

内科学第一

1 構成員

	平成17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）	6人（3人）
医員	9人
研修医	2人
特別研究員	1人
大学院学生（うち他講座から）	10人（0人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	1人
その他（技術補佐員等）	5人
合 計	38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 H16. 8. 1～現職）
高橋 良知（助手）	（H10. 6. 1～現職）
金岡 繁（助手）	（H12. 4. 1～H16. 8. 1～救急医学）
伊熊 睦博（助手）	（H14. 1. 1～H15. 1. 31 H15. 8. 1～現職）
宮地 武彦（助手）	（H16. 6. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成16年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	27編（1編）
そのインパクトファクターの合計	95.73
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	1編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	25編（23編）
そのインパクトファクターの合計	4.69

(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)	6編 (3編)
そのインパクトファクターの合計	38.84

(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. Suzuki T, Yonemura K, Maruyama Y, Takahashi T, Takita T, Furuhashi M, Hishida A : Impact of serum parathyroid hormone concentration and its regulatory factors on arterial stiffness in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Blood Purif* 22 : 293-297, 2004.
2. Goto T, Fujigaki Y, Sun DF, Yamamoto T, Hishida A : Plasma protein extravasation and vascular endothelial growth factor expression with endothelial nitric oxide synthase induction in gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Virchows Arch* 444 : 362-374, 2004.
3. Fukasawa H, Yamamoto T, Togawa A, Ohashi N, Fujigaki Y, Oda T, Uchida C, Kitagawa K, Hattori T, Suzuki S, Kitagawa M, Hishida A : Down-regulation of smad7 expression by ubiquitin-dependent degradation contributes to renal fibrosis in obstructive nephropathy in mice. *Proc Natl Acad Sci* 101(23) : 8687-8692, 2004.
4. Ohashi N, Uematsu T, Nagashima S, Kanamaru M, Togawa A, Hishida A, Uchida E, Akizawa T, Koshikawa S : The calcimimetic agent KRN 1493 lowers plasma parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in patients with chronic renal failure on haemodialysis both on the day of haemodialysis and on the day without haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol* 57(6) : 726-734, 2004.
5. Suzuki T, Yamamoto T, Ohura M, Fujigaki Y, Yonemura K, Kimura M, Hishida A : Clinicopathologic finding relevant to disappearance or relapse of proteinuria following corticosteroid treatment in IgA nephropathy patients with proteinuria of 0.5 to 2.0 g/day. *Clin Exp Nephrol* 8 : 243-249, 2004.
6. 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- β antibody ameliorates chronic progressive nephritis by inhibiting Smad/TGF- β signaling. *Kidney Int* 65(1) : 63-74, 2004.
7. Suzuki H, Yamamoto T, Ikegaya N, Hishida A : Dietary salt intake modulates progression of anti-thymocyte serum nephritis through alteration of glomerular angiotensin II receptor expression. *Am J Physiol* 286(2) : F267-277, 2004.
8. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2(1) : 22-30, 2004.
9. Zhou H, Kato A, Yasuda H, Miyaji T, Fujigaki Y, Yamamoto T, Yonemura K, Hishida A : The induction of cell cycle regulatory and DNA repair proteins in cisplatin-induced acute renal failure. *Toxicol Appl Pharm* 200 : 111-120, 2004.
10. Ohashi N, Uematsu T, Nagashima S, Kanamaru M, Tajima N, Togawa A, Hishida A : Pharmacokinetics of panipenem /betamipron in patients with end-stage renal disease. *J*

Infect Chemother 11 : 24-31, 2005.

11. Fujigaki Y, Muranaka Y, Sun D, Goto T, Zhou H, Sakakima M, Fukasawa H, Yonemura K, Yamamoto T, Hishida A : Transient myofibroblast differentiation of interstitial fibroblastic cells relevant to tubular dilatation in uranyl acetate-induced acute renal failure in rats. Virchows Arch 446(2) : 164-176, 2005.
12. Kanaoka S, Yoshida K, Miura N, Sugimura H, Kajimura M : Potential usefulness of detecting cyclooxygenase 2 messenger RNA in feces for colorectal cancer screening. Gastroenterology 127 : 422-427, 2004.
13. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Kajimura M, Hishida A, Sakurai M, Ohashi K, Ishizaki T : Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status. Clin Pharmacol Ther 76(4) : 290-301, 2004.
14. Takahira K, Sano M, Arai H, Hanai H : Apoptosis of gastric cancer line MKN45 by photodynamic treatment with photofrin. Laser Med Sci 19 : 89-94, 2004.
15. Miyajima H, Takahashi Y, Kono S, Hishida A, Ishikawa K, Sakamoto M : Frontal lobe dysfunction associated with glucose hypometabolism in aceruloplasminemia. J Neurol 252(8) : 996-997, 2005.
16. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Nakamura A, Kajimura M, Hishida A, Ohashi K, Ishizaki T : Comparison of the increased dosage regimen of rabeprazole versus the concomitant dosage regimen of famotidine with rabeprazole for the nocturnal acid inhibition in relation to CYP2C19 genotypes. Clin Pharmacol Ther 77 : 302-311, 2005.
17. Odumaki M, Kato A, Kumagai H, Hishida A : Counter-regulatory effects of procalcitonin and indoxyl sulphate on net albumin secretion by cultured rat hepatocytes. Nephrol Dial Transplant 19(4) : 797-804, 2004.
18. 杉本光繁, 古田隆久, 梶村昌良, 白井直人 : Rabeprazole, Famotidine 投与におけるCYP2C19 遺伝子多型別に応じた酸分泌抑制効果の検討 胃分泌研究会誌36 : 49-53, 2004.

