

効果を示した。

D. 結論

酵素系を利用した新しいカルボニル処理方法が、将来的なカルボニルストレスに対する治療につながる可能性が判明した。また、カルボニルトラップビーズによる透析液の処理は、腹膜透析の重大な合併症である腹膜機能低下の改善に有効であることが示唆された。

また、本研究で、我々はカルボニルストレス阻害剤の開発において、従来の方法とは全く違ったアプローチを試みた。即ち、これまでの阻害剤の評価方法が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、様々な化合物の評価を行った。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。

この方法で我々が発見した新規カルボニルストレス阻害剤は、カルボニルストレスモデル動物でも有効であり、更に腹膜透析モデル動物においても治療効果を示した。

重要なこととして、この方法により新しい抗カルボニルストレス治療法が開発された他に、既に臨床の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があるものが見出されたことがあげられる。このことは、既に使われている他の薬剤においても、従来考えられていなかった抗カルボニルストレス効果が薬効としてあるものが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ができれば、治療の費用の軽減・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

症など幅広い病態の進展を阻害する新しい治療への展開が期待される。

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、動脈硬化などの多様な疾患における病態の進展を阻害する新しい抗酸化治療への展開が期待される。

E. 研究発表

[原著・総説] -国外-

1. Ishikawa N, Miyata T, Ueda Y, Inagi R, Izuhara Y, Yuzawa H, Onogi H, Nishina M, Nangaku M, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K. Affinity adsorption of glucose degradation products improves the biocompatibility of conventional peritoneal dialysis fluid. **Kidney Int** 2003; 63: 331-339.
2. Nangaku M, Miyata T, Sada T, Mizuno M, Inagi R, Ueda Y, Ishikawa N, Yuzawa H, Koike H, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K. Anti-hypertensive agents inhibit in vivo the formation of advanced glycation end products and improve renal damage in a type 2 diabetic nephropathy rat model. **J Am Soc Nephrol** 2003; 14:

- 1212-1222.
3. Inagi R, Nangaku M, Miyata T, Kurokawa K. Mesangial cell-predominant functional gene, megsin. **Clin Exp Nephrol** 2003; 7: 87-92.
 4. 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** 2003; 42: 31-38.
 5. Miyata T, Ishikawa N, van Ypersele de Strihou C. Carbonyl Stress and Diabetic Complications. **Clin Chem Lab Med** 2003; 41:1150-1158.
 6. Miyata T, van Ypersele de Strihou C. Angiotensin II receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors: implication of radical scavenging and transition metal chelation in inhibition of advanced glycation end product formation. **Arch Biochem Biophys** 2003; 419: 50-54.
 7. Miyata T, Kurokawa K. Carbonyl stress in uremia. **Kopple and Massry's Nutritional Management of Renal Disease**. 2003; 111-115.
 8. Miyata T, Kurokawa K. A detective story for biomedical footprints towards new therapeutic interventions in diabetic nephropathy. **Internal Medicine** 2003; 42: 1143-1172.
 9. Tanaka T, Miyata T, Inagi R, Kurokawa K, Adler S, Fujita T, Nangaku M. Hypoxia-induced apoptosis in cultured glomerular endothelial cells: Involvement of mitochondrial pathways. **Kidney Int** 2003; 64: 2020-2032.
 10. Onogi H, Miyata T, Inagi R, Nangaku M, Kurokawa K. Proteomics and Mesangial Cell: Serpin, megsin and plasmin. **Contributions to Nephrology** 2004; 141: 212-220.
 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. Miyata T, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C. "Carbonyl Stress" and long-term uremic complications. **Advanced in Nephrology** "in press"
 13. Kurokawa K, Nangaku M, Saito A, Inagi R, Miyata T. Future perspectives of chronic renal failure. **J Am Soc Nephrol** "in press"
 14. Nangaku M, Miyata T, Kurokawa K. Relevance of oxidative and carbonyl stress in uremia. **Forum Issue of ARS** "in press"

15. Tanaka T, Hanafusa N, Ingelfinger JR, Inagi R, Miyata T, Kurokawa K, Fujit T, Nangaku M. Cloning and characterization of a novel Bcl2-like protein from immortalized rat proximal tubular cells. **Biochem Biophys Res Commun** "in press"
16. 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"
17. 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"
18. Inagi R, Nangaku M, Miyata T, Kurokawa K. Mesangial cell-predominant functional gene, megsin. **Clin Exp Nephrol** "in press"
19. Manotham K, Tanaka T, Matsumoto M, Ohse T, Inagi R, Miyata T, Kurokawa K, Fujita T, Ingelfinger JR, Nangaku M. Transdifferentiation of cultured tubular cells induced by hypoxia. **Kidney Int** "in press"
20. Izuhara Y, Miyata T, Saito K, van Ypersele de Strihou C, Saito A, Kurokawa K. Influence of water purity on plasma pentosidine, a marker of "carbonyl stress". **Am J Kid Dis** "in press"
21. Inagi R, Miyata T, Nangaku M, Usuda N, Shimizu A, Izuhara Y, Onogi H, Ueda Y, Nakazato K, Oishi H, Takahashi S, Yamamoto M, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K. A novel serpinopathy in rat kidney and pancreas induced by overexpression of megsin. **Am J Pathol** "in press"

