

内科学第一

1 構成員

	平成 14 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	7 人
研修医	9 人
特別研究員	0 人
大学院学生（うち他講座から）	16 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	49 人

2 教官の異動状況

教官の姓名，職名，昇任（採用）年月日～現職，の順に書いてください。

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）

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～現職）

古田 隆久（助手）（H10.4.1～現職 H13.2.1～休職中）

荒井 肇（助手）（H8.10.1～H13.5.31）

細田 佳佐（助手）（H13.2.1～H13.12.31）

加藤 明彦（助手）（H12.4.1～H14.3.31）

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 13 年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	34 編（ 1 編）

そのインパクトファクターの合計	112.18
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	4 編
(3) 総説数 (うち邦文のもの)	30 編 (30 編)
そのインパクトファクターの合計	0
(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)	11 編 (1 編)
そのインパクトファクターの合計	15.05
(6) 国際学会発表数	20 編

(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. Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Hanai H, Nakagawa K, Sugimura H, Ohashi K, Ishizaki T. (2001) Effects of genotypic differences in CYP2C19 status on cure rates for Helicobacter pylori infection by dualtherapy with rabeprazole plus amoxicillin. Pharmacogenetics 11 : 341-8
2. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Ohashi K, Ishizaki T (2001) Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P4502C19. Clin Pharmacol Ther 70 (5): 484-492.
3. Fujigaki Y, Sun DF, Fujimoto T, Yonemura K, Morioka T, Yaoita E, Hishida A (2001) Cytokines and cell cycle regulation in the fibrous progression of crescent formation in antiglomerular basement membrane nephritis of WKY rats. Virchows Arch 439 : 35-45.
4. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Hishida A (2001) Abdominal aortic aneurysms in hemodialysis patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephron 88 (2): 185-186.
5. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Takahashi T, Watanabe T, Maruyama Y, Hishida A (2001) Polymethylmethacrylate efficacy in reduction of renal itching in hemodialysis patients : crossover study and role of tumor necrosis factor- α . Artif Organs 25 (6): 441-447.
6. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Takahashi T, Maruyama Y, Hishida A (2001) Elevation of blood (1 \rightarrow 3)-beta-d-glucan concentrations in hemodialysis patients. Nephron 89 (1): 15-19.
7. Kato A, Hamada M, Suzuki T, Maruyama T, Maruyama Y, Hishida A (2001) Effect of weekly or successive iron supplementation on erythropoietin doses in patients receiving hemodialysis. nephron 89 : 110-112.
8. Kato A, Hishida A (2001) Amelioration of post-ischaemic renal injury by contralateral uninephrectomy : a role of endothelin-1. Nephrol Dial Transplant 16 : 1570-1576.
9. Kato A, Yonemura K, Matsushima H, Ikegaya N, Hishida A (2001) Complication of oliguric acute renal failure in patients treated with low-molecular weight dextran. Renal Failure 23 (5): 679-684.
10. Kato A, Odamaki M, Maruyama Y, Hishida A (2001) Association between circulating leptin and soluble receptors for tumor necrosis factor- α in hemodialysis patients. Clinical Nephrol-

ogy 56 (5): 370-377.

11. Kato A, Odamaki M, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Hishida A (2001) High blood soluble receptor p80 for tumour necrosis factor-alpha is associated with erythropoietin resistance in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16 (9): 1838-1844.
12. Kono S, Miyajima H, Sugimoto M, Suzuki Y, Takahashi Y, Hishida A (2001) Stiff-person syndrome associated with cerebellar ataxia and high glutamic acid decarboxylase antibody titer. *Intern Med* 40 (9): 968-971.
13. Miyaji T, Kato A, Yasuda H, Fujigaki Y, Hishida A (2001) Role of the increase in p21 in cisplatin-induced acute renal failure in rats. *J Am Soc Nephrol* 12 (5): 900-908.
14. Miyajima H, Kono S, Takahashi Y, Sugimoto M, Sakamoto M, Sakai N (2001) Cerebellar ataxia associated with heteroallelic ceruloplasmin gene mutation. *Neurology* 57 (12): 2205-2210.
15. Miyajima H, Adachi J, Kohno S, Takahashi Y, Ueno Y, Naito T (2001). Increased oxysterols associated with iron accumulation in the brains and visceral organs of aceruloplasminaemia patients. *Q J Med* 94 (8): 417-422.
16. Shirai N, Furuta T, Moriyama Y, Okochi H, Kobayashi K, Takashima M, Xiao F, Kosuge K, Nakagawa K, Hanai H, Chiba K, Ohashi K, Ishizaki T (2001) Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* 15 (12): 1929-1937.
17. Xiao F, Furuta T, Takashima M, Shirai N, Hanai H (2001) Effects of Cyclooxygenase-2 inhibitor on gastric acid secretion in Helicobacter pylori-infected C57BL/6 mice. *Scand J Gastroenterol* 36 (6): 577-583.
18. Xiao F, Furuta T, Takashima M, Shirai N, Hanai H (2001) Involvement of cyclooxygenase-2 in hyperplastic gastritis induced by Helicobacter pylori infection in C57BL/6 mice. *Aliment Pharmacol Ther* 15 (6): 875-86.
19. Yoshii S, Tanaka M, Otsuki Y, Fujiyama T, Kataoka H, Arai H, Hanai H, Sugimura H (2001) Involvement of alpha-PAK-interacting exchange factor in the PAK1-c-Jun NH (2)-terminal kinase 1 activation and apoptosis induced by benzo [a] pyrene. *Mol Cell Biol* 21 (20): 6796-6807.
20. Takashiima M, Furuta T, Hanai H, Sugimura H, Kaneko E. (2001) Effects of Helicobacter pylori infection on gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils. *Gut* 41 : 765-73.
21. 小田巻眞理, 加藤明彦, 菱田明, 仲山順子, 松本賢太郎, 橋爪秀夫, 戸倉新樹, 瀧川雅浩, 米山孝 (2001) 成人アトピー性皮膚炎患者の身体的及び栄養学的な評価. *日本病態栄養学会誌* 4(2) : 73-78.
22. Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Sugimura H (2002) Effect of genotypic differences in interleukin-1 beta on gastric acid secretion in Japanese patients infected with helicobacter pylori. *Am J Med* 112 (2): 141-143.

