

研究は今後の課題である。

我々は従来の物理学的測定法を用いて開発されたカルボニルストレス阻害剤か副作用の問題から実用化に至らなかったという状況を打破するため、全く異なる観点からのアプローチを試みた。即ち、これまでの阻害剤の評価方法か不正確な物理的測定法に依拠していた点を見直し、化学反応に基づく正確な定量法を確立し、更にカルボニル基の捕捉という新しい視点から既存の化合物を再評価した。この、高感度であり特異的な化学的定量法は、カルボニルストレス阻害に有益な副作用の少ない薬剤の評価を可能とした。特筆すべきことは、この方法により新しい抗カルボニルストレス治療法か開発された他に、従来臨床現場で使用されている薬剤で抗カルボニルストレス効果かあるものか見出されたことである。このことは、既に使われている他の薬剤で、従来考えられていなかった抗カルボニルストレス効果か薬効としてあるものかある可能性を示している。このような薬剤を新たに見出し、適応拡大して臨床応用することかできれば、治療の費用および期間の短縮も期待できる。更に、このような薬剤の開発は、糖尿病合併症、動脈硬化、腎不全合併症など種々な病態の進展を阻害する新しい抗酸化治療への展開か期待される。

以上の研究成果は長期透析合併症としての血管病変、腹膜病変、骨関節病変などの病態形成機序を理解し、これに対する新規治療法を開発する上で重要である。また、これらの新しいカルボニルストレスをターゲットとした治療法の開発により、腎不全合併症のみならず、糖尿病合併症、動脈硬化など

の種々の病態の進展を阻害する新しい抗酸化治療への展開か期待される。

E 研究発表

[原著・総説] -国外-

- 1 Shao J, Nangaku M, **Miyata T**, Inagi R, Yamada K, Kurokawa K, Fujita T Imbalance of T cell subsets in angiotensin II-infused hypertensive rats with kidney injury **Hypertension in press**
- 2 Inagi R, Nangaku M, **Miyata T**, Kurokawa K Mesangial cell-predominant functional gene, megsin **Clin Exp Nephrol in press**
- 3 Du J, Cai SH, Suzuki H, Ahkand AA, Ma XY, Takagi Y, **Miyata T**, Nakashima I, Nagase F Methylglyoxal disrupts IGF-1-mediated cell growth response through a MEKK1/ERK/p21-dependent signal transduction pathway **J Cell Biochem in press**
- 4 Onogi H, **Miyata T**, Inagi R, Nangaku M, Kurokawa K Serpin, megsin and plasmin **Contrib Nephrol in press**
- 5 **Miyata T**, Ueda Y, Henle T Advanced glycation end products in chronic renal failure **Advances in Renal Replacement Therapy**, edited by Winchester JF *in press*
- 6 **Miyata T**, van Ypersele de Strihou C Inhibition of AGE formation angiotensine converting enzyme