インパクトファクターの小計 [63.21]

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, Ohtake T, Matsushima H, Fujigaki Y, Hishida A : High ratio of 1,25-dihydroxyvitamin D3 to parathyroid hormone in serum of tuberculous patients with end-stage renal disease. Clin Nephrol 62(3) : 202-207, 2004.
2. Yonemura K, Takahira R, Yonekawa O, Wada N, Hishida A : The diagnostic value of serum concentrations of 2-(alpha-mannopyranosyl)-L-tryptophan for normal renal function. Kidney Int 65(4) : 1395-1399, 2004.
3. Suzuki M, Kanamori M, Miyajima H, Kajiya H, Shiraki M : Successful aging : Review of life history and caregiving among Japanese centenarians. 医学と生物学 148 : 10-17, 2004.

インパクトファクターの小計 [6.64]

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, Takita T, Maruyama Y, Hishida A : Chlamydial infection and progression of carotid atherosclerosis in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 2539-2546, 2004.
2. Nagashima S, Niwa M, Nishiki K, Hosoya T, Hishida A, Uematsu T : Effects of SCH27899 (Ziracin), an oligosaccharide everninomicin antibiotic, on urate kinetics in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 60(4) : 255-264, 2004.
3. Zhao X, Yamamoto T, Newman JW, Kim IH, 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 : 1244-1253, 2004.
4. Shibasaki T, Koyama A, Hishida A, Muso E, Osawa G, Yamabe H, Shiiki H, Makino H, Sato H, Ishikawa I, Maeda K, Tomita K, Arakawa M, Ishida M, Sato M, Nagase M, Kashihara N, Yorioka N, Koike T, Saito T, Harada T, Mitarai T, Sugisaki T, Nagasawa T, Tomino Y, Nojima Y, Kobayashi Y, Sakai O : A randomized open-label comparative study of conventional therapy versus mizoribine onlay therapy in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (postmarketing survey). *Clin Exp Nephrol* 8(2) : 117-126, 2004.
5. Berger AL, Ikuma M, Welsh MJ : Normal gating of CFTR requires ATP binding to both nucleotide-binding domains and hydrolysis at the second nucleotide-binding domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(2) : 455-460, 2005.
6. Okudaira K, Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Miura S : Concomitant dosing of famotidine with a triple therapy increases the cure rates of *Helicobacter pylori* infections in patients with the homozygous extensive metabolizer genotype of CYP2C19. *Aliment Pharmacol Ther* 21(4) : 491-497, 2005.

インパクトファクターの小計 [25.88]

(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 on electron microscopy* 87-89, 2004.

(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. Furuta T : Controversy in polymorphisms of interleukin-1 β in gastric cancer risks. *J Gastroenterol* 39 : 501-503, 2004.
2. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T : Pharmacogenomics of proton pump

inhibitor. Pharmacogenomics 5(2) : 181-202, 2004.

3. 菱田 明 : 多臓器不全を伴う急性腎不全の予後を改善する方法は？. 腎臓27(1) : 24-27, 2004.
4. 菱田 明 : 多臓器不全の予後改善に向けて - 急性腎不全の研究に求められるもの. 臨床透析20(8) : 993-994, 2004.
5. 菱田 明 : 臨床医学の展望 - 腎臓病学 -. 日本醫事新報4217 : 1-7, 2005.
6. 菱田 明 : 血清Na異常症の病因と治療. 日本医師会雑誌133(4) : 443-447, 2005.
7. 菱田 明 : 急性腎不全の病態と臨床. 日本内科学雑誌93(9) : 249-255, 2004.
8. 菱田 明 : I 腎障害の評価と診断法 3. 腎機能検査. 日本内科学会雑誌93(5) : 20-25, 2004.
9. 深澤洋敬, 菱田 明 : 腎機能検査データの見方・考え方. 臨床医別冊30(7) : 1472-1475, 2004.
10. 戸川証, 山本龍夫, 菱田 明 : ネフローゼ症候群の成因, 分類, 診断基準. 日本臨床j62(10) : 1777-1783, 2004.
11. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁 : 高用量PPI/AMPC療法による再除菌について. Helicobacter Research 8(2) : 188-91, 2004.
12. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁, 中村明子 : *H. pylori* 陽性者ではH2ブロッカーの耐性化は認められない. 消化器診療67 : 13, 2005.
13. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁, 梶村昌良 : CYP2C19遺伝子多型のLansoprazoleによるGERD治療への影響. Ther Res 25(4) : 844-849, 2004.
14. 古田隆久, 杉本光繁, 白井直人 : *H. pylori* 除菌治療とGERD. medicina 42(1) : 100-102, 2005.
15. 宮嶋裕明 : V. 最新の話題 : セルロプラスミン遺伝子異常との関係2. 神経症状. 日本内科学雑誌93(8) : 77-82, 2004.
16. 宮嶋裕明 : 無セルロプラスミン血症. Clinical Neuroscience 22(4) : 368-369, 2004.
17. 宮嶋裕明 : IV銅(Cu)と貧血. 臨床透析20(9) : 1187-1193, 2004.
18. 宮嶋裕明, 高橋良知, 河野 智 : セルロプラスミンと銅, 鉄代謝. 神経内科61(2) : 130-139, 2004.
19. 河野 智, 宮嶋裕明, 高橋良知 : 無セルロプラスミン血症の症状と症候. 神経内科61(2) : 125-129, 2004.
20. 宮地武彦, 菱田 明 : 抗悪性腫瘍薬による腎障害. Nephrology Frontier 3(2) : 32-35, 2004.
21. 安田日出夫, 菱田 明 : 酵素異常に伴う高血圧. 腎と透析2004臨時増刊号484-487, 2004.

