

内科学第一

1 構成員

	平成16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）	4人（2人）
医員	12人
研修医	4人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	10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）	6人
合 計	42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～H15. 8. 1～救急医学）
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～H15. 9. 30退職）
伊熊 睦博（助手）	（H14. 1. 1～H15. 1. 31 H15. 8. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成15年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	30編（1編）
そのインパクトファクターの合計	108.45
(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）	25編（22編）
そのインパクトファクターの合計	1.58

(4) 著書数 (うち邦文のもの)	12編 (12編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	16編 (4編)
そのインパクトファクターの合計	16.18

(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. Miyajima H : Aceruloplasminemia, an iron metabolic disorder. *Neuropathology* 23 : 345-350, 2003.
2. Ikuma M, John Geibel, Henry J. Binder, Vazhaikkurichi M, Rajendran : Characterization of Cl-HCO₃ exchange in basolateral membrane of rat distal colon. *Am J Physiol Cell Physiol* 285 : C912-C921, 2003.
3. Furuta T, Takemura H, Liao, Z-Y, Aune GJ, Redon C, Sedelnikova OA, Rogakou EP, Celeste A, Chen HT, Nussenzweig A, Aladjem MI, Bonner WM, Pommier Y : Phosphorylation of Histone H2AX and activation of Mre11, Rad50, and Nbs1 in Response to Replication-Dependent DNA-Double-strand Breaks Induced by Mammalian DNA Topoisomerase I cleavage complexes. *J Biol Chem* 278 (22) : 20303-12, 2003.
4. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Takashima M, Sugimoto M, Kajimura M, Ohashi K, Ishizaki T : High dose rabeprazole/amoxicillin therapy as the second line regimen after failure of eradication of *Helicobacter pylori* by triple therapy with usual doses of a proton pump inhibitor, clarithromycin, and amoxicillin. *Hepato-Gastroenterology* 50 (54) : 2274-8, 2003.
5. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T : Retreatment of *H. pylori* with dual therapy using high doses of rabeprazole or lansoprazole can be effective. *Aliment Pharmacol Ther* 18 : 1175-1176, 2003.
6. Furuta T, Shirai N, Xiao F, El-Omar EM, Rabkin CS, Sugimura H, Ishizaki T, Ohashi K : Polymorphism of interleukin-1 β affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2 : 22-30, 2004.
7. Fujigaki Y, Kimura M, Asano M, Suzuki T, Hishida A : Ultrastructure of tubular epithelial cells in response to microembolism-induced chronic ischemic injury in rats. *Nephron (Exp Nephrol)* 95 (4) : e144-51, 2003.
8. Fujigaki Y, Sun DF, Goto T, Hishida A : Temporary changes in macrophages and MHC class-II molecule-expressing cells in the tubulointerstitium in response to uranyl acetate-induced acute renal failure in rats. *Virchows Arch* 443 : 206-216, 2003.
9. Fukasawa H, Yamamoto T, Suzuki H, Togawa A, Ohashi N, Fujigaki Y, Uchida C, Aoki M, Hosono M, Kitagawa M, Hishida A : Treatment with anti-TGF-beta antibody ameliorates chronic progressive nephritis by inhibiting Smad/TGF-beta signaling. *Kidney Int* 65 (1) : 63-74, 2004.
10. Goto T, Fujigaki Y, Sun DF, Yamamoto T, Hishida A : Plasma protein extravasation and vascular endothelial growth factor expression with endothelial nitric oxide synthase induc-

- tion in gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Virchows Arch* 444 (4) : 362-374, 2004.
11. Suzuki H, Yamamoto T, Ikegaya N, Hishida A : Dietary salt intake modulates progression of antithymocyte serum nephritis through alteration of glomerular angiotensin II receptor expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 286 : F267-F277, 2004.
 12. Togawa A, Yamamoto T, Suzuki H, Fukasawa H, Ohashi N, Fujigaki Y, Kitagawa K, Hattori T, Kitagawa M, Hishida A : Ubiquitin-dependent degradation of Smad2 is increased in the glomeruli of rats with anti-thymocyte serum nephritis. *Am J Pathol* 163 (4) : 1645-52, 2003.
 13. Yasuda H, Kato A, Miyaji T, Zhou H, Togawa A, Hishida A : Insulin-like growth factor-I increases p21 expression and attenuates cisplatin-induced acute renal injury in rats. *Clin Exp Nephrol* 8 (1) : 27-35, 2004.
 14. Zhou H, Kato A, Yasuda H, Odamaki M, Itoh H, Hishida A : The induction of heat shock protein-72 attenuates cisplatin-induced acute renal failure in rats. *Pflugers Arch-Eur J Physiol* 446 (1) : 116-124, 2003.
 15. Kataoka T, Igarashi H, Kanamori M, Ihara M, Wang JD, Wang YJ, Li ZY, Shimamura T, Kobayashi T, Maruyama K, Nakamura T, Arai H, Kajimura M, Hanai H, Tanaka M, Sugimura H : Correlation of EPHA2 overexpression with high microvessel count in human primary colorectal cancer. *Cancer Sci* 95 (2) : 136-141, 2004.
 16. Fujimoto T, Fujigaki Y, Sun DF, Togawa A, Yonemura K, Hishida A : Important role for fibronectin-E111A during renal tubular repair and cellular recovery in uranyl acetate-induced acute renal failure of rats. *Virchows Arch* 443 : 194-205, 2003.
 17. Miyaji T, Hu X, Yuen PS, Muramatsu Y, Iyer S, Hewitt SM, Star RA : Ethyl pyruvate decreases sepsis-induced acute renal failure and multiple organ damage in aged mice. *Kidney Int* 64 (5) : 1620-31, 2003.

インパクトファクターの小計 [48.63]

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. 鈴木みずえ, 金森雅夫, 白木まさ子, 大山直美, 村上静子, 加治屋晴美, 宮嶋裕明, 浦野哲盟, 山田紀代美, 小橋元, 山崎貞子, 佐藤晴美, 太田芙美子, 伊藤幸枝, 広瀬信義 : 85歳・90歳高齢者の人生満足度の因子構造に関する研究. *老年精神医学雑誌* 14 (8) : 1017-1028, 2003.
2. Yonemura K, Fukasawa H, Fujigaki Y, Hishida A : Protective effect of vitamins K2 and D3 on prednisolone-induced loss of bone mineral density in the lumbar spine. *Am J Kidney Dis* 43 (1) : 53-60, 2004.
3. Yonemura K, Sugiura T, Yamashita F, Matsushima H, Hishida A : Supplementation with Alfacalcidol increases protein intake and serum albumin concentration in patients undergoing hemodialysis with hypoalbuminemia. *Blood Purif* 22 (2) : 210-5, 2004.
4. Yonemura K, Yasuda H, Hishida A : Distinct responses of membranoproliferative glomeru-

lonephritis-related proteinuria to spironolactone with and without angiotensin II blockade. Ann Intern Med 139 (9) : W79, 2003.

