

総 説

私の研究

甲子園大学栄養学部・大阪大学名誉教授

折田義正

腎臓学会誌編集委員会より私の研究について書くよう依頼を受けた。私の研究は私を取り巻く環境に影響されつつ、多くの優れた共同研究者とともに行われたものである。度重なる編集委員会からの依頼により、私のような研究の道を辿ることも若い人々には参考になるかもしれないと考え執筆することとした。したがって、当時の共同研究者の名前もあげさせていただいた。

腎研究志望の動機と countercurrent 系の研究

私は初め生理学を勉強するつもりであった(大阪大学では生物物理化学、久保秀雄教授は東大理学部と後述する Paris, C.N.R.S. の研究所に留学、名誉教授、故人)。しかし、学部4年のとき阿部裕先生(後 第1内科教授、国立大阪病院院長など、名誉教授)の臨床検査診断学の明快な講義にひかれ阿部先生のもとで勉強することに決めた。阿部先生は当時臨床検査部講師で第1内科腎研究班のリーダーであった。私の研究に物理化学的傾向と検査学的傾向がみられるのはこれらの理由による。昭和35年に吉田常雄教授(後 国立循環器病センター総長、名誉教授、故人)が第3回腎臓学会総会を当時の大阪大学病院講堂および教室で開催され、阿部先生が指揮をとられた(日腎会誌に大阪ロイヤルホテルとあるのは誤り。当時の学会員は約300人で堂島濱通りの古い病院内で十分であった)。私も手伝いをして、気持ちはさらに固まった。大学院ではまず浦壁重治先生(昭和51年4月18日急逝、逝去時助教授)の指導で countercurrent 系における尿素の動態の研究を始めたが、吉田教授から病理学教室(宮地徹教授、名誉教授)で2年間勉強するよう指示された。理由は腎研究班には腎生検標本を観察できる者がいないとのことであった。他の臨床系大学院から同級で出向者(第2外科小山博記君、現 府立成人病センター名誉総長)もあり一緒に勉強した。このとき、大西俊造先生(後 初代大阪大学医学部保健学科長、名誉教授、私は2代目)より mesangium の重要性を初めて教えられ、後で大変役に立った。

私は countercurrent 系障害 rat の作製を Angrevall らの文献¹⁾よりヒントを得た。実験的腎盂腎炎は細菌接種だけでは作製できず、なんらかの予備手段が必要とされているが、Angrevall らは phenacetin の rat への投与が腎盂腎炎を容易に発生させることを初めて報告した。私は rat に phenacetin を投与すれば countercurrent 系は障害され、腎髄質の尿素濃度は低下し、尿濃縮力も低下すると思った。phenacetin 200mg/日を rat に6カ月間投与し、vasopressin 投与後の尿浸透圧と尿素濃度を測定し、さらに、この rat を屠殺し腎髄質尿素濃度を測定した。同時に無 casein 食飼育 rat のデータと比較した。phenacetin 投与群と無 casein 食群の尿濃縮力低下の様相は異なり、phenacetin 投与群の尿中尿素濃度は無 casein 食群に比べ高く、腎髄質中の尿素濃度は逆であった。すなわち、phenacetin 投与は腎髄質の高尿素濃度形成を破壊したと言える。この結果は昭和37年日腎総会シンポジウムで浦壁先生が発表し、私がすぐに英文にしたが吉田教授の許可がなぜか得られず、昭和39年には Angrevall

らがほとんど同じ結果を発表し²⁾, われわれの報告は無駄となった³⁾。このことは当然予想されたことで、当時のわが国の非国際性を示す恥ずかしい話である。

また、腎盂腎炎は当時 countercurrent 系との関係で注目されていたが、わが国の実態は不明であった。私は剖検例での頻度調査が必要と考え病理学教室保存の 1,000 例で調査した⁴⁾。頻度は 8.9 %で欧米と同程度であった。(上田泰東京慈恵会医科大学教授の内科学会総会宿題報告に引用された。名誉教授)。このため約 5,000 枚の標本を 5 カ月くらいで鏡検したので吉田教授の命は果たしたことになる(剖検標本観察と生検標本観察は当然異なるが)。この論文は Excerpta Medica から abstract 提出を求められたが、full paper の英文は作らず私は強く反省している。