[原著・総説] -国内-

1. 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. 2003; 新春特集: 13.
2. 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. 2003; 40: 178-184.
3. 南学正臣, 稲城玲子, 宮田敏男. メサンギウムに特異的に発現する分子の同定 (総説). 小児内科. 2003; 35: 926-927.

4. 石川直愛, 南学正臣, 宮田敏男. 慢性腎不全におけるカルボニル/酸化ストレス: 蛋白修飾研究からの知見. 腎と透析. 2003; 54: 729-733.
 5. 南学正臣, 稲城玲子, 宮田敏男. 慢性腎不全におけるカルボニル/酸化ストレス: 蛋白修飾研究からの知見. 腎と透析. 2003; 54: 729-733.
 6. 宮田敏男. 遺伝. 内科学第二版. 2003; 73-82.
 7. 南学正臣, 宮田敏男, 吉村吾志夫. 腎疾患の治療に対する最新の動向. 現代医療. 2004; 36: 2-19.
 8. 稲城玲子, 宮田敏男, 黒川清. 腎臓病とゲノム創薬. 現代医療. 2004; 36: 81-85.
 9. 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.
 10. 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がかかっているのでしょうか? 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
 11. 宮田敏男. Annual review 腎臓2004. 印刷中
 12. 宮田敏男. 抗カルボニルストレス薬. 日本臨床-血液浄化療法、基礎理論と最新臨床応用-. 印刷中
 13. 宮田敏男. 基礎腎臓病とゲノム創薬. 現代医療. 印刷中
 14. 宮田敏男. メグシン. 腎臓ナビゲーター: 第3章 成因・病態関連物質 印刷中
 15. 宮田敏男. 糖尿病性腎症治療薬候補となる物質3種類の構造. 遺伝子医学: Bio Medical Quick Review Net. 印刷中.
 16. 宮田敏男. 検査法: ペントシジン. 酸化ストレスナビゲーター. 印刷中.
 17. 宮田敏男. 待っていても「良い薬」はでてこない. 臨床透析「透析医療の常識・非常識」. 印刷中
 18. 宮田敏男. 腎不全と酸化ストレス. 治療学 (Biomedicine & Therapeutics). 印刷中.
- [学会発表]
- 国外- *Invited lecture
1. Miyata T. Oxidative stress in diabetic nephropathy : A detective story for biochemical footprints towards new therapeutic intervention. **American Diabetes Association 63rd Scientific Sessions**. in New Orleans (U.S.A.). June 13-17, 2003.
 2. Miyata T, Nangaku M, Ishikawa N, Inagi R, Ueda Y, van Ypersele

- de Strihou C, Kurokawa K. Renoprotection of anti-hypertensive agents is associated with inhibition of advanced glycation end product (AGE) formation. **The 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology.** in San Diego (U.S.A.). November 12-17, 2003.
3. Nangaku M, Miyata T, Ishikawa N, Inagi R, Ueda Y, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K. SHR/NDmc-cp rat is a model of hypertensive type 2 diabetes with massive proteinuria and progressive glomerular sclerosis and with an increase in advanced glycation end product (AGE) genesis. **The 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology.** in San Diego (U.S.A.). November 12-17, 2003.
 4. Ueda Y, Miyata T, Inagi R, Nangaku M, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K. Different mechanisms for anti-oxidative effects of anti-hypertensive agents. **The 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology.** in San Diego (U.S.A.). November 12-17, 2003.
 5. Inagi R, Miyata T, Nangaku M, Usuda N, Izuhara Y, Ueda Y, Onogi H, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K. A novel serpinopathy involving the kidney and the pancreas induced by overexpression of megsin, a new serine protease inhibitor (serpin) , in rats. **The 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology.** in San Diego (U.S.A.). November 12-17, 2003.
 6. Inagi R, Miyata T, Izuhara Y, Onogi H, Nangaku M, Kurokawa K. Crucial roles of the reactive site loop of megsin as an inhibitory serpin. **The 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology.** in San Diego (U.S.A.). November 12-17, 2003.
 7. Izuhara Y, Miyata T, Saito K, Saito A, Nangaku M, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C. Ultrapure dialysate decreases plasma pentosidine, a marker of carbony stress. **The 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology.** in San Diego (U.S.A.). November 12-17, 2003.