インパクトファクターの小計 [17.20]

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. 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) : 333-40, 2003.
2. Zhao X, Yamamoto T, Newman JW, Kim I-H, Watanabe T, Hammock BD, Stewart J, Pollock JS, Pollock DM, Imig JD : Soluble epoxide hydrolase inhibition protects the kidney from hypertension-induced damage. J Am Soc Nephrol 15 (5) : 1244-1253, 2004.
3. Tanaka Y, Furuta T, Suzuki S, Orito E, Yeo AET, Hirashima N, Sugauchi F, Ueda R, Mizokami M : Impact of interleukin-1 beta genetic polymorphism on development of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma in Japan. J Infect Dis 187 (11) : 1822-5, 2003.
4. Yeo AE, Tanaka Y, Furuta T : Interleukin 1beta gene polymorphism and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Hepatology 38 (1) : 267-8, 2003.
5. Kato A, Odamaki M, Hishida A : Association between blood indoxyl sulfate and carbonyl stress marker in hemodialysis patients. Clin Nephrol 60 (3) : 161-167, 2003.
6. Kato A, Odamaki M, Hishida A : Blood 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is associated with erythropoietin resistance in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 18 (5) : 931-936, 2003.
7. Kato A, Odamaki M, Nakamura H, Yodoi J, Hishida A : Elevation of blood thioredoxin in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection. Kidney Int 63 : 2262-2268, 2003.
8. Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A : Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 64 : 1472-1479, 2003.
9. Jo SK, Hu X, Kobayashi H, Lizak M, Miyaji T, Koretsky A, Star RA : Detection of inflammation following renal ischemia by magnetic resonance imaging. Kidney Int 64 (1) : 43-51, 2003.

インパクトファクターの小計 [42.62]

(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. Fujigaki Y, Muranaka Y, Ohta I, Goto T, Yamamoto T, Hishida A : Transient myofibroblast differentiation of interstitial fibroblastic cells in uranyl acetate-induced acute renal failure in rats. Proceedings of the 4th ASEAN microscopy conference and the 3rd Vietnam conference on electron microscopy 87-89, 2004.
2. Fujigaki Y, Sun DF, Fujimoto T, Goto T, Yamamoto T, Yonemura K, Hishida A : Role of interstitial cells in cellular recovery in uranyl acetate-induced acute renal failure of rats : Comparison with wound myofibroblasts and macrophages. Proceedings of the 18th Niigata Symposium of Nephrology 28-42, 2003.

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. Muranaka Y, Fujigaki Y, Shimizu T : Three-dimensional reconstruction of tem images using computer tomography method. Proceedings of the 4th ASEAN microscopy conference and the 3rd Vietnam conference on electron microscopy 43-48, 2004.
2. Ohta I, Fujigaki Y, Muranaka Y : Efficacy of unicryl resin for post-embedding immunoelectron microscopy. Proceedings of the 4th ASEAN microscopy conference and the 3rd Vietnam conference on electron microscopy 163-165, 2004.

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, Takahashi Y, Kono S : Aceruloplasminemia, an inherited disorder of iron metabolism. Biometals 16 (1) : 205-13, 2003.
2. Miyajima H : Aceruloplasminemia. In : GeneReviews at GeneTests : Medical Genetics Information Resource [on line]. Copyright, University of Washington, Seattle, 1997-2003. Available at : <http://www.genetests.org>. Accessed August 12, 2003.
3. 菱田明, 山本龍夫, 藤垣嘉秀, 安田日出夫, 佐野晃司 : 臨床医学の展望2004 — 診断および治療上の進歩. 腎臓病学 醫事新報4165 : 1-7, 2004.
4. 山本龍夫, 藤垣嘉秀, 米村克彦, 菱田明 : 内科 — この1年の進歩. 腎疾患 南江堂 92(6) : 1098-1105, 2003.
5. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁, 梶村昌良 : IL-1 β の遺伝子多型 日本人データの違い. 日本ヘリコバクター学会誌 5(1) : 28-33, 2003.
6. 古田隆久 : 消化性潰瘍. 大橋京一, 藤村昭夫編 疾患からみた臨床薬理学 じほう173-195, 2003.
7. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T : Pharmacogenomics of proton pump inhibitor. Pharmacogenomics 181-202, 2004.
8. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁, 梶村昌良, 梶村春彦 : 胃疾患と遺伝子多型 — SNPを中心に — . G. I. Reserch 11 (5) : 379-389, 2003.
9. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁, 梶村昌良 : IL-1sの遺伝子多型 日本人データの違い. ヘリコバクター・ピロリ. 日本ヘリコバクター学会編集委員会 編 診断と治療社115-120, 2003.
10. 古田隆久 : *Helicobacter pylori*の除菌療法における遺伝子多型の意義. 日本病院薬剤師会雑誌 39(11) : 1389-1397, 2003.
11. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁, 大橋京一 : 高齢者におけるH. pylori除菌療法とCYP2C19遺伝子多型. Jpn J Clin Pharmacol Ther 35(1) : 248S, 2004.
12. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁 : 高用量PPI/AMPC除菌療法について教えてください. Helicobacter Research 8(2) : 87-90, 2004.

13. 菱田 明：急性腎不全発症のメカニズム. Annual Review 腎臓 2004, 138-142, 2004.
14. 菱田 明：腎臓病学. 日本醫事新報 4165：1-7, 2004.
15. 菱田 明：Ⅱ. 症候の評価と治療の実際（水・電解質管理）1. 欠尿・脱水時. 日本内科学会雑誌別刷 92(5)：40-46, 2003.
16. 菱田 明, 山本龍夫, 藤垣嘉秀：研究施設から. Nephrology Frontier別冊 2(4)：64-67, 2003.
17. 菱田 明：炎症（炎症性サイトカイン）と急性腎不全. 救急・集中治療 15(9)：965-971, 2003.
18. 菱田 明：急性腎不全の発症機序. 泌尿器外科別冊11月号 1175-1177, 2003.
19. 大橋 温, 高遠哲也, 高橋 聡, 後藤哲夫, 深澤洋敬, 安田日出男, 戸川 証, 鈴木洋行, 藤垣嘉秀, 山本龍夫, 菱田 明, 米村克彦：F8-HPSポリスルホン膜では副作用を認めなかったが, BSポリスルホン膜でアナフィラキシーショックをきたした1例. 腎と透析別冊 55：103-104, 2003.
20. 宮地武彦, 菱田 明：抗癌薬. 腎と透析増刊号 392-394, 2003.
21. 宮地武彦, 米村克彦, 菱田 明：急性腎不全における抗酸化剤. 腎と透析 54(6)：792-795, 2003.
22. 深澤洋敬, 菱田 明：悪性リンパ腫. 腎と透析増刊号別刷 55：164-166, 2003.

インパクトファクターの小計 [1.58]

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. 最新医学・別冊新しい診断と治療のABC 最新医学社 11：79-87, 2003.
2. 大石和久, 菱田 明：第一線の臨床家のための水電解質学. Medical Practice 20(8)：1272-1279, 2003.
3. 古谷隆一, 菱田 明：慢性腎不全での低Na血症の発生機序. 内科診療Q&A第36号 六法出版 1006-1007, 2003.