- inhibitor/angiotensin type 2 receptor blocker **Arch Biochem Biophys** *in press*
- 7 Tanaka T, Hanafusa N, Ingelfinger JR, Inagi R, **Miyata M**, Kurokawa K, Fujita T, Nangaku M Cloning and characterization of a novel Bcl2-like protein from immortalized rat proximal tubular cells **Biochem Biophys Res Commun** *in press*
 - 8 Nangaku M, **Miyata T**, Kurokawa K Relevance of oxidative and carbonyl stress in uremia **Forum Issue of ARS** *in press*
 - 9 Kurokawa K, Nangaku M, Saito A, Inagi R, **Miyata T** Future perspectives of chronic renal failure **Am J Kidney Dis** *in press*
 - 10 **Miyata T**, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C "Carbonyl Stress" and long-term uremic complications **Advances in Nephrology** *in press*
 - 11 Kurokawa K, Nangaku M, Saito A, Inagi R, **Miyata T** Current issues and future perspectives of chronic renal failure **J Am Soc Nephrol** *in press*
 - 12 Ishikawa N, **Miyata T**, Ueda Y, Inagi R, Izuhara Y, Yuzawa H, Onogi H, Nishina M, Nangaku M, de Strihou CvY, Kurokawa K Affinity adsorption of glucose degradation products improves the biocompatibility of conventional peritoneal dialysis fluid **Kidney Int** 63 331-339, 2003
 - 13 Inagi R, **Miyata T**, Ueda Y, Yoshino A, Nangaku M, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K Efficient lowering of carbonyl stress by the glyoxalase in peritoneal dialysis **International Congress Series** 2002, 1245 359-360
 - 14 Sogabe H, Quigg R J, Okada N, **Miyata T**, Inagi R, Kurokawa K, Fujita T, Nangaku M Gene therapy for renal injury model rat using an adenovirus vector encoding the soluble rat Crry gene **Clin Exp Nephrol** 6, 216-223, 2002
 - 15 Kurokawa K, Nangaku M, Inagi R, **Miyata T** Perspectives of chronic renal failure **Nephrology** 2002, 7 S145-S150
 - 16 Inagi R, **Miyata T**, Nangaku M, Ueyama H, Takeyama K, Kato S, Kurokawa K Transcriptional regulation of a mesangium-predominant gene, meginin **J Am Soc Nephrol** 13(11) 2715-22, 2002
 - 17 **Miyata T** Alterations of non-enzymatic biochemistry in uremia, diabetes, and atherosclerosis («carbonyl stress») PALAIS DES ACADEMIES 1000 BRUXELLES **Bulletin et Memoires de l'Academie royale de Medecine de Belgique** 2002 157 189-198
 - 18 Inagi R, **Miyata T**, Imasawa T, Nangaku M, Kurokawa K Mesangial cell-predominant gene, meginin **Nephrol Dial Transplant** 17 Suppl9 32-33, 2002
 - 19 **Miyata T**, De Strihou CvY, Ueda Y, Ichimori K, Inagi R, Onogi H,

- Ishikawa N, Nangaku M, and Kurokawa K Angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors lower in vitro the formation of advanced glycation end products Biochemical mechanisms **J Am Soc Nephrol** 13 2478-2487, 2002
- 20 Ishibashi Y, Sugimoto T, Ichikawa Y, Akatsuka A, **Miyata T**, Nangaku M, Tagawa H, Kurokawa K Glucose dialysate induces mitochondrial DNA damage in peritoneal mesothelial cells **Peritoneal Dial Int** 22 11-21 2002
- 21 Dei R, Takeda A, Niwa H, Li M, Nakagomi Y, Watanabe M, Inagaki T, Washimi Y, Yasuda Y, Horie K, **Miyata T**, Sobue G Lipid peroxidation and advanced glycation endproducts in the brain in normal aging and in alzheimer's disease **Acta Neuropathol** 2002, 104 113-122
22. Inagi R, **Miyata T**, Ueda Y, Yoshino A, Ishibashi Y, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K Efficient detoxification of carbonyl stress by the gloxalase system in peritoneal dialysis **Kidney Int** 2002 62 679-687
- 23 Nangaku M, Yamada K, Gariepy CE, **Miyata T**, Inagi R, Kurokawa K Yanagisawa M, Fujita T, Johnson RJ ETB receptor protects the tubulointerstitium in experimental thrombotic microangiopathy **Kidney Int** 62, 922-928, 2002
- 24 Ahkand AA, Du J, Hossain K, **Miyata T**, Nagase F, Kato M, Suzuki H, Nakashima I Redox-linked cell surface-oriented signaling for T-cell death **Antioxid Redox Signal** 2002, 4 445-454
- 25 Asano M, Fujita Y, Ueda Y, Suzuki D, **Miyata T**, Sakai H, Saito A Renal proximal tubular metabolism of protein-linked pentosidine, an advanced glycation end product **Nephron** 2002, 91 688-694
- 26 **Miyata T**, Inagi R, Nangaku M, Imasawa T, Sato M, Izuhara Y, Suzuki D, Kimura M, Sugiyama S, Kurokawa K Progressive mesangial expansion and hypercellularity in transgenic mice of mesangial cell-predominant serpin, megsin **J Clin Invest** 109 585-593, 2002
- 27 **Miyata T**, Devuyst O, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C Towards better dialysis compatibility Advances in the biochemistry and pathophysiology of the peritoneal membranes **Kidney Int** 2002, 61 375-386

