chymase and Angiotensin-I Converting Enzyme Gene Polymorphisms on Gastric Cancer Risks in Japan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15:1929-1934, 2006.
12. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Nakamura A, Xiao F, Kajimura M, Sugimura H, Hishida A: Different effects of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta on

development of peptic ulcer and gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 22:51-59, 2007.

13. Sugimoto M, Kajimura M, Shirai N, Furuta T, Kanaoka K, Ikuma M, Sato Y, Hishida A: Outcome of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to helicobacter pylori eradication therapy. *Intern Med* 45:405-409; 2006.
14. Suzuki H, Eguchi K, Ohtsu H, Higuchi S, Dhobale S, Frank GD, Motley ED, Eguchi S: Activation of endothelial nitric oxide synthase by the angiotensin II type 1 receptor. *Endocrinology* 147:5914-5920, 2006.

インパクトファクターの小計 [51.53]

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. Tajima N, Nagashima S, Uematsu T, Torii H, Tajima M, Hishida A, Naganuma H: Prediction of pharmacokinetics of antibiotics in patients with end-stage renal disease. *Biol Pharm Bull* 29(7):1454-1459, 2006.
2. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Hishida A: Association between seroprevalence of anti-chlamydial antibodies and long-term cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 188(1):120-125, 2006.

インパクトファクターの小計 [5.33]

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. Shiva S, Wang X, Ringwood LA, Xu X, Yuditskaya S, Annavajjhala V, Miyajima H, Hogg N, Harris ZL, Gladwin MT: Ceruloplasmin is a NO oxidase and nitrite synthase that determines endocrine NO homeostasis. *Nat Chem Biol* 2(9):486-493, 2006.
2. Tomiyama H, Li Y, Funayama M, Hasegawa K, Yoshino H, Kubo S, Sato K, Hattori T, Lu C-S, Inzelberg R, Djaldetti R, Melamed E, Amouri R, Gouider-Khouja N, Hentati F, Hatano Y, Wang M, Imamichi Y, Mizoguchi K, Miyajima H, Obata F, Toda T, Farrer MJ, Mizuno Y, Hattori N: Clinigenetic study of mutations in LRRK2 exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries. *Mov Disord* 21(8):1102-1108, 2006.
3. Furuya R, Odamaki M, Kumagai H, Hishida A: Impact of angiotensin II receptor blocker on plasma levels of adiponectin and advanced oxidation protein products in peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 24:445-450, 2006.
4. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Watanabe T, Moriyama T, Ando Y, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S: Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 11:41-50, 2007.
5. Zhou H, Pisitkun T, Aponte A, Yuen PS, Hoffert JD, Yasuda H, Hu X, Chawla L, Shen RF, Knepper MA, Star RA: Exosomal Fetuin-A identified by proteomics: a novel urinary biomarker

for detecting acute kidney injury. *Kidney Int* 70:1847-1857, 2006.

6. Zhou H, Yuen PS, Pisitkun T, Gonzales PA, Yasuda H, Dear JW, Gross P, Knepper MA, Star RA: Collection, storage, preservation, and normalization of human urinary exosomes for biomarker discovery. *Kidney Int* 69:1471-1476, 2006.
7. Zhou H, Fujigaki Y, Kato A, Miyaji T, Yasuda H, Tsuji T, Yamamoto T, Yonemura K, Hishida A : Inhibition of p21 modifies the response of cortical proximal tubules to cisplatin in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 291:F225-F235, 2006.
8. Kumagai H, Sakurai M, Takita T, Maruyama Y, Uno S, Ikegaya N, Kato A, Hishida A: Association of homocysteine and asymmetric dimethylarginine with atherosclerosis and cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 48(5):797-805, 2006.
9. Ohtsu H, Dempsey PJ, Frank GD, Brailoiu E, Higuchi S, Suzuki H, Nakashima H, Eguchi K, Eguchi S: ADAM17 mediates epidermal growth factor receptor transactivation and vascular smooth muscle cell hypertrophy induced by angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:e133-137, 2006.
10. Ohtsu H, Mifune M, Frank GD, Saito S, Inagami T, Kim-Mitsuyama S, Takuwa Y, Sasaki T, Rothstein JD, Suzuki H, Nakashima H, Woolfolk EA, Motley ED, Eguchi S: Signal-crosstalk between Rho/ROCK and c-Jun NH2-terminal kinase mediates migration of vascular smooth muscle cells stimulated by angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:1831-1836, 2005.
11. Mifune M, Ohtsu H, Suzuki H, Nakashima H, Brailoiu E, Dun NJ, Frank GD, Inagami T, Higashiyama S, Thomas WG, Eckhart AD, Dempsey PJ, Eguchi S: G protein coupling and second messenger generation are indispensable for metalloprotease-dependent, heparin-binding epidermal growth factor shedding through angiotensin II type-1 receptor. *J Biol Chem* 280:26592-26599, 2005.
12. Mifune M, Ohtsu H, Suzuki H, Frank GD, Inagami T, Utsunomiya H, Dempsey PJ, Eguchi S: Signal transduction of betacellulin in growth and migration of vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 287:C807-813, 2004.
13. Jin L, Beswick RA, Yamamoto T, Palmer T, Taylor TA, Pollock JS, Pollock DM, Brands MW, Webb RC: Increased reactive oxygen species contributes to kidney injury in mineral corticoid hypertensive rats. *J Physiol. Pharmacol* 57:343-357, 2006.