インパクトファクターの小計 [4.69]

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. 大石和久, 菱田 明 : 浮腫の発症機序. 内科94 (1) : 13-17, 2004.
2. 長瀬光昌, 藤垣嘉秀 : 急速進行性腎炎 (RPGN). 内科94 (3) : 570-575, 2004.
3. 長瀬光昌, 藤垣嘉秀 : 《原発性ネフローゼ症候群の治療》膜性増殖性腎炎. 内科94 (1) : 85-91, 2004.
4. 大石和久, 菱田 明 : 浮腫学の歴史と課題. 日本臨床63 (1) : 5-10, 2005.

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：急性腎不全. 矢崎義雄, 菅野健太郎監修 疾患別最新処方 メジカルビュー社 556-557, 2005.
2. 宮嶋裕明：鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の予防と治療のための指針. 粟井通泰, 内田立身, 岡崎光子, 岡田茂, 金山尚裕, 北島晴夫, 高後裕, 齋藤宏, 新津洋司郎, 日本鉄バイオサイエンス学会ガイドライン作成委員会編第1版 響文社, 2004.
3. 宮嶋裕明：セルロプラスミン（フェロオキシダーゼ）と鉄代謝. 日本鉄バイオサイエンス学会編 C型慢性肝炎における鉄毒性と除鉄治療 医薬ジャーナル社33-39, 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

1. 杉浦 剛, 菱田 明：特殊病態における急性腎不全 b. 横紋筋融解による急性腎不全の治療. 飯野靖彦, 榎野博史編集 腎疾患・透析最新の治療2005-2007 南江堂240-242, 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. 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. Ther Apher Dial 8(2)：148-152, 2004.
2. 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.
3. 藤垣嘉秀, 榎間昌哲, 菱田 明：腎アミロイドーシス. 内科93(4)：771-775, 2004.
インパクトファクターの小計 [1.23]

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. Nakagawara M, Hanai H, Kajimura M：Detection of liver abscesses by T₁-weighted magnetic resonance imaging. N Engl J Med 351(10)：1013, 2004.
2. Kuhn J, Miyajima H, Takahashi Y, Kunath B, Hartmann-Klosterkoetter U, Cooper-Mahkorn D, Schaefer M, Bewermeyer H：Extrapyramidal and cerebellar movement disorder in association with heterozygous ceruloplasmin gene mutation. J Neurol 252：111-113, 2005.
3. 永田三保子, 滝山嘉久, 嶋崎晴雄, 中野今治, 宮嶋裕明：2602delGをホモ接合体で有し小脳失調を呈した無セルロプラスミン血症の1例. 脳神経56(10)：885-889, 2004.
インパクトファクターの小計 [37.61]

4 特許等の出願状況

	平成16年度
特許取得数（出願中含む）	2件

1. 杉本光繁：消化器系疾患罹患の判定方法およびそのキット（特願2005-53746）出願中
2. 古田隆久：新規オリゴヌクレオチドプライマー及びそれを用いた点突然変異の検出方法（特願27005-97053）

5 医学研究費取得状況

	平成16年度
(1) 文部科学省科学研究費	5件 （670万円）
(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	0件 （0万円）
(4) 財団助成金	5件 （295万円）
(5) 受託研究または共同研究	3件 （380万円）
(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. 宮嶋裕明：基盤研究（2）「無セルロプラスミン血症におけるミスセンス突然変異の意義と神経細胞傷害機構の解析」90万円
2. 山本龍夫：基盤研究（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」160万円
3. 藤垣嘉秀：基盤研究（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」180万円
4. 伊熊睦博：基盤研究（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」90万円
5. 菱田 明：基盤研究（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」150万円

(4) 財団助成金

1. 金岡 繁（代表者）：愛知県がん研究振興会研究助成金「糞便中のmRNAを標的にした大腸がん診断法の開発・確立」25万円（新規）
2. 金岡 繁（代表者）：浜松科学振興研究助成金「糞便中のmRNAを標的にした大腸がん診断法の確立：大腸がん診断DNAチップの開発を目指して」40万円（新規）
3. 金岡 繁（代表者）：黒住医学研究助成金「糞便中のmRNAを標的にした大腸がん診断法の開発・確立」80万円（新規）
4. 金岡 繁（代表者）：大阪癌研究会助成金「糞便中のmRNAを標的にした大腸がん診断法の開発・確立」50万円（新規）
5. 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」100万円

(5) 受託研究または共同研究

1. 古田隆久：BML，第一化学薬品「CYP2C19遺伝子多型に基づく*H. pylori*の除菌療法の検討」
100万円
2. 古田隆久：東洋紡「新規オリゴヌクレオチドによるSNPの検出方法の開発」100万円
3. 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」180万円

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	2件	4件
(2) シンポジウム発表数	3件	8件
(3) 学会座長回数	1件	11件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	22件
(6) 一般演題発表数	15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. Hiroaki Miyajima：Aceruloplasminemia, an inherited disorder of iron metabolism. Invited lecture. SNCC Conference, Tokyo (Japan), Jul 16, 2004.
2. Furuta T：Pharmacogenomics in Proton Pump Inhibitors. The 17th Korea-Japan joint Seminar on Pharmacology, Jeonju (Korea), Sep 30-Oct 01, 2004.