23. Hirasawa K, Sato Y, Hosoda Y, Yamamoto T, Hanai H, (2002) Immunohistochemical Localization of Angiotensin II Receptor and local renin-angiotensin system in human colonic mucosa. *J Histochem Cytochem* 50 (2): 275-282
24. Kato A, Odamaki M, Tkita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A (2002) Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 61 : 1143-1152.
25. Miyajima H, Takahashi Y, Kono S, Sugimoto M, Suzuki Y, Hishida A, Sakamoto M, Ouchi Y (2002) Glucose and oxygen hypometabolism in aceruloplasminemia brains. *Intern Med.* 41 (3): 186-90.
26. Odamaki M, Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Yonemura K, Hishida A, (2002) Role of soluble receptors for tumor necrosis factor alpha in the development of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 22 : 73-80
27. Takahira R, Yonemura K, Fujise Y, Hishida A (2001) Dexamethasone attenuates neutrophil infiltration in the rat kidney in ischemia/reperfusion injury : the possible role of nitroxyl. *Free Radic Biol Med.* 31 (6): 809-15.

インパクトファクターの小計 [80.99]

- 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）

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. Shiono Y, Wakusawa S, Hayashi H, Takikawa T, Yano M, Okada T, Mabuchi H, Kono S, Miyajima H (2001) Iron accumulation in the liver of male patients with Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 96 (11): 3147-315.
2. Hellman NE, Kono S, Miyajima H, Gitlin JD (2002) Biochemical analysis of a missense mutation in aceruloplasminemia. *J Biol Chem* 277 (2): 1375-1380.
3. Berger AL, Ikuma M, Hunt JF, Thomas PJ, Welsh MJ (2001) Mutations that change the position of the putative γ phosphate linker in the nucleotide binding domains of CFTR alter channel gating. *J Biol Chem* 277 (3): 2125-2131.
4. Endoh M, Kunieda A, Yoneyama T, Ohishi K, Hishida A, Kumagai H (2001) Dominant effect of supplemented-sucrose on the low protein diet-induced increase in blood pressure of Sprague-Dawley rats. *Clin Exp Hypertens* 23 (7): 569-578.
5. Hennager DJ, Ikuma M, Hoshi T, Welsh MJ (2001) A conditional probability analysis of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gating indicates that ATP has multiple effects during the gating cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (6): 3594-3599.
6. Robert ME, Singh SK, Ikuma M, Jain D, Ardito T, Binder HJ (2001) Morphology of isolated colonic crypts. *Cells Tissues Organs* 168 (4): 246-251.

7. Takahashi T, Kato A, Ikegaya N, Takita T, Maruyama Y, Hishida A and Takahashi M (2002) Ultrasound changes of the carpal tunnel in patients receiving long-term hemodialysis: a cross-sectional and longitudinal study. Clin Nephrology 57 (3): 230-236.

インパクトファクターの小計 [31.19]

(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. 加藤明彦, 小田巻真理, 菱田明, 田北貴子, 古橋三義, 丸山行孝 (2000) 血液透析患者におけるエリスロポイエチン抵抗性に対する tumor necrosis factor の関与, 腎性貧血研究会 平成12年度研究報告集 p179-182.
2. 菱田明, 山本龍夫, 藤垣嘉秀, 池谷直樹, 宮地武彦, 鈴木洋行 (2001) 糸球体腎炎における TGF- β 発現に及ぼすレニン系の影響. ソルト・サイエンス研究財団平成11年度助成研究報告集, II 生理学・食品・栄養系編, p99-109.
3. 古田隆久, 白井直人, 花井洋行, 小菅和仁, 大橋京一, 石崎高志, 金子榮藏 (2001) Lansoprazole による GERD の治療効果と CYP2C19 の遺伝子多型. 臨床薬理, 32 : 327S-328S.
4. 山本龍夫, 菱田明, 藤垣嘉秀, 鈴木洋行, 戸川証 (2002) 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- β 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, p187-197.

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. 加藤明彦, 菱田明 (2001) 急性腎不全の原因と予後. 内科 87(6) : 1232-1235.
2. 加藤明彦, 田北貴子, 高橋利之, 渡辺哲也, 古橋三義, 丸山行孝, 菱田明 (2001) 透析 痒症に対する BG-U 膜の効果 - TNF - α 系の関与について -. 腎と透析 51 別冊ハイパフォーマンスブレイン '01 : 131-134.
3. 加藤明彦 (2001) 誌上討論 (第13巻2号に対する討論). 内科専門医会誌 13(3) : 538-538.
4. 菱田明 (2001) 腎不全の原因と病態. からだの科学 220 : 59-62.
5. 深澤洋敬, 菱田明 (2001) 利尿薬の使い方と使い分け方は?. 臨床医 27(6) : 856-857.
6. 藤垣嘉秀, 菱田明 (2001) 急性腎不全の予防および新しい治療. 現代医療 34(1) : 275-280.
7. 藤垣嘉秀 (2001), 腎炎・ネフローゼ合併妊娠. Annual Review 腎臓 2002 p83-88.
8. 古田隆久, 白井直人 (2001) CYP2C19 遺伝子多型とヘリコバクター・ピロリ除菌療法. Medical Practice 別冊 18(12) : 2027-2031.
9. 古田隆久, 白井直人, 肖芳, 高島みさ子 (2001) H. pylori 除菌前後の酸分泌能, 栄養状態の

変化. Therapeutic Research 22(8) : 1910-1912.

