

内科学第一

1 構 成 員

	平成23年3月31日現在
教授	1人
准教授	1人
講師(うち病院籍)	2人 (2人)
助教(うち病院籍)	5人 (4人)
助手(うち病院籍)	0人 (0人)
特任教員(特任教授、特任准教授、特任助教を含む)	0人
医員	9人
研修医	0人
特任研究員	0人
大学院学生(うち他講座から)	14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)	0人
その他(技術補佐員等)	5人
合計	37人

2 教員の異動状況

宮嶋 裕明 (教授) (H11.10.1 ~ H19.3.31 助教授; H19.4.1 ~ H22.6.30 准教授; H22.7.1 ~ 現職)
 藤垣 嘉秀 (准教授) (H8.8.1 ~ H19.3.31 助手; H19.4.1 ~ H22.12.31 講師; H23.1.1 ~ 現職)
 伊熊 睦博 (講師) (H18.4.1 ~ H23.3.31 退職)
 杉本 健 (講師) (H20.6.1 ~ H23.1.31 助教; H23.2.1 ~ 現職)
 大澤 恵 (助教) (H18.2.16 ~ H19.3.31 助手; H19.4.1 ~ 現職)
 河野 智 (助教) (H18.10.1 ~ H19.3.31 助手; H19.4.1 ~ 現職)
 安田 日出夫 (助教) (H18.4.1 ~ H18.10.1 ~ 救急医学助手; H19.12.16 ~ 現職)
 鈴木 洋行 (助教) (H19.4.1 ~ H19.12.16 ~ 救急医学助教; H21.2.1 ~ 現職)
 栗山 茂 (診療助教) (H22.4.16 ~ 現職)

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成22年度
(1)原著論文数(うち邦文のもの)	14編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	43.23
(2)論文形式のプロシーディングズ数	0編
(3)総説数(うち邦文のもの)	14編 (14編)

そのインパクトファクターの合計	0.00
(4) 著書数(うち邦文のもの)	6編 (6編)
(5) 症例報告数(うち邦文のもの)	4編 (1編)
そのインパクトファクターの合計	1.46

(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. 寺田達弘, 小尾智一, 宮嶋裕明, 溝口功一: 筋萎縮側索硬化症における Frontal Assessment Battery による前頭葉機能評価. 臨床神経学 50: 379-384, 2010.
2. Kono S, Yoshida K, Tomosugi N, Terada T, Hamaya Y, Kanaoka S, Miyajima H: Biological effects of mutant ceruloplasmin on hepcidin-mediated internalization of ferroportin. Biochim Biophys Acta. - Molecular Basis of Disease 1802(11):968-975, 2010.
3. Kono S, Ouchi Y, Terada T, Ida H, Suzuki M, Miyajima H: Functional brain imaging in glucocerebrosidase mutation carriers with and without parkinsonism. Mov Disord 15:25(12):1823-1829, 2010.
4. Yasuda H, Kato A, Fujigaki Y, Hishida A: Shizuoka Kidney Disease Study Group. Incidence and clinical outcomes of acute kidney injury requiring renal replacement therapy in Japan. Ther Apher Dial 14(6):541-546, 2010.
5. Nishino M, Sugimoto M, Kodaira C, Yamada M, Shirai N, Ikuma M, Tanaka T, Sugimura H, Hishida A, Furuta T: Relationship between low-dose aspirin-induced gastric mucosal injury and intragastric pH in healthy volunteers. Dig Dis Sci 55(6):1627-1636, 2010.
6. Yamada T, Osawa S, Hamaya Y, Furuta T, Hishida A, Kajimura M, Ikuma M: Guggulsterone suppresses bile acid-induced and constitutive caudal-related homeobox 2 expression in gut-derived adenocarcinoma cells. Anticancer Res 30(6):1953-1960, 2010.