インパクトファクターの小計 [49.52]

(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. 宮嶋裕明：鉄・銅代謝の新たな進展. 3. 新たな鉄過剰症, 無セルロプラスミン血症 (後編). *日本医事新報* No. 4266:33-36, 2006.
2. 鈴木均, 宮嶋裕明：下肢の痛性筋痙攣の原因. *日本医事新報* No.4270:106-107, 2006.
3. 高橋良知, 宮嶋裕明：各臓器における新たな薬物. (4) 神経疾患. *臨床透析* 22(6):51-58, 2006.

4. 菱田 明 : GFR推定式の国際的な動き. 検査と技術 34(5):494-496, 2006.
5. 菱田 明 : 腎臓病学. 日本醫事新報 4271:1-8, 2006.
6. 菱田 明 : 日本におけるCKD対策と日本腎臓学会の取り組み. B.P. up-to-date 7(1):1-6, 2007.
7. 藤垣嘉秀 : 急性腎不全における近位尿細管修復過程と再生. 医学のあゆみ 医歯薬出版株式会社, 220(6):497-500, 2007.
8. 藤垣嘉秀 : 急性尿細管障害に対する近位尿細管再生. Annual Review 腎臓 2007 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編 腎臓 中外医学社 89-95, 2007.
9. 菱田 明 : 日本における慢性腎臓病対策の今. Bio Clinica 22(3):16-17, 2007.
10. 菱田 明 : 慢性腎臓病対策－新しい挑戦. 日本内科学会雑誌 96(5):861-863, 2007.
11. 安田日出夫, 菱田 明 : 薬物性腎障害の病理. ICUとCCU 30(12):987-991, 2006.
12. 杉本光繁, 白井直人, 古田隆久 : 炎症性サイトカイン遺伝子多型検査による胃癌高リスク群の選定. 消化器科 43:121-127, 2006.
13. 杉本光繁, 古田隆久, 白井直人, 小平知世, 西野眞史, 伊熊睦博, 菱田 明 : 消化器領域 (免疫領域を含む). J Clin Pharmacol Ther 38(1):15-22, 2007.
14. 岩崎央彦, 梶村昌良, 大澤 恵, 伊熊睦博 : 糖尿病患者における胃前庭部Cajal細胞およびnNOS, SPの分布密度の検討. 消化器科 43(6):498-502, 2006.
15. 菱田 明, 望月亜矢子 : 心血管系のリスクファクターとしての慢性腎臓病. 総合臨床 55(4) : 1192-1196, 2006.
16. 菱田 明 : 日本腎臓学会としての慢性腎臓病 (CKD) 対策－慢性腎臓病対策小委員会設立の経緯と意義－. 日本腎臓学会誌 48(8):688-691, 2006.
17. Suzuki H, Eguchi S: Adiponectin versus angiotensin II: Key pathological role of their misbalance. Kidney Int 70:1678-1679, 2006.
18. Suzuki H, Frank GD, Utsunomiya H, Higuchi S, Eguchi S: Current understanding of the mechanism and role of ROS in angiotensin II signal transduction. Curr Pharm Biotechnol. 7: 81-86, 2006.
19. Suzuki H, Motley ED, Frank GD, Utsunomiya H, Eguchi S: Recent progress in signal transduction research of the angiotensin II type-1 receptor: protein kinases, vascular dysfunction and structural requirement. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents 3:305-322, 2005.

インパクトファクターの小計 [7.53]

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 : I.日常臨床に役立つ水・電解質異常の考え方 6. マグネシウム・微量元素の代謝異常. 日本内科学会雑誌 95(5):38-44, 2006.
2. 大石和久, 菱田 明 : 急性腎炎, 急性腎不全患者の輸液法. 新・輸液ガイド 23:277-280, 2006.
3. 渋谷祐子, 菱田 明 : 腎疾患における電解質代謝異常. 臨床と研究 84(2):37-42, 2007.
4. Ohtsu H, Suzuki H, Nakashima H, Dhobale S, Frank GD, Motley ED, Eguchi S: Angiotensin II signal transduction through small GTP-binding proteins: mechanism and significance in vascular smooth muscle cells. Hypertension 48:534-540, 2006.

5. Nakashima H, Suzuki H, Ohtsu H, Chao JY, Utsunomiya H, Frank GD, Eguchi S: Angiotensin II regulates vascular and endothelial dysfunction: recent topics of Angiotensin II type-1 receptor signaling in the vasculature. *Curr Vasc Pharmacol* 4:67-78, 2006.

インパクトファクターの小計 [9.931]

(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. 宮嶋裕明 : 尿毒性脳症. 小林祥泰, 水澤英洋 (編) 神経疾患. 最新の治療 2006-2008. 南江堂 279-281, 2006.
2. 菱田 明 : 薬物性腎障害の種類. 松尾清一編 薬物性腎障害 医歯薬出版株式会社 17-21, 2007.
3. 山本龍夫, 中村龍太, 橋本久邦 : 腎疾患の病態生理と治療薬 器官別 病態生理と治療薬. 中島光好 (監) 橋本久邦 (編) 第2版 - EBMに基づく薬物治療のために -. じほう515-551, 2006.

