

腎臓・高血圧内科

教授：細谷 龍男	尿酸代謝・腎臓病学
助教授：川村 哲也	腎臓病学
助教授：大野 岩男	腎臓病学・リウマチ学
助教授：徳留 悟朗	高血圧・腎臓病学
講師：市田 公美	尿酸代謝
講師：宇都宮保典	腎臓病学
講師：横山啓太郎	腎臓病学
講師：山本 裕康	腎臓病学
講師：小倉 誠	腎臓病学
講師：池田 雅人	腎臓病学
講師：宮崎 陽一	腎臓病学
講師：花岡 一成	腎臓病学

研究概要

I. 腎臓病学に関する研究

1. 糖尿病性腎症の進展における血管新生因子の関与について

当科にて腎生検を施行した2型糖尿病性腎症を対象にG-CSFなどさまざまな血管新生と腎組織障害について検討した。その結果、腎機能悪化例では血清中G-CSF値は低値を示した。さらに、腎尿管上皮細胞と細動脈にG-CSF受容体の発現を認め、細動脈G-CSF受容体の発現は細動脈アポトーシスの程度とは逆相関していた。以上より、血清G-CSF値は糖尿病性腎症の進行の生物学的指標となる可能性があり、内因性G-CSFは腎細動脈の細胞死を抑制することで腎症の進展を抑制していることが示唆された。

2. IgA腎症の進行と糸球体密度との関連性

IgA腎症の長期腎予後と腎生検時の糸球体密度(GD)との関連を検討した。単回帰解析ではGDは生検時の年齢、尿蛋白、平均血圧、血清尿酸値、平均糸球体面積および球状硬化率と負の相関を示した。さらに、GDは腎機能変化率と正相関を示した。以上より、腎生検組織標本上の糸球体密度がその後の長期腎予後を規定している可能性が考えられた。

3. 異種胎仔 organogenesis を用いたエリスロポエチン産生 organoid の作製

我々はこれまで異種胎仔の発生プログラムを用いた全く新しいアプローチによってヒト骨髄由来間葉系幹細胞からネフロンへの分化誘導に成功し、さらにこのヒト由来腎臓原器をホスト動物の大網内で腎臓への分化を誘導し尿生成能も持たせることを報告した。本年度はこの新生腎臓がヒトエリスロポエチ

ンの産生能を持ち、その発現量は貧血の程度と相関することを証明した。

4. BMP4による糸球体血管係蹄形成の調節機構

糸球体障害やその修復機序を考えるうえで糸球体血管係蹄の発生調節機序の解明は重要である。われわれはこれまで糸球体上皮細胞に発現するTGF- β superfamilyのmemberであるBMP4に注目し、糸球体特異的にBMP4を過剰発現(Nephrin-Bmp4)、あるいは拮抗阻害する(Nephrin-Noggin)トランスジェニックマウスの作成・解析を行い、Nephrin-Bmp4では内皮細胞の欠如による糸球体血管係蹄の形成不全が生じ、またNephrin-Nogginではメサンジウム細胞の欠如により虚脱した血管係蹄が認められる事を明らかとした。BMP4の作用をより詳細に検討する目的で、BMPのシグナル伝達分子であるリン酸化smad1, 5, 8の局在を免疫染色によって調べたところ、リン酸化smadは発生段階のメサンジウム細胞・内皮細胞に強く認められる一方、糸球体上皮細胞にはその発現を認めなかった。以上より糸球体上皮細胞に発現するBMP4はparacrine因子として糸球体血管係蹄の前駆細胞に作用し、係蹄の発生調節に寄与すると理解された。

5. 二次性副甲状腺機能亢進症に関する研究

我々は、日本と米国の二次性副甲状腺機能亢進症の臨床的差異を検討し、我が国の二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインの作成に中心的な役割を果たした。また、二次性副甲状腺機能亢進症に対する経皮的選択的エタノール注入治療の臨床的意義を明らかにした。また、基礎研究ではヒト副甲状腺の初代培養細胞を用いたL型Ca²⁺チャネルの同定と機能解析を行い、細胞外Ca²⁺濃度依存的にこのCa²⁺チャネルが機能することを明らかにした。

6. 腹膜透析に関する研究

血液透析と腹膜透析を併用する療法の臨床的評価を行っている。その結果透析患者の体液バランスのみならず、腹膜機能維持にも有効であることを報告した。

7. 腎移植に関する研究

薬物相互作用を利用してカルシウム阻害薬の薬物血中濃度の調整をしようことを報告した。また、移植腎病理標本でplasmalemmal vesicle-associated protein-1 (PV-1)の発現が糸球体障害と関連することを明らかにした。