尿素の countercurrent 系における役割を考えてみると、phenacetin 投与や無 casein 食 rat にみられたように、尿素の高濃度形成を阻止すれば尿濃縮力は低下するため、腎髄質の尿素の存在は必須であるが、なぜ尿素が水を尿細管腔から水分子を引くかの説明は尿素が水に溶けやすいからとしか記載なく、あまり理論的とは思えなかった。また、尿素の高濃度環境が受動拡散のみで髄質に形成されるであろうか。さらに、髄質に移動した水はいかにして血管に移動するのか。これらの疑問はこの 15 年位で解決されたようではあるが、40 年前には未解決であった。そのとき、Rabinowitz, Kellogg の論文⁵⁾を読んだ。彼らは尿素または尿素類似分子を dog に点滴すると尿素が最も尿濃縮力を向上させ、acetamide, メチル尿素, チオ尿素がこれに続くとし、この順番は古典的物理化学指数とは全く無関係であるとした。私はこれを読んでこの順位はそれぞれの分子と水分子の水素結合の能力であると推論した。早速、学生時代お世話になった医学部生理学助教授亘弘先生(岡崎国立共同研究機構生理学研究所名誉教授)に相談し、量子化学の勉強を右衛門佐重雄先生(名古屋大学理学部生物物理学教授、名誉教授、故人)の指導で始めた。先生は大阪大学理学部出身で、それまで奈良県立医科大学教養課程教授で医学部出身者の物理の学力をよくご存知であるためであった。これから約 15 年量子化学的手法を用いた研究が続くが、当時研究室に入った安東明夫先生(後 健康体育部教授、名誉教授)が加わり先生の数学的能力が発揮された。昭和 40 年には大阪大学にも大型コンピュータが初めて導入されたが、分子の電子状態の計算法は分子構造では二重結合で示される π 電子のみを扱えるものが一般的であった。 π 電子のみの計算結果は得られたが⁶⁾、当然満足されるものではなかった。水素結合の計算は全電子状態の計算を必要とするからである。これについては、私がフランス政府給費留学生として Paris の C.N.R.S. (Centre national de la recherche scientifique) の Institut de Physico-Chimie(昭和初期久保教授が留学された)の Bernard Pullman 教授のもとに留学し(昭和 51~52 年)、教授夫人 Alberte Pullman 主任研究員の指導により完成できた。詳細は略すが、尿素, acetamide, チオ尿素の分子の原子間距離, 結合角を確定し、全電子を対象とする ab initio 分子軌道法によりこれら分子の一次水和数と安定化 energy を計算し Rabinowitz らの成績を説明することができた^{7~9)}。ただし、メチル尿素はメチル基の扱いが難しく計算していない。また、チオ尿素の 2 価のイオウ原子は外殻が 3S 電子であるため、Pullman 先生が計算法を開発し、私が帰国後プログラムを送っていただき安東先生とともに計算した。これらの結果は国際生物物理学会、文部省生物物理科学研究総合班会議などで発表したが、腎臓学会では発表していない。その理由は、この計算で尿素などが水分子を引き付けることは説明できるが、この安定化された水和物から水分子を引き離し、血管内に入れるメカニズムがわからないからである。この過程は平衡状態を論ずる物理学では解決できない。われわれがいま分子生物学で知る aquaporin は物理学的には非平衡状態を作るものと思われる。しかし、当時の生物物理学会では少しでも電子状態の計算が生物現象の説明に役立てばよいとの考えであった。しかし、福井謙一先生が Nobel 賞を授与された昭和 56 年頃から分子軌道法はさらに高度化し、一方、分子生物学の波が押し寄せ生物物理学会の主流は分子生物学となってしまった。