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. 橋本久邦, 宮嶋裕明 : パーキンソン病. 中島光好 (監) 橋本久邦 (編) 器官別病態生理と治療薬 第2版 - EBMに基づく薬物治療のために -. じほう137-159, 2006.

(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. Shirakawa K, Takahashi Y, Miyajima H: Intronic mutation in the PGK1 gene may cause recurrent myoglobinuria by aberrant splicing. *Neurology* 66(6):925-927, 2006.
2. Kono S, Suzuki H, Takahashi K, Takahashi Y, Shirakawa K, Murakawa Y, Yamaguchi S, Miyajima H: Hepatic iron overload associated with a decreased serum ceruloplasmin level in a novel clinical type of aceruloplasminemia. *Gastroenterology* 131(1):240-245, 2006.
3. Suzuki H, Takahashi Y, Miyajima H: Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating X-linked hyper-IgM syndrome in an adult. *Intern Med* 45(20):1187-1188, 2006.

インパクトファクターの小計 [18.944]

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. Arai Y, Kono S, Takahashi Y, Miyajima H, Tsutsui Y: Autopsy case of neuro-Behcet's disease with multifocal neutrophilic perivascular inflammation. *Neuropathol* 26:579-585, 2006.
2. Kato A, Yoshida K, Tsuru N, Ushiyama T, Suzuki K, Ozono S, Hishida A: Spontaneous rupture of the urinary bladder presenting as oliguric acute renal failure. *Intern Med* 45(13): 815-818, 2006.

インパクトファクターの小計 [2.06]

4 特許等の出願状況

	平成18年度
特許取得数（出願中含む）	1件

1. 山本龍夫: 腎機能低下リスクの評価方法（特願2006-161433）2006年6月9日

5 医学研究費取得状況

	平成18年度
(1) 文部科学省科学研究費	5件 (740万円)
(2) 厚生科学研究費	1件 (250万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 (0万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	0件 (0万円)

(1) 文部科学省科学研究費

1. 伊熊陸彦：基盤研究（C）「消化管粘膜樹状細胞の細胞内イオンによる制御及びIELとのクロストーク」研究期間 2005.4-2007.3 150万円（継続）
2. 大澤 恵：基盤研究（C）「胆汁酸受容体を標的とした消化器癌Chemopreventionの検討」平成17～18年度 130万円
3. 山本龍夫：基盤研究（C）「腎硬化の進行とTGF- β ・Smad信号抑制因子のユビキチン・プロテアソーム分解」平成18年度 140万円
4. 深澤洋敬：若手研究（B）「腎炎におけるスリット膜関連分子群とユビキチン・プロテアソーム蛋白分解経路の関与」平成18年度 170万円
5. 大橋 温：若手研究（B）「ユビキチンリガーゼSmurf2の転写調節メカニズムの解明」平成18年度 150万円

(2) 厚生科学研究費

1. 宮嶋裕明：平成18年厚生労働科学研究費 治験推進研究事業 治験の実施に関する研究「酢酸リュープロレリン」平成18年度 代表者 250万円

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	1件
(2) シンポジウム発表数	0件	9件
(3) 学会座長回数	0件	9件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	17件
(6) 一般演題発表数	15件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

口頭発表

1. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Kajimura M, Ikuma M: Effects of polymorphisms of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the development of peptic ulcer and gastric cancer. the 12th International Conference on Ulcer Research & GI Satellite of IUPHAR 2006. July 9, 2006. Osaka, Japan
2. Ikuma M, Hongo T, Ichiyama A: Teaching medical professionalism in PBL. Association for Medical Education in Europe Sep14-18, 2006 Genoa , Italy
3. Suzuki H, Motley ED, Eguchi K, Ohtsu H, Higuchi S, Frank GD, Eguchi S: Reciprocal eNOS Regulation by Protease-Activated Receptors involving G12/13, Rho and Rho-kinase. Scientific Sessions Nov12-15, 2006, Chicago (USA).

ポスター発表

1. Fujigaki Y, Sakakima M, Sun Y, Tsuji T, Yamamoto T, Hishida A: Expression of heat shock protein 27 associated with survival and regeneration of proximal tubules after uranyl acetate-induced acute tubular injury in rats. 43th Congress of European Dialysis and Transplant Association. July 15-18, 2006 Glasgow, United Kingdom
2. Sakakima M, Fujigaki Y, Tsuji T, Yamamoto T, Hishida A : Characterization of label-retaining cells in S3 segment of nephron in response to uranyl acetate-induced acute renal failure in rats. July 15-18, 2006 Glasgow, United Kingdom
3. Yamamoto T, Nakagawa T, Suzuki H, Ohashi N, Fukasawa H, Fujigaki Y, Kato A, Nakamura Y, Suzuki F, Ikegaya N and Hishida A : Urinary Angiotensinogen as a Marker of Intrarenal Angiotensin II Activity Causing Deterioration of Renal Function in Patients with Chronic Kidney Disease ASN Nov. 16-19, 2006 San Diego, USA
4. Ohashi N, Yamamoto T, Misaki T, Fukasawa H, Fujigaki Y, Suzuki S, Kitagawa M, Hishida A: Activity of Intrarenal Renin-Angiotensin System (RAS) in Anti-Thymocyte Serum (ATS) Nephritis ASN Nov. 16-19, 2006 San Diego, USA
5. Ohashi N, Kato A, Misaki T, Sugiura T, Sakao Y, Tsuji T, Sakakima M, Takahashi S, Fukasawa H, Miyaji T, Fujigaki Y, Yamamoto T, Hishida A: Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) dose and serum adiponectin are related with all-cause mortality in end-stage renal disease (ESRD) patients introduced to hemodialysis (HD) ASN Nov. 16-19, 2006 San Diego, USA
6. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Kajimura M, Ikuma M: Poor metabolizer genotype status of Cytochrome P450 2C19 is a risk factor for developing gastric cancer in Japanese with Helicobacter pylori infection. DDW 2006. May 21, 2006 Los angels, USA
7. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Kajimura M, Ikuma M: Effects of polymorphisms of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the development of peptic ulcer and gastric cancer. the 12th International Conference on Ulcer Research & GI Satellite of