インパクトファクターの小計 [12.559]

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. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Yamada M, Uotani T, Ikuma M, Shirai N: The dual therapy with 4 times daily dosing of rabeprazole and amoxicillin as the 3rd rescue regimen for eradication of H. pylori. Hepatogastroenterology 57(102-103):1314-1319, 2010.
2. Hamaya Y, Yoshida K, Takai T, Ikuma M, Hishida A, Kanaoka S: Factors that contribute to faecal cyclooxygenase-2 mRNA expression in subjects with colorectal cancer. Br J Cancer 102(5):916-921, 2010.
3. Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamada M, Ikuma M, Tanaka T, Sugimura H, Hishida A, Furuta T: Esophageal mucosal injury with low-dose aspirin and its prevention by rabeprazole. J Clin Pharmacol 50(3):320-330, 2010.
4. Tao H, Shinmura K, Yamada H, Maekawa M, Osawa S, Takayanagi Y, Okamoto K, Terai T, Mori H, Nakamura T, Sugimura H: Identification of 5 novel germline APC mutations and characterization

of clinical phenotypes in Japanese patients with classical and attenuated familial adenomatous polyposis. BMC Res Notes 3(1):305, 2010.

インパクトファクターの小計 [8.457]

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. Kaneko Y, Miyajima H, Piperno A, Tomosugi N, Hayashi H, Morotomi N, Tsuchida K, Ikeda T, Ishikawa A, Ota Y, Wakusawa S, Yoshioka K, Kono S, Pelucchi S, Hattori A, Tatsumi Y, Okada T, Yamagishi M: Measurement of serum hepcidin-25 levels as a potential test for diagnosing hemochromatosis and related disorder. J Gastroenterol 45(11):1163-1171, 2010.
2. Fukasawa H, Yamamoto T, Fujigaki Y, Misaki T, Ohashi N, Uakayama T, Mugiya S, Oda T, Uchida C, Kitagawa K, Hattori T, Suzuki S, Hayashi H, Ozono S, Kitagawa M, Hishida A: Reduction of transforming growth factor- β type II receptor is caused by the enhanced ubiquitin-dependent degradation in human renal cell carcinoma. Int J Cancer 127:1517-1525, 2010.
3. Togawa A, Sfakianos J, Ishibe S, Suzuki S, Fujigaki Y, Kitagawa M, Mellman I, Cantley LG: Hepatocyte Growth Factor stimulated cell scattering requires ERK and Cdc42-dependent tight junction disassembly. Biochem Biophys Res Commun 400(2):271-277, 2010.
4. Lee SY, Chung H, Devaraj B, Iwaizumi M, Han HS, Hwang DY, Seong MK, Jung BH, Carethers JM: Microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats are associated with morphologies of colorectal neoplasias. Gastroenterology 139:1519-25, 2010.

インパクトファクターの小計 [22.211]

(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. 寺田達弘, 宮嶋裕明: ジストニアを呈する疾患 -Wilson 病-. Clinical Neuroscience 28: 788-789, 2010.
2. 河野 智, 宮嶋裕明: 無セルロプラスミン血症. 神経内科 73(2):124-131, 2010.
3. 白川健太郎, 宮嶋裕明, 細井泰志: 本邦の ALS2 関連運動ニューロン疾患兄弟の臨床・電気生理. 平成 22 年度 神経変性疾患に関する調査研究班 総括・分担研究報告書 17-19, 2010.
4. 宮嶋裕明: セルロプラスミンと鉄代謝調節. 日本医師会雑誌 139(2): 306, 2010.
5. 宮嶋裕明, 河野 智: 神経難病の克服—単一遺伝子病からのアプローチ— 家族性 Wernicke 類似脳症. 臨床神経学 50 (11): 855-857, 2010.
6. 藤倉知行, 菱田 明: 急性腎不全の疫学と病態生理. 総合臨床 59(6):1338-1343, 2010.
7. 藤垣嘉秀: ネフローゼ症候群. 内科疾患の診断基準、病型分類、重症度. 内科 南江堂 105 : 1087-1090, 2010.
8. 安田日出夫: sepsis と急性腎不全. 日本腎臓学会誌 52 (5): 562-565, 2010.
9. 小野雅史, 加藤明彦: バスキュラーアクセストラブルの対処. 臨床透析 26(12): 1562-1564, 2010.
10. 岩泉守哉, 新村和也, 山田英孝, 伊熊陸博, 梶村春彦: 大腸癌においてジュシゴン (hSgol)

の低下は染色体不安定性を誘導する . INTESTINE, 14, 3, 320-322, 2010.