インパクトファクターの小計 [0]

(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：日常臨床における検査の選び方. 日本腎臓学会編 腎機能（GFR）・尿蛋白測定ガイドライン 東京医学社 20-28, 2003.
2. 菱田 明：急性腎不全. 水島 裕, 黒川 清編集 疾患・症状別今日の治療と看護 南江堂 626-628, 2004.
3. 安田日出夫, 菱田 明：水電解質代謝異常. 酒井 紀, 早川弘一, 西崎 統, 小林祥泰, 福井次矢監修 内科学レビュー 総合医学社 220-224, 2004.
4. 藤垣嘉秀：急性腎不全. 北村 聖, 大西 真, 三村俊英編 急性期・慢性期のフォローアップ

プ検査ガイド 医学書院 207-209, 2003.

5. 藤垣嘉秀：間質性腎炎. 北村 聖, 大西 真, 三村俊英編 急性期・慢性期のフォローアップ検査ガイド 医学書院 229-230, 2003.
6. 藤垣嘉秀：急性腎不全. 北村 聖, 大西 真, 三村俊英編 フォローアップ検査ガイド 医学書院 337-341, 2003.
7. 藤垣嘉秀：間質性腎炎. 北村 聖, 大西 真, 三村俊英編 フォローアップ検査ガイド 医学書院 370-372, 2003.
8. 古田隆久：消化性潰瘍. 大橋京一, 藤村昭夫編 疾患からみた臨床薬理 改訂2版 薬業時報社173-195, 2003.
9. 梶村昌良：研修医のための輸液療法. 浅野泰編 消化器内科1朝倉書店 102-110, 2003.
10. 宮嶋裕明：ほけを治療する. 内科療法. 静岡新聞社編 だからほける 静岡新聞社 90-97, 2003.

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. 米村克彦, 菱田 明：急性腎不全血液浄化療法の選択. 黒川 清監修 臨床に直結する腎疾患治療のエビデンス 文光堂 229-231, 2003.
2. 米村克彦, 菱田 明：急性腎不全栄養管理. 黒川 清監修 臨床に直結する腎疾患治療のエビデンス 文光堂 232-234, 2003.

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. 藤本大貴, 菱田 明：急性腎不全. 黒川 清, 寺本民生編集 EBM内科処方指針 中外医学社 870-874, 2004.

(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. 寺田達弘, 杉本昌宏, 鈴木洋司, 高橋良知, 宮嶋裕明, 菱田 明：大量免疫グロブリン療法が著効したstiff-person症候群の1例. 日本内科学会雑誌 92(11)：142-143, 2003.
2. Yoshida K, Kanaoka S, Kajimura M, Kataoka H, Takahira K, Osawa S, Sano M, Hishida A：A Japanese case of familial mediterranean fever with family history demonstrating a mutation in MEFV. Intern Med 42 (8)：761-764, 2003.
3. 鈴木洋行, 穂積宏尚, 戸川証, 安田日出夫, 深澤洋敬, 後藤哲男, 藤垣嘉秀, 山本龍夫, 菱田明：脳圧亢進と中枢性Na利尿の関連が示唆された脳膿瘍の一例. 日内雑誌93 (4) 768-770, 2004.
4. Fujigaki Y, Ohashi N, Yonemura K, Fujimoto T, Fukasawa H, Togawa A, Suzuki H, Yasuda H, Yamamoto T, Hishida A：A mechanism for the development of subepithelial deposits in a patient with type III membranoproliferative glomerulonephritis. Nephrology 8 (6)：280-284, 2003.

5. Fujigaki Y, Takahashi S, Yonemura K, Suzuki H, Togawa A, Fukasawa H, Goto T, Yamamoto T, Hishida A : Longterm complete remission of AL-amyloid-related nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol 7 : 250-253, 2003.
6. Fujigaki Y, Togawa A, Miyaji T, Suzuki H, Ohashi N, Fukasawa H, Yasuda H, Yamamoto T, Hishida A, Yonemura K : Rapid improvement of acute pulmonary edema with angiotensin converting enzyme inhibitor under hemodialysis in a patient with renovascular disease. Therapeutic Apheresis Dialysis 8 (2) : 148-152, 2004.
7. Ohashi N, Isozaki T, Shirakawa K, Ikegaya N, Yamamoto T, Hishida A : Cytomegalovirus colitis following immunosuppressive therapy for lupus peritonitis and lupus nephritis. Intern Med 42 (4) : 362-366, 2003.
8. Ohashi N, Sugiura T, Isozaki T, Yamamoto T, Hishida A : Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis with periglomerular granulomatous reaction and massive renal eosinophilic infiltration. Am J Kidney Dis 42 (3) : E28-35, 2003.
9. Ohashi N, Yamamoto T, Kanno D, Fujigaki Y, Yonemura K, Hishida A : A case of thrombotic microangiopathy complicated with systemic lupus erythematosus. Am J Med Sci 326 (2) : 102-104, 2003.
10. Ohashi N, Yonemura K, Goto T, Suzuki H, Fujigaki Y, Yamamoto T, Hishida A : A case of anaphylactoid shock induced by the BS polysulfone hemodialyzer but not by the F8-HPS polysulfone hemodialyzer. Clin Nephrol 60 (3) : 214-217, 2003.
11. Ohashi N, Yonemura K, Sugiura T, Isozaki T, Togawa A, Fujigaki Y, Yamamoto T, Hishida A : Interferon- α withdrawal results in prompt resolution of thrombocytopenia and hemolysis, but not in renal failure, in hemolytic uremic syndrome caused by interferon- α treatment of CML. Am J Kidney Dis 41 (3) : 6-9, 2003.
12. 平野真苗, 杉本健, 佐野宗孝, 金岡繁, 伊熊睦博, 梶村昌良, 横井佳博, 馬場聡 : 術前診断が困難であった粘液非高産生膵管内乳頭粘液性腺癌の1例. 日消誌 100(7); 878-883, 2003.

インパクトファクターの小計 [11.45]

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, Yasuda H, Fujigaki Y, Oki Y, Hishida A : Adrenal insufficiency due to isolated adrenocorticotropin deficiency complicated by autosomal recessive polycystic kidney disease. Ren Fail 25 (3) : 485-92, 2003.

インパクトファクターの小計 [0.47]

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. Kato A, Shinozaki S, Goga T, Hishida A : Isolated adrenocorticotropic hormone deficiency presenting with hypercalcemia in a patient on long-term hemodialysis. Am J Kidney Dis 42 (2) : 1-5, 2003.