- IUPHAR 2006. July 9, 2006 Osaka, Japan
8. Suzuki H, Higuchi S, Ohtsu H, Eguchi K, Nakashima H, Dhobale S, Frank GD, Motley ED, Eguchi S: eNOS transfection prevents angiotensin II-induced vascular hypertrophy through selective inhibition of the Rho/ROCK pathway. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH2006) Oct. 15-19, 2006, Fukuoka, Japan
 9. Suzuki H, Motley ED, Eguchi K, Ohtsu H, Higuchi S, Eguchi S: Novel Reciprocal eNOS Regulation by Protease-Activated Receptors involving Gq, G12/13 and Rho/Rho-kinase. 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH2006) Oct. 15-19, 2006, Fukuoka, Japan
 10. Suzuki H, Higuchi S, Ohtsu H, Eguchi K, Nakashima H, Dhobale S, Frank GD, Motley ED, Eguchi S: eNOS Transfection Prevents Angiotensin II-Induced Vascular Hypertrophy through Selective Inhibition of the Rho/ROCK Pathway. 60th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Pressure Research in association with the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Oct. 4 - 7, 2006, San Antonio, USA
 11. Suzuki H, Motley ED, Eguchi K, Ohtsu H, Higuchi S, Eguchi S: Novel Reciprocal eNOS Regulation by Protease-Activated Receptors Involving Gq, G12/13 and Rho/Rho Kinase. 60th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Pressure Research in association with the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Oct. 4 - 7, 2006, San Antonio, USA.
 12. Suzuki H, Nakashima H, Eguchi K, Ohtsu H, Higuchi S, Frank GD, Motley ED, Eguchi S. eNOS activation by the AT1 receptor. 59th annual fall conference and scientific sessions of the council for high blood pressure research in association with the council on the kidney in cardiovascular disease. Sep21-24, 2005, Washington, D.C., USA

(2) 国内学会の開催・参加

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 菱田 明: 慢性腎臓病対策を全国的な取組みにするために. 第49回日本腎臓学会学術総会 2006. 6. 14-16 東京

3) シンポジウム発表

1. 藤垣嘉秀, 榎間昌哲, 菱田 明: 急性尿細管傷害後の近位尿細管修復動態. シンポジウム「腎の再生と修復・新しい展開」第49回日本腎臓学会学術総会 2006. 6. 14-16, 東京
2. 宮地武彦, 加藤明彦, 菱田 明: 急性腎不全の早期発見メーカー. 第49回日本腎臓学会学術総会 2006. 6. 14-16, 東京
3. 杉本光繁: Cytochrome P450 2C19遺伝子多型による胃癌発症への影響. 第92回日本消化器病学会総会, 2006. 4. 20, 小倉
4. 杉本光繁: クラリスロマイシン耐性菌に対するH. pylori除菌療法における酸分泌抑制の重要性. 第12回ヘリコバクター学会総会, 2006. 6. 22, 神戸

5. 杉本光繁：CYP2C19遺伝子多型を考慮したジアゼパムを使用した安全な上部消化管内視鏡検査の指針. 第14回DDW Japan, 2006. 10. 12, 札幌
6. 杉本光繁：キマーゼ，アンギオテンシンI変換酵素遺伝子多型の胃癌発症への影響, 第105回日本消化器病学会東海地方会, 2006. 11. 25, 名古屋
7. 杉本光繁：キマーゼ，アンギオテンシンI変換酵素遺伝子多型の慢性胃炎と胃癌発症への影響. 第3回日本消化管学会, 2007. 2. 1, 東京
8. 杉本光繁：慢性胃炎から胃癌発症へのrenin-angiotensin systemの関与. 第3回日本消化管学会, 2007. 2. 1, 東京
9. 伊熊睦彦：小腸粘膜微小環境 pH とNa-H exchangerは加齢により障害される. DDW-Japan 2006. 10. 14, 札幌