利尿薬の研究

腎研のメインテーマは尿細管転送機構であったが、尿細管 micropuncture 法は導入されず、浦壁先生は昭和41～43年の NIH 留学で toad bladder を用いる生体膜実験法を学ばれた。浦壁先生急逝後もこの方法は続けられたが、次第に toad (*Bufo bufo japonicus*) は得にくくなり、昭和54年頃には実験を諦めざるを得なくなった。そのなかでも、高光義博(前 兵庫医科大学附属病院長、名誉教授、大阪船員保険病院長)、湯浅繁一(香川県立保健医療大学臨床検査学科教授)、木村玄次郎(名古屋市立大学大学院医学研究科教授)ら諸先生の研究は国際誌に掲載された¹⁰⁻¹³⁾。私は尿細管に直接作用する thiazide 系利尿薬の量子化学的研究に進んだ。いま考えると、これは無謀な選択であった。Thiazide 系利尿薬分子には sulfamoyl 基($-\text{SO}_2\text{NH}_2$)が必須で、このイオウ原子は2価ではなく6価と考えられる。2価のイオウ原子でも後に Pullman 先生を悩ませたのである。しかし、何とかこれを処理し¹⁴⁾、thiazide 系利尿薬分子に電子受容能があること、類似分子 diazoxide にはこれがないことを予想し、実験的にこれを確かめた¹⁵⁾。この研究は大阪大学基礎工学部増原宏先生(大阪大学大学院工学研究科教授)の指導による。この研究過程で私はわが国の製薬工業力が低いことを思い知らされた。わが国には thiazide 系利尿薬純品はなかった。わが国の製薬企業は純度の低い粉末を打錠するか、打錠済みを輸入販売するかであった。やっと得られた99.9%純品も0.1%は何が混在しているか不明で、蛍光消光実験のため再結晶を2回行った。分子の電子状態の計算には、分子内原子の原子間距離と結合角のデータ(分子結晶のX線解析による)は hydrochlorothiazide しかなく、いまさら、利尿薬分子結晶の研究を行う人などいないとのことだった。この後、私が水利尿薬の発想を持ったとき、その企画を日本の企業に示したのは、おこがましいが、この低い製薬工業水準を向上させたいとの思いのためであった。外殻電子のみを扱う CNDO/2 分子軌道法の計算は安東先生の努力で結果が得られた¹⁶⁾。この結果より sulfamoyl 基は食塩排泄性に必須で、その他、直径2Å位の脂溶性基または原子が必要と考えられた。その他食塩排泄に必要と思われる条件があった。このような無駄とも思える研究であったが、水利尿薬の着想を発展させるには役立った。

私は昭和44年から47年まで腎臓病棟の主任を務めた。第1内科病棟は第1外科(心臓外科)の隣にあり、よく患者の共観を依頼された。これらの患者の多くは心不全の浮腫治療として furosemide などの食塩排泄性利尿薬が連用され低 Na 血症となっていて、管理困難だった。私は水利尿薬があればよいと考えた。水利尿薬は当然抗 ADH 分子であり、すでに報告されていた 4-phenylalanineoxycitocin の動物実験を行うと一応満足できる結果が得られた¹⁷⁾が、合成費は高く、peptide は分解が速いため nonpeptide が欲しかった。昭和59年 Puschett 教授が Florida で第1回国際利尿薬会議を開催し、私は今までの thiazide 系利尿薬の研究でシンポジウムと、一般演題 hydrochlorothiazide の薬動力学(薬学部山崎勝助教授との共同研究)を発表した^{18,19)}。そのとき aquaretic(水利尿薬)のシンポジウムがあった。水利尿薬が初めて国際的に登場したのである。すべての発表者が vasopressin, oxytocin の誘導体を対象とした。私はその1年前、大塚製薬に nonpeptide 水利尿薬の必要性和私たちの食塩排泄性利尿薬の構造について話したが、世界はやはり peptide かと気落ちした。ところが平成2年、大塚製薬研究所の山村由孝氏から nonpeptide vasopressin V_1 receptor antagonist 合成に成功したと連絡があり、これは Science²⁰⁾ に発表された(私の名は acknowledgement にある。私達の考えが少し参考になったのか?)。続いて nonpeptide vasopressin V_2 receptor antagonist(OPC-31260)が合成された²¹⁾。もっとも他の製薬企業で似たものは完成しかけていたようだ。人の考えることは同じで、学会では本心を出さないのだ。OPC-31260 のヒト、患者での成績は私たちの報告²²⁻²⁴⁾を参照されたい。しかし、水利尿薬は適用範囲が狭く、国より SIADH の低 Na 血症用希少疾患用医薬品に指定された²⁵⁾にとどまっている。

尿細管輸送機構を直接研究する方法に尿細管刷子縁膜小胞実験(BBMV)がある。この方法を昭和54年頃より導入し、変性 tetracycline, gentamicin などによる rabbit の薬物性尿細管障害の Na 依存性 D-glucose 輸送機構異常、近位尿細管輸送機構 heterogeneity の解明を行った。変性 tetracycline では輸送体自体は変化しないが、D-glucose の Vmax が低下すること、gentamicin は early proximal の輸送系を障害すること、L-glutamate の輸送系は2個の Na イオンとの co-transport で outer medulla の Vmax が大であることなどを発表した^{26~30)}。これらの研究成果は安東、福原吉典(独立行政法人国立病院機構大阪センター臨床検査科長、以下、国立大阪病院)、中西健(兵庫医科大学総合内科腎透析科教授)、岡田倫之(府立急性期・総合医療センター臨床検査部長)、堀尾勝(大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻助教授)、中浜肇(国立循環器病センター医長)、柳瀬昌弘(開業)、守山敏樹(大阪大学健康体育部教授)ら諸先生の努力によっている。

