

# 内科学第一

## 1 構成員

	平成18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（4人）
医員	7人
研修医	0人
特別研究員	1人
大学院学生（うち他講座から）	11人（0人）
研究生	1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	36人

## 2 教員の異動状況

菱田 明（教授）	（H11. 4. 5～現職）
宮嶋 裕明（助教授）	（H11. 10. 1～現職）
山本 龍夫（講師）	（H11. 11. 1～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～H17. 8. 1～臨床研究管理センター助教授）
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 H17. 8. 1～現職）
伊熊 睦博（助手）	（H14. 1. 1～H15. 1. 31 H15. 8. 1～現職）
大澤 恵（助手）	（H18. 2. 16～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成17年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	23編（1編）
そのインパクトファクターの合計	75.10
(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）	29編（26編）

そのインパクトファクターの合計	2.79
(4) 著書数 (うち邦文のもの)	18編 ( 15編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	5編 ( 2編)
そのインパクトファクターの合計	8.43

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Fujigaki Y, 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: 164-176, 2005.
2. Ohashi N, Yamamoto T, Uchida C, Togawa A, Fukasawa H, Fujigaki Y, Suzuki S, Kitagawa K, Hattori T, Oda T, Hayashi H, Hishida A, Kitagawa M: Transcriptional induction of smurf2 ubiquitin ligase by TGF- $\beta$ . *FEBS Lett* 579: 2557-63, 2005.
3. Fujigaki Y, Goto T, Sakakima M, Fukasawa H, Miyaji T, Yamamoto T, Hishida A: Kinetics and characterization of initially regenerating proximal tubules in S3 segment in response to various degrees of acute tubular injury. *Nephrol Dial Transplant* 21: 41-50, 2006.
4. Zhou H, Kato A, Miyaji T, Yasuda H, Fujigaki Y, Yamamoto T, Yonemura K, Takebayashi S, Mineta H, Hishida A: Urinary marker for oxidative stress in kidneys in cisplatin-induced acute renal failure in rats. *Nephrol Dial Transplant* 21: 616-623, 2006.
5. 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.
6. Osawa S, Kajimura M, Yamamoto S, Ikuma M, Mochizuki C, Iwasaki H, Hishida A, Terakawa S: Alteration of intracellular histamine H2 receptor cycling precedes antagonist-induced upregulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 289: G880-889, 2005.
7. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Nakamura A, Kajimura M, Hishida A, Ohashi K, Ishizaki T: Comparison of an increased dosage regimen of rabeprazole versus a concomitant dosage regimen of famotidine with rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 77: 302-311, 2005.
8. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Nakamura A, Kajimura M, Hishida A, Ishizaki T: Poor metabolizer genotype status of CYP2C19 is a risk factor for developing gastric cancer in Japanese patients with Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 22: 1033-1040, 2005.
9. Sano M, Furuta T, Takahira K, Kajimura M, Hanai H, Kohno E, Hirano T, Hishida A: Cell-cycle-dependent efficacy of photodynamic therapy with ATX-S10(Na). *Lasers Med Sci* 20 (1): 1-5, 2005.
10. Yoshida K, Kanaoka S, Takai T, Uezato T, Miura N, Kajimura M, Hishida A: EGF rapidly translocates tight junction proteins from the cytoplasm to the cell-cell contact via protein

kinase C activation in TMK-1 gastric cancer cells. *Exp Cell Res* 309(2): 397-409, 2005.

11. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Okudaira K, Kajimura M, Hishida A: Effect of concomitant dosing of famotidine with lansoprazole on gastric acid secretion in relation to CYP2C19 genotype status. *Aliment Pharmacol Ther* 22: 67-74, 2005.
12. Furuta T, Sagehashi Y, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Kodaira M, Kenmotsu K, Nagano M, Egashira T, Ueda K, Yoneyama M, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A: Influence of CYP2C19 polymorphism and Helicobacter pylori genotype determined from gastric tissue samples on response to triple therapy for H pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 564-573, 2005.
13. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Hishida A: Hydroxylation of lansoprazole in poor metabolizers of CYP2C19. *British Journal of Clin Pharmacol* 61 (3): 361, 2006.
14. Suzuki H, Tokuriki T, Saito K, Hishida A, Suzuki K: Glomerular hyperfiltration and hypertrophy in the rat hypoplastic kidney as a model of oligomeganephronic disease. *Nephrol Dial Transplant* 20(7): 1362-1369, 2005.
15. Furuta T, Hayward RL, Meng LH, Takemura H, Aune G J, Bonner WM, Aladjem MI, Kohn KW, Pommier Y: P21 (CDKN1A) allows the repair of replication-mediated DNA double-strand breaks induced by topoisomerase I and is inactivated by the checkpoint kinase inhibitor 7-hydroxystaurosporine. *Oncogene* 25(20): 2839-2849, 2006.

インパクトファクターの小計 [47.5]

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. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Hishida A: Association between seroprevalence of anti-chlamydial antibodies and long-term cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 188: 120-125, 2006.
2. Jisndong W, Kataoka H, Siuzuki M, Sato N, Nakamura R, Tao H, Nakamura T, Maruyama K, Isogaki J, Kanaoka S, Ihara M, Tanaka M, Kanamori M, Shinmura K, Sugimura H: Downregulation of EphA7 by hypermethylation in colorectal cancer. *Oncogene* 24(36): 5637-5647, 2005.

インパクトファクターの小計 [10.65]

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. Li Y, Tomiyama H, Sato K, Hatano Y, Yoshino H, Atsumi M, Kitaguchi M, Sasaki S, Kawaguchi S, Miyajima H, Toda T, Mizuno Y, Hattori N: Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology* 64: 1955-1957, 2005.
2. Furuya R, Kumagai H, Takahashi M, Sano K, Hishida A: Ultrapure dialysate reduces plasma levels of  $\beta_2$ -microglobulin and pentosidine in hemodialysis patients. *Blood Purif* 23: 311-316, 2005.
3. Kimura M, Asano M, Abe K, Miyazaki M, Suzuki T, Hishida A: Role of atrophic changes in

proximal tubular cells in the peritubular deposition of type IV collagen in a rat renal ablation model. Nephrol Dial Transplant 20: 1559-1565, 2005.