4) 座長をした学会名

1. 菱田 明：第49回日本腎臓学会学術総会, 2006. 6. 14-16 東京
2. 宮嶋裕明：第47回日本神経学会総会, 2006. 5. 13 東京
3. 宮嶋裕明：第30回日本鉄バイオサイエンス学会総会, 2006. 9. 16 東京
4. 宮嶋裕明：第115回日本神経学会東海北陸地方会, 2006. 6. 3 名古屋
5. 宮嶋裕明：第116回日本神経学会東海北陸地方会, 2006. 11. 11 名古屋
6. 宮嶋裕明：第199回日本内科学会東海地方会, 2006. 6. 10 浜松
7. 高橋良知：第117回日本神経学会東海北陸地方会, 2007. 3. 10 名古屋
8. 藤垣嘉秀：第199回日本内科学会東海地方会, 2007. 6. 10 浜松
9. 大澤 恵：第199回日本内科学会東海地方会, 2006. 6. 10 浜松

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

1. 菱田 明 日本内科学会評議員
2. 菱田 明 日本腎臓学会理事長，理事，評議員
3. 菱田 明 日本透析医学会評議員
4. 菱田 明 日本臨床生理学会評議員
5. 宮嶋裕明 日本神経学会評議員
6. 宮嶋裕明 日本神経治療学会評議員
7. 宮嶋裕明 日本末梢神経学会評議員
8. 宮嶋裕明 日本鉄バイオサイエンス学会世話人
9. 宮嶋裕明 BioIron2007開催準備委員，プログラム委員
10. 宮嶋裕明 日本内科学会東海地方会評議員
11. 宮嶋裕明 日本神経学会東海北陸地方会幹事
12. 山本龍夫 日本腎臓学会評議員
13. 山本龍夫 日本内科学会東海地方会評議員
14. 藤垣嘉秀 日本腎臓学会評議員
15. 伊熊睦博 日本消化器病学会東海支部会評議員

16. 杉本光繁 日本消化器病学会 東海地方会 評議員
17. 杉本光繁 日本消化器内視鏡学会 東海地方会 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）	0件	2件

(2) 外国の学術雑誌の編集

1. 菱田 明：Kidney Int（国際腎臓学会） Editorial Board PubMed/Medline登録有 インパクトファクター有
2. 大澤 恵：World Journal of Gastroenterology（中国） Editorial Board PubMed/Medline登録有 インパクトファクターなし

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

1. 菱田 明：1回 Clin Nephrology（Germany）
2. 菱田 明：1回 Nephron（UK）
3. 菱田 明：1回 JASN（USA）
4. 菱田 明：1回 Int Med（Japan）
5. 宮嶋裕明：3回 Neurology（USA）
6. 宮嶋裕明：2回 Int Med（Japan）
7. 宮嶋裕明：1回 Biol Res（Brasil）
8. 山本龍夫：1回 Nephron Dial Transplant（UK）
9. 山本龍夫：1回 Genes to Cells（USA）
10. 山本龍夫：1回 J Nephron（Italy）
11. 山本龍夫：1回 Nephron（the Swiss Confederation）
12. 藤垣嘉秀：1回 Kidney International（USA）
13. 藤垣嘉秀：1回 American Journal of Kidney Disease（USA）
14. 藤垣嘉秀：1回 Virchow Archiv（Germany）
15. 藤垣嘉秀：1回 Clinical Experimental Nephrology（Japan）
16. 杉本光繁：1回 Scand J Gastroenterol（Norway）
17. 杉本光繁：1回 Digestive and Liver Disease（Italy）
18. 杉本光繁：1回 Ann Human Genetics（UK）
19. 杉本光繁：1回 J Gastroenterol Hepatol（Australia）
20. 大澤 恵：9回 World Journal of Gastroenterology（China）
21. 鈴木洋行：1回 J Am Soc Nephrol（USA）

9 共同研究の実施状況

	平成18年度
(1) 国際共同研究	1件

(2) 国内共同研究	0件
(3) 学内共同研究	1件

(1) 国際共同研究

1. 宮嶋裕明 : National Heart Lung Blood Institute, NIH (USA), Ceruloplasmin is an NO oxidase that regulates intravascular nitrite homeostasis. 2005-2006, 資料の交換と共同実験, Shiva S, Wang X, Ringwood LA, Xu X, Yuditskaya S, Annavajjhala V, Miyajima H, Hogg N, Harris ZL, Gladwin MT: Ceruloplasmin is a NO oxidase and nitrite synthase that determines endocrine NO homeostasis. Nat Chem Biol 2(9):486-493, 2006., 研究費はNIHより

(3) 学内共同研究

1. 宮嶋裕明 : 北遠地域における神経変性症の分子疫学的研究, 生化学第一, 平成18年4月-平成19年3月, 研究の分担, 平成18年度浜松医科大学学術研究プロジェクト

10 産学共同研究

	平成18年度
産学共同研究	0件

11 受賞

(3) 国内での受賞

1. 菱田 明 : 第9回優秀論文賞 イヌリンクリアランスを用いた糸球体濾過量の評価－クレアチニンクリアランスとの比較－ 日腎会誌2005;47(7):804-812. 平成18年6月14日
2. 杉本光繁 : 臨床薬理学会 学術論文賞 2006年12月

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. セルロプラスミン遺伝子異常症とその発現

セルロプラスミン遺伝子異常症には、常染色体劣性遺伝をとり不随意運動、失調、認知機能障害などを来す無セルロプラスミン血症と、セルロプラスミン遺伝子異常がヘテロ接合体で神経症状を来すセルロプラスミン欠乏症がある。今回の研究では病態の解析の一端として、異常遺伝子の発現について今までに同定された異常遺伝子の発現を培養細胞で検討し、細胞から分泌されるが機能を持たない蛋白、小胞体に蓄積して細胞外へ分泌されない蛋白、細胞外で速やかに分解される蛋白の3種類があることを明らかにした。