[原著・総説] -国内-

- 1 伊豆原優子、稲城玲子、宮田敏男 慢性腎不全患者の病態に酸化・カルボニルストレスかかかっているのてしょうか？また治療的側面から考えられる可能性はどうです

- か? EBM 腎臓病の治療
2002-2003 印刷中
- 2 宮田敏男 AGEおよび尿毒物質 透析患者の検査値の読み方 印刷中
- 3 宮田敏男 糖尿病合併症とカルボニルストレス フリーラシカルの臨床 印刷中
- 4 宮田敏男, 石橋由孝, 黒川 清 AGE化 β 2ミクログロブリン 腎と透析 印刷中
- 5 宮田敏男, 黒川 清 腎不全進展とカルボニルストレス 中外医学社 印刷中
- 6 稲城玲子, 宮田敏男, 黒川 清 カルボニルストレスの病態生理学(総説) Molecular Medicine 40 178-184, 2003
- 7 宮田敏男 ”待っていても良い薬は出てこない”腎臓病治療薬の開発に向けて創薬インフラの充実と産学連携 薬事日報 新春特集 13, 2003
- 8 稲城玲子, 宮田敏男 新規セルピン”メクシン”の糸球体における病態生理機能 医歯薬出版株式会社 医学のあゆみ,別冊 53-56 2002
- 9 宮田敏男 待っていても「良いくすり」は出てこない 臨床透析 18 1501-1502, 2002
- 10 宮田敏男, 湯澤公子, 小野木 博 慢性腎不全とカルボニルストレス 蛋白修飾研究の新たな展開 腎と透析 2002,53 485-490, 2002
- 11 稲城玲子, 宮田敏男, 齊藤明, 黒川 清 腹腔内カルボニルストレス軽減に向けて腹膜透析 53 76-79, 2002
- 12 宮田敏男 慢性腎不全とカルボニルストレス 蛋白修飾研究の新たな展開 長寿科学振興財団機関誌 Aging & Health 11-2 34-37, 2002
- 13 宮田敏男, 黒川 清 ハイオヒシネス/ヘンチャーの現状と知的財産 平成13年度知的財産研究所叢書「IIP研究論集」171-219, 2002
- 14 伊豆原優子, 宮田敏男, 黒川 清 カルボニルストレスと糖尿病性腎障害 Endocrinology & Diabetology 14(3) 286-291, 2002
- 15 宮田敏男, 稲城玲子, 黒川 清 腎不全合併症とカルボニルストレス Vitamembrane 2 1-11, 2002

- 16 宮田敏男, 黒川 清、稲城 玲子 腎臓病研究施設紹介 Nephrology Frontier 1-1 73-76, 2002
- 17 宮田敏男 糸球体機能とメタボリックシンドローム 医歯薬出版株式会社 医学のあゆみ 200-13 968, 2002
- 18 宮田敏男 腹膜における糖化と脂質過酸化の進展 血清および腹膜透析液が反応性カルボニル化合物の生成に果たす役割 Melissa Nephrology & Dialysis 13 8, 2002
- 19 伊豆原優子, 宮田敏男, 黒川 清 カルボニルストレスと糖尿病性腎障害 内分泌・糖尿病科 14-3 286-291, 2002
- 20 小野木 博, 宮田敏男 AGEs 医学のあゆみ 200-13 988, 2002
- Miyata T, Kurokawa K, Shimizu F, Fujita T, Nangaku M T cell deficient rats develop anti-thy1 nephritis **The 35th Annual Meeting of the American Society of Nephrology.** in Philadelphia (U S A) November 1-4, 2002
- 3 Shao J, Nangaku M, Yamada K, Inagi R, Kurokawa K, Miyata T, Fujita T Imbalance of T cell subsets in angiotensin II infused rats **The 35th Annual Meeting of the American Society of Nephrology.** in Philadelphia (U S A) November 1-4, 2002
- 4 Ishikawa N, Miyata T, Ueda Y, Inagi R, Izuhara Y, Nangaku M, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K Affinity adsorption of glucose degradation products improves in vitro the biocompatibility of conventional peritoneal dialysis fluid **The 35th Annual Meeting of the American Society of Nephrology** in Philadelphia (U S A) November 1-4, 2002
- 5 Inagi R, Miyata T, Nangaku M, Izuhara Y, Onogi H, Kurokawa K Mesangium-predominant serpin, meginin, inhibits the serine protease activity of plasmin **The 35th Annual Meeting of the American Society of Nephrology.** in Philadelphia (U S A) November 1-4, 2002
- 6 Miyata T, van Ypersele de Strihou