4. Furuya R, Odamaki M, Kumagai H, Hishida A: Beneficial effects of icodextrin on plasma level of adipocytokines in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 21: 494-498, 2006.
5. 折田義正, 下條文武, 坂爪 実, 椎貝達夫, 前田益孝, 今井圓裕, 藤井 健, 遠藤正之, 神出毅一郎, 羽田勝計, 杉本俊郎, 菱田 明, 高橋 聡, 細谷龍男, 山本裕康, 洞 和彦, 岡田洋一, 保坂成俊, 小口智雅, 神應 裕, 西尾康英, 矢野新太郎, 相川一男, 安井 聖: イヌリンクリアランスを用いた糸球体濾過量の評価 — クレアチンクリアランスとの比較 —. 日腎会誌47(7): 804-812, 2005.
6. Dear JW, Yasuda H, Hu X, Hieny S, Yuen PS, Hewitt SM, Sher A, Star RA: Sepsis-induced organ failure is mediated by different pathways in the kidney and liver: acute renal failure is dependent on MyD88 but not renal cell apoptosis. Kidney Int 69: 832-836, 2006.

インパクトファクターの小計 [16.95]

## (2) 論文形式のプロシーディングズ

### A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 山本龍夫, 北川雅俊, 藤垣嘉秀, 菱田 明, 深澤洋敬, 大橋 温, 戸川 証, 鈴木洋行: 腎炎におけるユビキチン・プロテアソーム分解機構の役割. 平成15年度~平成16年度科学研究費補助金 [基盤研究 (C) (2)] 研究成果報告書1-114, 2005.

## (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. 菱田 明: 中毒症腎障害. 日本内科学会雑誌94(5): 920-924, 2005.
2. 菱田 明: 腎移植推進に向けての腎臓学会の取り組み. 静岡県腎臓バンクだより21: 1, 2005.
3. 加藤明彦, 菱田 明: 慢性腎不全に対する血液浄化療法. 内科96(1): 16-21, 2005.
4. 後藤哲男, 菱田 明: 今日の治療薬 慢性腎不全. 看護実践の科学11月号別刷4-7, 2005.
5. 菱田 明: 薬物性腎障害の種類. 医学のあゆみ215(6): 501-505, 2005.
6. 藤垣嘉秀, 菱田 明: 日常臨床における知っておきたい腎生検の適応 日本醫事新報4270: 3-36, 2006.
7. 坂尾幸俊, 菱田 明: ネフローゼ症候群のすべて, 基礎 病態浮腫 (解説/特集) 腎と透析 59増刊90-93, 2005.
8. Kono S, Miyajima H: Molecular and pathological basis of aceruloplasminemia. Biol Res 39: 15-23, 2006.
9. 宮嶋裕明: セルロプラスミンとそのホモログ. 細胞37(10): 395-398, 2005.
10. 宮嶋裕明: 鉄・銅代謝の接点, セルロプラスミン. 日本醫事新報4257: 33-36, 2005.
11. 宮嶋裕明: 新たな鉄過剰症, 無セルロプラスミン血症 (前編). 日本醫事新報4261: 33-36, 2005.

12. 宮嶋裕明：新たな鉄過剰症，無セルロプラスミン血症（後編）．日本医事新報4266: 33-36，2006.
13. 宮嶋裕明：その他の内科疾患に関連した神経障害 慢性肝疾患．中外医学社Clinical Neuroscience 24(1): 96-99，2006.
14. 鈴木 均，宮嶋裕明：下肢の有痛性筋痙攣の原因．日本医事新報No.4270: 106-107，2006.
15. 杉本光繁，古田隆久，白井直人，中村明子：H.pylori除菌と消化性潰瘍・関連疾患 除菌療法に用いる主要薬物の最新の知見 プロトンポンプ阻害薬（PPI）ラベプラゾール．日本臨牀63(11): 350-353，2005.
16. 金岡 繁：糞便中mRNAを標的にした新しい大腸癌診断法．医学のあゆみ，215(8): 707-708，2005.
17. Kanaoka S，Takai T，Yoshida K: Cyclooxygenase-2 and Tumor Biology. Advances in Clinical Chemistry (in press).
18. Furuta T，Shirai N，Sugimoto M，Nakamura A，Hishida A，Ishizaki T: Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. Drug Metab Pharmacokinet 20: 153-167，2005.
19. 古田隆久，白井直人，杉本光繁，中村明子：PPIの効果と遺伝子多型．治療学39(5): 82-84，2005.
20. 古田隆久，白井直人，杉本光繁，中村明子：肝薬物代謝酵素の関与におけるPPI・H<sub>2</sub>RAの比較．臨牀消化器内科20(8): 1137-1147，2005.
21. 古田隆久，白井直人，杉本光繁，中村明子，大橋京一，菱田 明，石崎高志：レクチャーノート：薬物代謝酵素の遺伝子多型(4) CYP2C19遺伝子多型とプロトンポンプ阻害薬動態の個体差に基づく薬物投与設計．Drug Metab Pharmacokinet 20(4): 8-15，2005.
22. 古田隆久，白井直人，杉本光繁，中村明子：H.pylori除菌と消化性潰瘍・関連疾患 一時除菌無効例における薬剤感受性，薬物代謝・動態とそれに基づく投与法の検討 —CAM感受性検査，CYP2C19のSNP検査—．日本臨牀63(11): 426-433，2005.
23. 白井直人，古田隆久，杉本光繁，中村明子：H.pylori除菌と消化性潰瘍・関連疾患 二時除菌治療の検討 二時除菌レジメの検討（高用量2剤併用療法）PPI+AMPC分割投与）．日本臨牀63(11): 438-441，2005.
24. 古田隆久，白井直人，杉本光繁：消化器疾患治療における適応外使用のエビデンス —胃・食道両性疾患，H. pylori除菌，炎症性腸疾患を例に—．EBMジャーナル7(3): 472-477，2006.
25. 古田隆久，白井直人，杉本光繁，中村明子，菱田 明：消化器疾患用薬のファーマコジェノミクスと薬力学 —薬効・副作用・相互作用—．最新医学60(9)9: 1879-1890，2005.
26. 古田隆久，白井直人，杉本光繁，中村明子：H. pylori陽性者ではH<sub>2</sub>ブロッカーの耐性化は認められない．消化器診療67: 13，2005.