(河野 智, 高橋良知, 鈴木 均, 白川健太郎, 宮嶋裕明)

2. 筋代謝系酵素PGK1の新たな遺伝子異常

成人発症の横紋筋融解症を来した患者家系において、筋解糖系酵素PGK1の欠損を見出し、新たな遺伝子変異を同定した。特に、変異はイントロン内にありaberrant splicingを来すことを変異蛋白の発現実験で明らかにした。

(高橋良知, 河野 智, 鈴木 均, 白川健太郎, 宮嶋裕明)

3. セルロプラスミンはNOオキシダーゼ活性を持つ

NO（一酸化窒素nitric oxide）は、脂溶性の神経伝達物質として様々な生理活性を有し、脳内の微小循環調節やsynaptic plasticityに関与している。一方、生理的機能とともに、NOは周辺の生理化学的環境によりスーパーオキシドと反応して強力な酸化剤であるペルオキシ亜硝酸（ONOO⁻）を生成し連鎖的な脂質過酸化反応を引き起こす神経毒性の二面性を持っている。

NOは数秒で酸化されて亜硝酸イオン（Nitrite, NO₂⁻）になるため、亜硝酸イオンはNO生合成のバイオマーカーとして扱われていた。しかし近年、亜硝酸イオンは循環調節系におけるNOプールとして機能し、虚血などのストレスに対して細胞保護に働くことが新たに判明してきた。すなわち虚血に対する血管の拡張調節において、亜硝酸イオンは還元型ヘモグロビンと反応してNOとなり微小循環を改善して細胞保護に働くというものである。従来、NOは自動酸化されて亜硝酸イオンになるという考えが支配的であったが、亜硝酸イオンは厳密に維持されておりNOの自動酸化は酵素化学的にも考えにくい。そこで我々は、金属介在性の酸化活性を持つ蛋白を検討した結果、この反応がセルロプラスミンのNOオキシダーゼ作用によることを明らかにした。

（宮嶋裕明，高橋良知）

4. 急性尿細管傷害後の近位尿細管細胞再生における細胞増殖と形質転換の関係

酢酸ウラニウム誘発急性尿細管傷害ラットモデルにおいて、正常近位尿細管細胞turnover時、程度の異なる障害時の近位尿細管細胞増殖と近位尿細管形質の関連を検討した。その結果、正常時には近位尿細管形質を保持したまま分裂・増殖し、軽度障害時にも近位尿細管形質を保持したまま分裂するが、連続した分裂や細胞遊走を必要とする場合は、間葉系の形質を示し脱分化する可能性が示唆された。一方、高度障害時には初期細胞分裂時より脱分化を示した。近位尿細管細胞自体に形質を保持したまま分裂する能力を確認できたとともに、高度障害時の初期分裂細胞の特殊性が推察された。

（藤垣嘉秀，榎間昌哲，孫 媛，山本龍夫，菱田 明）

5. アンジオテンシンIIによる上皮成長因子受容体活性化が糸球体病変進展に及ぼす影響

アンジオテンシンII（AngII）が上皮成長因子受容体（EGFR）をtransactivationするが、これにはa disintegrin and metalloprotease（ADAM）およびheparin binding EGF-like growth factor（HB-EGF）が関与することを血管平滑筋細胞で明らかにした。これに関し、ラットにおける抗胸腺抗体腎炎モデルでは、腎糸球体にEGFRが発現し、活性化を受けていることを見いだした。腎病変進展に関係の深いAngIIがEGFRとクロストークし、腎疾患進展における糸球体病変形成、蛋白尿発現に与える影響を検討している。

（鈴木洋行，藤垣嘉秀，菱田 明）

6. 尿細管上皮幹細胞の同定と急性腎不全回復における役割の検討

ラットにおける酢酸ウラニウム誘発急性腎不全で近位尿細管S3セグメント遠位領域細胞群をS3セグメント全域の修復を担う幹/前駆様細胞群として検討を続けている。同細胞の増殖にマクロファージが関与するかの検討をし、また同細胞群のFACSによる単離と幹/前駆様細胞の性質およ

び増殖誘導因子の検討を予定している。

(榊間昌哲, 藤垣嘉秀, 山本龍夫, 菱田 明)

7. 急性腎不全における尿細管細胞の抵抗性獲得機序の検討

酢酸ウラニウム誘発急性腎不全ラットモデルを用いて2度目の酢酸ウラニウム投与時に認める近位尿細管細胞の抵抗性獲得機序の検討している。これまでに1度目の傷害後に新たに増殖した細胞が主に抵抗性を示すこと、また、2度目の酢酸ウラニウム投与後早期に増殖細胞の増加を認めることより、抵抗性獲得に1度目の傷害後の再生細胞が、2度目の酢酸ウラニウム刺激に対し細胞回転を促進することによりアポトーシスによる細胞死を回避する可能性が考えられた。今後、細胞回転促進の関与を細胞回転抑制薬投与により検討する予定である。

(孫 媛, 藤垣嘉秀, 榊間昌哲, 山本龍夫, 菱田 明)