8. 多発性嚢胞腎に関する研究

PKDノックアウトマウスの細胞を用いた嚢胞形成のメカニズムを検討している。

II. 高血圧に関する研究

1. T型Caチャネル(TCC)抑制薬による腎保護作用とRho-kinaseについて

TCC抑制薬であるR(-)-エホニジピンは腎両細動脈の拡張を介した糸球体高血圧の是正, Rho/Rho-kinase系の抑制, さらには間質の線維化の抑制などの機序から腎保護作用を示すことが示唆された。また, *in vitro*においてアンジオテンシンII(AII)刺激によりTCCの発現が増強し, TCCを抑制するとRho-kinase活性が抑制されることから, 腎障害を合併する高血圧の状況においてTCCを抑制することがRho-kinaseの抑制を介して腎保護を増強することが示唆された。

2. 軽度から中等度の慢性腎臓病患者の心機能に対するカンデサルタンの効果

軽度から中等度の慢性腎臓病患者においてカンデサルタンが腎保護作用を有するかどうかを検討した。カンデサルタンは早朝および随時血圧を有意に低下, 左室重量係数を改善, 左室駆出率を増加させた。さらに尿蛋白排泄量を減少させ腎障害の進行を抑制した。カンデサルタンは心機能の低下している慢性腎不全患者において, 心および腎保護作用の両方の効果を有する可能性が示唆された

3. 本態性高血圧患者において各種高血圧臓器障害指標(頸動脈-大腿動脈波速度(cfPWV)・血漿BNP値・微量アルブミン尿)の相関およびインスリン抵抗性・血圧・脂質との関連性について, さらにアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)投与によるこれらの指標の変化を検討した。その結果, 高血圧患者の独立した心血管疾患の危険因子と考えられているcfPWVすなわち動脈のコンプライアンスが微量アルブミン尿の排泄や血漿BNPと密接に関連していることが示された。さらにARBによる治療の介入で微量アルブミン尿は有意に改善したが, cfPWVは有意な変化を認めなかった。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

1. 痛風腎の腎障害についての検討

痛風腎の特徴を明らかにするために, 超音波検査上hyperechoic medullaの所見を有する痛風患者を痛風腎群と定義し, この所見を有さない非痛風腎群とその臨床像について比較検討した。痛風腎群では産生過剰型が多く, 非痛風腎群に比べて一日尿酸排泄量が多い傾向があり, 尿pHは有意に低く酸性尿を呈していた。長期観察における腎機能の変化をみるとCcrは痛風腎群では非痛風腎群に比し有意に大きく低下していた。痛風腎患者は, 腎障害の進行

が速い可能性が示唆され, 高尿酸血症対策と共に腎保護療法の強化が必要であると思われた。

2. 航空機乗員における高尿酸血症の現況

これまでの検討では, 航空機乗員にみられる高尿酸血症は肥満・肝障害との関連が示唆され, これを是正するには生活習慣の改善が重要であることを報告してきた。今回, 航空機乗員における高尿酸血症治療の現況を検討した。その結果, 痛風・高尿酸血症の治療薬としては尿酸生成抑制薬のアロプリノールが最も多く使用されていたが, 高尿酸血症治療群において約40%が依然高尿酸血症を示しており, 高尿酸血症のコントロールは十分ではなかった。この背景には航空機乗員における薬物使用に関する手続きの複雑さが一因であると考えられた。

3. 腎性低尿酸血症が日本人で多い理由を明らかにすることを, 腎性低尿酸血症症例を用いて検討した。遺伝子解析により, URAT1遺伝子変異の内, G774Aが約80%を占めており, 日本人にG774Aの頻度が高いことが原因であることが明らかになった。さらに, SNPsの解析を行い, 大陸に約2,000-3,000年前に起きた遺伝子変異が日本人に広がったことを明らかにした。

「点検・評価」

I. 腎臓病学に関する研究

1. 臨床研究の面では糖尿病性腎症の進展における血管新生因子の役割およびIgA腎症の腎予後と糸球体密度との関連を研究し, 新たな知見を見出した。さらに, 腎の発生と再生に関わる機序を解明し多くの研究成果を得ることができた。これらの研究結果は国内をはじめ国際学会で発表し, 学会誌にも論文として投稿している。今後, さらなる研究成果を期待し研究を継続している。

2. 二次性副甲状腺機能亢進症の研究は, 我が国のガイドラインの根拠となる研究であり, 内外に高い評価を得ている。今後, 新規薬物であるCa感受性受容体アゴニストの挙動を明らかにすることが必要である。血液透析と腹膜透析を併用する療法の臨床的意義は高く, 日本発の新しい治療法の情報発信が可能であると思料する。移植腎の病理組織学的検討は, 慢性拒絶反応の病態に迫るものである。また, 多発性嚢胞腎の嚢胞形成のメカニズムを解明することが, 治療法に結びつくものと期待している。