インパクトファクターの小計 [2.79]

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. 池谷直樹，菱田 明：分子腎臓病学 — 分子生物学的アプローチと分子病態生理学 —．日本臨

林64: 375-380, 2006.

2. 渋谷祐子, 菱田 明: 尿蛋白の定性検査と定量法. 腎と透析59: 133-136, 2005.
3. 奥平圭輔, 古田隆久, 白井直人, 杉本光繁, 三浦総一郎: H.pylori除菌と消化性潰瘍・関連疾患 抗菌力を有しない抗潰瘍薬 H2受容体拮抗薬 除菌療法に対するH2ブロッカーの上乗せ効果. 日本臨牀63(11): 391-396, 2005.

インパクトファクターの小計 [0.00]

#### (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: 第1章腎の働き. 菱田 明, 槇野博史編 標準腎臓病学2-5, 2005.
2. 菱田 明: 第3章腎疾患の症候 I 腎疾患はどのように発見されるか. 菱田 明, 槇野博史編 標準腎臓病学25-27, 2005.
3. 菱田 明: 第3章腎疾患の症候 II 尿の異常. 菱田 明, 槇野博史編 標準腎臓病学27-32, 2005.
4. 菱田 明: 第3章腎疾患の症候 III 腎機能の異常による症状 A 高窒素血症と尿毒症症状. 菱田 明, 槇野博史編 標準腎臓病学32-34, 2005.
5. 菱田 明: 第3章腎疾患の症候 III 腎機能の異常による症状 D 貧血. 菱田 明, 槇野博史編 標準腎臓病学43-44, 2005.
6. 菱田 明: 第4章腎疾患の診断の進め方 I 腎疾患の診断名について. 菱田 明, 槇野博史編 標準腎臓病学58-60, 2005.
7. 藤垣嘉秀: 急性腎不全. 矢崎義雄, 乾 賢一編 薬剤師・薬学生のための臨床医学838-845, 2005.
8. 菱田 明: 急性腎不全. 日本腎臓学会編集委員会編 初学者から専門医までの腎臓学入門169-178, 2005.
9. Kono S, Miyajima H, Gitlin JD: Brain iron disorders. In: Beal MF, Lang AE, Ludolph A eds. Neurodegenerative Diseases. Neurobiology, Pathogenesis and Therapeutics. Cambridge University Press 880-889, 2005.
10. 宮嶋裕明: 尿毒性脳症. 小林祥泰, 水澤英洋編 神経疾患 最新の治療2006-2008 南江堂279-281, 2006.
11. 大澤 恵, 加藤明彦: 消化管機能. NST用語ハンドブック メディカルレビュー社125-126, 2006.
12. 大澤 恵, 加藤明彦: 消化管出血. NST用語ハンドブック メディカルレビュー社128-129, 2006.
13. 大澤 恵, 加藤明彦: 小腸絨毛上皮. NST用語ハンドブック メディカルレビュー社130-131, 2006.
14. 大澤 恵, 加藤明彦: 腺窩細胞. NST用語ハンドブック メディカルレビュー社136, 2006.
15. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Sugimura H, Hishida A: Polymorphisms associated with gastric cancer risks. Recent Advance in Gastrointestinal Carcinogenesis 87-

98, 2006. ISBN: 81-7895-200-9 Editors: Hiromi Bamba and Shinichi Ota.

16. 山本龍夫, 中村龍太, 橋本久邦: 腎疾患の病態生理と治療薬 器官別 病態生理と治療薬, 第2版 — EBMに基づく薬物治療のために —. 中島光好監, 橋本久邦編 じほう515-551, 2006.

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

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

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. Pommier, YG, Barcelo J, Furuta T, Takemura H, Sordet O, Liao ZY: Cytotoxic mechanisms of topoisomerase I inhibitors. *Camptotecins in Cancer Therapy* Edited by Adamas VR and Burke TG. Jumana Press Inc, 2006.

## (5) 症例報告

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Sakakima M, Fujigaki Y, Tsuji T, Fukasawa H, Miyaji T, Naito K, Yamamoto T, Yonemura K: High dose chemotherapy and stem cell support in a patient of light- and heavy-chain deposition disease with abnormal marrow cell surface antigens and no monoclonal protein. *Intern Med* 44(9): 970-974, 2005.
2. Miyajima H, Takahashi Y, Kono S, Hishida A, Ishikawa K, Sakamoto M: Frontal lobe dysfunction associated with glucose hypometabolism in aceruloplasminemia. *J Neurol* 252: 996-997, 2005.
3. Shirakawa K, Takahashi Y, Miyajima H: Intronic mutation in the PGK1 gene may cause recurrent myoglobinuria by aberrant splicing. *Neurology* 66: 925-927, 2006.

インパクトファクターの小計 [8.43]

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. 間遠文貴, 青木克憲, 仁科雅良, 吉野篤人, 金岡 繁, 佐藤 潤, 鈴木浩一: 集中治療により究明しえた悪性症候群の1例. *日本救急医学会雑誌*16(6): 255-260, 2005.

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. 清水宗夫, 川上さやか, 稲田英利子, 田上 和, 山口直明, 宮坂佳幸, 川口才市, 宮嶋裕明: カタレプシーを伴った進行性核上麻痺の1症例. *精神医学*47(7): 773-775, 2005.