8. UUOラット腎におけるアポトーシスとTNFレセプターの発現の検討

尿管間質障害モデルであるUUO (unilateral ureteral obstruction) ラットにおいて、TNF α , TNFレセプターが障害に対しどの程度関与しているかを明らかにするために本学第一生化学教室との共同研究を行った。UUOにおいては、TNF α mRNAよりも、TNFレセプター1,2mRNAの発現が早期に誘導され、細胞増殖、アポトーシスの経過と一致した。また、TNF α の中和抗体であるEtanerceptの投与により、UUO day3の細胞増殖、caspase 3、アポトーシスが有意に抑制されており、尿管間質障害においては一部TNF α が障害に関与していることが明らかとなった。また、Etanercept投与群においてはTNFR2 mRNAの発現が有意に抑えられており、UUOにおける障害においてTNFR2も関与していることが示唆された。

(三崎太郎, 山本龍夫, 藤垣嘉秀, 菱田 明)

9. 抗酸化剤dimethylthiourea (DMTU) によるシスプラチン誘発急性腎不全軽減におけるHeat shock protein (HSP) の役割の検討

ラットにおけるDMTUによるシスプラチン誘発急性腎不全軽減には、酸化ストレスの抑制のみならずアポトーシスの抑制が関与しており、HSPがこれにどのように関与しているか検討した。DMTU治療群ではシスプラチン単独群と比較して有意なHSP60の一過性の早期発現増強が認められ、現在、このHSP60発現増強とアポトーシス抑制との関連について検討している。

(辻 孝之, 安田日出夫, 加藤明彦, 藤垣嘉秀, 菱田明)

10. シスプラチン誘発急性腎不全における炎症、酸化ストレスとp38 MAP kinaseの役割

ラットにおけるシスプラチン誘発急性腎不全の発症に尿細管細胞のアポトーシスに加えて、TNF α の発現やNF- κ Bの活性化、酸化ストレス、MAPKinaseなどが関与していることが近年報告されるようになってきている。抗酸化剤であるN-acetylcysteine (NAC) が急性腎不全の予防に有効であることを明らかにし、TNF α やNF κ Bの活性化、p38 MAPKが急性腎不全の予防のメカニズムにどのように貢献しているか検討している。

(羅 景慧, 辻 孝之, 安田日出夫, 藤垣嘉秀, 山本龍夫, 菱田 明)

11. 抗胸腺血清（ATS）腎炎の腎内renin angiotensin system（RAS）活性の解明

ATS腎炎における血漿、及び腎内RAS活性を、本学第一生化学北川教授との共同研究にて検討し、ATS腎炎では、血漿RASと独立した腎内RASの活性化があり腎障害の発達に寄与すること、腎内RASの活性化は、angiotensin II type 1 receptor blockerで抑制されること、この変化が尿中Aoに反映されることを明らかにした。

（大橋 温，三崎太郎，深澤洋敬，鈴木洋行，藤垣嘉秀，山本龍夫，北川雅敏，菱田 明）

12. 血液透析患者の全死亡に対する血清アディポネクチンの関与

心血管疾患に保護的な役割を呈することが知られているアディポネクチンの、維持血液透析患者の全死亡に対する影響を、多施設前向き研究にて検討し、生存者に比較し死亡者ではアディポネクチンが有意に高値なこと、Kaplan-Meier解析で、アディポネクチンが高値である患者は、低値である患者に比較し、有意に生存率が不良であることを見出し、維持血液透析患者では、アディポネクチンの低値よりむしろ高値が、全死亡の予測因子となることを解明した。

（大橋 温，加藤明彦，藤垣嘉秀，山本龍夫，菱田 明）

13. 消化管粘膜免疫におけるヒスタミン受容体の役割

ヒスタミンは酸分泌のみならず食物アレルギーや様々な腸管炎症のメディエーターと考えられてきたが、詳細な作用機序は十分知られていない。上皮間リンパ球（IEL）を介した腸管粘膜免疫系におけるヒスタミン受容体シグナルの役割を明らかにし、炎症性腸疾患や腫瘍免疫におけるヒスタミンおよび臨床使用されている各種アンタゴニストの功罪を再検討している。フローサイトメトリーを用いたリンパ球分化の解析とサイトカイン制御の解析から、H2受容体を介したTh1系サイトカインの抑制作用の知見が得られている。

（高垣航輔，大澤 恵，堀尾嘉昭，伊熊睦博）

14. 食道癌の新治療法開発

食道癌に対する化学放射線療法は食道を温存でき、近年の抗がん剤の新規開発に伴った成績向上により手術に匹敵する治療成績をあげつつあるが、初期CR率の高さに比して、その後の再発率が高いことが克服すべき課題の一つである。我々はCDGP分割投与の優位性に着目し、低用量分割CDGP/5-FU放射線化学療法およびCDGP/5-FUによる地固め化学療法を根治的治療として提案し、Pilot studyとして良好な成績を得たことから、引き続き第2相試験として検討を行っている。