10. 古田隆久, 白井直人 (2001) 3種類のPPIの特徴と除菌成績について. Helicobacter Research 5: 428-31.
11. 白井直人, 肖芳, 杉本光繁, 古田隆久, 梶村昌良 (2001) NSAIDsと*H.pylori*による胃粘膜障害「*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 : 113-119.
12. 白井直人, 杉本光繁, 古田隆久 (2001) 特集・皮膚アレルギーにおける最新知見 ヘリコバクターピロリとの関連性をめぐって ヘリコバクター・ピロリとは. アレルギーの臨床 21 : 925-930.
13. 宮嶋裕明 (2001), 銅代謝研究の現況. 臨床検査 45(7) : 699-707. (総)
14. 宮嶋裕明 (2001), 遺伝性無セルロプラスミン血症. Clinical Neuroscience 別冊19(12) : 1408-1411.
15. 宮嶋裕明 (2001), パーキンソン病. デジタルハイジーン別冊／知ってて安心！全身疾患ガイド 106-107. (総)
16. 宮嶋裕明 (2001), 脳血管障害. デジタルハイジーン別冊／知ってて安心！全身疾患ガイド42-47. (総)
17. 山本龍夫 (2001), 腎疾患, In 知ってて安心！全身疾患ガイド. デンタルハイジーン別冊 医歯薬出版 PP108-109.
18. 菱田 明 (2002), 腎不全の診断と治療. 日本内科学会雑誌 臨時増刊号別刷 (91) : 127-131.
19. 古田隆久, 白井直人 (2002) PPI長期投与と遺伝子多型. 臨牀消化器内科 17(2) : 193-199.
20. 白井直人, 古田隆久 (2002) 高用量PPI／AMPC療法. 日本臨牀 60増刊号 2 : 439-444.
21. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁 (2002) テーラーメイド医療と臨床検査 Helicobacter pylori. pylori 除菌と遺伝子多型の解析. 臨床検査 46 : 58-62.
22. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁 (2002) SNPに基づく Helicobacter pylori の治療. Medicina 39 : 436-40.
23. 白井直人, 古田隆久 (2002) *H.pylori*時代の消化性潰瘍学 *H.pylori* 発見20周年を記念して *H.pylori* 除菌療法 二次除菌法 CYP2C19多型 (EM症例) 高用量PPI/AMPC療法. 日本臨床 60 (増刊2号) : 439-444.
24. 山本龍夫 (2002), ネフローゼ症候群, In 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 第9巻 臨時増刊号, 総合医学社, ppS198-S200

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 (2002) リンの臨床検査値の評価と異常時の対策. JJPEN. 24(2) : 85-90.
2. 古谷隆一, 佐野晃司, 高橋聡, 熊谷裕通, 高橋正哲, 菱田明 (2001) 透析液清浄化と AGEs. ハイパフォーマンスメンブレン'01 腎と透析 51 (別冊) 177-179.
3. 古谷隆一, 佐野晃司, 高橋聡, 高橋正哲, 菱田明 (2001) CAPD患者での advanced glycation

end products (AGEs) の体内動態. 腹膜透析 2001 腎と透析 51 (別冊) 263-265.

4. 古谷隆一, 菱田明 (2001) 浮腫診察のポイント. 臨床医 27(10) : 2336-2340.
5. 磯崎泰介, 菱田明 (2001) 急性腎不全の最近の動向 - 原因, 予後の変遷. 内科 88(1) : 4-9.
6. 大石和久, 菱田明 (2001) 急性腎不全: クラッシュ症候群. 総合臨牀 50(11) : 3020-3023.

(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. 古田隆久, 白井直人 (2001) プロントポンプ阻害剤 - 特にラベプラゾール (Rabeprazole) を中心に 森岡恭彦, 鎌田武信, 戸田剛太郎 監修 消化器疾患の最新医療 先端医療技術研究所 4.25 発行 436-41.
2. 山本龍夫 (2001) 老人の糸球体腎炎について. 老年病診療 Q & A. 追録 35(148) : 1025 ノ 4-5.
3. 菱田 明 (2001) がんとは何か. がんに挑む, 静岡新聞社 9-17
4. 菱田 明 (2002) 急性腎不全, 今日の治療指針 医学書院 394

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

(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, Kato A, Fujigaki Y, Yonemura K, Furuya R, Hishida A (2001) Hypercalcemia in a patient with B-cell acute lymphoblastic leukemia: a role of proinflammatory cytokine. Am J Med Sci 322 (2): 109-112.
2. Fukasawa H, Suzuki H, Kato A, Yamamoto T, Fujigaki Y, Yonemura K, Hishida A (2001) Tuberculous arthritis mimicking neoplasm in a hemodialysis patient. Am J Med Sci 322 (6): 373-375.
3. Kato A, Kohno S, Ohtake T, Takita T, Hirshida A (2001) Chylous Ascites in an Adult Patient with Nephrotic Syndrome due to Membranous Nephropathy. Nephron. 89 (3): 361-362.
4. Kato A, Kawaguchi H, Togawa A, Yasuda H, Fujimoto T, Suzuki H, Goto T, Fukasawa H, Takahira R, Fujigaki Y, Yamamoto T, Yonemura K, Hishida A (2001) Tuberculous osteomyelitis in a patient undergoing regular hemodialysis. Clin Nephrol 55 (5): E16-17.
5. Kato A, Takahashi T, Watanabe T, Furuhashi M, Maruyama Y, Hishida A (2001) Psoas abscess with osteomyelitis in a patient undergoing long-term hemodialysis. Am J Nephrol 21 (5): 410-412.
6. Sugimoto M, Kajimura M, Sato Y, Hanai H, Kaneko E, Kobayashi H (2001) Regression of primary gastric diffuse large B-cell lymphoma after eradication of Helicobacter pylori.

Gastrointest Endosc 54 (5): 643-645.