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Kono S, Miyajima H：Molecular and pathological bases of aceruloplasminemia. Third International Workshop on Iron and Copper Homeostasis, Vina del Mar (Chile), Dec 12, 2004.
2. Furuta T：Individualized treatment strategy for *H. pylori* infection based on the susceptibility of *H. pylori* to antibiotics and CYP2C19 genotypes. 2005 Annual meeting of American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics, Orlando (USA), Mar 2-6, 2005.
3. Furuta T：Genetics associated with failure of eradication of *H. pylori*. The 4th Annual Conference of Korea-Japan Joint Meeting on *Helicobacter* infection, Beppu (Japan), Feb 18-19, 2005.

4) 国際学会・会議等での座長

1. Hishida A：Stem cell and regeneration of the kidney. ISN Frontiers in Nephrology, Karuizawa (Japan), Jan 20-22, 2005.

5) 一般発表

口頭発表

1. Miyajima H, Kono S：Frontal lobe dysfunction associated with glucose hypometabolism

in aceruloplasminemia. 3rd International Workshop on Iron and Copper Homeostasis, Dec 12, 2004, Vina del Mar (Chile).

ポスター発表

1. Kato A, Hishida A : Association between blood adiponectin/leptin ratio and erythropoietin dosage in hemodialysis patients. 37th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Oct 27-Nov 1, 2004, St. Luois (USA).
2. Fujigaki Y, Goto T, Sakakima M, Sun D, Miyaji T, Yamamoto T, Yonemura K, Hishida A : Differential roles of progenitor-like cell populations in S3 segment of proximal tubules in response to uranyl acetate-induced acutetubular injury in rats. ISN Forefronts in Nephrology "Stem Cell and Regeneration of the Kidney", Jan 20-22, 2005, Karuizawa (Japan).
3. Fujigaki Y, Goto T, Sakakima M, Yamamoto T, Yonemura K, Hishida A : Characteristics of intial regenerating tubular cells in response to uranyl acetate-induced acute tubular injury. 41stCongress of European Dialysis and Transplant Association, May15-18, 2004, Lisbon (Portugal).
4. Fukasawa H, Yamamoto T, Togawa A, Ohashi N, Fujigaki Y, Uchida C, Takayama T, Ozono S, Kitagawa M, Hishida A : Decreases in TGF- β type II receptor and Smad4 in human renal cell carcinoma. 37th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Oct 28-31, 2004, St. Luois (USA).
5. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Kajimura M, Ohashi K, Ishizaki T : Individualised treatment strategy for the cure of *H. pylori* infection based on the susceptibility of *H. pylori* to antibiotics and the CYP2C19 genotype status of the patients. AGA 2004, May 15-20, 2004, New Orleans (USA).
6. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T : Treatment with 4 times daily dosing of lansoprazole or rabeprazole plus amoxicillin as a second line therapy after failure of eradication of *H. pylori* by usual PPI based therapies. AGA 2004, May 15-20, 2004, New Orleans (USA).
7. Goto T, Fujigaki Y, Yamamoto T, Yonemura K, Hishida A : Microvascular hyperpermeability and nitric oxide expression in gentamicin-induced acute renal failure. 41stCongress of European Dialysis and Transplant Association, May 15-18, 2004, Lisbon (Portugal).
8. Ikegaya N, Kohsaka T, Kumagai H, Suzuki A, Odamaki M, Yamamoto T, Hishida A : Involvement of relaxin in the development of salt-sensitive hypertension. 37th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Oct 27-Nov 1, 2004, St. Luois (USA).
9. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Kajimura M, Sakurai S, Ohashi K, Ishizaki T : Nocturnal acid inhibition by different dosing schemes of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotype. Digestive Disease Week 2004, May 15-19, 2004, New Orleans (USA).
10. Okudaira K, Furuta T, Shirai N, Miura S : Famotidine increases the cure rates of *Helicobacter pylori* infection by a triple therapy in patients with the homozygous exten-

- sive metabolizer genotype of CYP2C19. AGA 2004, May 15-20, 2004, New Orleans (USA).
11. Shirai N, Furuta T, Sugimoto M, Kajimura M : Serum pepsinogens as an early diagnosis of *H. pylori* eradication. Digestive Disease Week 2004, May 15-19, 2004, New Orleans (USA).
 12. Takahashi S, Yonemura K, Fukasawa H, Miyaji T, Yamamoto T, Hishida A : Hydroxyl radicals elicit p53 phosphorylation mediated by JNK, but not by p38 MAPK and ERK, in cisplatin-induced ARF in rats. 37th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Oct 28-31, 2004, St. Louis (USA).
 13. Yamamoto T, Suzuki T, Suzuki H, Togawa A, Fukasawa H, Ohashi N, Miyaji T, Fujigaki Y, Ikegaya N, Hishida A : Effect of low salt intake on corticosteroid treatment in IgA nephropathy patients with proteinuria of less than 2.0 g/day. 37th Annual Meeting of American Society of Nephrology Oct 28-31, 2004, St. Louis (USA).
 14. Zhou H, Miyaji T, Kato A, Yasuda H, Fujigaki Y, Tsuji T, Yonemura K, Takebayashi S, Mineta H, Hishida A : Urinary malonaldehyde is an early marker of in cisplatin-induced acute renal failure in rats. 37th Annual Meeting of American Society of Nephrology, Oct 27-Nov 1, 2004, St. Louis (USA).