8. Ueyama H, Miyata T, Izuhara Y, Inagi R, Nangaku M, Ogawa S, Kurokawa K. Immunohistochemical demonstration of the endoplasmic reticulum (ER) stress in experimental kidney diseases. **The 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology.** in SanDiego (U.S.A.). November 12-17, 2003.
9. Onogi H, Miyata T, Nangaku M, Inagi R, G Couser W, Kurokawa K. Increased endoplasmic reticulum (ER) stress in glomerular epithelial cells (GEC) by hypoxia, nitrosative stress, abnormal protein retention and calcium store depletion within the ER. **The 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology.** in SanDiego (U.S.A.). November 12-17, 2003.
- [学会発表] -国内-
1. 宮田敏男. megsin serpinopathy による小胞体ストレスと腎不全・2型糖尿病ラットモデル. 第4回 Aging Science Forum. シンポジウム. 2003. 4. 3. 福岡.
2. 宮田敏男. AGE 阻害作用と腎保護作用. 第46回日本糖尿病学会年次学術集会. シンポジウム. 2003. 5. 22. 富山.
3. 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46回日本腎臓学会学術総会. 教育講演. 2003. 5. 24. 東京.
4. 小野木 博、宮田敏男、稲城玲子、伊豆原 優子、南学正臣、黒川 清. メグシン活性発現機構の解明. 第46回日本腎臓学会学術総会. 2003. 5. 22. 東京.
5. 伊豆原 優子、宮田敏男、稲城玲子、小野木 博、南学正臣、森岡幹夫、黒川 清. ヒトメグシン ELISA 系の確立. 第46回日本腎臓学会学術総会. 2003. 5. 22. 東京.
6. 田中哲洋、花房規男、太田 樹、大瀬貴元、松本 真規子、インゲルフィンガー ジュリー、稲城玲子、宮田敏男、黒川 清、藤田敏郎、南学正臣. 低酸素によるラット尿細管細胞のアポトーシスおよびミトコンドリア経路の関与. 第46回日本腎臓学会学術総会. 2003. 5. 22. 東京.
7. 南学正臣、宮田敏男、佐田 登志夫、稲城玲子、上田裕彦、石川直

- 愛、黒川 清. 降圧剤による2型糖尿病モデルラットにおけるAGE形成阻害と腎障害の改善. 第46回日本腎臓学会学術総会. 2003. 5. 23. 東京.
1. 邵 菁、南学正臣、宮田敏男、稲城玲子、山田耕永、黒川 清、太田 樹、藤田敏郎. 尿細管障害におけるangiotensinIIのT細胞バランスの役割の解明. 第46回日本腎臓学会学術総会. 2003. 5. 24. 東京.
 9. 稲城玲子、宮田敏男、南学正臣、小野木 博、上田裕彦、黒川 清. 片腎摘出によるヒトメグシン高発現マウスの病理変化の加速. 第46回日本腎臓学会学術総会. 2003. 5. 22. 東京.
 10. マノサム クリサナポング、田中 哲洋、松本 真規子、大瀬貴元、稲城玲子、宮田敏男、黒川 清、インゲルフィンガー ジュリー、太田 樹、藤田敏郎、南学正臣. 低酸素による尿細管細胞のtransdifferentiation. 第46回日本腎臓学会学術総会. 2003. 5. 22. 東京.
 11. 松本 真規子、田中哲洋、大瀬貴元、太田 樹、稲城玲子、宮田敏男、黒川 清、藤田敏郎、南学正臣. 片腎Thy-1腎炎モデルにおける尿細管領域の長期的虚血が病態進行に及ぼす影響. 第46回日本腎臓学会学術総会. 2003. 5. 23. 東京.
 12. 齊藤和洋、伊豆原 優子、田岡正宏、小野正孝、宮田敏男、斎藤明、黒川 清. 清浄化透析液を用いた慢性血液透析における血中ペントシジンに対する影響. 第46回日本腎臓学会学術総会. 2003. 5. 24. 東京.
 13. 大瀬貴元、太田 樹、山田耕永、田中哲洋、ブレイディー ヒュー、ゴッドソン キャサリン、稲城玲子、宮田敏男、黒川 清、藤田敏郎、南学正臣. LipoxinA4による抗GBM抗体腎炎モデルにおける腎炎抑制効果. 第46回日本腎臓学会学術総会. 2003. 5. 24. 東京.
 - 宮田敏男. 新たな腎保護薬への展望. 第25回腎臓セミナー. シンポジウム. 2003. 8. 30. 東京.
 14. 稲城玲子、宮田敏男. Human megsin transgenic rats induces the serpinopathy and endoplasmic reticulum (ER) stress in the kidney and the pancreas. 第9回分子腎臓研究会. 2003. 9. 6. 東京.
 15. 宮田敏男. 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. 第33回日本腎臓学会