インパクトファクターの小計 [0.00]

#### 4 特許等の出願状況

	平成17年度
特許取得数（出願中含む）	4件

1. 山本龍夫：腎機能測定剤（特願2005-107326）
2. 杉本光繁，古田隆久，白井直人：IL-10多型検出による消化器系疾患罹患の判定方法およびそのキット（特願2005-256719）
3. 金岡 繁：大腸癌マーカー検出方法（特願2005-231972）
4. 古田隆久，白井直人，杉本光繁，中村明子：プロトンポンプ阻害薬とH2受容体拮抗剤の同時投与法（特願2005-240078）

#### 5 医学研究費取得状況

	平成17年度
(1) 文部科学省科学研究費	6件 (1,130万円)
(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	3件 ( 186万円)
(4) 財団助成金	3件 ( 500万円)
(5) 受託研究または共同研究	1件 ( 40万円)
(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C (2) 「無セルロプラスミン血症におけるミスセンス突然変異の意義と神経細胞傷害機構の解析」90万円
2. 山本龍夫：基盤研究C (2) 「腎硬化の進行とTGF- $\beta$ ・Smad信号抑制因子のユビキチン・プロテアソーム分解」200万円
3. 梶村昌良（代表者）：基盤研究C (2) 「胆汁酸受容体を標的とした消化器癌の検討」180万円（新規）
4. 伊熊睦博（代表者）：基盤研究C (2) 「消化管粘膜樹状細胞の細胞内イオンによる制御及びIELとのクロストーク」210万円（新規）
5. 大橋 温：若手研究 (B) 「ユビキチンリガーゼSmurf2の転写調節メカニズムの解明」200万円
6. 古田隆久：基盤研究C (2) 「ファーマコゲノミクスによるH. pylori個別化除菌療法」250万円

##### (3) 他政府機関による研究助成

1. 榎間昌哲：平成17年度若手研究プロジェクト採択  
研究課題「急性尿細管障害後の再生を担う近位尿細管細胞群の上皮幹細胞特性の検討」30万円
2. 大橋 温：21世紀COEプログラム研究拠点形成費補助金若手研究者自発的研究活動経費  
研究課題「光科学を使ったユビキチンリガーゼSmurf2による慢性腎不全進行機序の解明」100万円
3. 高井哲成：平成17年度若手研究プロジェクト採択



研究課題「糞便中のmRNAを標的にした大腸がん診断法の確立」56万円

(4) 財団助成金

1. 古田隆久：横山臨床薬理振興財団  
研究課題「遺伝子検査に基づく消化器病個別化療法の検討」100万円
2. 古田隆久：三井生命厚生医学研究助成  
研究課題「胃がんの放射線化学療法に関する基礎的検討」100万円
3. 古田隆久：日本臨床薬理学振興財団  
研究課題「遺伝子多型に基づく消化器疾患の個別化治療」300万円

(5) 受託研究または共同研究

1. 金岡 繁：栄研化学「LAMP法を用いたシクロオキシゲナーゼサブタイプ；COX-2遺伝子による大腸がん，大腸ポリープ（前癌病変を含む）の迅速かつ精確な検出法に関する研究」40万円

## 7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	9件
(2) シンポジウム発表数	2件	14件
(3) 学会座長回数	0件	12件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	25件
(6) 一般演題発表数	26件	

(1) 国際学会等開催・参加

- 3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表
  1. Furuta T : Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. The First FIP-APSTJ Joint Workshop on Individualized Medicine, Feb 20-21, 2006, Tokyo (Japan).
  2. Furuta T : Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. 1st Japan-Korea Joint Symposium of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Dec 3, 2005, Beppu (Japan).

5) 一般発表

口頭発表

1. Yasuda H, Tsunoda S, Dear J, Yuen P, Hu X, Zhou H, Klinman D, Star R: Role of the Toll-Like Receptor 9 (TLR9) Pathway in Sepsis-Induced Acute Renal Failure. The 38th Annual Renal Week Meeting of the American Society of Nephrology, Nov 8-13, 2005, Philadelphia (USA).
2. Dear J, Yasuda H, Hu X, Hienny S, Yuen P, Sher A, Star R: Sepsis-Induced Organ Failure Is Mediated by Different Pathways in the Kidney and Liver: Acute Renal Failure Is

- Dependent on MyD88 but Not Renal Cell Apoptosis. The 38th Annual Renal Week Meeting of the American Society of Nephrology, Nov 8-13, 2005, Philadelphia (USA).
3. Kono S, Suzuki H, Oda T, Miyajima H, Takahashi Y, Shirakawa K, Hishida A: Mutant ceruloplasmin in aceruloplasminemia fails to form aggresome-like inclusions by inhibition of proteasomal activity. BioIron2005, May 22-28, 2005, Prague (Czech).
  4. Ikuma M, Ichiyama A: Teaching medical professionalism: curriculum reform in a Japanese Medical School. Association for Medical Education in Europe 2005, Aug 30-Sep 3, Amsterdam (The Netherlands).

#### ポスター発表

1. Zhou H, Fujigaki Y, Kato A, Miyaji T, Yasuda H, Tsuji T, Yamamoto T, Yonemura K, Hishida A: Inhibition of p21 modifies the response of cortical proximal tubules to cisplatin in rats. 3<sup>rd</sup> World Congress of Nephrology Satellite Symposium on Acute Renal Failure, Jul 1-3, 2005, Penang (Malaysia).
2. Kato A, Tsuji T, Hishida A: Causes and prognosis of hospital-acquired acute renal failure in cancer patients. 3<sup>rd</sup> World Congress of Nephrology, Jul 1-3, 2005, Penang (Malaysia).
3. Fujigaki Y, Goto T, Sakakima M, Muranaka Y, Yamamoto T, Hishida A: Caveolin-1 expression and cell cycle progression of regenerating tubular cells in gentamicin-induced acute renal failure in rats. 42th Congress of European Dialysis and Transplant Association, Jun 4-7, 2005, Istanbul (Turkey).
4. Sakakima M, Fujigaki Y, Yamamoto T, Hishida A: Proliferation and differentiation of 5-Fluorouracil-resistant cells in uranyl acetate-induced acute tubular injury in rats. 42th Congress of European Dialysis and Transplant Association, Jun 4-7, 2005, Istanbul (Turkey).
5. Fukasawa H, Yamamoto T, Ohashi N, Fujigaki Y, Uchida C, Suzuki S, Kitagawa M, Hishida A: Ubiquitin-dependent degradation of SnoN and Ski is increased in renal fibrosis induced by obstructive injury. The 38th Annual Renal Week Meeting of the American Society of Nephrology, Nov 8-13, 2005, Philadelphia (USA).
6. Ohashi N, Yamamoto T, Uchida C, Togawa A, Fukasawa H, Fujigaki Y, Suzuki S, Kitagawa K, Hattori T, Oda T, Hayashi H, Hishida A, Kitagawa M: TGF- $\beta$  stimulates Smurf2 expression by Smad-independent pathway. The 38th Annual Renal Week Meeting of the American Society of Nephrology, Nov 8-13, 2005, Philadelphia (USA).
7. Yamamoto T, Nakagawa T, Ohashi N, Suzuki H, Fukasawa H, Miyaji T, Fujigaki Y, Nakamura Y, Suzuki F, Ikegaya N, Hishida A: Urinary angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin activity in chronic kidney diseases. The 38th Annual Renal Week Meeting of the American Society of Nephrology, Nov 8-13, 2005, Philadelphia (USA).
8. Ikegaya N, Kohsaka T, Kobayashi N, Kumagai H, Yamamoto T, Hishida A: Involvement of Relaxin (RLX) in the Development of Salt-Sensitive Hypertension. The 38th Annual Renal Week Meeting of the American Society of Nephrology, Nov 8-13, 2005, Philadelphia