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 菱田 明 : 第193回日本内科学会東海地方会, 2004年 6月12日, 浜松

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 菱田 明 : 急性腎不全の病態と臨床. 第101回日本内科学会, 4月, 東京
2. 菱田 明 : 薬物性腎障害の基礎と臨床. 第31回日本トキシコロジー学会, 7月, 大阪
3. 菱田 明 : 急性腎不全. 第34回日本腎臓学会東部学術大会, 11月, 東京
4. 古田隆久 : 消化器疾患の治療に関わる遺伝子多型. 薬物動態談話会 特別例会プログラム, 10月, 浜松

3) シンポジウム発表

1. 高橋良知 : 神経疾患における血漿交換療法: 免疫吸着法でみられた薬物血中濃度の変動. 第44回日本輸血学会東海支部, 11月, 浜松
2. 杉本光繁, 古田隆久, 梶村昌良, 白井直人 : 酸関連疾患を巡る新しい展開 Rabeprazole, Famotidine 投与におけるCYP2C19遺伝子多型別に応じた酸分泌抑制効果の検討. 第36回胃分泌研究会, 8月, 名古屋
3. 金岡 繁 : 糞便中のCOX-2 mRNAを標的にした大腸がん診断・検診の可能性について. 第43回日本消化器集団検診学会, 5月, 札幌
4. 金岡 繁 : 糞便中のCOX-2 mRNAを標的にした大腸がん診断法の開発. 第100回日本消化器病学会東海地方会例会, 6月, 静岡
5. 金岡 繁 : Fecal COX-2 assay による便潜血陰性進行大腸がんの拾い上げの可能性について

て. 2004 DDW-Japan, 10月, 福岡

6. 古田隆久 : Pharmacogenomics in PPI-based H. pylori eradication therapy. 第78回日本薬理学会, 3月, 横浜
7. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁, 梶村昌良, 大橋京一, 石崎高志 : CYP2C19遺伝子多型と Omeprazole の代謝, 24時間胃内pH, 及びへ除菌との関連. 第10回日本ヘリコバクター学会, 6月, 東京
8. 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁, 米山政男, 提箸幸子, 江頭徹 : Allele Specific Primer-PCR法によるRUT検体からのCYP2C19遺伝子多型, H. pylori のCAM耐性遺伝子に関わるSNPの検出. 第10回日本ヘリコバクター学会, 6月, 東京

4) 座長をした学会名

1. 菱田 明 : 第34回日本腎臓学会東部学術大会
2. 宮嶋裕明 : 第45回日本神経学会総会
3. 宮嶋裕明 : 第28回日本鉄バイオサイエンス学会大会
4. 山本龍夫 : 第51回中部糸球体腎炎談話会
5. 山本龍夫 : 第34回日本腎臓学会東部部会
6. 梶村昌良 : 第100回日本消化器病学会東海支部例会
7. 梶村昌良 : 第1回日本消化管学会
8. 高橋良知 : 第194回日本内科学会東海地方会
9. 藤垣嘉秀 : The 9th Research Forum on Progressive Renal Disease
10. 古田隆久 : 第193回日本内科学会東海地方会
11. 古田隆久 : 第1回日本消化管学会

(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, 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 日本内科学会東海地方会評議員
10. 宮嶋裕明 日本神経学会東海北陸地方会幹事
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 日本消化器病学会評議員
14. 梶村昌良 日本消化管学会評議員

15. 梶村昌良 日本内科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
17. 古田隆久 日本消化器内視鏡学会東海支部評議員
18. 古田隆久 日本消化器病学会東海支部評議員
19. 古田隆久 日本消化管学会評議員
20. 古田隆久 日本臨床薬理学会評議員
21. 古田隆久 日本ヘリコバクター学会評議員
22. 金岡 繁 日本消化器病学会東海支部評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリース数は除く）	1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

(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ス

1. 菱田 明 1回 Kidney International (USA)
2. 菱田 明 8回 Internal Medicine (Japan)
3. 宮嶋裕明 3回 Neurology (USA)
4. 宮嶋裕明 1回 Nut Neurosci (USA)
5. 宮嶋裕明 1回 Nutritional J (Japan)
6. 山本龍夫 2回 Genes and Immunity (USA)
7. 山本龍夫 1回 Kidney International (USA)
8. 山本龍夫 1回 Clin Exp Nephrol (Japan)
9. 藤垣嘉秀 1回 American Journal of Kidney Disease (USA)
10. 藤垣嘉秀 1回 ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs) (USA)
11. 古田隆久 2回 Alimentary Pharmacology & Therapeutics (UK)
12. 古田隆久 1回 Clinical Pharmacokinetics (New Zealand)
13. 古田隆久 1回 Clinical Pharmacology & Therapeutics (USA)
14. 古田隆久 1回 Expert Opinion on Pharmacotherapy (UK)
15. 古田隆久 1回 Gut (UK)
16. 古田隆久 1回 J Gastroenterol (Japan)
17. 古田隆久 4回 J Gastroenterol & Hepatol (Aus)