7. Suzuki T, Yonemura K, Miyaji T, Suzuki H, Takahira R, Fujigaki Y, Fujimoto T, Hishida A (2001) Progressive renal failure and blindness due to retinal hemorrhage after interferon therapy for hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis. Intern Med 40 (8): 708-712.
8. Togawa A, Yamamoto T, Suzuki H, Watanabe K, Matsui K, Nagase M, Hishida A (2002) Membranous glomerulonephritis associated with renal cell carcinoma : Failure to detect a nephritogenic tumor antigen. Nephron 90 (2): 219-221.

インパクトファクターの小計 [12.71]

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, Ikegaya N, Fujigaki Y, Suzuki H, Togawa A, Hishida A (2001) Potential therapeutic effect of simvastatin on progressive renal failure and nephrotic-range proteinuria caused by renal cholesterol embolism. Am J Med Sci. 322 (1): 50-2.

インパクトファクターの小計 [1.52]

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. 鈴木究子, 高橋百合美, 小澤恵, 佐々木茂和, 西山孝三, 森田浩, 沖隆, 中村浩淑, 菱田明 (2001) Aldosterone-producing adenoma との鑑別が困難であった idiopathic hyperaldosteronism の 1 例. 日本内科学会雑誌 90(8) : 123-125.
2. Ohtake T, Yasuda H, Takahashi H, Goto T, Suzuki K, Yonemura K, Hishida A (2001) Decreased plasma and cerebrospinal fluid glutamine concentrations in a patient with bialphos poisoning. Hum Exp Toxicol 20 (8): 429-434.

インパクトファクターの小計 [0.82]

(6) 国際学会発表

1. Fujigaki Y, Sun DF, Fujimoto T, Yamamoto T, Hishida A, Yonemura K (2001) Infiltrated macrophages and osteopontin expression in cellular recovery of uranyl acetate-induced acute renal failure in rats. ASN/ISN World Congress of Nephrology. October, San Francisco, U.S.A.
2. Ikegaya N, Kumagai H, Nakajima A, Yamamoto T, Hishida A (2001) Hyperhomocysteinemia enhances glomerular cell proliferation and TGF- β production in experimental nephritis. ASN/ISN World Congress of Nephrology. October, San Francisco, U.S.A.
3. Kato A, Odamaki M, Takita T, Maruyama Y, Hishida A (2001) The association between atherosclerosis and interleukin-6 in hemodialysis : a role of *Chlamydia pneumoniae* infection. The Second International Congress on Uremia Research. April, Nara, Japan
4. Kato A, Odamaki M, Fujigaki Y, Yamamoto T, Yonemura K, Maruyama Y, Hishida A (2002) Influence of body composition by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) on 5-year mor-

- tality in patients receiving regular hemodialysis (HD). The 11th International Congress of Nutrition and Metabolism in Renal Disease. March, Nagoya, Japan
5. Miyajima H, Kohno S, Takahashi Y, Hishida A, Ouchi Y, Sakamoto M (2001) Defective electron transfer in complexes I and IV in patients with aceruloplasminemia. 17th World Congress of Neurology. June, London
 6. Miyajima H, Kohno S, Takahashi Y, Hishida A, Takeuchi Y, Daimon M (2001) Aceruloplasminemia : ceruloplasmin lacking ferroxidase activity due to a novel missense mutation in the ceruloplasmin gene. 17th World Congress of Neurology. June, London
 7. Miyajima H, Kohno S, Takahashi Y, Sugimoto M, Hishida A (2001) Defective electron transfer in complexes I and IV in patients with aceruloplasminemia. Bioiron. August, Cairns
 8. Odamaki M, Kato A, Kumagai H, Hishida A (2002) Effect of proinflammatory cytokines for albumin secretion in primary rat cultured hepatocytes. The 11th International Congress of Nutrition and Metabolism in Renal Disease. March, Nagoya, Japan
 9. Shirai N, Furuta T, Xiao F, Kajimura M, Hanai H (2001) Comparison of Lansoprazole and Famotidine on gastric acid inhibition during daytime and nighttime in different CYP2C19 genotype groups. AGA. May, Atlanta
 10. Hirasawa K, Sato Y, Hosoda Y, Yamamoto T, Hanai H (2001) Localization of angiotensinII receptor and renin-angiotensin system in human colonic mucosa. AGA, May, Atlanta.
 11. Tozawa K (2001) Evidence for the critical role of interleukin-12 but not interferon-g in the pathogenesis of experimental colitis in mice AGA, May, Atlanta.
 12. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Kajimura M, Hanai H, Ohashi K, Ishizaki T (2001) Effect of genetic differences in lansoprazole metabolism on intragastric pH. AGA, May, Atlanta
 13. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Kajimura M, Hanai H, Ohashi K, Ishizaki T (2001) Effect of genotypic differences in CYP2C19 status on the cure rates for Gastroesophageal Reflux Disease by lansoprazole. AGA, May, Atlanta
 14. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Hanai H (2001) Changes in Nutrition and Digestive Ability Before to After Cure of H. pylori Infection. AGA, May, Atlanta
 15. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Takashima M, Sugimura H (2001) Effect of genotypic differences in Interleukin-1 beta on gastric acid secretion, gastric atrophy, and recurrence of peptic ulcer diseases. AGA, May, Atlanta
 16. Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Hanai H, Ohashi K, Ishizaki T (2001) High dose dual PPI/AMPC therapy as a second line therapy after failure of eradication of H. pylori by usual PPI based therapies. AGA, May, Atlanta
 17. Suzuki H, Yamamoto T, Togawa A, Fukasawa H, Ikegaya N, Fujigaki Y, Yonemura K, Hishida A (2001) Dietary salt intake modulates expression of TGF- β 1 and types I and II TGF- β receptors (T β Rs) through angiotensin II (AngII) in anti-thymocyte serum (ATS) nephritis. ASN/ISN World Congress of Nephrology. October, San Francisco, U.S.A.
 18. Suzuki T, Kimura M, Asano M, Fujigaki Y, Yamamoto T, Hishida A (2001) Temocapril

improved the tubulointerstitial lesions in a rat model of microembolism-induced renal failure. ASN/ISN World Congress of Nephrology. October, San Francisco, U.S.A.