インパクトファクターの小計 [0.00]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他の教室に所属し、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. 古田隆久, 杉本光繁, 小平知世, 西野真史, 山出美穂子, 魚谷貴洋: プロトンポンプ阻害薬の PK-PD と PGx. 月刊薬事 52(4): 515-520, 2010
2. 古田隆久, 杉本光繁, 小平知世, 西野真史, 山出美穂子, 魚谷貴洋: ファーマコゲノミクスを活用した *Helicobacter pylori* 除菌療法の有効性予測 . 臨床検査 54: 1163-70, 2010.
3. 古田隆久, 杉本光繁, 小平知世, 西野真史, 山出美穂子, 魚谷貴洋: 高脂血症治療薬、抗血栓薬、抗真菌薬、金属カチオン使用症例への除菌療法 . Helicobacter Research 15(2), 2011.

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. 今井裕一, 小原まみ子, 菅野義彦, 藤垣嘉秀, 安田 隆: 日本内科学会 研修カリキュラム: 腎臓分野 (案) . 日本腎臓学会誌 52 : 967-1006, 2010.

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. 宮嶋裕明: Wilson 病 . 金澤一郎, 永井良三 (編) 今日の診断指針 第 6 版 医学書院 596-598, 2010.
2. 鈴木洋行, 加藤明彦: 急性腎障害: 概念と病期分類 . 腎疾患・透析 最新の治療 2011-2013 南江堂 291-294, 2011.
3. 安田日出夫: 高尿酸血症と CKD、いざ実践! . 加藤明彦 (監) 市川和子, 武政睦子 (編) 慢性腎臓病 (CKD) の栄養管理 文光堂 38-40, 2010.
4. 安田日出夫: 敗血症による急性腎不全 . 総合臨床 永井書店 1380-1383, 2010.
5. 安田日出夫: 「水・電解質の不思議」高カリウム血症治療薬としてのイオン交換樹脂の有用性と安全性を再検証する . 臨床透析 日本メディカルセンター 1728-1729, 2010.
6. 安田日出夫: 敗血症による Acute Kidney Injury (AKI) の病態生理 . 腎と透析 東京医学社 267-270, 2011.

(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. Kawasaki S, Osawa S, Sugimoto K, Uotani T, Nishino M, Yamada T, Sugimoto M, Furuta T, Ikuma M: Cecal vanishing tumor associated with cytomegalovirus infection in an immunocompetent elderly adult. World J Gastrointest Oncol 2(11):417-420, 2010.
2. Osawa S, Yamada T, Saitoh T, Kosugi T, Terai T, Takayanagi Y, Hamaya Y, Sugimoto K, Ikuma M: Treatment with corticosteroid for pericardial effusion in a patient with advanced synchronous

esophageal and gastric cancers following chemoradiotherapy. Case Rep Gastroenterol 4:229-237, 2010.

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. Tsuji T, Fujigaki Y, Sakakima M, Sado Y, Hishida A: Siblings with Alport's syndrome showing unique staining patterns for alpha5(IV) and alpha6(IV) chains of collagen type IV. Clin Exp Nephrol 14:283-287, 2010.
2. 松浦友春, 山出美穂子, 松下直哉, 川崎真佑, 寺井智宏, 魚谷貴洋, 高柳泰宏, 山田貴教, 小平知世, 杉本光繁, 古田隆久, 杉本健, 大澤恵, 伊熊睦博: 四肢の筋膜炎を合併した好酸球性胃腸炎の1例. 日本消化器病学会雑誌. 108(3): 444-50, 2010.

インパクトファクターの小計 [1.46]

4 特許等の出願状況

	平成22年度
特許取得数(出願中含む)	0件

5 医学研究費取得状況

	平成22年度
(1)文部科学省科学研究費	5件 (918万円)
(2)厚生科学研究費	3件 (265万円)
(3)他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4)財団助成金	0件 (0万円)
(5)受託研究または共同研究	0件 (0万円)
(6)奨学寄附金その他(民間より)	0件 (0万円)

(1) 文部科学省科学研究費

1. 河野 智: 科学研究費補助金(基盤研究(C))「SLC19A3変異マウスを用いたウエルニッケ様脳症の病態解析」平成22年度 250万円
2. 宮嶋裕明: 科学研究費補助金(基盤研究(C))「神経変性症における脳内鉄サイクルの制御・調整障害のメタロミクス研究」平成22年度 230万円
3. 宮嶋裕明: 科学研究費補助金(基盤研究(B))「MRI横緩和速度を用いる生体鉄とヒト神経変性症に関する研究」平成22年度 100万円
4. 鈴木洋行: 科学研究費補助金(若手研究(B))「腎におけるAngIIと尿中アンジオテニンノーゲン排泄を規定する因子の検討」平成22年度 143万円
5. 藤垣嘉秀: 科学研究費補助金(基盤研究(C))「近位尿細管S3セグメント遠位領域の前駆様細胞の存在・分裂様式と多剤耐性形質の検討」平成22年度 195万円