2. Takagaki K, Kodaira M, Kuriyama S, Isogai Y, Nogaki A, Ichikawa N and Kajimura M :
Congenital absence of the portal vein complicating hepatic tumors. Intern Med 43 (3) : 194-198, 2004.
3. 四茂野はるみ, 栗崎博司, 村山繁雄, 蛇沢 晶, 宮嶋裕明, 高橋良知 : セルロプラスミン遺伝子変異をヘテロでともなった多系統萎縮症の1剖検例. 臨床神経学 43(7) : 398-402, 2003.
インパクトファクターの小計 [4.26]

4 特許等の出願状況

	平成15年度
特許取得数 (出願中含む)	1件

1. 金岡 繁

【国際特許出願番号】 PCT/JP03/11972

【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15年度
(1) 文部科学省科学研究費	5件 (920万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	1件 (100万円)
(4) 財団助成金	2件 (225万円)
(5) 受託研究または共同研究	2件 (4391千万円)
(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. 菱田 明 : 基盤研究 (c) (2) 「DNA修復機構を介する急性腎不全予防法の開発に関する研究」
200万円
2. 宮嶋裕明 : 基盤研究 (c) (2) 「セルロプラスミン遺伝子異常症における変異蛋白発現と鉄関連蛋白動態の検討」 130万円
3. 山本龍夫 : 基盤研究 (c) (2) 「腎炎におけるTGF- β ・Smad信号系のユビキチン・プロテアソーム分解機構の役割」 190万円
4. 藤垣嘉秀 : 基盤研究 (c) (2) 「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」 170万円
5. 伊熊睦博 : 基盤研究 (c) (2) 「消化管免疫担当細胞活性化における細胞内カルシウム動員の役割の検討」 230万円

(3) 他政府機関による研究助成

1. 山本龍夫 : 平成15年度研究医療費 腎硬化進行に関与するTGF- β の細胞内シグナル伝達機構の
解明 : Smad分解によるポストレセプター制御機構の解明 100万円

(4) 財団助成金

1. 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 125万円
2. 古田隆久：GERD研究会 特別奨励賞 100万円

(5) 受託研究または共同研究

1. 古田隆久：株式会社ビー・エム・エル，第一化学薬品工業株式会社 CYP2C19遺伝子多型に基づくH. pyloriの除菌療法の検討 100万円
2. 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 3,391,000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	4件	6件
(2) シンポジウム発表数	1件	4件
(3) 学会座長回数	1件	10件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	16件
(6) 一般演題発表数	10件	

(1) 国際学会等開催・参加

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

1. Furuta T：The genetics of the cytokine response to *Helicobacter pylori* infection. 3rd John Walsh Memorial Symposium, Honolulu, Hawaii (USA) June 26-27, 2003.
2. Furuta T：The effect of genetic difference in PPI metabolism on the PPI-based therapy Monthly GI Study Meeting of Central Area, T台中(台湾), Oct 2, 2003.
3. Furuta T：The effect of genetic difference in PPI metabolism on the PPI-based therapy. Scientific Symposium：Proton Pump Inhibitors-Differences that Matters, 高雄(台湾) Oct 3, 2003.
4. Furuta T：The effect of genetic difference in PPI metabolism on the PPI-based therapy. Taiwan Expert Panel Meeting, 新竹(台湾), Oct. 04, 2003.

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Zhou H, Kato A, Yasuda H, Miyaji T, Fujigaki Y, Hishida A：Amelioration of cisplatin-induced acute renal failure by sodium arsenite in rats：a role of cell cycle regulators. Word Congress of Nephrology Satellite symposium on ARF Ghent (Belgium) 13-15, June, 2003.

4) 国際学会・会議等での座長

1. 菱田 明：第二回日韓腎フォーラム組織委員 東京 2004年3月20日

5) 一般発表

口頭発表

1. Fujigaki Y, Muranaka Y, Ohta I, Goto T, Yamamoto T, Hishida A : Transient myofibroblast differentiation of interstitial fibroblastic cells in uranyl acetate-induced acute renal failure in rats. 4th ASEAN microscopy conference and the 3rd Vietnam conference on electron microscopy, Jan 5-6, 2004 Hanoi, (Vietnam).

ポスター発表

1. Furuta T, Takemura H, Hayward L, Aune G, Liao Z Y, Aladjem M I, Bonner WM, Pommier Y : The cell cycle checkpoint abrogator, 7-hydroxystaurosporine (UCN-01), enhances phosphorylation of histone : H2AX and abrogates p21 induction in response to camptothecin. The 94th Annual Meeting of American Association for Cancer Research July 2003, Washington D.C. (USA).
2. Goto T, Fujigaki Y, Yamamoto T, Hishida A, Yonemura K : Plasma protein extravasation and vascular endothelial growth factor expression in gentamicin-induced acute renal failure in rats. World congress of nephrology June 8-12 2003, Berlin (Germany).
3. Fujigaki Y, Goto T, Zhou H, Yamamoto T, Hishida A, Yonemura K : Transient myofibroblast differentiation of interstitial fibroblastic cells relates to tubular dilatation in uranyl acetate-induced acute renal failure in rats. World congress of nephrology June 8-12 2003, Berlin (Germany).
4. Yamamoto T, Ohashi N, Togawa A, Fukasawa H, Suzuki H, Fujigaki Y, Kitagawa M, Ikegaya N, Hishida A : Relative Predominance of Smad3 Resulted From Enhanced Ubiquitin-Dependent Degradation of Smad2 in Tubulointerstitial Fibrosis in Unilateral Ureteral Obstruction Mice Kidneys. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, November 12-17 2003, San Diego (USA).
5. Fukasawa H, Yamamoto T, Suzuki H, Togawa A, Ohashi N, Fujigaki Y, Uchida C, Kitagawa K, Hattori T, Kitagawa M, Hishida A : Decrease in Inhibitory Smad7 Resulted from Enhanced Ubiquitin-Dependent Degradation Is Involved in Tubulointerstitial Fibrosis in Unilateral Ureteral Obstruction Mice Kidneys. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, November 12-17 2003, San Diego (USA).
6. Ikegaya N, Kohsaka T, Kumagai H, Odamaki M, Suzuki A, Yamamoto T, Hishida A : Amelioration of Experimental Glomerulonephritis By Relaxin Treatment. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, November 12-17 2003, San Diego (USA).
7. Togawa A, Yamamoto T, Suzuki H, Fukasawa H, Ohashi N, Fujigaki Y, Yonemura K, Kitagawa M, Hishida A : Increased Expression of Smurf2 in The Tubulointerstitial Le-

- sions in IgA nephropathy. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, November 12-17 2003, San Diego (USA).
8. Kanaoka S, Yoshida K, Ikuma M, Miura N, Sugimura H, Kajimura M : Detection of COX-2 Messenger RNA in Feces is beneficial for Colorectal Cancer Screening, Digestive Disease Week 2003, May 18 - 21 2003, Orlando (USA).
 9. Kanaoka S, Yoshida K, Ikuma M, Miura N, Sugimura H, Kajimura M : Expression of alternatively spliced isoforms of tight junction protein ZO-1 in gastrointestinal tumors, Digestive Disease Week 2003, May 18-21 2003, Orlando (USA).