(USA).

9. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Hishida A: Association between Seroprevalence of Anti-Chlamydial Antibody and Long-Term Cardiovascular Mortality in Chronic Hemodialysis Patients. The 38th Annual Renal Week Meeting of the American Society of Nephrology, Nov 8-13, 2005, Philadelphia (USA).
10. Zhou H, Pisitkun T, Dear J, Hoffert J, Apomte A, Yuen P, Yasuda H, Hu X, Knepper M, Star R: Expression of Urinary Exosome Markers in Cisplatin-Induced Acute Renal Failure. The 38th Annual Renal Week Meeting of the American Society of Nephrology, Nov 8-13, 2005, Philadelphia (USA).
11. Yasuda H, Hu X, Yuen P, Star R: Endotoxin Preconditioning Reduces Cecal Ligation and Puncture (CLP) Induced Mortality and Acute Renal Failure. The 38th Annual Renal Week Meeting of the American Society of Nephrology, Nov 8-13, 2005, Philadelphia (USA).
12. Yasuda H, Hu X, Zhou H, Yuen P, Star R: Simvastatin Improves Sepsis-Induced Acute Renal Failure. The 38th Annual Renal Week Meeting of the American Society of Nephrology, Nov 8-13, 2005, Philadelphia (USA).
13. Zhou H, Yuen P, Pisitkun T, Yasuda H, Dear J, Knepper M, Star R: Collection, Storage and Preservation of Human Urinary Exosomal Protein Biomarkers. The 38th Annual Renal Week Meeting of the American Society of Nephrology, Nov 8-13, 2005, Philadelphia (USA).
14. Miyajima H, Takahashi Y, Kono S, Suzuki H, Shirakawa K, Hishida A: Frontal lobe dysfunction associated with glucose hypometabolism in aceruloplasminemia. XVIII World Congress of Neurology, Nov 6-11, 2005, Sydney (Australia).
15. Miyajima H, Takahashi Y, Kono S, Hishida A, Ishikawa K, Sakamoto M: Frontal lobe dysfunction associated with glucose hypometabolism in aceruloplasminemia. BioIron2005, May 22-28, 2005, Prague (Czech).
16. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Nakamura A, Kajimura M, Hishida A: 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. Digestive Disease Week 2005, May 15-19, 2005, Chicago (USA).
17. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Kodaira M, Kajimura M, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A: Influence of single nucleotide polymorphisms of CYP2C19 and 23S rRNA of *H. pylori* determined from gastric mucosal samples on response to a triple therapy for *H. pylori* infection. Digestive Disease Week 2005, May 15-19, 2005, Chicago (USA).
18. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Okudaira K, Kajimura M, Hishida A: The effect of famotidine on the acid inhibition by lansoprazole in relation to CYP2C19 genotype status. Digestive Disease Week 2005, May 15-19, 2005, Chicago (USA).
19. Nakamura A, Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Kajimura M, Hishida A: Mutations of 23S rRNA of *H. pylori* determined by allele specific primer-PCR method. Digestive Disease

- Week 2005, May 15-19, 2005, Chicago (USA).
20. Shirai N, Furuta T, Sugimoto M, Nakamura A, Kajimura M, Takeshita A, Maekawa M, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A: Dual therapy with high-dose of rabeprazole and amoxicillin versus triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole as the second line therapy for the cure of H. pylori infection. Digestive Disease Week 2005, May 15-19, 2005, Chicago (USA).
  21. Kanaoka S, Yoshida K, Takai T, Miura N, Sugimura H, Kajimura M, Hishida A: Fecal COX-2 Assay Is Useful for Colorectal Cancer Screening. Digestive Disease Week 2005, May 15-18 2005, Chicago, (USA).
  22. Furuta T, Kodaira M, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Ohashi K, Hishida A: 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. Digestive Disease Week 2005, May 15-19, 2005, Chicago (USA).

## (2) 国内学会の開催・参加

### 2) 学会における特別講演・招待講演

1. 菱田 明：最近注目されている急性腎不全。日本内科学会北陸支部主催第36回生涯教育講演会，2005.9.11，金沢
2. 菱田 明：内科医の立場から感染症を考える。第10回静岡県寄生虫病研究会，2005.9.10，浜松
3. 宮嶋裕明：パーキンソン病の診断・治療と日常生活の自立について。第1回日本鍼灸師会全国大会，2005.10.8，浜松
4. 金岡 繁：糞便中のmRNAを標的にした診断法RNA-based stool assayによる大腸がん検診を目指して。第47回東海四県放射線技師合同研究会特別講演，2006.2.19，浜松
5. 金岡 繁：糞便中のRNAを標的にした診断法RNA-based stool assayによる大腸がんスクリーニングを目指して。第20回福井県胃・大腸検診研究会特別講演，2006.3.11，福井
6. 古田隆久：NSAIDsによる胃粘膜障害リスクと予防対策。第20回浜松整形外科セミナー 教育講演，2006.2.22，浜松
7. 古田隆久：消化器治療薬の臨床薬理学，薬の効く人，効かない人，副作用のでる人。第288回日本消化器病学会東海支部例会ランチョンセミナー，2006.2.4，東京
8. 古田隆久：消化器病治療薬の臨床薬理学。第16回日本消化器内視鏡学会東海地方会ランチョンセミナー，H18.1.15，岐阜
9. 古田隆久：わかりやすいピロリ菌の最近の話題。日本臨床薬理学会ランチョンセミナー，2005.12.1，別府