II. 高血圧に関する研究

臨床研究では慢性腎臓病患者においてARBが腎保護作用と心保護作用の両方を持ち合わせていることが明らかになった。また本態性高血圧患者におい

て尿中微量アルブミン・血漿 BNP 濃度・PWV といった臓器障害の指標がお互いに関連していることを立証した。基礎研究では T 型 Ca チャネルブロッカーが Rho-kinase を抑制することにより、抗蛋白尿効果を有することが証明された。現在尿細管細胞の形質転換による線維化において Rho-kinase の関与が TGF- β の上流または下流で作用しているかの追加実験を行っている。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

痛風・高尿酸血症の合併症として重要な痛風腎は、発症までに長期間を要することから、これに関する臨床研究はこれまでにあまり進んでいなかったといえる。痛風腎に関する研究は、痛風と腎疾患を主に扱う当教室ならではの研究であり今後も見方を変えて進めていきたい。また、一つの職域集団において行っている高尿酸血症を中心とした研究は、その職域集団の特徴を表すばかりではなく、高尿酸血症の多面性を紐解く手がかりを提供してくれることになると考えられる。日本人に多い腎性低尿酸血症の遺伝子解析は、尿酸輸送に重要なトランスポーターである URAT1 の解明に多くの知見を与えてくれるために、更に研究を進めていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ichida K, Aydin IH¹⁾, Hosoyamada M²⁾, Kalkanoglu HS¹⁾, Dursun A¹⁾, Ohno I, Coskun T¹⁾, Tokatli A¹⁾ (¹Hacettepe Univ), Shibasaki T²⁾ (²Kyoritsu College of Pharmacy), Hosoya T. A Turkish case with molybdenum cofactor deficiency. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2006; 25(9-11): 1087-91.
- 2) Miura Y, Asai A, Matsushima M, Nagata S, Onishi M, Shimbo T, Hosoya T, Fukuhara S. Families' and physicians' predictions of dialysis patients' preference regarding life-sustaining treatments in Japan. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1): 122-30.
- 3) Yoshida H, Yokoyama K, Maruyama Y, Yamamoto H, Hosoya T. Investigation of coronary artery calcification and stenosis by coronary angiography (CAG) in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1451-2.
- 4) Yoshida H, Yokoyama K, Maruyama Y, Yamamoto R, Hanaoka K, Ikeda M, Yamamoto H, Hosoya T, Munakata K (Guy's, King's and St. Thomas' School of Medicine). Superior dialytic clearance of β_2 microglobulin and p-cresol by

high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2007; 71: 467-8.

- 5) Terawaki H, Matsuyama Y¹⁾, Era S¹⁾ (¹Gifu Univ), Matsuo N, Ikeda M, Ogura M, Yokoyama K, Yamamoto H, Hosoya T, Nakayama M. Elevated oxidative stress measured as albumin redox state in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients correlates with small uremic solutes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 968.
- 6) Terawaki H, Nakayama K, Matsuyama Y¹⁾, Nakayama M, Sato T²⁾, Hosoya T, Era S¹⁾ (¹Gifu Univ), Ito S²⁾ (²Tohoku Univ). Dialyzable uremic solutes contribute to enhanced oxidation of serum albumin in regular hemodialysis patients. *Blood Purif* 2007; 25: 274-9.
- 7) Yamamoto I, Horita S, Tanabe K, Yamaguchi Y. Granulomatous tubulointerstitial nephritis in early renal allograft—A case report. *Clin Transplant* 2007; 21(Suppl 16): 23-6.
- 8) Yamamoto I, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hosoya T, Horita S, Tanabe K, Fuchinoue S, Teraoka S, Toma H. A pathological analysis of lymphatic vessels in early renal allograft. *Transplant Proc* 2006; 38(10): 3300-3.
- 9) Yamamoto I, Yamamoto H, Ichida K, Mitome J, Tanno Y, Katoh N, Yokoyama K, Hosoya T. Successful living-related kidney transplantation in hereditary renal hypouricaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7): 2041.
- 10) Yamamoto I, Yamamoto H, Mitome J, Tanno Y, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Yamaguchi Y, Hosoya T. Secondary focal segmental glomerulosclerosis following kidney transplantation in a patient with diabetes mellitus. *Clin Transplant* 2006; 20(Suppl 15): 7-10.
- 11) Yokoyama K, Katoh N, Kasai K, Kubo H, Murai S, Shoji R, Imamura N, Saika S, Yumita S, Ishida M, Takasu S, Kono T, Yoshida Y, Wakabayashi T, Kimura Y, Hosoya T. The influences of method of calcium correction and the timing of blood collection on application of the K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Japan. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 257-61.
- 12) Yokoyama K, Yoshida H, Kato J, Iida R, Kawamura Y, Yamamoto H, Hosoya T. The low-calcium concentration of dialysate induced markedly an increase of serum parathyroid hormone in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient.