（大澤 恵，高垣航輔，古田隆久，杉本光繁，伊熊睦博）

15. CYP2C19遺伝子多型と酸関連疾患の治療

CYP2C19遺伝子多型に応じたPPIの投与方法を検討し、確実な胃酸分泌抑制を達成するための遺伝子多型に応じたPPI処方設計を立案した。遺伝子多型に応じ個別化された*H. pylori*の除菌療法を確立した。H2受容体併用時の胃酸分泌抑制効果の検討や、除菌治療での上乘せ効果を遺伝子多型に応じ検討している。遺伝子多型検査法として、invader法，ASP-PCR法，改良型ASP-PCR法によりCYP2C19遺伝子多型及びクラリスロマイシンの耐性菌検出法を開発した。

(古田隆久, 杉本光繁, 小平知世, 西野眞史, 山出美穂子, 伊熊睦博)

16. 炎症性サイトカイン遺伝子多型と*H. pylori*感染症の病態について

*H. pylori*感染時の胃酸分泌に炎症性サイトカインであるInterleukin (IL)-1 β が関与していることを報告してきた。このIL-1 β には遺伝子多型が存在し、胃炎の進展、胃酸分泌の個体差、十二指腸潰瘍自然史に関与していることを明らかにし、*H. pylori*の除菌療法にも影響することを報告した。現在TNF- α , IL-RN, IL-10をはじめとする種々の炎症関連サイトカインの遺伝子多型を検討し、胃癌、胃潰瘍、十二指腸潰瘍のサイトカインからみた遺伝的背景を明らかにしつつある。

(杉本光繁, 古田隆久, 小平知世, 西野眞史, 山出美穂子, 伊熊睦博)

17. ジアゼパムによる安全な内視鏡治療法の確立

ベンゾジアゼピン系薬剤であるジアゼパムは内視鏡検査において苦痛軽減のために頻用される。この薬剤は血中半減期が長いことから投与後の管理が重要と考えられ、またジアゼパムは薬物代謝酵素のCYP2C19により代謝され、遺伝子多型による影響を受ける。ジアゼパムの薬理作用の持続時間に関してCYP2C19遺伝子多型別に検討するとともに、安全な内視鏡検査を行う基準を作成することを目標に検討を行っている。

(杉本光繁, 古田隆久, 小平知世, 西野眞史, 山出美穂子, 伊熊睦博)

18. 抗ガン剤によるヒストンH2AXのリン酸化に関する検討

DNAにイオン化放射線によって二重鎖切斷が形成されると、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。近年、放射線化学療法が消化器癌でも高い奏効率をしめすためその機序を検討した。すると、シスプラチンの誘導体であるネダプラチンは、イオン化放射線によって誘導されるDNAの二重鎖切斷の修復を低用量でも阻害することが明らかになった。

(古田隆久, 杉本光繁, 大澤 恵, 小平知世, 西野眞史, 山出美穂子, 伊熊睦博)

19. 胆汁酸受容体を標的とした消化器癌Chemopreventionの検討

胃食道逆流症は、食生活の欧米化とHP感染の低下に伴う消化性潰瘍減少にもかかわらず増加傾向にある。今後、バレット食道からの腺癌の発症頻度が増加することが危惧され、胆汁酸受容体を標的として、バレット食道癌にいたるバレット上皮の変化を検討している。胆汁酸暴露による細胞増殖の変化や、Cdx-2の発現の変化に対するfarnesoid X受容体アンタゴニストであるguggulesteroneの予防的投与の影響を検討中である。

(山田貴教, 大澤 恵, 伊熊睦博)

20. RNA-based stool assay (糞便中のmRNAを標的にした大腸癌診断法) の確立

大腸癌に対し、糞便中のmRNAを標的とし分子生物学的手法を用いたRNA-based stool assayを開発した。本検査法は、癌、腺腫に対する感度が各90.7%, 58.3%, また特異度100% (便潜血検査は85%) と便潜血法を凌駕する感度・特異度・的中率の高い検査法である結果を得ている。また現在COX-2以外の他の標的分子を既に複数解析中で、COX-2との併用でさらに特異度100%維持した

まま感度の上昇を得ており、今後さらなる進歩が期待できる。

(金岡 繁, 高井哲成, 吉田賢一, 伊熊睦博, 梶村昌良)

21. アミノ酸栄養と粘膜免疫

小腸上皮間リンパ球 (IEL) によるサイトカイン産生を検討した。生体の免疫機能は、術後や重症熱傷などでは栄養状態に依存する。リンパ球サイトカイン産生は、栄養環境の影響を受けるといふ報告を背景に、アミノ酸のIELへの効果を検討した。グルタミンは IEL のサイトカイン産生調節において、Th1 系サイトカイン $\text{INF}\gamma$ 及び IL-2 産生を特異的に賦活化する事実を示した。グルタミンが腸管局所での粘膜免疫調節に関与している可能性を示した。

(伊熊睦博, 堀尾嘉昭, 大澤 恵, 高垣航輔)

22. 糖尿病患者における消化管運動障害の病態生理学的検討

消化管筋層に存在するCajal細胞 (Interstitial Cells of Cajal:ICC) は、消化管の運動に際し、中心的な役割を果たす。重度な糖尿病では胃前庭部の内輪筋層におけるCajal 介在細胞およびneuronal nitric oxide syntase (nNOS), substanse P (SP) nNOS, SP が有意に減少し、糖尿病性消化管運動障害との関連が示された。

(岩崎央彦, 大澤 恵, 古田隆久, 伊熊睦博)