[学会発表] -国外-

- 1 Miyata T Advanced glycation end products and renal applications **The 6th Asian Pacific Congress of Nephrology.** in Pattaya (Thailand) February 16-20, 2003
- 2 Yamada K, Kawachi H, Inagi R,

- C, Ueda Y, Inagi R, Nangaku M, Kurokawa K Angiotensin II receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors lower *in vitro* the formation of advanced glycation end products Biochemical mechanisms **The 35th Annual Meeting of the American Society of Nephrology** in Philadelphia (U S A) November 1-4, 2002
- 7 Reiko Inagi, Toshio Miyata, Kiyoshi Kurokawa Alterations of non-enzymatic biochemistry in diabetic nephropathy ("Carbonyl stress") **The 4th The Japanese-European Nephrology Forum** in Heidelberg (Germany) June 20-22, 2002
- [学会発表] -国内-
- 1 宮田 敏男 酸化的蛋白修飾を指標とした新たな腎保護作用薬の探索 富山慢性腎疾患研究会 2003 3 13 富山
- 2 宮田 敏男 酸化的蛋白修飾を指標とした新たな腎保護作用薬の探索 第 26 回静岡腎セミナー 2003 3 8 静岡
- 3 宮田 敏男 腎疾患に対するケノム創薬 産業医科大学大学院講義 2003 1 31 福岡
- 4 宮田 敏男 酸化的蛋白修飾を指標とした新たな腎保護作用薬の探索 房総透析研究会 2003 1 25 千葉
- 5 宮田 敏男 酸化的蛋白修飾を指標とした新たな腎保護作用薬の探索 第 3 回腎不全病態治療研究会 2002 11 30 東京
- 6 宮田敏男 待っていても「良い薬」はでてこない 和歌山県医師会内科医会学術講演会 2002 7 27 和歌山
- 7 吉野 淳、宮田 敏男、稲城 玲子、石川 直愛、湯澤 公子、上田 裕彦、黒川 清、南学 正臣 クリオキサラーゼ消去系によるPD液由来カルホニルストレス軽減の検討 第 47 回日本透析医学会 2002 7 21 東京
- 8 石川 直愛、宮田 敏男、上田 裕彦、小野木 博、伊豆原 優子、稲城 玲子、黒川 清、南学 正臣 カルホニル化合物吸着ヒースと腹膜透析への応用 第47回日本透析医学会 2002 7 21 東京
- 9 北内 蒼敬、吉田 克法、藤本 清秀、多武保 光宏、谷 蒔、坂 宗久、吉川 元祥、石橋 道男、大国 誠一郎、平尾 佳彦、宮田 敏男、黒川 清 維持透析患者における腹部大動脈石灰化係数(ACI)とペントシンとの相関関係 第47回日本透析医学会 2002 7 21 東京
- 10 伊豆原 優子、宮田 敏男、上田 裕彦、稲城 玲子、湯澤 公子、小野木 博、南学 正臣、黒川 清 ACE阻害剤/アンジオテンシン II 受容体(AT1R)拮抗薬の蛋白修飾