Mesangium と angiotensin II の研究

私が病棟主任になったときに最も困ったことは、治療がその時点で成功しても、退院後の生活強度設定指針、再発、増悪の予知法のないことであった。そのとき、上田尚彦先生(奈良先端科学技術大学院大学保健管理センター教授)が病棟勤務となった。先生は腎生検の手技に優れ、病理診断にも関心が深く、病理学教室とも交流された。われわれが困っている問題解決のための試みは運動負荷 creatinine clearance (Ccr) 試験であったが、非鍛錬の患者では発汗多量、尿量過少、運動負荷量不十分などで試験不可能であった。そこで、2時間立位負荷試験を導入した。この負荷試験で尿沈渣に細胞性円柱が出る例、Ccr が低下する例の腎生検組織像は活動性であった³¹⁾。この研究に高光先生、藤原芳廣先生(アボットジャパン医学総括部長)が加わり発展した。立位負荷により健常者の Ccr は平均 14% 低下するが、mesangium (M) 増殖性腎炎、膜性増殖性腎炎患者の Ccr は約 32% 低下し、一方、膜性腎症患者の Ccr 低下は健常者と同程度で、Ccr 低下と M 増殖の関係が明らかとなった^{32,33)}。同時に尿中 Na 排泄も低下していた^{32,33)}。立位により PRA が上昇するが、変換酵素阻害薬前投与により PRA 上昇と Ccr 低下が阻止できることも明らかになった^{32,33)}。この結果により、angiotensin II (AII) の M への作用(M細胞の収縮)が予想された。M 増殖性腎炎患者では血中 aldosterone も異常に増加することも確認した³⁴⁾。最近 aldosterone の心への悪影響が報告されているが、M 増殖性腎炎は全身疾患であると言える。AII の糸球体収縮作用は Richet 一派の Foidart らが実験的に報告している。われわれは健常人および M 増殖性腎炎患者を臥位とし、非昇圧濃度 AII 持続点滴を行いイヌリンクリアランス (Cin) を測定した。健常者では Cin はわずかに上昇するが、M 増殖性腎炎患者では Cin は低下し AII は輸出細動脈を収縮させるが、M 増殖時には M をより強く収縮させると考えられた³⁵⁾。

次はこの仮説を細胞レベルで証明する必要があった。AII 受容体が rat の糸球体にあることも Richet 一派の Sraer, Ardaillou らにより報告されていた。Rat の M 細胞培養法は Foidart, Ausiello らにより報告されていたが、わが国では有名でなかった。昭和55年頃から私がかつてお世話になった病理学教室に大学院生を送り、北村旦教授(名誉教授)の指導を受け M 細胞培養を研究させた。培養細胞の同定、AII による収縮の確認、その定量的測定には私をはじめ一同苦労した。培養 M 細胞の heavy meromyosin の蛍光抗体染色像が、日医ニュース昭和59年2月20日号に掲載され、次いで論文化されたが³⁶⁾、学内には根拠のない批判が多く、内科の某教授は“M はコンクリートのよう動かない”と公言した。私はガリレオのように偉くないのに、その教授に“それでも M は動くのですが”と反論したので反感を買っただけだった。彼は後で黒川清先生からこれは欧米では常識と聞かされ考えを変えた由である。

この細胞を用いて AII の細胞収縮に至る signal transduction の研究には各種の生化学的手法を必要とした。こ

の多くは藤原先生が中心となり越智聡先生(大阪船員保険病院部長)を神戸大学医学部西塚泰美教授(後 神戸大学学長)、高井義美助教授(大阪大学大学院医学系研究科教授)のもとに派遣し protein kinase C 活性が培養 M 細胞にあることをはじめて証明し、さらに、phosphoinositide cascade, Ca influx の解明を行い国際的に発表した^{37~40)}。当時、藤原先生は分子生理化学教室田川邦夫教授(名誉教授)の助手を務めていたので、十分な指導を受けることができ感謝している。その後、endothelin の単離系球体の receptor の存在を早く証明し⁴¹⁾、A II が M の増殖因子であることを藤原先生がアメリカ腎臓学会で発表し認められた⁴²⁾。この研究から angiotensinogen, renin などの cDNA を M 細胞内に挿入し M の増殖を証明したり⁴³⁾、TGF β -1 の antisense oligonucleotide を M 細胞に挿入して増殖抑制を証明する⁴⁴⁾ など、現在の腎研の分子生物学的研究の基礎が作られた。M 細胞の研究には申性孝(NTT 西日本大阪病院部長)、田中敏博(開業)、高間俊郎(東大阪市立中央病院医長)、佐々木栄喜(開業)、和田晃(国立大阪病院医長)、井上徹(大阪医科大学血液浄化センター助教授)ら諸先生が努力した。