19. Sun DF, Fujigaki Y, Fujimoto T, Yamamoto T, Yonemura K, Hishida A (2001) Mycophenolate mofetil inhibits regenerative repair associated with reduced interstitial response in uranyl acetate-induced acute renal failure in rats ASN/ISN World Congress of Nephrology. October, San Francisco, U.S.A.
20. Togawa A, Yamamoto T, Suzuki H, Fukasawa H, Fujigaki Y, Hishida A (2001) Levels of Smad 2, 3, 4 and 7 in glomeruli from rats with anti-thymocyte serum (ATS) nephritis. ASN/ISN World Congress of Nephrology. October, San Francisco, U.S.A.

4 特許等の出願状況

	平成 13 年度
特許取得数（出願中含む）	0 件

5 医学研究費取得状況

	平成 13 年度
(1) 文部科学省科学研究費	5 件 (780 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	0 件 (万円)
(4) 財団助成金	1 件 (50 万円)
(5) 受託研究または共同研究	2 件 (591 万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	0 件 (万円)

(1) 文部科学省科学研究費

1. 菱田 明（代表者）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同期調節因子 P21 の役割について」200 万円
2. 藤垣嘉秀（代表者）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」170 万円
3. 山本龍夫（代表者）基盤研究（C）（2）「腎炎における細胞増殖，基質増加と TGF- β の細胞内信号伝達因子 Smad の発現」110 万円
4. 宮嶋裕明（代表者）基盤研究（C）（2）「無セル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」100 万円（継続）
5. 加藤明彦（代表者）基盤研究（C）（2）「血液透析患者の低アルブミン血症に対する炎症性サイトカインの関与について」200 万円

(4) 財団助成金

1. 加藤明彦 腎性貧血研究会研究奨励金 50 万円

(5) 受託研究または共同研究

1. 菱田 明 富士薬品「腎疾患患者を対象とした FFI-1010 投与によるイヌリンクリアランスとクレアチンクリアランスの比較検討」420.8 万円
2. 宮嶋裕明 センセンファーマ「アルツハイマー型痴呆に対するガラントミンの効果:臨床症状の解析」170 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

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

(1) 学会における特別講演・招待講演

1. 菱田 明 (2001) 腎不全の診断と治療. 平成 13 年度日本内科学会生涯教育講演会 B セッション. 5 月,
2. 菱田 明 (2001) 高齢者に多い薬剤性腎障害の注意点. 第 25 回日本内科学会東海支部生涯教育講演会. 6 月,
3. 宮嶋裕明 (2001) 無セルロプラスミン血症の病態と治療. 国立精神・神経センター国府台病院神経内科夏季オープンセミナー. 7 月,
4. 菱田 明 (2001) 急性腎不全の病態と治療. 第 31 回日本腎臓学会西部学術大会. 10 月
5. 菱田 明 (2001) 腎不全の診断と治療. 平成 13 年度日本内科学会生涯教育講演会 B セッション. 9 月,
6. 山本龍夫 (2001) レニンアンジオテンシン系抑制と腎保護作用 1) 基礎面より:レニンアンジオテンシン系阻害薬の腎保護作用. 第 31 回日本腎臓学会東部学術大会サテライトシンポジウム 10 月,

(2) 国際・国内シンポジウム発表

1. 肖芳, 白井直人, 古田隆久 (2001) NSAID と H. Pylori の接点 H. Pylori 感染時の胃酸分泌に与える COX-2 阻害剤の効果, 日本消化器病学会総会, 4 月
2. 白井直人, 古田隆久, 肖芳, 梶村昌良 (2001) Helicobacter pylori 感染と酸分泌機能. H. Pylori 感染と IL-1 β の胃酸分泌抑制作用, 十二指腸潰瘍再発との関連 - IL-1 β の遺伝子多型を含めて -, 第 5 回壁細胞研究会, 4 月
3. 白井直人, 古田隆久, 肖芳, 梶村昌良 (2001) 胃粘膜の修復, 増殖と胃分泌, H. Pylori 感染時の胃粘膜肥厚, 胃酸分泌抑制における COX-2/PG 系の関与, 第 33 回胃分泌研究会, 4 月
4. 宮嶋裕明 (2001) セルロプラスミン遺伝子のナンセンス変異 (Trp858ter) ヘテロ接合体と関

連した小脳失調症. 第25回鉄代謝研究会. シンポジウムI. 鉄代謝関連蛋白の分子生物学, 9月

5. Hiroaki Miyajima (2001) Aceruloplasminemia, an inherited disorder of iron metabolism. Invited lecture. Second International Workshop on Iron and Copper Homeostasis. Chile, 10月
6. 白井直人, 古田隆久 (2001) 消化器疾患と遺伝子- 遺伝子多型性と疾患遺伝子- IL-1 β の遺伝子多型と胃酸分泌, IL-1 β の遺伝子発現, 日本消化器病学会大会, 10月, 東京

(3) 座長をした学会名

1. 菱田 明 (2001), 第44回日本腎臓学会学術総会, 5月, 東京
2. 宮嶋裕明 (2001), 第25回鉄代謝研究会, 9月, 東京
3. 山本龍夫 (2001), 第185回日本内科学会東海地方会, 10月, 岐阜
4. 高橋良知 (2001), 第101回日本神経学会東海北陸地方大会, 11月, 金沢
5. 菱田 明 (2002), 第99回日本内科学会講演会, 3月, 名古屋
6. 菱田 明 (2002), 11th International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease. March, Nagoya

(5) 役職についている学会名とその役割

1. 菱田 明 日本臨床生理学会評議員
2. 菱田 明 日本腎臓学会評議員
3. 菱田 明 日本透析医学会評議員
4. 菱田 明 日本内科学会評議員
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 日本内科学会東海地方会評議員
9. 山本龍夫 日本腎臓学会学術評議員
10. 山本龍夫 日本内科学会東海地方会評議員
11. 梶村昌良 日本内科学会東海地方会評議員
12. 藤垣嘉秀 日本腎臓学会学術評議員
13. 加藤明彦 日本腎臓学会学術評議員
14. 加藤明彦 日本内科専門医会評議員
15. 加藤明彦 日本臨床薬理学会評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	平成13年度
学術雑誌編集数	2件