18. 古田隆久 2回 Journal of Pharmacy and Pharmacology (UK)
19. 古田隆久 3回 Pharmacogenomics (UK)
20. 古田隆久 4回 日本臨床薬理学会雑誌 (Japan)
21. 深澤洋敬 1回 J Am Soc Nephrol (USA)

9 共同研究の実施状況

	平成16年度
(1) 国際共同研究	1件
(2) 国内共同研究	8件
(3) 学内共同研究	5件

(1) 国際共同研究

1. 山本龍夫：Dr. Liming Jin (Department of Physiology, Medical College of Georgia, USA) ミネラルコルチコイド高血圧ラットにおける活性酸素産生と腎障害

(2) 国内共同研究

1. 山本龍夫：静岡大学健康管理センター Relaxin が糸球体腎炎の進行に及ぼす影響の検討
2. 山本龍夫：岐阜大学応用生物科学部 腎疾患における尿中アンジオテンシノーゲンの測定の検討
3. 古田隆久：石崎高志（平成帝京大学薬学部），小平誠（焼津市立総合病院）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
4. 古田隆久：浅香正博（北海道大学医学部消化器内科）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
5. 古田隆久：木下芳一（島根大学医学部）症候性GERDに対するPPIの効果
6. 古田隆久：奥平圭輔（防衛医科大学第2内科）三剤療法による *H. pylori* 除菌療法における Famotidine の上乘せ効果の検討 成果：Okudaira K, Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Miura S：Concomitant dosing of famotidine with a triple therapy increases the cure rates of *Helicobacter pylori* infections in patients with the homozygous extensive metabolizer genotype of CYP2C19. *Aliment Pharmacol Ther* 21(4)：491-497, 2005.
7. 菱田 明：鈴木浩悦（日本獣医畜産大学）先天性腎低形成モデルの開発
8. 梶村昌良：鈴木里和，柴山 恵吾（国立感染研究所）*H. pylori* γ GTP活性と胃癌との関連性の検討

(3) 学内共同研究

1. 杉本光繁，古田隆久：梶村春彦（第一病理学），白井直人（臨床検査医学）サイトカインの遺伝子多型と *H. pylori* 感染症の検討 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, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2：22-30, 2004.

2. 山本龍夫, 深澤洋敬, 大橋 温: 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
3. 山本龍夫, 深澤洋敬: 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
4. 金岡 繁: 三浦直行 (生化学第二) 消化管癌に関する研究
5. 金岡 繁: 梶村春彦 (病理学第一) 消化管癌に関する研究

10 産学共同研究

	平成16年度
産学共同研究	4件

1. 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
2. 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
3. 古田隆久: CYP2C19の遺伝子多型ならびに*H. pylori*のclarithromycin 耐性に基づいたテーラーマイドの*H. pylori* 除菌治療の検討. 第一化学薬品, 株式会社ビー・エム・エル
4. 古田隆久: ASP-PCR法による*H. pylori* のクラリスロマイシン耐性遺伝子の検出方法の開発. 東洋紡績株式会社

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における変異蛋白発現

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、従来報告された遺伝子異常の多くは truncation mutation であったが、最近ミスセンス変異が次々と報告されている。さらに、ホモ接合体だけでなく、ヘテロ接合体においても症状の発現する場合があります。従来報告してきたようにセルロプラスミン遺伝子異常症は loss-of-function だけで説明がつかなくなってきた。

培養細胞を用いたミスセンス変異の発現実験の結果、セルロプラスミンの分泌障害の機序として、変異セルロプラスミンは、1) 小胞体に蓄積する変異、2) 銅の抱合が障害され活性型のホロセルロプラスミンが形成されない変異、3) ホロ蛋白が分泌されるがフェロキシダ-活性が無い変異の3つに分類された。小胞体蓄積型の変異は、われわれが見出したセルロプラスミン蛋白の6つのGLI (IL) GPのアミノ酸繰り返し配列に集中して存在し、同部の配列の人工的な変異を作成して発現実験を行ったところ、小胞体に蓄積することをすでに確認している。今回、この小胞体蓄積型変異を持つ症例は発症年齢が若年で、しかも重症であることが多く、さらにヘテロ接合体でも症状を発症することを臨床的に確認した。また今回の培養細胞を用いた遺伝子発現実験より、GLI (IL) GP配列がセルロプラスミン蛋白の小胞体からゴルジ小体への細胞内輸送に関係する重要な繰り返し配列であり、変異セルロプラスミン蛋白が小胞体機能障害を介した細胞障害を来し得ることを明らかにした。すなわち、本疾患の病態はセルロプラスミンの欠損による loss-of-function の性質だけでなく小胞体機能障害に由来する細胞障害の性質を持っているものと予想された。

(宮嶋裕明, 高橋良知, 河野智, 鈴木均)

2. 腎疾患患者における腎内アンジオテンシンIIの指標としての尿中アンジオテンシノーゲン

腎疾患患者の尿中アンジオテンシノーゲンは、腎内アンジオテンシンII活性が強く腎硬化が進んで糸球体濾過率 (GFR) が低下している患者ほど増加し、アンジオテンシンII受容体拮抗薬投与によって血漿中のレニン・アンジオテンシン系の活性とは無関係に減少することを見いだした。このことは、尿中アンジオテンシノーゲンが腎内アンジオテンシンII活性の指標として有用である可能性を示唆しており、今後の臨床応用が期待される。

(山本龍夫, 大橋温, 深澤洋敬, 藤垣嘉秀, 菱田明)