- 東部学術大会. ワークショップ.
2003. 9. 26. 北海道.
16. 宮田敏男, 稲城玲子, 臼田信光,
黒川 清. Serpinopathy モデル
とアポトーシス. 第35回日本臨
床電子顕微鏡学会. ワークショ
ップ 2003. 10. 29-31. 東京.
17. 稲城玲子, 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. キリン腎臓
ミニシンポジウム. 2003. 11. 1.
東京.
18. 宮田敏男. 腎疾患治療薬及び
評価系の開発に関する研究. 科
学技術「国際新技術フェア2003」
2003. 11. 19-21. 東京.
19. 稲城玲子, 宮田敏男, 南学正
臣, 黒川 清. ヒトメグシン
高発現ラットは腎臓及び脾臓に
おいて小胞体ストレスを伴うセ
ルピノパシーを発症する. 第4
回腎不全病態治療研究会.
2003. 11. 29. 東京.
20. 石川直愛, 宮田敏男, 南学正
臣, 黒川 清. 酸化的蛋白修
飾阻害と腎保護. 第4回腎不全
病態治療研究会. 2003. 11. 29.
東京.
21. 田中礼佳, 角田隆俊, 佐藤孔
信, 但木 太, 堺 秀人, 稲
城玲子, 宮田敏男, 黒川 清,
斉藤 明. 二次性副甲状腺機能
亢進症 CAPD モデルラットの腹膜
機能、形態の検討. 第4回腎不
全病態治療研究会. 2003. 11. 29.
東京.
22. Manotham K, 田中 哲洋, 松本真
規子, 大瀬貴元, 宮田敏男, 稲城玲
子, 黒川清, 藤田敏郎, 南学正
臣. The role of hypoxia in
progressive renal disease. 第4
回腎不全病態治療研究会.
2003. 11. 29. 東京.
23. 宮田敏男. 酸化的蛋白修飾と
腎・血管保護作用. 第6回
Cardiovascular Research Forum.
2003. 12. 6. 広島.
24. 宮田敏男. 酸化的蛋白修飾を利
用した新規腎保護剤の探索. 第
17回ヒューマンサイエンス総合
研究セミナー. 2003. 12. 10.
東京.
25. 宮田敏男. 腎臓病治療薬の開発
に向けて創薬インフラの充実.
第24回日本臨床薬理学会年会シ
ンポジウム. シンポジウム.
2003. 12. 12. 神奈川.
26. 宮田敏男. 酸化的蛋白修飾阻害
と腎保護. 第9回 Vascular
Biology Conference. 特別講演.
2004. 1. 9. 京都.
27. 宮田敏男. 腎疾患と酸化
的蛋白修飾:病態と創薬. 第3回 Rokko
Nephrology Reserch Forum. 特別

講演. 2004. 3. 9. 神戸.

28. 宮田敏男. 腎疾患と酸化的タンパク障害. 生体適合性セミナー. 2004. 3. 13. 東京.
29. 宮田敏男. 酸化的蛋白修飾を指標としたARBの腎保護作用. ARBフォーラム. 特別講演. 2004. 3. 14. 東京.

20030468

以降は、雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
下記の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

Induction of renoprotective gene expression by cobalt ameliorates ischemic injury of the kidney in rats.

Matsumoto M, Makino Y, Tanaka T, Tanaka H, Ishizaka N, Noiri E, Fujita T, Nangaku M.

J Am Soc Nephrol. 2003 Jul;14(7):1825-32.

Hypoxia induces apoptosis in SV40-immortalized rat proximal tubular cells through the mitochondrial pathways, devoid of HIF1-mediated upregulation of Bax.

Tanaka T, Hanafusa N, Ingelfinger JR, Ohse T, Fujita T, Nangaku M.

Biochem Biophys Res Commun. 2003 Sep 12;309(1):222-31.

Hypoxia-induced apoptosis in cultured glomerular endothelial cells: involvement of mitochondrial pathways.

Tanaka T, Miyata T, Inagi R, Kurokawa K, Adler S, Fujita T, Nangaku M.

Kidney Int. 2003 Dec;64(6):2020-32.

Imbalance of T-cell subsets in angiotensin II-infused hypertensive rats with kidney injury.

Shao J, Nangaku M, Miyata T, Inagi R, Yamada K, Kurokawa K, Fujita T.

Hypertension. 2003 Jul;42(1):31-8. Epub 2003 May 27.

Anti-hypertensive agents inhibit in vivo the formation of advanced glycation end products and improve renal damage in a type 2 diabetic nephropathy rat model.

Nangaku M, Miyata T, Sada T, Mizuno M, Inagi R, Ueda Y, Ishikawa N, Yuzawa H, Koike H, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K.

J Am Soc Nephrol. 2003 May;14(5):1212-22.

Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure.

Nangaku M.

Intern Med. 2004 Jan;43(1):9-17.