1. 菱田 明 Internal Medicine 編集委員
2. 菱田 明 Clinical & Experimental Medicine 編集委員

9 共同研究の実施状況

	平成 13 年度
(1) 国際共同研究	4 件
(2) 国内共同研究	5 件
(3) 学内共同研究	7 件

(1) 国際共同研究

1. Gitlin JD (ワシントン大学) 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変化の解析
2. Richard A. Beswick (Case Western Reserve University) Reactive Oxygen Species Production and Kidney Injury in Mineralocorticoid Hypertensive Rats
3. John Iming (Medical College of Georgia) Hypertensive renal injury
4. Michael J Welsh (アイオワ大学) CFTR Cl⁻ チャンネルの開閉機構の検討

(2) 国内共同研究

1. 吉田邦広 (信州大学) 無セルロプラスミン血症における脳内の脂質過酸化の研究
2. 木村正人 (静岡県立大学看護学部) 微小塞栓による慢性腎不全モデルにおける間質線維化機序の検討
3. 池谷直樹 (静岡大学保健管理センター) ホモシステインと TGF- β 発現の検討
4. 伊藤英晃 (秋田大学生化学教室) シスプラチン誘発急性腎不全に対する熱ショック蛋白の研究)
5. 熊谷裕通 (静岡県立大学食品栄養科学部) 透析患者の低アルブミン血症の発現機序の検討

(3) 学内共同研究

1. 北川雅敏 (生化学第一) 腎疾患における TGF- β -Smad 細胞内信号伝達系の解明
2. 大橋京一 (臨床薬理) CYP2C19 遺伝子多型と胃酸分泌抑制効果の検討
3. 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 受容体の up-regulation の機序の検討
4. 三浦直行 (生化学第 2) 消化管癌における細胞間接着蛋白発現
5. 梶村春彦 (病理学第 1) 胃癌における増殖因子受容体の発現と細胞内情報伝達
6. 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
7. 小出幸夫 (微生物) 炎症性腸疾患発症にかかわるサイトカイン, 転写因子活性の検討

10 産学共同研究

	平成 13 年度
産学共同研究	1 件

1. JT : TGF- β 抑制による進行性腎疾患の抑制

11 受賞 (学会賞等)

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 塩分摂取が腎内レニンアンジオテンシン系と TGF- β の発現に及ぼす影響

腎内レニンアンジオテンシン系は腎硬化性病変の原因因子である TGF- β の発現に大きな影響を与えている。塩分摂取の多寡は糸球体のアンジオテンシンタイプ I レセプター, タイプ II レセプターの発現の変化を介して TGF- β と TGF- β レセプターの発現を変え, 腎病変の進行に影響を及ぼすことが明らかとなった。

(鈴木洋行, 山本龍夫)

2. 腎硬化性病変の進行に関与する腎内 TGF- β -Smad 細胞内信号伝達系の検討

腎硬化性病変の進行に関与する TGF- β の Smad 細胞内信号伝達機構を検討したところ, 特異型 Smad のうち Smad3 のほうが Smad2 よりも有意である Smad2 は分解系の亢進が示唆された。抑制型 Smad7 の役割については検討中である。

(戸川証, 深沢洋敬, 大橋温, 山本龍夫)

3. 抗 TGF- β 中和抗体による腎硬化性病変の進行抑制

抗 TGF- β 中和抗体は慢性進行性 ATS 腎炎糸球体硬化と間質線維化の進行や片側尿管結紮による腎間質線維化の進行を抑制することが明らかとなった。

(深沢洋敬, 山本龍夫)

4. 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

ミオフィブロブラスト (MF) およびマクロファージ (M ϕ) は創傷治癒での重要因子である。酢酸ウラニウム誘発急性腎不全での尿細管細胞回復においても MF および M ϕ の浸潤抑制にて細胞回復が抑制されたことより MF および M ϕ が細胞回復に重要である事を報告した。現在, 一過性に出現する MF および M ϕ の発現・消退機序を検討している。

(藤垣嘉秀, 孫 滌非)

5. 急性腎不全での尿細管傷害進展および回復における微小循環の役割の検討

傷害組織の回復には微小循環が関与すると考えられる。ゲンタマイシン誘発急性腎不全モデルにて, 傷害尿細管から分泌される VEGF の傍尿細管毛細血管への作用と役割を検索し, 特に尿細管細胞回復との関連を検討している。

(後藤哲夫, 藤垣嘉秀)

6. 微小塞栓による慢性腎不全モデルにおける間質線維化機序の検討

腎不全進行には尿細管間質の線維化が重要であるが, 線維化責任細胞や進展機序の詳細は不明である。ヒト進行性慢性腎不全に類似の間質障害をきたすラットの微小塞栓による慢性腎不全モデルにて間質線維化の責任細胞及び進展様式を超微形態的アプローチにより検討している。現在,

虚血に反応した尿細管細胞と間質フィブロブラスト様細胞間の相互関連が間質線維化に重要である可能性を考えている。

(鈴木隆之, 菱田明)

7. 血液透析患者の合併症に対する炎症性サイトカインの関与

血液透析患者の生命予後は現在も不良であるが、その原因として炎症が関与することが報告されている。今年度は、強力な炎症性サイトカインである IL-6 と TNF- α の可溶性受容体の血中濃度を測定し、透析合併症との関連性について検討した。さらにラット初代培養肝細胞を用い、アルブミン分泌に対する炎症性物質の関与も検討した。その結果、炎症性サイトカインの上昇は低アルブミン血症、エリスロポイエチン抵抗性、動脈硬化に関与することが判明した。一方、透析掻痒症、高レプチン血症には関与しなかった。また、これら炎症性サイトカインは肝細胞からのアルブミン分泌を抑制するのに対し、急性炎症性反応物質のプロカルシトニン α はアルブミン分泌をむしろ刺激することが明らかとなった。