3. 腎硬化性病変とTGF-βの細胞内信号伝達の抑制系の検討

従来、我々は、腎硬化性病変の進行に関与するSmadを介するTGF-βの細胞内信号伝達においてSmad2, Smad7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り、かつ、信号抑制性のSmad7の減少によりSmadを介するTGF-β信号伝達の抑制がかかりにくくなっていることを明らかにした。今回さらに、腎硬化性病変の進行過程ではSki, SnoNといったTGF-βの細胞内信号伝達の抑制因子もユビキチン化、プロテアソーム分解亢進による制御を受けて減少することが明かとなり、進行性の腎硬化性病変の進行に関するTGF-βの細胞内信号伝達の亢進とその抑制系の低下機構が明かとなった。

(深澤洋敬, 大橋温, 山本龍夫, 藤垣嘉秀, 菱田明)

4. Smurf2の発現機構の解明

腎硬化性病変におけるTGF-βの細胞内信号伝達に関わるSmad2, Smad7, SnoN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かとなった。

(大橋温, 深澤洋敬, 山本龍夫, 藤垣嘉秀, 菱田明)

5. 腎細胞癌におけるTGF-βシグナル伝達系の検討

腎細胞癌において正常腎組織と比較しTGF-β・Smad細胞内信号伝達系の異常があるか検討した。腎細胞癌では正常腎組織に比し、TGF-β II型受容体蛋白は21症例中19例 (90.4%) で、Smad4蛋白は17症例 (81.0%) で減少していた。同様にSmad4 mRNA発現は腎細胞癌で低下していた ($p < 0.05$) が、TGF-β II型受容体 mRNA発現には有意差はみられなかった。TGF-β I型受容体、Smad2, 3, 7, STRAP, Smurf2蛋白には一定の傾向はみられなかった。したがって腎細胞癌ではTGF-β II型受容体およびSmad4蛋白が減少し、TGF-βシグナルが伝達されにくい状態にあることが示唆された。また、Smad4蛋白減少はmRNA発現低下によるが、TGF-β II型受容体 mRNA発現に低下はなく、その蛋白減少は翻訳後修飾反応 (分解) を受けている可能性が示唆された。

(深澤洋敬, 山本龍夫, 大橋温, 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尿細管傷害モデルで出現する初期再生細胞を幹細胞との関連において検討した。近位尿細管傷害後に増殖活性を示す近位尿細管S3遠位領域の細胞群は平常時には slow cycling であり、高度な増殖能、娘細胞の産生、5-FU抵抗性を有することが示された。これらは広範なS3セグメントの傷害時にS3セグメント全域の修復を担う幹/前駆細胞である可能性が示唆された。これら細胞群は近位尿細管とヘンレの細い下降脚の移行部に存在し、同部が微小環境 (niche) である可能性がある。S3遠位領域細胞群のさらなる特性の検討は、新たな急性腎不全の治療開発に貢献するものと思われる。

(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カベオリン-1蛋白発現と尿細管細胞再生調節の検討

カベオリンは、細胞内刺激伝達系の分子が集中している細胞膜陥入構造物カベオラの主要蛋白あり、細胞内刺激伝達系の調節に関与することが判明している。これまでの検討でゲンタマイシンによるラット急性腎不全モデルにおいて傷害後の増殖近位尿細管細胞に正常近位尿細管では発現の認めないカベオリン-1の一過性の発現と細胞膜から細胞質内への移行を見だし、尿細管細胞増殖促進サイトカイン (PDGF-b, EGF) の受容体のリン酸化調節や細胞回転や細胞成熟との関連が推察された。今後カベオリン-1が再生尿細管細胞において、どのように細胞内刺激伝達系の調節に関与しているかをカベオリン-1のノックダウンなどを用いて検討する予定である。

(孫媛, 藤垣嘉秀, 榊間昌哲, 深澤洋敬, 山本龍夫, 菱田明)

8. 急性腎不全細胞回復と遠位尿細管細胞におけるカベオリン-1蛋白の役割の検討

急性腎不全においては近位尿細管が主たる傷害部位であるが、形態的に傷害の比較的少ない遠位尿細管細胞やヘンレの太い上行脚においても生化学的に活発な変化が生じていることが知られている。これらは細胞保護や近位尿細管再生促進に関連することが推察されているが明かではない。これまでゲンタマイシンおよび酢酸ウラニウム誘発ラット急性腎不全モデルにおいて、遠位尿細管で恒常的に発現しているカベオリン-1蛋白の細胞内分布変化や一過性のリン酸化カベオリン-1の出現を見いだしており、抗アポトーシス作用や増殖性サイトカイン産生調節などとの関連を検討している。

(藤垣嘉秀, 孫媛, 榊間昌哲, 山本龍夫, 菱田明)

9. 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

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Cl-channel の制御機構に関して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。

(伊熊睦博, 堀尾嘉昭, 高垣航輔, 望月千博, 大澤 恵, 梶村昌良)

10. RNA-based stool assay (糞便中の mRNAを標的にした大腸癌診断法の確立に向けて)

急増する大腸癌に対し、我々は感度・特異度・的中率の高い検査法であるFecal COX-2 assayを開発した。この検査法は糞便中の mRNAを標的とし分子生物学的手法を用いたRNA-based stool assayである。大腸がん54例、大腸腺腫12例、正常者27例を対象に解析したところ、COX-2単独で癌、腺腫に対する感度が各々90.7%、58.3% (便潜血検査では各々75.0%、33.3%)、また特異度100% (便潜血検査は85.1%) と便潜血法を凌駕する結果を得ている。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, 梶村昌良)