慢性腎不全時の栄養の研究

昭和 47 年頃になると人工透析が次第に普及し、慢性腎不全についての研究の必要性が感じられるようになった。大阪では園田孝夫教授(大阪大学泌尿器科)が腎移植、前川正信教授(大阪市立大学医学部泌尿器科)が人工透析、阿部教授(実際は浦壁先生)が保存療法と自然に領域が分かれ研究に励んだ。浦壁先生は当時有名だった Giovannetti, Giordano 食に範をとり、これに必須アミノ酸不足を補う必須アミノ酸製剤の活用を目指した。このため、栄養治療室中島泰子管理栄養士(前 近畿大学農学部管理栄養士課程教授)との交流が始まった。浦壁先生は腎臓病患者の栄養教育ガイドラインを策定すべく、杉野信博教授(東京女子医科大学名誉教授、腎研究会会長)と第一次日本腎臓学会栄養委員会を立ち上げ、その報告は昭和 50 年 12 月の阿部教授主宰第 18 回日本腎臓学会総会で行われた。また、uremic toxin を重要視されていたが、ここで急逝された。われわれは、この研究を継続、発展させると決定し、安東先生が主にこれを担当することとした。私も討論に参加し、ときに実験も見たが、腎研でのこの経験は現在非常に役立っている。私がこれらの研究をまとめることは適任ではないと思うが、概略を記したい。

低蛋白食と必須アミノ酸療法による uremic toxin(methylguanidine, guanidinosuccinic acid)の産生低下、uremic toxin の代謝経路、実験的腎不全での筋蛋白合成能低下の polysome での検討、肝細胞 albumin m-RNA レベルでの検討などが国際学会に発表された^{45~49)}。これらの研究の成果は安東、三上裕司(日本医師会常任理事、東香里病院長)、中田一洋(サンケイ新聞診療所)、椿原美治(府立急性期・総合医療センター部長)、岡田章(日立製作所健康管理センター)、藤井正満(大阪厚生年金病院診療局長)、山内淳(大阪労災病院部長)、現腎研究室主任今井圓裕(大阪大学大学院医学系研究科講師)、竹中優(神戸女子大学家政学部管理栄養士課程教授)の諸先生の努力によっている。三上先生は徳島大学医学部栄養学科名取靖郎教授(名古屋学芸大学管理栄養士課程教授)のもとで筋肉 polysome の研究法を習得した。今井先生は栄養学教室田中武彦教授(名誉教授)のもとに派遣され、助手を務めた後第一内科に戻った。これらの研究と A II の M 細胞増殖と阻止の分子生物学的研究が一体となり、現在の大阪大学医学系研究科病態情報内科学腎研究室の研究が発展している。

コメディカルとの研究

私は A II などの M 細胞増殖の研究が終わった頃、大阪大学医学部保健学科(大学院医学系研究科保健学専攻)設置準備のため第一内科を離れた。また、大阪大学停年退官後、甲子園大学栄養学部(管理栄養士養成指定施設、

博士前期, 後期課程あり)に移ったので, 最先端の研究を語る資格はない。私の任務であるコメディカルの教育水準は最近著しく向上した。ここで行われる研究には臨床医学より出発した実際的なテーマが多い。私がこの間行った調査, 研究の一部をあげると, 尿試験紙の判定, 表示法統一法⁵⁰⁾, Ccr 推算式⁵¹⁾, 特に日本人用の式⁵²⁾の作成, 過剰濾過を引き起こす食品蛋白の種類と量⁵³⁾の研究などである。また, 腎臓学会では GFR・尿蛋白測定委員会委員長(当時の長澤俊彦理事長に感謝する。黒川清, 浅野泰両理事長時代も継続)を拝命したが, 目下, Cin 施行の国による認可を推進中である。この間共同研究を行った下条文武腎臓学会理事長(新潟大学附属病院長), 椎貝達夫取手協同病院院長, 堀尾, 福永恵(香川大学医学部附属病院助教授)ら多くの諸先生, 今井宣子(大阪大学医学部附属病院臨床検査部), 阪田光彦(広島国際大学保健医療学部助教授), 真鍋史朗(医学系研究科保健学専攻博士後期課程)らの臨床検査技師, 岡田正子管理栄養士(甲子園大学栄養学部助手)に心より感謝する。