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 宮嶋裕明 : 第27回日本鉄バイオサイエンス学会, 2003年9月13日 - 14日, 浜松市アクロシティ・コンgresセンター

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 藤垣嘉秀 : 東海腎不全研究会 急性腎不全の治療戦略 2002年5月16日 名古屋
2. 藤垣嘉秀 : 腎とバイオロジー 急性腎不全からの尿細管上皮再生におけるmyofibroblastとmacrophageの役割 2002年7月2日 東京
3. 藤垣嘉秀 : 酢酸ウラニウム誘発ラット急性腎不全の回復過程における間質細胞, 第18回新潟腎シンポジウム 2003年8月2日 新潟
4. 古田隆久 : 胃酸分泌に関わる遺伝子多型 第35回 胃分泌研究会 教育講演 上部消化管疾患の病態, 治療に関わる遺伝子多型. 平成15年5月31日 福岡市
5. 古田隆久 : PPIにおける薬物代謝酵素の遺伝子多型とその臨床効果 第36回日本薬剤師会 2003年10月 福岡
6. 古田隆久 : CYP2C19の遺伝子多型とプロトンポンプ阻害剤の臨床効果 第18回日本薬物動態学会 2003年10月 札幌

3) シンポジウム発表

1. 宮嶋裕明 : 無セルロプラスミン血症. 第44回日本神経病理学会「最近話題の神経疾患の臨床と病理」2003.5.29.
2. 古田隆久 : 白井直人 梶村昌良 : 3剤PPI/CAM/AMPC療法除菌失敗例に対する2剤高用量PPI/AMPC分割投与による再除菌. 第45回日本消化器病学会大会 2003年10月 大阪
3. 白井直人, 古田隆久, 杉本光繁 : 三剤PPI/CAM/AMPC療法失敗例に対する高用量PPI/AMPC分割投与療法. 第9回日本ヘリコバクター学会 2003年6月 松本
4. 白井直人, 古田隆久, 杉本光繁 : H. pylori感染およびその除菌が栄養状態に与える影響について. 第9回日本ヘリコバクター学会 2003年6月 松本

4) 座長をした学会名

1. 菱田 明 (2003) 46回日本腎臓学会総会 東京
2. 菱田 明 (2003) 49回日本透析医学会総会 大坂
3. 菱田 明 (2003) 第33回日本腎臓学会西部学術大会 名古屋
4. 菱田 明 (2003) 第33回日本腎臓学会東部学術大会 旭川
5. 宮嶋裕明 (2003) 日本神経学会東海北陸地方会 名古屋, 日本内科学会東海地方会 名古屋
岐阜, 日本鉄バイオサイエンス学会 浜松
6. 梶村昌良 (2003) 第98回消化器病東海支部例会 津
7. 山本龍夫 (2003) 第190回日本内科学会東海地方会 名古屋
8. 高橋良知 (2003) 日本神経学会東海北陸地方会 金沢, 日本内科学会東海地方会 名古屋
9. Yoshihide Fujigaki (2004) The 8th Research Forum on Progressive Renal Diseases Sakae
Nagoya Japan
10. 伊熊陸博 (2003) 第191回内科東海地方会 岐阜

(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
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, 大会長
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. 古田隆久 日本消化器内視鏡学会東海支部評議員
16. 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)	2件	1件

(1) 国内の英文雑誌の編集

菱田 明: Internal Medicine 日本内科学会 編集委員, PubMed登録あり インパクトファクターあり

菱田 明：Clinical and Experimental Nephrology 日本腎臓学会 Consulting Editor, PubMed
登録有り インパクトファクターなし

(2) 外国の学術雑誌の編集

菱田 明：Kidney International 国際腎臓学会 Editorial Board PubMed登録あり インパクトファクターあり

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

1. 菱田 明 1回 Kidney International (USA)
2. 菱田 明 1回 Nephrology Dialysis Transplantation (UK)
3. 菱田 明 6回 Internal Medicine (Japan)
4. 菱田 明 2回 Clin Experimental Medicine (Japan)
5. 宮嶋裕明 1回 Neurochemistry International (USA)
6. 宮嶋裕明 2回 Neurology (USA)
7. 宮嶋裕明 1回 Nutritional Neuroscience (USA)
8. 山本龍夫 2回 Kidney International (USA)
9. 山本龍夫 2回 Genes and Immunity (USA)
10. 山本龍夫 1回 Journal of Medical Genetics (UK)
11. 山本龍夫 1回 Clinical and Experimental Nephrology (Japan)
12. 藤垣嘉秀 1回 日本腎臓学会誌 (日本)
13. 藤垣嘉秀 1回 Nephrology Dialysis Transplantation (France)
14. 古田隆久 1回 Clinical Pharmacology & Therapeutics (USA)
15. 古田隆久 2回 Alimentary Pharmacology & Therapeutics (UK)
16. 古田隆久 1回 Europea Journa o Clinical Pharmacology (UK)
17. 古田隆久 1回 Clinical Gastroenterology and Hepatology (USA)
18. 古田隆久 6回 Journal of Gastroenterology and Hepatology (Aus)
19. 古田隆久 1回 Journal of Pharmacy and Pharmacology (UK)
20. 古田隆久 1回 日本臨床薬理学会雑誌 (日本)

9 共同研究の実施状況

	平成15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	6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 (宮嶋裕明, 河野 智), 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

2. Effect of NCND, an inhibitor of soluble epoxide hydrolase, on angiotensin II-induced hypertensive renal injury (山本龍夫), Medical College of Georgia (USA), 2001-2003, 実験の分担, 論文: Zhao X, Yamamoto T, Newman JW, Kim I-H, Watanabe T, Hammock BD, Stewart J, Pollock JS, Pollock DM, Imig JD: Soluble epoxide hydrolase inhibition protects the kidney from hypertension-induced damage. J Am Soc Nephrol 2004, 15 (5): 1244-1253.
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 (古田隆久), 相手 Dr. Emad M El-Omar: Department of Medicine and Therapeutics, Aberdeen University, UK., Dr. Charles Rabkin: Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, USA. 2001年4月より継続中. 研究成果: Furuta T, Shirai N, Xiao F, El-Omar EM, Rabkin CS, Sugimura H, Ishizaki T, Ohashi K: Polymorphism of interleukin-1s affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. Clin Gastroenterol Hepatol 2: 22-30, 2004.
4. CamptothecinによるヒストンH2AXのリン酸化に関する検討 (古田隆久), 相手 Dr. Yves Pommier, Laboratory of Molecular Pharmacology, National Cancer Institute, NIH, USA, 研究成果: Furuta T, Takemura H, Liao, Z-Y, Aune GJ, Redon C, Sedelnikova OA, Rogakou EP, Celeste A, Chen HT, Nussenzweig A, Aladjem MI, Bonner WM, Pommier Y: Phosphorylation of Histone H2AX and activation of Mre11, Rad50, and Nbs1 in Response to Replication-Dependent DNA-Double-strand Breaks Induced by Mammalian DNA Topoisomerase I cleavage complexes. J Biol Chem 30:278 (22): 20303-12, 2003.