(2) 厚生科学研究費

1. 藤垣嘉秀：厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策 研究事業）「戦略研究（腎疾患重症化予防のための戦略研究）」平成 22 年度 50 万円
2. 藤垣嘉秀：厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策 研究事業）「慢性腎臓病（CKD）に関する普及啓発のあり方に関する研究」平成 22 年度 15 万円
3. 藤垣嘉秀：厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策 研究事業）「CKD 進展予防のための特定健診と特定保健指導のあり方に関する研究」平成 22 年度 200 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	0件
(2) シンポジウム発表数	1件	8件
(3) 学会座長回数	0件	11件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	1件	14件
(6) 一般演題発表数	11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, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Yamada M, Uotani T, Umemura K, Watanabe H: PGx and treatment of upper GI disorders. Applying pharmacogenomics (PGX) from research into clinical practice: Present and future WorldPharma 2010, 2010/07/17-23, Copenhagen, Denmark.

5) 一般発表

ポスター発表

1. Kono S: Dominant Negative effect of a FLNC mutation in the filamin myopathy. 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies, September 2010, Geneva (Swiss)
2. Suzuki H, Yamamoto T, Fujigaki Y, Hishida A: Role of Rho-kinase (ROCK) and epidermal growth factor receptor (EGFR) activation in glomerular injuries induced by AngiotensinII (AngII)-dependent hypertension. American Society of Nephrology's 43rd Annual Meeting and Scientific Exposition, November 2010, Colorado (USA)
3. Fujikura T, Togawa A, Sun Y, Fujigaki Y: Hepatocyte growth factor/ c-Met signaling contributes to the acquired resistance after acute subclinical kidney damage with uranyl acetate. 43rd ASN Renal Week 2010, November 2010, Denver (USA)
4. Jinghui Luo, Yasuda H, Kato A, Fujigaki Y, Hishida A: The sustained renal NFκB activation contributes to acquired resistance in cisplatin-induced acute kidney injury. 43rd American Society of Nephrology Annual Meeting, November 2010, Denver (USA)
5. Yamada T, Osawa S, Takayanagi Y, Furuta T, Ikuma M: Guggulsterone, a bile acid receptor antagonist, reduces COX-2 and CDX2 expressions and suppresses cell growth in oesophageal

adenocarcinoma cells. 18th United European Gastroenterology Week, October 2010, Barcelona (Spain)

6. Yamade M, Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Uotani T, Ikuma M: The effect of trastuzumab on phosphorylated histone H2AX induced by topoisomerase-1 inhibitor (SN-38) in gastric cancer cell lines with or without HER2 expression. AGA 2010, May 2010, New Orleans (USA)
7. Nishino M, Sugimoto M, Kodaira C, Yamade M, Uotani T, Ikuma M, Hishida A, Furuta T: Preventive effect of lansoprazole and famotidine on gastric mucosal injury induced by low-dose aspirin in H. pylori-negative healthy volunteers. AGA 2010, May 2010, New Orleans (USA)
8. Kodaira C, Furuta T, Uchida S, Uotani T, Yamade M, Nishino M, Namiki N, Ikuma M, Hishida A: [13C]-naproxen breath test as the predictor of naproxen-induced gastric mucosal injury. AGA 2010, May 2010, New Orleans (USA)
9. Furuta T, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Uotani T, Sugimoto M, Ikuma M, Iwaki T, Umemura K: Effect of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to cyp2c19 genotype status. AGA 2010, May 2010, New Orleans (USA)
10. Furuta T, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Uotani T, Sugimoto M, Ikuma M: Comparison of triple rabeprazole/metronidazole/sitafloxacin therapy versus triple rabeprazole/amoxicillin/sitafloxacin therapy as the 3rd rescue regimen for eradication of H. pylori. AGA 2010, May 2010, New Orleans (USA)
11. Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Uotani T, Ikuma M, Umemura K, Watanabe H, Furuta T: Importance of acid inhibition for gastroesophageal reflux disease with low-dose aspirin. World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, July 2010, Copenhagen (Denmark)