拙文にみられる通り, 私の研究は恩師阿部裕先生から何ら干渉を受けず行われた。わが国でこのようなことは珍しいことである。先生の温かく, 広い見識に改めて謝意を表する。Pullman 先生ご夫妻, Gabriel Richet, Raymond Ardaillou, Joseph S. Handler, Maurice B. Burg ら諸教授の直接, 間接のご指導に感謝する。

文 献

1. Angrervall L, Lehman L, Lincoln K. Induction of interstitial nephritis in rats fed phenacetin and NAPA. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1961; 59: 274-282.
2. Angrevall L, Lehman L, Bengtsson U. The renal concentrating capacity in albino rats after long-term consumption of phenacetin, NAPA and acetylsalicylic acid. *Acta Med Scand* 1964; 175: 155-160.
3. Urakabe S, Orita Y, Furukawa T, Abe H. Analysis of impaired urinary concentrating ability of phenacetin fed rat. *Jpn Circ J* 1965; 29: 841-845.
4. 折田義正. 剖検例における慢性腎盂腎炎の研究. *阪大医誌* 1963; 155: 217-223.
5. Rabinowitz L, Kellogg RH. Enhancement of renal concentrating ability in the dog by urea and related compounds. *Am J Physiol* 1963; 205: 112-116.
6. Orita Y, Urakabe S, Furukawa T, Abe H. A quantum-biological analysis of the relation of urea and its related compounds to water in renal medulla. *Jpn Circ J* 1966; 30: 1185-1191.
7. Orita Y, Pullman A. Quantum mechanical studies of environmental effects on biomolecules VII, hydration of urea. *Theoret Chim Acta* 1977; 45: 257-267.
8. Orita Y, Pullman A. Quantum mechanical studies of environmental effects on biomolecules VIII, hydration of acetamide. *Theoret Chim Acta* 1977; 46: 251-258.
9. Orita Y, Ando A, Abe H, Yamabe S, Berthod H, Pullman A. Quantum mechanical studies of environmental effects on biomolecules IX. Structure and hydration of thiourea. *Theoret Chim Acta* 1979; 54: 73-82.
10. Yuasa S, Urakabe S, Kimura G, Shirai D, Takamitsu Y, Orita Y, Abe H. Effect of colchicines on the osmotic water flow across the toad urinary bladder. *Biochim Biophys Acta* 1975; 413: 277-282.
11. Kimura G, Urakabe S, Yuasa S, Miki S, Takamitsu Y, Orita Y, Abe H. Potassium activity and plasma membrane potential in epithelial cells of toad bladder. *Am J Physiol* 1977; 232: F196-200.
12. Takamitsu Y, Fujiwara Y, Yuasa S, Miki S, Orita Y, Abe H. Effect of prostaglandin E₂ on water and sodium transport across the toad urinary bladder. *Comp Biochem Physiol* 1980; 67A: 123-127.
13. Yuasa S, Takamitsu Y, Miki S, Orita Y, Abe H, Watanabe T. Interaction of calcium and microtubules in the action of cyclic-AMP on the toad urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215: 254-258.
14. Orita Y, Ando A, Takamitsu Y, Shirai D, Urakabe S, Abe H. Studies on Hückel's molecular-orbital calculation ($3d\pi-2p\pi$) of sulfamyl part of thiazide diuretics. *Jpn Circ J* 1972; 36: 187-190.
15. Orita Y, Ando A, Masuhara H, Mataga N, Urakabe S. Laser photolysis and fluorescence studies on pyrene-thiazide and pyrene-diazoxide systems. *Arzneim Forsch* 1977; 27: 940-944.
16. Orita Y, Ando A, Yamabe S, Nakanishi T, Arakawa Y, Abe H. Quantum-chemical and physico-chemical properties of hydrochlorothiazide. *Arzneim Forsch* 1983; 33: 388-391.
17. Orita Y, Fukuhara Y, Tomobuchi M, Yanase M, Ando A, Takamitsu Y, Abe H. Some pharmacological properties of 4-phenylalanine oxytocin. In: Yoshida S, Share I, Yagi K (eds) *Antidiuretic hormone*. Baltimore: Univ Park Press,