- 抑制効果 第47回日本透析医学会 2002 7 19 東京
- 11 上田 裕彦、宮田 敏男、稲城 玲子、湯澤 公子、伊豆原 優子、小野木 博、南学 正臣、黒川 清 ACE阻害剤ピロキサミンのカルホニルストレス抑制作用 第47回日本透析医学会 2002 7 19 東京
 - 12 宮田 敏男 糸球体障害に向けてのケノム創薬 第8回静岡循環器・成人病フォーラム 2002 7 12 静岡
 - 13 宮田 敏男 老化と蛋白修飾 第44回日本老年医学会、若手企画シンポジウム 2002 6 12 新宿
 - 14 宮田 敏男、上田 裕彦、小野木博、稲城 玲子、南学 正臣、黒川 清 ACE 阻害剤/アンジオテンシンII受容体(ATII R)拮抗薬の腎保護作用 蛋白修飾抑制作用 第45 回日本腎臓学会学術総会 2002 5 25 大阪
 - 15 上田 裕彦、宮田 敏男、稲城 玲子、小野木 博、伊豆原 優子、南学 正臣、黒川 清 第二世代AGE 阻害薬ピロキサミンのカルホニルストレス抑制作用 第45 回日本腎臓学会学術総会 2002 5 25 大阪
 - 16 南学 正臣、山田 耕永、宮田 敏男、稲城 玲子、柳沢 正史、黒川 清、藤田 敏郎 尿細管間質障害におけるエントセリンB型受容体の保護的役割 第45 回日本腎臓学会学術総会 2002 5 25 大阪
 - 17 稲城 玲子、宮田 敏男、伊豆原 優子、小野木 博、南学 正臣、黒川 清 メクシン標的セリンプロテアーゼ(メクシンリカント)の同定 第45 回日本腎臓学会学術総会 2002 5 24 大阪
 - 18 伊豆原 優子、宮田 敏男、稲城 玲子、小野木 博、國頭 一也、朝倉 昌博、上田 裕彦、南学 正臣、黒川 清 抗人 megsin 中和抗体の作製 第45 回日本腎臓学会学術総会 2002 5 24 大阪
 - 19 小野木 博、宮田 敏男、上田 裕彦、伊豆原 優子、南学 正臣、稲城 玲子、黒川 清 システアミンによるカルホニルストレス抑制効果 第45 回日本腎臓学会学術総会 2002 5 24 大阪
 - 20 石川 直愛、宮田 敏男、上田 裕彦、小野木 博、伊豆原 優子、南学 正臣、稲城 玲子、黒川 清 カルホニル化合物の吸着ヒースと腹膜透析への応用 第45 回日本腎臓学会
 - 21 上山 博、宮田 敏男、稲城 玲子、小野木 博、伊豆原 優子、南学 正臣、黒川 清 メサンキウム細胞高発現遺伝子 megsin の転写調節機構 第45 回日本腎臓学会学術総会 2002 5 24 大阪 学術総会 2002 5 24 大阪
 - 22 宮田 敏男 カルホニルストレスインヒター 新たな抗酸化治療への展開 第45 回日本腎臓学会学術総会 イフニングセミナー 2002 5 24 大阪

- 23 北内 蒼敬、吉田 克法、近藤 秀明、米田 龍生、石橋 道男、大園 誠一郎、平尾 佳彦、宮田 敏男、黒川 清 腎移植患者における AGEs の組織学的検討 第45 回 日本腎臓学会 学術総会 2002 5 23 大阪
- 24 宮田 敏男 糸球体障害に対する ケノム創薬 第 31 回東海腎不全研究会 2002 5 18 名古屋
- 25 宮田 敏男 腎疾患ケノム創薬 腎保護・再生研究会 2002 4 12 京都
- 26 宮田 敏男 糸球体障害に向けてのケノム創薬 第12回長崎腎臓フォーラム 2002 4 9 長崎

20020540

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P7-P10、および P17-P21の「研究発表[原著・総説]」をご参照くだ
さい。