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

1. 宮嶋裕明: 家族性 Wernicke 類似脳症. 日本神経学会 シンポジウム 13 神経難病の克服 2010 年 5 月 21 日 東京
2. 安田日出夫: 敗血症による AKI の病態と課題 第 21 回 日本急性血液浄化療法学会 2010 年 10 月 24 日 横浜
3. 安田日出夫: 敗血症による AKI の病態生理 第 32 回腎臓セミナー 2010 年 8 月 28 日 東京
4. 杉本光繁, 西野眞史, 古田隆久: 難治性 NERD に対する高用量 PPI 療法による治療戦略. パネルディスカッション 4 難治性 GERD の治療戦略 第 96 回日本消化器病学会総会 2010 年 4 月 22-24 日 新潟
5. 小平知世, 西野眞史, 古田隆久: カプセル内視鏡胃排出遅延と腸溶カプセル充填 13C-アセテート呼吸試験による予測. S-1-9 カプセル内視鏡の診断 -update- 第 79 回日本消化器内視鏡学会総会 2010 年 5 月 13-15 日 品川
6. 魚谷貴洋, 杉本光繁, 山出美穂子, 西野眞史, 小平知世, 古田隆久: 消化性潰瘍と胃がん発症における IL-8-251 遺伝子多型の役割. S1 H. pylori 感染と胃癌発生機序 第 16 回日本ヘリコバクター学会 2010 年 6 月 24-25 日 京都

7. 古田隆久, 杉本光繁, 小平知世, 西野真史, 山出美穂子, 魚谷貴洋, 氏内圭一, 曾家義博: 迅速遺伝子解析機器によるテーラーメイドの H. pylori 除菌療法. シンポジウム 2 H. pylori 除菌療法の新たな展開 第 16 回日本ヘリコバクター学会 2010 年 6 月 24-25 日 京都
8. 古田隆久, 小平知世, 杉本光繁: 13C-pantoprazole 呼気試験による CYP2C19 活性評価とその応用 W13-11 13C 呼気試験の新たな展開. 第 52 回日本消化器病学会 (JDDW2010) 2010 年 10 月 13-16 日 横浜

4) 座長をした学会名

1. 宮嶋裕明: 第 51 回日本神経学会総会, 2010 年 5 月 21 日 東京
2. 宮嶋裕明: 第 4 回 Movement Disorder Society, Japan (MDSJ), 2010 年 10 月 7 日 京都
3. 宮嶋裕明: 第 129 回日本神経学会東海北陸地方会, 2011 年 3 月 12 日 名古屋
4. 藤垣嘉秀: International Society of Nephrology, Nezus: The kidney and the vascular system: Emerging culprits in pathogenesis and advances in therapy, 2010 年 4 月 16 日, 17 日 京都
5. 藤垣嘉秀: 第 53 回日本腎臓学会学術総会, 2010 年 6 月 18 日 神戸
6. 藤垣嘉秀: 第 40 回日本腎臓学会東部学術大会, 2010 年 9 月 24 日 宇都宮
7. 鈴木洋行: 日本内科学会第 211 回東海地方会, 2010 年 6 月 12 日 浜松
8. 鈴木洋行: 中部糸球体腎炎談話会, 2010 年 11 月 6 日 名古屋
9. 大澤恵: 第 211 回日本内科学会東海地方会例会, 2010 年 6 月 10 日 浜松
10. 杉本健: 日本消化器病学会東海支部第 112 回例会, 2010 年 6 月 26 日 三島
11. 杉本健: 日本消化器病学会東海支部第 112 回例会, 2010 年 11 月 27 日 名古屋

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

1. 宮嶋裕明: 日本神経学会代議員
2. 宮嶋裕明: 日本神経治療学会評議員
3. 宮嶋裕明: 日本末梢神経学会評議員
4. 宮嶋裕明: 日本鉄バイオサイエンス学会世話人
5. 宮嶋裕明: 日本マススペクトル学会評議員
6. 宮嶋裕明: 日本内科学会東海地方会評議員
7. 宮嶋裕明: 日本神経学会東海北陸地方会幹事
8. 藤垣嘉秀: 日本腎臓学会評議員、同専門医制度委員会幹事、同卒前卒後教育委員、静岡県広報委員キーパーソン
9. 藤垣嘉秀: 日本内科学会東海支部評議員、資格認定試験委員会・腎臓分野試験問題作成者
10. 伊熊睦博: 日本内科学会東海地方会評議員
11. 伊熊睦博: 日本消化器病学会評議員
12. 伊熊睦博: American College of Physician Japan Chapter, Health and Public Policy Committee
13. 杉本 健: 日本消化器病学会東海支部評議員
14. 大澤 恵: 日本消化器病学会東海支部評議員
15. 河野 智: 日本神経学会代議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数(レフリー数は除く)	0件	3件