11. Tight junction と消化器疾患

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PKCシグナルが主経路であり、しかもそのサブタイプがPKC novel isoform であることを見いだした。最近TJ構成蛋白が癌に対し抑制的に働き、癌の治療においてTJの制御が重要であることが認識され始めた。EGFをはじめ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. 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、胃炎の進展、胃酸分泌の個体差、そして十二指腸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, IL-1RN, IL-10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た (投稿中)。

(杉本光繁, 中村顕子, 白井直人, 古田隆久)

13. 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)

14. 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個別化された*H. pylori* の除菌療法を確立した。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* 除菌治療での上乘せ効果をCYP2C19の多型に応じて検討している。また、遺伝子多型の検査法として、invader 法、ASP-PCR 法、さらに改良型のASP-PCR法による検出系を開発した。

(中村明子, 杉本光繁, 白井直人, 古田隆久)

15. 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。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の二重鎖切断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, 白井直人, 杉本光繁, 中村明子)

16. 急性腎障害の早期発見 (発症予測) の指標となる尿中マーカーの開発

急性腎不全は予後不良な症候群であり、その予防法や治療法が開発が望まれる。有効な予防法や治療法が開発されない理由の一つに、早期に急性腎不全の発症を発見する早期マーカーがないことがある。我々は、動物での急性腎不全モデルを用い、酸化ストレスのマーカーの一つであるMalondialdehyde (MDA) がシスプラチンによる腎障害の早期に腎組織内のみでなく尿中にも増加することを確認しており、ラットのシスプラチン誘発急性腎不全モデルでは急性腎不全発症の早期マーカーとなることを報告している。現在、ヒト急性腎不全でも尿中MDAが早期マーカーとなるか検討するため、抗癌剤の投与が予定されている患者や心血管系の開心術後の患者を対象に尿MDAが急性腎不全のマーカーとなるか検討している。

(宮地武彦, 辻孝之, 菱田明)

13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

1. 我々が開発した“腎疾患患者における腎不全進行の原因である腎内アンジオテンシンII活性の指標としての尿中アンジオテンシノーゲン測定”は、今まで血圧でアンジオテンシンII抑制薬の投与

量をコントロールするしか方法がなかった腎疾患の治療において、新たな臨床指標を提供するものであり、今後の腎不全の進行抑制療法や腎機能予後把握における進歩が期待される。

(山本龍夫)

2. 我々が開発したFecal COX-2 assay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 (127: 422-427, 2004)。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、15,750ドルの助成を受けることになった(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)

3. SNPの検査法は種々あるが、ASP-PCR法を応用しての*H. pylori*のクラリスロマイシン耐性遺伝子の検出方法を開発した。この方法は、簡便で短時間で行えるSNPの検査法として有用である。

(古田隆久, 白井直人, 杉本光繁, 中村明子)

4. CYP2C19, *H. pylori*のCAM耐性に応じたテーラーメイドの*H. pylori*の除菌療法を確立した。

(古田隆久, 白井直人, 杉本光繁, 中村明子)

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

1. 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関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。

(深澤洋敬, 大橋 温, 山本龍夫)

2. 我々が開発したFecal COX-2 assay 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を対象としている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、「Advances in Clinical Chemistry」の1chapter とする執筆依頼もきている。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)

3. サイトカイン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、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, 中村明子, 白井直人, 古田隆久)

4. 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。

(中村明子, 杉本光繁, 白井直人, 古田隆久)

5. 無セルロプラスミン血症の病態において, セルロプラスミン遺伝子のミスセンス変異は, 従来報告されていたloss-of-function の性質だけでなく, 小胞体ストレスによる細胞の機能障害に由来することを明らかにし, この疾患が金属代謝を介した神経変性症の病態解明モデル, あるいは治療法の開発モデルとして海外からも評価されており, 今後の研究発展が望まれる。

(宮嶋裕明, 高橋良知, 河野智, 鈴木均)

6. 腎疾患の治療における新たな臨床指標としての尿中アンジオテンシノーゲン測定は, 今後の腎不全の進行抑制療法や腎機能予後把握における進歩に加え, 食塩感受性高血圧の指標にもなる可能性も考えられる。

(山本龍夫)

15 新聞, 雑誌等による報道

1. 宮嶋裕明:「パーキンソン病の症状・薬」中日新聞 2004年4月19日
2. 宮嶋裕明:「筋無力症の現状」静岡新聞 2004年6月9日
3. 宮嶋裕明:「サンデークリニック:痴呆」SBSラジオ 2004年7月4日
4. 金岡 繁:「ふん便RNAで大腸がん診断」静岡新聞 2004年5月20日
5. 金岡 繁:「New test for colorectal cancer」The Lancet Oncology Vol 5 P585, October 2004
2004年10月1日
6. 金岡 繁:「Test for RNA in Stool May Spot Colon Cancer」ロイター通信社 2004年9月6日
7. 金岡 繁:「Fecal Assay for COX-2 mRNA Helps Diagnose Colorectal Cancer」Medscape
2004年8月12日
8. 古田隆久:「テーラーメイド除菌医療を実践」薬事新法 2004年9月10日
9. 古田隆久:「遺伝子多型による個別化療法」日経バイオビジネス 2004年10月
10. 古田隆久:「CYP2C19の遺伝子変異の検索で除菌率は向上」Medical Tribune 2004年8月5日