(加藤明彦, 小田巻真理, 菱田明)

8. シスプラチン誘発急性腎不全に対する熱ショック蛋白の関与

熱ショック蛋白は、様々なストレスによって誘導される蛋白である。シスプラチン腎毒性に対する熱ショック蛋白の役割を明らかにするため、酢酸ウラニウムおよび亜砒素塩にてラット腎内に熱ショック蛋白を前誘導し、腎障害に対する影響を検討した。その結果、熱ショック蛋白 72 は腎障害に対して予防的に働くこと、その機序に PKC が関与すること、さらに熱ショック蛋白 72 には Bcl-2/Bax 系を介したアポトーシス軽減作用があることが判明した。

(周華, 加藤明彦, 安田日出夫, 菱田明)

9. シスプラチン誘発急性腎不全に対する IGF-I の効果

シスプラチンによる腎毒性を軽減させることを目的に、ラットにヒト合成 IGF-I を投与した。その結果、IGF-I はシスプラチン腎症を軽減させること、さらにその機序に p21 の過剰発現を介した細胞周期調節および PCNA を介した DNA 損傷の修復機構が関与すること、などが明らかとなった。

(安田日出夫, 加藤明彦, 周華, 菱田明)

10. 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・脾をはじめとする全身の諸臓器への鉄の沈着を来し、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16家系、海外8家系が報告されており、21つの遺伝子異常が同定されている。また、症状発現には沈着した鉄がフリーラジカルを介して脂質過酸化亢進を起こし、細胞傷害を来すことを我々は証明してきた。

① 今回は、ミスセンス突然変異 (H177R, H978Q) の cDNA をチャイニーズハムスターの卵巣

培養細胞に導入し、遺伝子発現、蛋白合成を調べた。その結果、H177R の変位では、変異蛋白は小胞体にとどまりゴルジ体へは移行しないことが分かった。また、H978Q の変異では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合成されることが分かった。

- ② ポジトロン断層撮像解析で、脳の酸素代謝および糖代謝が全般的に低下していることが分かった。また、剖検脳の検索より、ミトコンドリアの電子伝達系酵素複合体IおよびIVが減少していることが分かった。これらの変化は、脳の局所的な沈着鉄の濃度と比例しており、病態発現には、鉄蓄積による脳ミトコンドリアのエネルギー産生障害が関与している可能性が示唆された。(宮嶋裕明, 高橋良知, 河野智)

11. CFTR Cl⁻ チャンネルの開閉機構の検討

CFTR Cl⁻ チャンネルは、嚢胞性線維症の原因蛋白質であり、その異常が引き起こす病態は、欧米では最も問題となるチャンネルロパシーの一つである。この Cl⁻ チャンネル開閉機構の検討は、1998年から Welsh との共同研究にて分子生物学的手法を併用したパッチクランプ法により継続して行われている。本チャンネルの開閉はこれまで ATP の加水分解がその主たる力であるとされてきたが、我々は、ATP の加水分解がむしろチャンネルを開く最初の構造変化を引き起こすことを示した。ATP の核酸結合部位 (NBD) との結合がチャンネルの開状態を引き起こすことの証明は、CFTR に限らず、他の多くの ABC transporter 蛋白に共通する課題として、他の研究者らの論文引用を生み、また新たな共同プロジェクトの開始を見た。2001年度には、このテーマを演繹し、CFTR Cl⁻ チャンネルの二つの異なった開状態と、閉状態の間の移行を解析し、ATP が CFTR の NBD 蛋白構造を変化させるモデルを導き出した。また、CFTR の NBD 三次元構造モデルから、ATP の γ phosphate と γ phosphate linker を繋ぐと考えられる Gln と、この linker を安定化させる hydrogen bond を形成すると考えられる Asn がチャンネル開閉に重要な役割を示すことを証明した。これらの解析は、本蛋白のみならず他の多くの疾患に関与する ABC 輸送体蛋白の動的理解に有用な情報を与えると考えられた。

(伊熊陸博)

12. 消化管癌における Tight junction 関連蛋白 ZO-1 alternatively splicing isoforms の発現の検討

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。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 α ドメインをもつ ZO-1- α^+ 、もたない ZO-1- α -alternatively splicing isoforms が存在するが、食道癌、胃癌、大腸癌の癌部と近接する正常部の内視鏡生検材料より ZO-1 α^+ 、 α 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 α のみで α^+ の発現は少量であった。胃・大腸正常粘膜では常に α^+ の発現が α より優位で

あった。胃癌、大腸癌の α/α^* 比は正常粘膜部との比較ではそれぞれ有意差を認め、特に大腸癌で顕著であることから、腺癌において診断的マーカーになる可能性が示唆された。

(金岡繁, 吉田賢一, 梶村昌良)

13. Omeprazole および Rabeprazole 単回・反復投与時の CYP2C19 遺伝子多型が胃内 pH に与える影響

H⁺-K⁺ ATPase 阻害剤は、肝 P450 薬物代謝酵素の遺伝子多型により薬物代謝に差を認め、その結果、胃酸分泌抑制効果に個体差が有ることを報告してきた。H⁺-K⁺ ATPase 阻害剤である Omeprazole (OPZ) は主に P450 薬物代謝酵素 CYP2C19 で代謝され、Rabeprazole (RPZ) は主に非酵素的に代謝される。したがって、RPZ の酸分泌抑制効果は OPZ に比べ CYP2C19 の多型性の影響を受けにくいと考えられる。そこで、OPZ と RPZ の胃酸分泌抑制効果に CYP2C19 の遺伝子が関わるかを検討した。CYP2C19 の多型により homoextensive metabolizer (homEM), heteroextensive metabolizer (hetEM), poor metabolizer (PM) に分けられるが、OPZ の単回および反復投与時の胃内 pH は 3 群間で有意差を認めた。RPZ の単回投与時は胃内 pH は 3 群間で有意差が認められたが、反復投与時では胃内 pH は 3 群間で有意差を認めなかった。血中濃度は OPZ も RPZ 共に 3 群間で有意差を認めた。以上の知見は、胃酸関連疾患の治療に H⁺-K⁺ ATPase 阻害剤を用いる場合、十分な酸分泌抑制効果を得る目的で CYP2C19 の遺伝子多型を検索することの有用性を示した。