(2) 外国の学術雑誌の編集

1. 宮嶋裕明：ISRN Neurology Editorial Board 登録有 インパクトファクターなし
2. 藤垣嘉秀：The Open Pathology Journal, Editorial Advisory Board 登録有 インパクトファクターなし
3. 藤垣嘉秀：World Journal of Nephrology、Editorial Board Member 登録有 インパクトファクターなし
4. 大澤 恵：World J Gastroenterology, Editorial Board 登録有 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. 宮嶋裕明：2回 Neurology (USA)
2. 宮嶋裕明：1回 J Neurosci Res (USA)
3. 宮嶋裕明：3回 Int Med (Japan)
4. 藤垣嘉秀：4回 Renal Failure (England)
5. 藤垣嘉秀：1回 BBA-Molecular Cell Research (Netherlands)
6. 藤垣嘉秀：5回 Clinical Experimental Nephrology (Japan)
7. 藤垣嘉秀：1回 Pediatric Nephrology (Germany)
8. 藤垣嘉秀：1回 Virchows Archiv (Germany)
9. 藤垣嘉秀：1回 Nephrology Dialysis and Transplantation (England)
10. 藤垣嘉秀：1回 Kidney International (USA)
11. 鈴木洋行：1回 Clinical Experimental Nephrology (Japan)
12. 安田日出夫：8回 Clinical Experimental Nephrology (Japan)
13. 安田日出夫：1回 Kidney International (USA)
14. 安田日出夫：1回 Nephrology Dialysis Transplantation (England)
15. 安田日出夫：4回 Internal Medicine (Japan)
16. 伊熊陸博：2回 Journal of Gastroenterology (Japan)
17. 伊熊陸博：1回 Internal Medicine (Japan)
18. 大澤 恵：8回 World Journal of Gastroenterology (China)

9 共同研究の実施状況

	平成22年度
(1)国際共同研究	0件
(2)国内共同研究	0件
(3)学内共同研究	0件

10 産学共同研究

	平成22年度
産学共同研究	0件

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 筋萎縮性側索硬化症の認知機能障害に関する研究

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は上位および下位運動ニューロンが障害される進行性の疾患で、一部の病型を除いて認知機能障害は合併しないと考えられてきた。しかし、ALS が TDP-43 という前頭側頭型認知症と共通する背景病理を持つことが明らかとなってきたため、ALS の前頭葉機能障害について検討した。明らかな認知症を認めない早期の孤発性 ALS 症例を対象として、テスト形式の前頭葉機能検査である Frontal Assessment Battery (FAB) を施行した。結果、ALS 症例では正常群を比較して FAB の点数が有意に低下しており、FAB の点数は運動障害や呼吸機能障害と有意な相関関係を認めなかった。以上から、ALS には前頭葉機能障害を認めることが明らかとなった。

(寺田達弘, 宮嶋裕明)

2. 家族性 Wernicke 脳症類似症候群の発見と解析

Wernicke 脳症は意識障害、眼球運動障害、失調性歩行を古典的 3 徴とし、チアミン (ビタミン B1) 欠乏を基盤とする疾患である。その多くは、アルコール依存症、低栄養、高カロリー輸液、妊娠悪阻、消化管手術などの背景が認められ、遺伝性はない。今回、この古典的 3 徴候を繰り返した兄弟例において、Wernicke 脳症に特徴的な MRI 所見を見出し、チアミンの大量投与により症状の改善をみた。しかし血中チアミン値の低下はなく、いわゆる Wernicke 脳症類似症候群と考えられた。そこで原因遺伝子の同定を行い、チアミントランスポーター遺伝子 (SLC19A3) の複合ヘテロ遺伝子変異を同定した。さらに変異蛋白の機能解析により、変異蛋白質のチアミン輸送能の著明な低下を証明した。これは世界で初めての報告であり、New Engl J Med に掲載され、現在モデルマウスを作製し病態メカニズムを解析中である。