### 3) シンポジウム発表

1. 菱田 明：急性腎不全の病態。第48回日本腎臓学会学術総会，2005.6.24，横浜
2. 菱田 明：GFR推定式の国際的な動き。第48回日本腎臓学会学術総会，2005.6.25，横浜

3. 金岡 繁：糞便中のCOX-2 mRNAを標的にした癌診断法Fecal COX-2 assayによる大腸癌検診の可能性について。第44回日本消化器集団検診学会，2005.5，山形
4. 金岡 繁：大腸癌におけるTight junction 関連蛋白ZO-1 $\alpha$ スプライシング産物の転写調節因子Snailによる発現制御とその診断的活用について。第69回日本消化器内視鏡学会総会，2005.5.26，東京
5. 金岡 繁：糞便中のmRNAを標的にしたRNA-based stool assayによる大腸癌診断の有用性。DDW Japan，2005.10，神戸
6. 杉本光繁，古田隆久，白井直人：炎症性サイトカイン遺伝子多型検査による胃癌の高リスク群の選定。第69回日本消化器内視鏡学会総会，2005.5，東京
7. 杉本光繁，古田隆久，白井直人：サイトカイン遺伝子多型検査による胃癌の高リスク群の選定。DDW Japan，2005.10，神戸
8. 杉本光繁，古田隆久，白井直人：CYP2C19遺伝子多型検査による胃癌検診の有用性。DDW Japan，2005.10，神戸
9. 杉本光繁，古田隆久，白井直人，梶村昌良，菱田 明：胃癌発症におけるCYP2C19遺伝子多型の関与。第2回消化管学会，2006.2，東京
10. 古田隆久，白井直人，杉本光繁，中村明子，大橋恭一，石崎高志，菱田 明：CYP2C19 polymorphism and PPI therapy for eradication of Helicobacter pylori. 第16回日本臨床モニター学会総会，東京
11. 古田隆久，白井直人，杉本光繁：胃粘膜生検組織からのインベーター法によるCYP2C19遺伝子多型並びにH. pyloriのCAM耐性遺伝子の検出。第69回日本消化器内視鏡学会総会。2005.5.26，東京
12. 古田隆久，白井直人，杉本光繁，中村明子：CAM耐性菌に対する除菌方法。—高用量PPI/AMPC分割投与方法を中心に—。第11回日本ヘリコバクター学会，2005.6.30，岡山
13. 古田隆久，曾家義博，白井直人，杉本光繁，中村明子，菱田 明：新規オリゴヌクレオチドプライマーを用いたASP-PCR法によるH. pyloriのCAM耐性遺伝子変異の検出。第11回日本ヘリコバクター学会，2005.6.30，岡山
14. 伊熊陸博，古田隆久，金岡 繁，梶村昌良：炎症性腸疾患における免疫調節剤治療の副作用の検討。第102回日本消化器病学会東海支部例会，2005.6.18，岐阜

#### 4) 座長をした学会名

1. 菱田 明：第48回日本腎臓学会学術総会，2005.6.23-25，横浜
2. 宮嶋裕明：第114回日本神経学会東海北陸地方会，2005.10.16 金沢
3. 宮嶋裕明：第115回日本神経学会東海北陸地方会，2005.3.18 静岡
4. 山本龍夫：第48回日本腎臓学会学術総会，2005.6.23-25，横浜
5. 山本龍夫：第35回日本腎臓学会東部学術大会，2005.10.7-8，新潟
6. 藤垣嘉秀：第48回日本腎臓学会学術総会，2005.6.23-25，横浜
7. 藤垣嘉秀：第35回日本腎臓学会東部学術大会，2005.10.7 8，新潟
8. 高橋良知：第196回日本内科学会東海地方会，2005.6.25 岐阜

9. 高橋良知：第113回日本神経学会東海北陸地方会，2005.6.18 名古屋
10. 金岡 繁：第102回日本消化器病学会東海支部例会，2005.6，岐阜
11. 金岡 繁：第198回日本内科学会東海地方会例会，2006.3，名古屋
12. 古田隆久：第2回日本消化器学会，2006.2，東京

(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 日本内科学会東海支部評議員
14. 梶村昌良 日本消化器病学会評議員
15. 梶村昌良 日本消化器管学会評議員
16. 梶村昌良 日本消化器内視鏡学会評議員
17. 藤垣嘉秀 日本腎臓学会学評議員
18. 伊熊陸博 日本消化器病学会東海支部会評議員
19. 古田隆久 日本ヘリコバクター学会評議員
20. 古田隆久 日本消化器病学会東海支部会評議員
21. 古田隆久 日本臨床薬理学会評議員，学会誌編集委員
22. 古田隆久 日本消化器内視鏡学会東海支部評議員
23. 古田隆久 日本消化管学会評議員
24. 金岡 繁 日本消化器病学会東海支部会評議員
25. 金岡 繁 日本消化器内視鏡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（レフリー数は除く）	1件	2件

(1) 国内の英文雑誌の編集

1. 古田隆久：日本臨床薬理学会雑誌，編集委員，PubMed登録無し

(2) 外国の学術雑誌の編集

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

(3) 国内外の英文雑誌のレフラー

1. 菱田 明：1回 Kidney International (USA)
2. 菱田 明：2回 J Nephrology (Australia)
3. 菱田 明：3回 Int Med (Japan)
4. 宮嶋裕明：3回 Neurology (USA)
5. 宮嶋裕明：1回 Neuropathology (Australia)
6. 宮嶋裕明：1回 Biol Res (Brasil)
7. 山本龍夫：1回 Nephron (United Kingdom)
8. 藤垣嘉秀：1回 Kidney International (USA)
9. 藤垣嘉秀：2回 Journal of Molecular Histology (Netherlands)
10. 深澤洋敬：1回 The Journal of Laboratory and Clinical Medicine (USA)
11. 杉本光繁：1回 Clinical Pharmacol Ther (USA)
12. 杉本光繁：1回 Digestive and Liver Disease (Italy)
13. 大澤 恵：7回 World Journal of Gastroenterology (China)
14. 古田隆久：3回 Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)
15. 古田隆久：2回 Journal of Gastroenterology (Japan)
16. 古田隆久：2回 Alimentary Pharmacology and Therapeutics (UK)
17. 古田隆久：1回 Digestion (USA)
18. 古田隆久：1回 Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention (USA)
19. 古田隆久：1回 Clinical Pharmacology & Therapeutics (USA)
20. 古田隆久：1回 Expert Opinion on Pharmacotherapy (USA)
21. 古田隆久：1回 BMC Medical Genetics (UK)
22. 古田隆久：2回 Gastroenterology (USA)
23. 古田隆久：1回 日本臨床薬理学会雑誌 reviewer 1回 (日本)
24. 古田隆久：1回 日本消化器病学会雑誌 reviewer (日本)