(白井直人, 杉本光繁, 古田隆久, 梶村昌良)

14. ヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤投与による H₂ 受容体の up-regulation の機序の検討

H₂ 受容体拮抗剤長期投与の結果、胃酸分泌抑制の耐性獲得と投与中止後に観察されるリバウンド現象が知られており、我々はウサギの胃単離壁細胞を用いた検討から、H₂ 受容体拮抗剤投与により、H₂ 受容体、GTP 結合蛋白 (Gs α) 量とアデニレートサイクラーゼ活性が増加していることを示した。現在、この up-regulation の機序の検討を目的とし、ヒト H₂ 受容体を蛍光蛋白をレポーターとする融合蛋白として、培養細胞に強制発現させた。蛍光標識した H₂ 受容体の細胞内局在を明らかにするとともに、膜蛋白の発現と細胞内輸送の観点から H₂ 受容体拮抗剤投与におけるその局在の変化と受容体量の解析を共焦点顕微鏡を用いて経時的に行っている。得られる知見は受容体拮抗剤投与における耐性獲得やリバウンド現象を回避する拮抗剤の開発あるいは投与方法に応用が期待される。

(大澤恵, 梶村昌良)

15. 炎症性腸疾患におけるサイトカイン関与の検討

クローン病では、腸管局所で Th1 系優位の炎症反応が疾病の発症、進展にかかわると考えられている。IL-12p40^{-/-} マウス、IFN- γ ^{-/-} マウスに 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) を注腸し作成した大腸炎で Th1 系のサイトカインの発現とサイトカイン中和抗体を用いた大腸炎発症抑制効果の検討から、Th1 系サイトカインである IFN- γ は腸炎発症に必ずしも必要でなく、IL-12 が炎症の増悪にかかわっていることが明らかとなった。腸炎発症機序の解明を基にサイトカインを

標的とした治療法の開発が期待される。

(戸澤孝太郎, 杉本健, 梶村昌良)

16. 胃癌における増殖因子受容体の発現と細胞内情報伝達

血管系, 神経系組織の増殖, 発達に関与していることが報告されている受容体型チロシンキナーゼ EPHB2 とそのリガンド EPHRIN-B1 がヒト胃癌において高発現していることが明らかとなった。現在, EPHA 型受容体とそのリガンドの発現の検討をさらに進めている。

(片岡英樹, 吉井重人, 梶村昌良)

17. 光線力学療法の殺細胞効果機序の検討

光線力学療法による胃癌への治療がおこなわれているが, 胃癌細胞への光線力学療法による殺細胞効果の機序を検討した報告は少ない。アポトーシスの観点からこの細胞障害を検討し, 光線力学療法で用いられている光感受性物質であるフォトフィリンの殺細胞効果は, ミトコンドリアをターゲットとした, 早期のアポトーシスであることが明らかとなった。さらに新規に開発された水溶性光感受性物質の細胞障害効果を検討し, 臨床応用を目指している。

(高平健一郎, 佐野宗孝, 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. TGF- β の中和抗体は慢性進行性腎疾患の抑制に有用である。
2. 無セルロプラスミン血症におけるミスセンス変異の細胞内遺伝子発現と蛋白合成の検討で, 変異の部位により障害の場所と程度の差が認められたことより, 無セルロプラスミン血症の病態解明を一段階進めることになった。
3. HSP72 はシスプラチン誘発急性腎不全の発現を抑制する。

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

1. 塩分摂取と腎内レニンアンジオテンシン系と TGF- β 系

従来, 塩分負荷は体液過剰の有無を中心にしか考えられていなかったが, 我々は, 糸球体でのアンジオテンシンタイプ I, II レセプターと TGF- β への影響を介した腎病変進行への関与を明らかにした。

2. 血液透析患者の合併症に対する炎症性サイトカインの関与

今回の研究は, 血液透析患者における炎症性サイトカインの役割をそれぞれの合併症において詳細に調べ, その重要性を明らかにした点で評価される。その成果は国際学会ならびに多くの国際誌に掲載されている。本成果は, 透析合併症の発症に対する新たな機序を呈示しており, 今後の治療手段に対する有用な情報を与えている。

3. シスプラチン誘発急性腎不全に対する研究

HSP と IGF-1 に関する 2 つの研究は, 臨床の場面でしばしば遭遇するシスプラチン腎障害の

予防機構をそれぞれ違った角度より明らかにした点で、臨床的にも有意義な研究である。これらの成果は、国際学会において発表されている。今後、予後不良な疾患群である急性腎不全の新たな治療薬の開発に結びつく可能性があり、将来性ある研究と思われる。

4. 無セルロプラスミン血症の病態解析に関する研究

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、国際的にも高く評価されている。

15 新聞、雑誌等による報道

1. 金岡繁，生命科学の最先端：遺伝子解析で治療をめざす，静岡新聞2001年5月26日
2. 山本龍夫，生命科学の最先端：腎不全進行の解明から抑制へ；静岡新聞2001年7月21日掲載
3. 宮嶋裕明，生命科学の最先端：ここまで分かった神経難病，静岡新聞2001年7月28日
4. 加藤明彦，生命科学の最先端：炎症性サイトカインの産生抑制，静岡新聞2001年12月1日掲載
5. 藤垣嘉秀，生命科学の最先端：急性腎不全をコントロールする」静岡新聞2002年1月19日掲載