(2) 国内共同研究

1. 無セルプラスミン血症におけるアストロサイトの機能, 信州大学, 2002-2003, 資料の交換
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, 2001-2003, 資料の交換
3. Relaxinが糸球体腎炎の進行に及ぼす影響の検討, 静岡大学健康管理センター, 2002-2003, 資料の交換
4. 腎微小血管障害モデルにおけるアンジオテンシン受容体発現の検討, 静岡県立大学看護学部, 2002-2003, 資料の交換
5. 慢性腎疾患の間質病変形成機序の超微形態的検討, 静岡県立大学看護学部, 2001-2003, 資料の交換 Fujigaki Y, Kimura M, Asano M, Suzuki T, Hishida A: Ultrastructure of tubular epithelial cells in response to microembolism-induced chronic ischemic injury in rats. Nephron Exp Nephrol 95 (4): E144-51, 2003.
6. Interleukin 1 betaの遺伝子多型とHCV感染症との関連 (古田隆久), 相手 田中康人先生 名古屋市立大学医学部, 資料の交換, 研究成果: Tanaka Y, Furuta T, Suzuki S, Orito E, Yeo AET, Hirashima N, Sugauchi F, Ueda R, Mizokami M: Impact of interleukin-1 beta genetic polymorphism on development of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma in Japan. J Infect Dis 187 (11): 1822-5, 2003. Yeo AE, Tanaka Y, Furuta T: Interleukin 1beta gene polymorphism and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Hepatology 38

(1) : 267-8, 2003.

7. 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 (古田隆久), 相手 石崎高志先生 平成帝京大学 薬学部, 小平誠 先生 焼津市立総合病院, 資料の交換, 測定
の分担, 研究成果 : Furuta T, Shirai N, Xiao F, Takashima M, Sugimoto M, Kajimura M,
Ohashi K, Ishizaki T : High dose rabeprazole/amoxicillin therapy as the second line regi-
men after failure of eradication of *Helicobacter pylori* by triple therapy with usual doses of
a proton pump inhibitor, clarithromycin, and amoxicillin. *Hepato-Gastroenterology* 50 (54) :
2274-8, 2003. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T : Retreatment of *H. pylori*
with dual therapy using high doses of rabeprazole or lansoprazole can be effective. *Aliment*
Pharmacol Ther 18 : 1175-1176, 2003. Furuta T, Shirai N, Xiao F, El-Omar EM, Rabkin CS,
Sugimura H, Ishizaki T, Ohashi K : Polymorphism of interleukin-1s affects the eradication
rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxycillin, and
clarithromycin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2 : 22-30, 2004. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M,
Ohashi K, Ishizaki T : Pharmacogenomics of proton pump inhibitor. *Pharmacogenomics* 5
(2); 181-202, 2004.
8. 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 (古田隆久), 相手 浅香
正博先生北海道大学医学部消化器内科, 症例の分担.
9. 症候性GERDに対するPPIの効果, 相手: 木下芳一先生 島根大学医学部, 症例の分担, 解析
10. 三剤療法によるH. pylori除菌療法におけるFamotidiineの上乗せ効果の検討, 相手 奥平圭輔
先生 防衛医科大学第2内科

(3) 学内共同研究

1. Interleukin 1 betaの遺伝子多型とH. pylori感染症の検討 (杉本光繁, 古田隆久), 相手 梶
村春彦先生 第一病理学, 白井直人先生 臨床検査医学, 測定
の分担, 研究成果 : Furuta T, Shirai N, Xiao F, El-Omar EM, Rabkin CS, Sugimura H, Ishizaki T, Ohashi K : Polymorphism
of interleukin-1 β affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy with a
proton pump inhibitor, amoxycillin, and clarithromycin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2 : 22-30,
2004.
2. 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 (杉本光繁, 古
田隆久), 相手 梶村春彦先生 第一病理学, 白井直人先生 臨床検査医学, 測定
の分担, 資料の交換
3. 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 (杉本光繁, 古田隆
久), 相手 大橋京一先生 臨床薬理学, 白井直人先生 臨床検査医学, 資料の交換, 測定
の分担, 研究成果 : Furuta T, Shirai N, Xiao F, Takashima M, Sugimoto M, Kajimura M, Ohashi
K, Ishizaki T : High dose rabeprazole/amoxicillin therapy as the second line regimen after
failure of eradication of *Helicobacter pylori* by triple therapy with usual doses of a proton
pump inhibitor, clarithromycin, and amoxicillin. *Hepato-Gastroenterology* 50 (54) : 2274-8,
2003. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T : Retreatment of *H. pylori* with

dual therapy using high doses of rabeprazole or lansoprazole can be effective. *Aliment Pharmacol Ther* 18 : 1175-1176, 2003. Furuta T, Shirai N, Xiao F, El-Omar EM, Rabkin CS, Sugimura H, Ishizaki T, Ohashi K : Polymorphism of interleukin-1 β affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2 : 22-30, 2004. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T : Pharmacogenomics of proton pump inhibitor. *Pharmacogenomics* 5 (2): 181-202, 2004.

4. 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 (杉本光繁, 古田隆久), 相手 前川正人先生, 白井直人先生 臨床検査医学, 資料の提供 測定の方担
5. 北川雅俊 (生化学第一) TGF- β 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
6. 大園誠一郎 (泌尿器科) 腎癌におけるTGF- β /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

10 産学共同研究

	平成15年度
産学共同研究	3件

1. 古田隆久: CYP2C19の遺伝子多型ならびに*H. pylori*のclarithromycin耐性に基づいたテラレーメイドの*H. pylori*除菌治療の検討. 相手: 第一化学薬品, 株式会社ビー・エム・エル.
2. 山本龍夫: 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. 三共製薬株式会社.
3. 山本龍夫: 慢性腎炎患者でのロサルタン投与による腎内レニン・アンジオテンシン系の変化, 尿中アンジオテンシノーゲンの検討. 萬有製薬株式会社.