- 1979 : 151-161.
18. Orita Y, Fukuhara Y, Yanase M, Nakanishi T, Okada N, Horio M, Ando A, Abe H. Effects of diuretics on oxidative phosphorylation. In : Puschett JB, Greenberg A (eds) *Diuretics I, Chemistry, Pharmacology, and Clinical Applications*. New York : Elsevier, 1984 : 320-328.
 19. Orita Y, Nakanishi T, Nakahama H, Fukuhara Y, Yamazaki M, Ito S, Abe H. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide. In : Puschett JB, Greenberg A (eds) *Diuretics I, Chemistry, Pharmacology, and Clinical Applications*. New York : Elsevier, 1984 : 546-551.
 20. Yamamura Y, Ogawa H, Chihara T, Kondo K, Onogawa T, Nakamura S, Mori T, Tominaga M, Yabuuchi Y. OPC-21268, an orally active vasopressin V₁ receptor antagonist. *Science (Wash DC)* 1991 ; 252 : 572-574.
 21. Yamamura Y, Ogawa T, Yamashita T, Chihara H, Miyamoto S, Nakamura T, Onogawa T, Yamashita T, Hosokawa T, Mori T, Tominaga M, Yabuuchi Y. Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective nonpeptide V₂ receptor antagonist in men. *Br J Pharmacol* 1992 ; 105 : 787-791.
 22. Ohnishi A, Orita Y, Okahara R, Fujiwara H, Inoue T, Yamamura Y, Yabuuchi Y, Tanaka T. A novel nonpeptide selective vasopressin V₂ antagonist (OPC-31260) in man. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 2653-2659.
 23. Ohnishi A, Orita Y, Takagi N, Fujita T, Toyoki T, Ihara Y, Yamamura Y, Inoue T, Tanaka T. Aquaretic effect of a potent, orally active, nonpeptide vasopressin V₂ antagonist man. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 ; 272 : 546-551.
 24. Orita Y, Nakahama H. Vasopressin receptor antagonist, diuretic therapy. *Int Med* 1998 ; 37 : 219-221.
 25. 厚生省の指標 臨時増刊 国民衛生の動向. 2002 ; 49 : 257.
 26. Yanase M, Orita Y, Okada N, Nakanishi T, Horio M, Ando A, Abe H. Decreased Na⁺-gradient-dependent D-glucose transport in brush-border membrane vesicles from rabbits with experimental Fanconi syndrome. *Biochim Biophys Acta* 1983 ; 733 : 95-101.
 27. Fukuhara Y, Orita Y, Horio M, Nakahama H, Nakanishi T, Kamada T. Evaluation of aminoglycoside nephrotoxicity in vesicle studies. In : Tanabe T, Hook JB, Endou H (eds) *Nephrotoxicity of antibiotics and immunosuppressants*. Amsterdam : Elsevier, 1986 : 227-236.
 28. Horio M, Fukuhara Y, Orita Y, Nakanishi T, Nakahama H, Moriyama T, Kamada T. Gentamicin inhibits Na⁺ dependent D-glucose transport in rabbit kidney brush-border membrane vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1986 ; 858 : 153-160.
 29. Nakahama H, Fukuhara Y, Orita Y, Yamauchi A, Takama T, Kamada T. Furosemide accelerates gentamicin accumulation in cultured renal cells (LLC-PK1 Cells). *Nephron* 1989 ; 53 : 138-141.
 30. Moriyama T, Nakahama H, Fukuhara Y, Horio M, Yanase M, Orita Y, Kamada T, Kanashiro M, Miyake Y. Gentamicin affects the fluidity of spin labeled brush-border membrane vesicles. *Biochem Pharmacol* 1989 ; 38 : 1169-1174.
 31. 折田義正, 上田尚彦. 運動体位の尿検査成績に及ぼす影響. *臨床病理* 1974 ; 22(臨) : 116-125.
 32. Orita Y, Fujiwara Y, Sasaki E, Ochi S, Takamitsu Y, Abe H. Posturally induced antinatriuresis in patients with mesangial proliferative glomerulonephritis. In : Seki K, Casley-Smith JR, Andreoli TE (eds) *Edema : Recent Advances*. Tokyo : The Miura Fund Med Res, 1982 : 253-266.
 33. Fujiwara Y, Orita Y, Sasaki E, Abe H, Takamitsu Y. Influence of mesangial proliferation on posturally induced change in glomerular filtration rate. *Nephron* 1983 ; 35 : 35-38.
 34. Orita Y, Sasaki E, Fujiwara Y, Takamitsu Y, Abe H. Indomethacin blunts the orthostatic increase in plasma aldosterone in glomerulonephritis. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 ; 59 : 303-309.
 35. 折田義正, 藤原芳広, 佐々木栄喜, 越智 聡, 阿部 裕, 田中敏博. 糸球体濾過におけるメサンギウムの役割. *腎と透析* 1982 ; 12 : 283-289.
 36. Tanaka T, Fujiwara Y, Orita Y, Sasaki E, Kitamura H, Abe H. The functional characteristics of cultured rat mesangial cell. *Jpn Cir J* 1984 ; 48 : 1017-1029.
 37. Orita Y, Fujiwara Y, Ochi S, Tanaka Y, Kamada T. Calcium activated phospholipid-dependent protein kinase in cultured rat mesangial cells. *FEBS Lett* 1985 ; 192 : 155-158.
 38. Shin SH, Fujiwara Y, Wada A, Takama T, Orita Y, Kamada T, Tagawa K. Angiotensin II-induced increase in inositol 1, 4, 5-trisphosphate in cultured rat mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1987 ; 142 : 70-77.
 39. Ochi S, Fujiwara Y, Orita Y, Tanaka T, Shin SH, Takama T, Wada A, Ueda N, Kamada T. Phosphoinositide turnover enhanced by angiotensin II in isolated rat glomerular. *Biochim Biophys Acta* 1987 ; 927 : 100-105.
 40. Shin SH, Fujiwara Y, Takama T, Ochi S, Wada A, Fukunaga M, Orita Y, Kamada T, Tagawa K. Analysis of inositol tris- and tetrakisphosphate in mesangial cells by HPLC. *Kidney Int* 1989 ; 35 : 1320-1323.