(河野 智, 宮嶋裕明)

3. ゴーシェ病に伴うパーキンソン病

ゴーシェ病は、糖脂質を分解するライソゾームの酵素、グルコセレブロシダーゼが生まれつき少ないために、糖脂質が体内の細胞に蓄積し、肝脾腫、貧血、出血傾向、進行性の骨疾患など重篤な全身性の症状を引き起こす先天性脂質代謝異常症である。我々は日本で初めてゴーシェ病に伴うパーキンソン病を見出し、PET 検査にて脳の下パミン機能解析を行い、ゴーシェ病遺伝子のホモ接合体とともにヘテロ接合体の患者においても脳下パミン系の異常があること、無症候性および症候性ヘテロ接合体では補足運動野でのグルコース代謝が低下していることを見出した。

(河野 智, 宮嶋裕明)

4. 低用量酢酸ウラニウムによる急性尿細管障害回復後の抵抗性獲得と hepatocyte growth factor /c-Met シグナルの関与

低用量酢酸ウラニウム (UA) 投与ラットは、障害回復後2回目の高用量 UA に対し部分的な抵抗性を示し、その抵抗性には細胞増殖亢進が関与している可能性を報告した (Sun et.al.2010)。その部分的抵抗性における HGF/c-Met シグナルの関与について、in vivo および in vitro で検討した。In vivo の実験では、低用量 UA を投与したラットでは、14日目に高用量 UA を投与した後の腎 c-Met 蛋白は増加していた。In vitro の実験では、低用量 UA を投与したラットの腎臓より尿細管細胞を初代培養し、hepatocyte growth factor (HGF) 非存在下 / 存在下における wound closure 試験をした。抵抗性獲得群は HGF 存在下で有意に高い尿細管細胞遊走能を示した。これらの結果より、低用量 UA 投与後の尿細管細胞抵抗性獲得機序に、HGF/c-Met シグナルを介した細胞遊走亢進が関与している可能性が示唆された。

(藤倉知行, 岩倉考政, 安田日出夫, 藤垣嘉秀)

5. 腎における AngII と尿中アンジオテシノーゲン排泄を規定する因子の検討

AngII 投与は糸球体内細胞増殖を有意に刺激するが、これは fasudil(ROCK 抑制薬) または gefitinib(EGFR チロシンキナーゼ阻害薬) 投与により消失した。

糸球体内 AngII 量を免疫染色で検討すると、AngII 投与によって糸球体内 AngII 染色強度は有意に増加した。fasudil 投与は AngII による AngII 染色強度増強を抑制するものの、gefitinib 投与では抑制しなかった。一方腎内 AngII 活性マーカーとしての尿中 Atg 排泄量は AngII 投与により有意に増加した。この増加した尿中 Atg 量は、fasudil により有意に低下するが、gefitinib によっては変化しなかった。これらより、1. 糸球体内 AngII 産生と糸球体増殖病変には関連があること、2. 糸球体内における AngII 依存性 AngII 産生は Rho キナーゼの関与すること、3. AngII による尿中 Atg 排泄量増加には、Rho キナーゼが関与すること、が示唆された。

(鈴木洋行, 藤垣嘉秀, 菱田 明)

6. シスプラチン誘発急性腎不全における腎内ヒストン脱アセチル化と Sirt1 誘導に関する検討

シスプラチン (CDDP) は強力な抗癌剤の一つであるが、臨床的には腎毒性が問題となる。CDDP は培養癌細胞においてヒストンのアセチル化を増やすが、正常な腎尿細管細胞のヒストンに対する影響は明らかでない。本研究では、ラット CDDP 誘発急性腎不全モデルを用いて、CDDP はヒストンの脱アセチル化と DNA 修復因子である Werner syndrome protein の増加を伴って、腎臓内のヒストン脱アセチル化酵素である silent information regulator 2 (Sirt1) を CDDP 投与6時間後の早期から誘導することを明らかにした。CDDP により誘導された腎尿細管の Sirt1 蛋白は、核内のコアヒストンを不活化して遺伝子転写を抑制するとともに、損傷した DNA を修復し、CDDP による尿細管障害に対して保護的に作用する可能性が示唆された。

(坂尾幸俊, 加藤明彦, 辻孝之, 安田日出夫, 戸川証, 藤垣嘉秀, 菱田 明)