## 9 共同研究の実施状況

	平成17年度
(1) 国際共同研究	2件
(2) 国内共同研究	5件
(3) 学内共同研究	4件

(1) 国際共同研究

1. 山本龍夫：Jennifer S. Pollock, Medical College of Georgia, USA, 資料の交換

2. 宮嶋裕明：National Heart Lung Blood Institute, NIH (USA), Ceruloplasmin is an NO oxidase that regulates intravascular nitrite homeostasis. 2005-2006, 資料の交換と共同実験, 論文投稿中, 研究費はNIHより

(2) 国内共同研究

1. 山本龍夫：池谷直樹（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：中川寅（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，白井直人：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。
4. 梶村昌良：鈴木里和，柴山恵吾（国立感染研究所），ヘリコバクターピロリγGTP活性と胃癌との関連性の検討。
5. 古田隆久，白井直人：木下芳一（島根大学医学部），症候性GERDに対するプロトンポンプ阻害薬の検討

(3) 学内共同研究

1. 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。
2. 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。
3. 金岡 繁：三浦直行（生化学第二）消化管癌に関する研究。
4. 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17年度
産学共同研究	1件

1. 金岡 繁：LAMP法を用いたシクロオキシゲナーゼサブタイプ；COX-2遺伝子による大腸がん，大腸ポリープ（前癌病変を含む）の迅速かつ精確な検出法に関する研究。栄研化学

## 11 受賞

(1) 国際的な授賞

Akira Hishida: Second-place Winner of Abstract. Inhibition of p21 modifies the response of cortical proximal tubules to cisplatin in rats. 3<sup>rd</sup> World Congress of Nephrology Satellite Symposium on Acute Renal Failure

(3) 国内での受賞

1. 菱田 明：日本腎臓財団学術賞，2005.11.29



2. 金岡 繁：第1回日本消化管学会総会 会長賞，2005.11
3. 古田隆久：日本臨床薬理学振興財団 学術奨励賞，2005.12

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. 慢性腎疾患患者におけ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の臨床的意義

慢性腎疾患患者の尿中アンジオテンシノーゲン量は、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、尿蛋白や尿中IV型コラーゲンの排泄が増加している患者ほど増加しており、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，藤垣嘉秀，菱田 明）

### 2. TGF- $\beta$ によるSmurf2の発現機構の解明

腎硬化性病変におけるTGF- $\beta$ 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の発現機構を本学第一生化学北川教授との共同研究にて検討し、Smurf2の発現誘導は、TGF- $\beta$ によるTGF- $\beta$ 受容体の活性化を介して転写レベルで起こり、その機序はSmad経路ではなく、主としてphosphatidylinositol-3-kinase-AktによるSmad非依存性の経路であることを明らかにした。

（大橋 温，深澤洋敬，山本龍夫，藤垣嘉秀，菱田 明）

### 3. 腎細胞癌におけるTGF- $\beta$ シグナル伝達系の検討

腎細胞癌においてTGF- $\beta$ シグナル伝達系の異常があるか、さらにその調節機序を正常腎組織と比較し検討した。腎細胞癌では正常腎組織に比し、TGF- $\beta$  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- $\beta$  II型受容体mRNA発現には両者で有意差はみられなかった。したがってSmad4蛋白減少はmRNA発現低下によるが、TGF- $\beta$  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。次にリコンビナントTGF- $\beta$  II型受容体蛋白を腎細胞癌および正常腎組織の組織抽出液と混合・反応させたところ、腎細胞癌でのみリコンビナントTGF- $\beta$  II型受容体蛋白減少が認められた。さらにこの蛋白減少はプロテアソーム阻害剤を加えることによって抑制された。つまり、腎細胞癌では正常腎組織に比してTGF- $\beta$  II型受容体に対する26Sプロテアソームを介する蛋白分解が亢進することによってTGF- $\beta$  II型受容体が減少しており、TGF- $\beta$ シグナルが伝達されにくい状態にあると考えられた。

（深澤洋敬，山本龍夫，大橋 温，藤垣嘉秀，菱田 明）

### 4. 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で近位尿細管S3セグメント遠位領域細胞群

をS3セグメント全域の修復を担う幹/前駆様細胞群として検討を続けている。これらは軽度のS3セグメント傷害時に再生に関与する細胞群と性質が異なること、2度目の傷害においても同一細胞が二度再生に関与することがわかった。また、形態的には脱分化或いは未分化尿細管細胞形態を呈した。今後renotopic factor投与による再生動態の変化や傷害修復増強効果を検討する。

(榎間昌哲, 藤垣嘉秀, 山本龍夫, 菱田 明)

#### 5. 急性尿細管傷害におけるheat shock protein (HSP) 27の役割の検討

ラットにおける酢酸ウラニウム誘発急性尿細管傷害においてHSP27を発現しない傷害尿細管の一部はapoptosisのマーカーを発現し、基底膜からの脱落を認めた。一方、HSP27陽性細胞はfocal adhesion kinaseを発現し増殖再生した。HSP27の尿細管傷害における細胞保護と再生への関与が推察され、HSP27発現機構やアポトーシス抑制との関連を検討している。

(藤垣嘉秀, 榎間昌哲, 孫 媛, 山本龍夫, 菱田 明)