41. Orita Y, Fujiwara Y, Ochi S, Takama T, Fukunaga M, Yokoyama K. Endothelin-1 receptors in rat isolated glomeruli. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989 ; 38 : S159-161.
42. Fujiwara Y, Takama Y, Shin SH, Ochi S, Wada A, Fukunaga M, Orita Y, Kamada T. Angiotensin II (AII) stimulates mesangial cell growth through phosphoinositides (PI) cascade. (Abst) *Kidney Int* 1989 ; 35 : 172.
43. Arai A, Wada A, Akagi Y, Sugiura T, Miyazaki M, Moriyama T, Kaneda Y, Orita Y, Ueda N, Emi E. *In vivo* transfection of genes for rennin and angiotensinogen into the glomerular cells induced phenotypic change of the mesangial cells and glomerular sclerosis. *Biochim Biophys Res Commun* 1995 ; 206 : 525-532.
44. Akagi Y, Isaka Y, Arai M, Kaneko T, Takenaka M, Moriyama T, Kaneda Y, Orita Y, Kamada T, Ueda N, Imai E. Inhibition of transforming growth factor β -1 expression by antisense oligonucleotides suppressed extracellular matrix accumulation in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 148-155.
45. Ando A, Orita Y, Nakata K, Tsubakihara Y, Takamitsu Y, Abe H. Effect of low protein diet and surplus of essential amino acid on the serum concentration and the urinary excretion of methylguanidine and guanidinosuccinic acid in chronic renal failure. *Nephron* 1979 ; 24 : 161-169.
46. Mikami H, Orita Y, Ando A, Fujii M, Kikuchi T, Yoshihara K, Okada A, Abe H. Metabolic pathway of guanidine compounds. In : Lowenthal A, Mori A, Maresceau B (eds) *Urea cycle diseases*. New York : Plenum, 1983 : 449-458.
47. Ando A, Mikami H, Orita Y, Fujitani M, Okada A, Abe H, Chiku K, Natori Y. Influence of chronic renal failure on protein synthesis in rat liver and muscle. *Kidney Int* 1983 ; 24 (Suppl 16) : S23-26.
48. Fujii M, Ando A, Mikami H, Okada A, Imai E, Yamauchi A, Orita Y, Kamada T. Effects of the restriction of nitrogen intake on muscle protein synthesis in experimental uremic rats. *Kidney Int* 1987 ; 32 (Suppl 122) : S153-158.
49. Yamauchi A, Imai E, Noguchi T, Tanaka T, Yamamoto S, Mikami H, Fukuhara Y, Fujii M, Orita Y, Kamada T. Albumin gene transcription is enhanced in the liver of nephrotic rats. *Am J Physiol* 1988 ; 254 : E676-679.
50. 折田義正, 伊藤機一, 五十嵐すみ子, 木庭敏和, 島田 勇, 今井宣子. 尿試験紙の精度等に関する検討. *臨床病理* 1996 ; 44 : 1000-1011.
51. 真鍋史朗, 折田義正, 阪田光彦. クレアチニークリアランス予測式の評価. *臨床病理* 1995 : 162-168.
52. Horio M, Orita Y, Manabe S, Sakata M, Fukunaga M. Formula and nomogram for predicting creatinine clearance from serum creatinine concentration. *Clin Exp Nephrol* 1997 ; 1 : 110-114.
53. Orita Y, Okada M, Harada S, Horio M. Skim soy protein enhances GFR as much as beefsteak protein in healthy human subjects. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 103-108.