7. 胆汁酸逆流を標的とした食道腺癌発癌予防

従来日本では食道癌の組織型としては扁平上皮癌がほとんどを占めていたが、近年食事の西洋化によると思われる胆汁酸逆流等の影響により、西洋に多いとされている食道腺癌の発生率も増加してきている。そこで、胆汁酸逆流をターゲットとした食道癌化学予防法の開発を目指し、研究を行っている。

樹脂由来のポリフェノールであり、NF- κ B の抑制効果が知られているガグルステロンは、食道腺癌細胞において、その NF- κ B の抑制を介し、胆汁酸により誘導される腸上皮化生（バレット食道化）や癌の進展に重要な働きをする CDX2 や COX-2 などの分子の発現を抑制すると共に、アポトーシスも誘導した。これは、ガグルステロンが食道癌化学予防薬になり得ることを示唆するものであり、更なる知見を集積中である。

(山田貴教, 大澤 恵, 濱屋 寧, 杉本 健, 伊熊睦博)

8. 粘膜上皮間リンパ球における交感神経受容体の機能

近年発生率が増加している過敏性腸症候群は、消化管運動機能をつかさどる交感神経系の異常が関与している可能性が示唆されている。われわれは小腸粘膜に広く分布している粘膜上皮間リンパ球 (IEL) 上にアドレナリン受容体シグナルが発現していることを見出し、アドレナリンによる刺激が IEL のサイトカイン産生制御および消化管運動機能に深く関与しているという新知見を得た。

(大澤 恵, 高柳泰宏, 杉本 健, 伊熊睦博)

9. 消化管粘膜免疫における葉酸代謝拮抗剤の役割

葉酸代謝拮抗剤であるメソトレキセートは、ステロイド抵抗性の炎症性腸疾患に対して一定の効果をあげているが、全身投与を行った場合、嘔気や肝機能異常等の理由で投薬中止を余儀なくされる症例も多くみられる。われわれは、そのような全身副作用を軽減させるため、マウス動物実験モデルを用いてメソトレキセートの大腸局所投与（注腸投与）を行い、消化管粘膜におけるメソトレキセートの役割につき、基礎的検討を重ねている。

(杉本 健, 大石愼司, 寺井智宏, 高柳泰宏, 濱屋 寧, 大澤 恵, 伊熊睦博)

10. 薬剤性消化管傷害に対する胃酸分泌抑制薬の効果

抗血小板薬等の使用に伴う消化管傷害の機序、対策として胃酸分泌との関連で検討した。アスピリンによる胃粘膜障害の重症度は胃内 pH と逆相関し、胃酸がアスピリン起因胃粘膜障害の重要な因子であることをヒトで初めて証明した。さらに胃酸分泌抑制薬の効果を検討したところ、プロトンポンプ阻害薬は H₂ 受容体拮抗薬に比してアスピリン起因性の胃粘膜障害に対して有効であり、その効果の違いに胃酸分泌抑制効果の違いが関わることを示した。さらに他の抗血小板薬についても検討中である。

(西野眞史, 杉本光繁, 山出美穂子, 小平知世, 魚谷貴洋, 古田隆久)

11. 13C 化合物を応用した NSAID 潰瘍のリスク要因とその臨床応用

¹³C-naproxen 呼気試験を開発し、この試験が NSAID 起因性胃粘膜障害の予測因子となることを見いだした（特許出願済み）。この試験が有用であるかを前向き試験にて確認し、本試験で低リスクと判断されれば、NSAID 単独でも胃粘膜障害を来さないことを確認し、本試験の有用性を証明した。

（小平知世，西野眞史，杉本光繁，山出美穂子，魚谷貴洋，古田隆久）

12. 分子標的薬を抗腫瘍薬の相互作用について

抗腫瘍薬誘導の DNA 傷害に対して、分子標的薬がいかなる影響を与えるかを検討した。分子標的薬は DNA 修復機構にも影響して、抗腫瘍薬の効果を高める作用があることを示し、さらに検討を続けている。

（山出美穂子，西野眞史，小平知世，杉本光繁，魚谷貴洋，古田隆久）

15 新聞，雑誌等による報道

1. 藤垣嘉秀：座談会（司会）これからの静岡県の CKD 治療戦略を考える． 血圧 18(2)189-195, 2011.