#### 6. シスプラチン誘発急性腎不全における炎症の関与

ラットにおけるシスプラチン誘発急性腎不全の発症に炎症がどの程度関与しているかを検討し、NF- $\kappa$ Bの活性化、TNF $\alpha$ の発現、がシスプラチン誘発急性腎不全の早期に腎臓で起きていることを明らかにした。現在これらの阻害薬の効果を検討することにより炎症の立場からの急性腎不全治療薬の開発に取り組んでいる。

(羅 景慧, 辻 孝之, 安田日出夫, 藤垣嘉秀, 山本龍夫, 菱田 明)

#### 7. セルロプラスミン遺伝子異常症における変異蛋白発現

セルロプラスミン遺伝子異常症には、常染色体劣性遺伝をとり不随意運動、失調、認知機能障害などを来す無セルロプラスミン血症と、セルロプラスミン遺伝子異常がヘテロ接合体で神経症状を来すセルロプラスミン欠乏症がある。無セルロプラスミン血症は、セルロプラスミン蛋白のloss-of-functionにより、フェロオキシダーゼ活性が欠失するため脳に鉄が過剰蓄積し、症状が発現すると推定される。今回の研究では、今までに同定された異常遺伝子38のなかで、特に、GLI (II) GPのアミノ酸繰り返し配列部位に相当するミスセンス変異では、若年発症で早期から認知機能障害を来し、神経症状が強くなる傾向があることを見出した。しかもヘテロ接合体で神経症状を来すセルロプラスミン欠乏症の多くはこのミスセンス変異をとっている。また、この変異を導入した培養細胞では、変異蛋白が小胞体に蓄積し、野生型に比べて高率に細胞死が誘発される傾向が認められた。

(宮嶋裕明, 高橋良知, 河野 智, 鈴木 均, 白川健太郎)

#### 8. CYP2C19遺伝子多型と酸関連疾患の治療

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

CYP2C19遺伝子多型及びクラリスロマイシンの耐性菌検出法を開発した。

(古田隆久, 杉本光繁, 白井直人, 中村明子, 梶村昌良)

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

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

(杉本光繁, 古田隆久, 白井直人, 梶村昌良)

#### 10. ジアゼパムによる安全な内視鏡治療法の確立

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

(杉本光繁, 中村明子, 古田隆久, 白井直人, 梶村昌良)

#### 11. 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, 大澤 恵, 梶村昌良)

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

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

(梶村昌良, 山田貴教, 大澤 恵, 金岡 繁, 伊熊陸博)

#### 13. 消化管粘膜免疫におけるヒスタミン受容体の役割

ヒスタミンは酸分泌のみならず食物アレルギーや様々な腸管炎症のメディエーターと考えられてきたが、詳細な作用機序は十分知られていない。上皮間リンパ球(IEL)を介した腸管粘膜免疫系におけるヒスタミン受容体シグナルの役割を明らかにし、炎症性腸疾患や腫瘍免疫におけるヒス

タミンおよび臨床使用されている各種アンタゴニストの功罪を再検討している。フローサイトメトリーを用いたリンパ球分化の解析、とサイトカイン制御の解析を行なっている。

(大澤 恵, 高垣航輔, 堀尾嘉昭, 梶村昌良, 伊熊睦博)

#### 14. 食道癌の新治療法開発

低用量分割CDGP/5-FU放射線化学療法, 同地固療法 (第2相試験食道癌に対する化学放射線療法は食道を温存でき手術療法に匹敵する治療効果が報告されているが, 初期CR率の高さに比して, その後の再発率が高いことが克服すべき課題の一つである。CDGP分割投与の優位性に着目し, 低用量CDGP/5-FUを用いた化学放射線療法を施行し高いCR率を得ている。CRを得た症例に対し, CDGP分割投与によるCDGP/5-FUによる地固め化学療法を根治的治療として検討を行っている。

(大澤 恵, 高垣航輔, 古田隆久, 杉本光繁, 金岡 繁, 梶村昌良, 伊熊睦博)

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

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

(金岡 繁, 高井哲成, 吉田賢一, 伊熊睦博, 梶村昌良)

#### 16. 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。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。これらの蛋白の細胞内分布がPKC novel isoformに依存することを見いだした。消化器癌の治療に応用される可能性を示した。

(金岡 繁, 吉田賢一, 高井哲成, 伊熊睦博, 梶村昌良)

#### 17. アミノ酸栄養と粘膜免疫

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

(伊熊睦博, 堀尾嘉昭, 大澤 恵, 高垣航輔, 梶村昌良)

#### 18. 糖尿病患者における消化管運動障害の病態生理学的検討

消化管筋層に存在するCajal細胞 (Interstitial Cells of Cajal:ICC) は, 消化管の運動に際し, 中

心的な役割を果たす。重度な糖尿病では胃前庭部の内輪筋層におけるCajal介在細胞およびneuronal nitric oxide syntase (nNOS), substance P (SP) nNOS, SPが有意に減少し、糖尿病性消化管運動障害との関連が示された。

(梶村昌良, 岩崎央彦, 大澤 恵, 金岡 繁, 古田隆久, 伊熊睦博)

### 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“慢性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、患者の腎機能予後を推測し、また、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際の新たな臨床指標を提供するものとしての効能が期待される。

(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た。高特異度を維持しながら感度の向上を目指し他の2つのバイオマーカーを組み合わせ良好な結果を得ており、multiple assay panelとしての実用も視野に入れている。また2件目の特許の出願も行い、実用化を目指している。

(金岡 繁)

### 14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

1. 慢性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)

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 Grantへの参加も求められた。オーストラリアの大学や米国企業からの国際共同研究の依頼など、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)

### 15 新聞, 雑誌等による報道

1. 菱田 明, 藤垣嘉秀:「腎臓の働き詳しく」静岡新聞 2005.9.20
2. 宮嶋裕明:「パーキンソン病の症状・薬」中日新聞 2004.4.18
3. 金岡 繁:「RNA調べ大腸がん発見」中日新聞 2005.7.14 一面記事
4. 金岡 繁:「新しい大腸癌スクリーニングの試み」メディカルトリビューン 2005.6.9
5. 古田隆久:「型」で薬を使い分け」朝日新聞 2005.6.20
6. 古田隆久:「地元高校生に対する医学研究体験実習」静岡新聞 2005.3.31