11 受賞

(3) 国内での受賞

1. 古田隆久 GERD 研究会 特別奨励賞 2003年11月
2. 大澤 恵 消化管細胞機能研究会 研究奨励賞 2003年2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. 無セルロプラスミン血症におけるミスセンス変異の意義

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年に世界で初めて一家系を報告した。我々の症例を含め現在までに国内外37家系が報告されている。既に29の遺伝子異常が同定されている。今回は、新たに同定された5家系の遺伝子異常を解析するとともに、新たなミスセンス変異を培養細胞で発現させ、変異タンパクの細胞内挙動を検討した。

いずれの症例も、臨床的には従来より報告されている三症候が認められ、脳をはじめとした組織への鉄蓄積を呈している。新たに同定されたTruncation mutationは2, Missense mutationは3

である。同定したミスセンス変異をもつcDNAを、セルロプラスミンを発現していないチャイニーズ・ハムスターの卵巣細胞に導入し、蛋白を発現させて解析した。その結果、

- 1) ミスセンス変異による変異蛋白の細胞内挙動では、変異蛋白が小胞体にとどまりゴルジ装置への移動が起らないもの、細胞外へ分泌されるが銅を抱合していないためにフェロオキシダーゼ活性を持たない異常蛋白が認められるもの、細胞外へ分泌されるが速やかに分解されてしまう異常蛋白のものであることが分かった。
- 2) 小胞体に留まる蛋白は封入体を形成するものがあった。
- 3) 銅を抱合しない蛋白の半減期の短縮は軽度であった。
- 4) 速やかに分解される蛋白のフェロオキシダーゼ活性は通常の半分から1/3であった。

今後は、小胞体に留まった蛋白がどのように分解されていくか、あるいは封入体形成がどのように行われていくかについて検討する必要がある。

(宮嶋裕明, 高橋良知, 河野智)

2. 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 (Furuta T, et al. Gastroenterology 2002), *H. pylori* の除菌療法にも影響することを報告した (Furuta T, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2004)。現在TNF-alphaをはじめとする種々のサイトカインの遺伝子多型を検討し、胃十二指腸病変との関連を検討中である。

(杉本光繁, 白井直人, 古田隆久)

3. *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-1及びCOX-2阻害剤の効果を検討している。

(杉本光繁, 白井直人, 古田隆久)

4. 血清ペプシノゲンによる *H. pylori* 除菌の早期判定

尿素呼気試験や培養、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, 杉本光繁, 古田隆久)

5. 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*の除菌療法や胃食道逆流症 (GERD) の治療もこの多型性に依存することを示してきた。そこで、CYP2C19の多型に応じたPPIの用量設定や投与方法を検討し、確実な胃酸分泌抑制を達成するためのCYP2C19の多型に応じたPPIの処方設計を立案した。さらに、CYP2C19の多型に応じたPPIの投与を行い*H. pylori*の除菌がより効果的に行われるかを検討している。さらに、H2受容体の併用の胃酸分泌抑制効果への検討や、*H. pylori*除菌治療での上乗せ効果をCYP2C19の多型に応じて検討している。

(杉本光繁, 白井直人, 古田隆久)

6. 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。抗ガン剤のひとつである、トポイソメラーゼ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)。また、放射線化学療法における抗腫瘍剤の効果を検討中である。

(杉本光繁, 白井直人, 古田隆久)

7. 炎症性腸疾患における消化管粘膜免疫担当細胞の役割

消化管免疫細胞の役割につき、Intraepithelial lymphocyte の機能を中心に検討を加えている。これには免疫生化学的手法と、細胞生理学的手法の統合的アプローチが必要と考えられ、基礎的データの取得に努めている。消化管上皮細胞において抗原認識や、薬物耐性に関与するとされるアニオントランスポーター中、最も重要な輸送体の一つである消化管Cl-HCO₃ exchange の制御機構に関しては、これ迄報告が乏しく本研究での研究成果の一部を含める形で、別記のごとく論文発表を行った。

(堀尾嘉昭, 伊熊陸博)

8. ヒト単球を用いた常用量ヒスタミンH2受容体拮抗剤投与によるH2受容体のup-regulationおよび免疫機能に与える影響の検討

胃酸分泌関連疾患の治療薬であるH2受容体拮抗剤は、長期投与による耐性獲得および投与中止

によるリバウンド現象が知られ、我々はこれに関連してH2受容体拮抗剤投与によりH2受容体がup-regulationされることをウサギの壁細胞およびHEK 293細胞を用いたin vitro発現系で明らかにしてきた。一方、近年H2受容体の胃酸分泌以外の機能として免疫機能の調節に関する知見が蓄積されつつある。本研究は、常用量のH2受容体拮抗剤投与がヒトのH2受容体のup-regulationに同様に影響するかどうかを、H2受容体を内因性に発現している単球を用いて明らかにするとともに、単球が担う免疫機能においての変化もあわせて検討し、H2受容体拮抗剤の免疫疾患治療薬としての新たな可能性を探究するものである。

(望月千博, 大澤恵, 岩崎央彦, 梶村昌良)

9. 消化管運動障害におけるCajal介在細胞の検討

近年、消化管筋層に存在するCajal介在細胞が、消化管運動に際し、中心的な役割を果たしていると報告されている。また消化管運動障害をきたす糖尿病, slow transit constipation等でCajal介在細胞の分布, 密度の減少, 形態学的変化が報告されている。我々は、人の胃内輪筋層において、重度の糖尿病患者は健常人と比較し、このCajal介在細胞が有意に減少していることを示した。現在、Cajal介在細胞に発現している受容体, 神経伝達物質について検討を進めている。

(岩崎央彦, 望月千博, 大澤恵, 梶村昌良)

10. 大腸癌の新しい診断・検診法の開発

大腸がんが急増しており、その対策として効率の良い拾い上げが急務である。現在便潜血検査による大腸がん検診が行われ効果を上げてきているが、進行がんで10~15%、早期がんで約50%の偽陰性が存在すること、約5%の疑陽性が存在すること、また検診要精検者の2%に大腸がんを発見していることを考えると、さらに感度・特異度・的中率の高い検査法の開発が望まれている。そこで我々は、便潜血が「出血」というがんの間接的・間欠的事象を捉えたものであることから、直接的・持続的事象の拾い上げを目指した検査法の開発を模索してきた。最近、管腔に脱落してきた細胞を含む糞便よりRNAを簡便に効率よく抽出する方法を開発し、大腸がんで高発現しているCOX-2をRT-PCRにて増幅し検出する新しい大腸がん診断法を開発した。この方法の利点は、少量の糞便(0.51g)より状態の良いRNAを約1時間という短時間で抽出できることである。この方法を用い内視鏡的に確認された大腸がん46例、正常者22例を対象に大腸がん組織に高頻度に高発現しているCOX-2を増幅・解析した。驚いたことに、がん患者にのみ目的のバンドが検出され、正常者には1例も検出されなかった(感度87%、特異度100%)。また、早期がん、右側大腸がんの検出率も各々70%、80%と優れた結果を得ている。

(金岡繁, 吉田賢一, 高井哲成, 梶村昌良)

11. Tight junctionと消化器疾患

消化器癌細胞では細胞間接着装置であるTight junction (TJ)に異常を生じ、癌の浸潤や転移に深く関係していることが知られている。TJの構成蛋白(ZO-1, オクルディン)の細胞内での発現に変化があることを胃癌細胞で確認すると共に、それらの細胞内分布を変化させている因子の一つとして成長因子EGFがあることを見いだした。また、これらの蛋白の細胞内分布の変化が

MAPK, PI3K, PKA, PKC等のどのシグナルを介しているかを検討したところ、PKCが主経路であることを見いだした。このことはPKC促進剤を用いることでこれらのTJ関連蛋白の細胞内分布の変化を修飾できること意味しており今後、「細胞間接着装置の構成蛋白の修飾」が消化器癌の治療に応用されることが期待される。

(金岡繁, 吉田賢一, 高井哲成, 梶村昌良)

12. 腎硬化性病変とTGF- β の細胞内信号伝達系の検討

Smadを介するTGF- β の細胞内信号伝達の関与について、昨年度は糸球体病変の進行において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- β 信号よりもSmad3を介する信号の方が優位であることを報告した。今回さらに、腎間質の線維化進行について検討し、間質病変の進行においてはSmad2のユビキチン・プロテアソーム分解の亢進とともに、TGF- β 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認められることをみだし、腎硬化性病変部ではSmad7の分解亢進によるTGF- β の信号伝達の抑制がかりにくくなっている可能性が示唆された。

(深澤洋敬, 戸川証, 大橋温, 山本龍夫, 藤垣嘉秀, 菱田明)

13. Smurf2の発現機構の解明

腎硬化性病変におけるSmad2, 7のユビキチン・プロテアソーム分解に関与するE3ユビキチンリガーゼであるSmurf2の発現機構を検討し、マウスのSmurf2プロモーターはTGF- β により発現亢進が起こること、また、このSmurf2のTGF- β による発現亢進は、SmadではなくPI3K/Akt経路やp38, JNKといった非Smad系の細胞内信号伝達経路を介することが明らかとなった。

(大橋温, 深澤洋敬, 戸川証, 山本龍夫, 藤垣嘉秀, 菱田明)

14. 塩分摂取の多寡がIgA腎症のステロイド反応性に及ぼす影響

塩分摂取の多寡がIgA腎症のステロイド反応性に与える影響を検討し、一日尿蛋白2g以下のIgA腎症患者では、尿中Na排泄が120mEq/日以下の患者はそれ以上の塩分を摂取している患者に比して、2年間のステロイド治療による蛋白尿消失率が有意に高まることが示された。したがって、一日尿蛋白2g以下のIgA腎症患者のステロイド治療においては、塩分制限を併用することが好ましい可能性が示唆された。

(山本龍夫, 深澤洋敬, 戸川証, 大橋温, 藤垣嘉秀, 菱田明)

15. 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

[³H]-thymidine標識によるオートラジオグラフィーにて標識保持細胞の局在を観察し、近位尿細管S3領域に標識保持slow-cycling cellが存在することが明らかとなった。酢酸ウラニウム誘発急性腎不全ラットモデルにおける検討では、S3遠位端領域の細胞群が広範なS3傷害後の再生を担ったことより、これらが上皮幹細胞である可能性が示唆された。現在、近位尿細管遠位端のslow-cycling cellが、どのような様式で急性腎不全回復過程で増殖・移動するかの検討を行っている。

(藤垣嘉秀, 榎間昌哲, 後藤哲男, 山本龍夫, 菱田明)

16. シスプラチン誘発急性腎不全におけるp21の関与

シスプラチン誘発急性腎不全および同モデルにシスプラチンを再投与した際に認める尿細管細胞の耐性獲得現象に細胞周期調節因子p21がいかに関与するかをantisense oligodeoxynucleotide投与にてp21をKnockdownすることにより検討した。p21のKnockdownにより両モデルとも皮質内近位尿細管の傷害を新たに認めたことより、p21は、少なくとも同部位近位尿細管でのシスプラチンに対する細胞保護作用を担っていることが明かとなった。

(周華, 藤垣嘉秀, 宮地武彦, 山本龍夫, 菱田明)

17. 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

創傷治癒と同様, ゲンタマイシン誘発ラット急性腎不全においても尿細管傷害と同時に傍尿細管毛細血管透過性亢進が生じており, NOを抑制することにより透過性亢進の減弱と尿細管細胞回復の遅延を認めた。同現象に毛細血管内皮でのeNOS由来のNOの関与が示唆されたことより, 傷害尿細管での発現亢進を認めているVEGFとの関連をさらに検討する予定である。

(後藤哲男, 藤垣嘉秀, 榎間昌哲, 山本龍夫, 菱田明)

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。

(宮嶋裕明, 高橋良知, 河野智)

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。そして, あらかじめ遺伝子多型を調べることによって適切な薬物治療を行う指針を提示することができた。

(杉本光繁, 白井直人, 古田隆久)

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。

(白井直人, 古田隆久)

4. 我々が開発した糞便中のRNAを対象とした大腸癌の新しい診断法は, 非侵襲的診断法として先行開発されたDNAを対象にした診断法とともに, 便潜血法に代わる新たな診断法として国内外で高い評価を受け始めた。これらの結果の一部をもとにした論文がGastroenterologyに受理された(2004年8月に掲載予定)。またこの大腸がん診断法に対し, 米国National Cancer Instituteグラントである「Evaluation of stool based markers for the early detection of colorectal cancers and adenomas」(ミシガン大学, ハーバード大学などが中心になり, 世界13大学が参加する多施設共同研究で, 我々が日本で唯一の参加大学)への参加を要請され, 研究助成を受けることになりました

た（現在事務手続き中）。現在、特許の国際出願も行い、産学共同開発を目指し研究会社を選定中である。

（金岡繁）

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をリードしており、国際的に高く評価されている。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し、鉄代謝異常症の治療開発の上で重要である。

（宮嶋裕明，高橋良知，河野智）

2. 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關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。さらに*H. pylori*の除菌率に影響することも明らかにした。

（杉本光繁，白井直人，古田隆久）

3. 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，本検査が保険適応のへむけて準備が進みつつある。

（杉本光繁，白井直人，古田隆久）

4. 我々が開発した大腸癌の新しい診断法は，分子生物学的手法を用いた他の新しい大腸がん診断法と比し，糞便中のRNAを対象とした点で既に独自の手法として評価を受けている。米国 National Cancer Institute グラントへの参加も求められたのをはじめ，国際的にも注目の新しい診断法として臨床応用の期待が高まっている。

（金岡繁）

5. 腎硬化性病変の進行におけるTGF- β の細胞内信号伝達因子Smadのユビキチン・プロテアソーム分解機構による制御機構の解明は，細胞内信号伝達に関わる蛋白因子の分解系による信号伝達調節機序を明らかにするものであり，多彩な生物活性を有するTGF- β において，その腎硬化性病変の進行に關与する機能の解明とそれに対する抑制機構を調べる研究に新たな視野を開くものである。

（山本龍夫）

6. 急性腎不全における細胞周期調節因子とDNA修復関連蛋白の役割についての研究はこれらの蛋白の修飾を通じての急性腎不全の発症予防法・治療法の開発に道を拓くものである。

（周華，宮地武彦，藤垣嘉秀，菱田明）

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「無病息災を目指す～早期発見・早期治療」ぼけの早期発見と予防, 静岡新聞, 2003.08.03
2. 古田隆久：患者別対応療法 静岡新聞 2003.08.14
3. 古田隆久：PPIにおける薬物代謝酵素の遺伝子多型とその臨床効果 薬事日報 2003.10.06
4. 菱田 明：浜松医科大学公開講座「無病息災を目指す～早期発見・早期治療」人はなぜ病気になるか 静岡新聞 2003.4.27