- Kidney Int 2007; 71: 594.
- 13) Ishii T, Kawamura T, Tsuboi N, Ogura M, Utsunomiya Y, Hosoya T. Prospective trial of combined therapy with heparin/warfarin and Renin-Angiotensin system inhibitors in progressive IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 114-9.
 - 14) Yokoo T, Fukui A, Ohashi T, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M, Kobayashi E. Xenobiotic kidney organogenesis from human mesenchymal stem cells using a growing rodent embryo. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1026-34.
 - 15) Yamaguchi Y, Matsumura T¹⁾, Ichida K, Okamoto K¹⁾, Nishino T¹⁾ (¹Nippon Medical School). Human xanthine oxidase changes its substrate specificity to aldehyde oxidase type upon mutation of amino acid residues in the active site: Roles of active site residues in binding and activation of purine substrate. *J Biochem* 2007; 141: 513-24.
 - 16) Nakayama M, Ishii A (Kashima Hosp), Takeguchi F (Tokyo Medical Univ), Nakano H. Efficacy of additional low-dose carvedilol in maintenance hemodialysis patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *J Cardiol* 2006; 47(6): 285-91.
 - 17) Kuriyama S, Otsuka Y, Iida R, Matsumoto K, Hosoya T. Morning blood pressure predicts erythropoietin-induced hypertension inpatients with chronic renal diseases. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11: 66-70.
 - 18) Iida R, Otsuka Y, Matsumoto K, Kuriyama S, Hosoya T. Pseudoaldosteronism due to the concurrent use of two herbal medicines containing glycyrrhizin: interaction of glycyrrhizin with angiotensin-converting inhibitor. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: 131-5.
 - 19) 寺脇博之, 中山昌明, 伊藤貞嘉(東北大). 東北地域腹膜透析患者の, 減塩に対する意識・実際の食行動に関する調査. *日透析医学会誌* 2006; 39: 1179-85.
 - 20) 吉村和修, 中尾正嗣, 三留 淳, 笠井健司. 症例による透析患者の画像診断, 後天性腎嚢胞 (acquired cystic disease of kidney; ACDK) に合併した腎被膜下出血の2例. *臨透析* 2006; 22(2): 249-53.
 - 21) 小林賛光, 川口良人, 加藤順一郎, 岡田秀雄, 小坂直之, 吉川晃司, 長谷川俊男, 早川 洋, 横山啓太郎, 山本裕康, 細谷龍男, 海老沢高憲. Syndrome of apparent mineralocorticoid excess (AME) 様の病態を呈した高齢高血圧症例. *臨体液* 2006; 33: 69-73.
 - 22) 上条武雄, 吉村和修, 高橋 創, 早川 洋, 横山啓太郎, 長谷川元 (埼玉医大). 尿路閉塞ラットモデルにおける腎アクアポリン4発現変化. *慈恵医大誌* 2006; 121(1): 27-35.
 - 23) 塚田有紀子, 若林良則, 末次靖子, 福井 亮, 細谷龍男. 糖尿病維持透析患者に発症した直腸炎の1例. *日透析医学会誌* 2006; 39(8): 1299-304.
 - 24) 中野広文, 古賀祥嗣¹⁾, 中元秀友¹⁾, 中山昌明, 平松信¹⁾, 政金生人¹⁾(¹ゼニーレ PD 研究会). 末期慢性腎不全に対する腎代替療法の情報提供に関するアンケート調査. *日腎会誌* 2006; 48(7): 658-63.
 - 25) 中野広文. (一高齢者腎不全患者の精神医学的諸問題: 命に対するやさしさと尊厳—シンポジウム1) 高齢透析患者の治療と介護: 要介護患者の在宅支援. *臨透析* 2006; 2(5): 608-10.
 - 26) 中野広文, 古賀祥嗣¹⁾, 中元秀友¹⁾, 中山昌明, 平松信¹⁾, 政金生人¹⁾(¹高齢者腹膜透析研究会). 末期慢性腎不全に対する腎代替療法の情報提供に関するアンケート調査. *日腎会誌* 2006; 48(7): 658-63.
 - 27) 栗山 哲, 大塚泰史, 上竹大二郎, 白井 泉, 細谷龍男. 慢性腎臓病患者におけるアンジオテンシン受容体拮抗薬の心肥大退縮作用. *日腎会誌* 2006; 48: 724-30.
 - 28) 栗山 哲, 大塚泰史, 飯田里菜子, 菅 緑, 松本啓, 酒井聡一, 石川悦久, 石川淑朗, 細谷龍男. 血液透析患者における家庭血圧測定の意義. *日透析医学会誌* 2006; 39: 1511-8.
 - 29) 水口正人, 細谷龍男. 脊髄損傷患者におけるBMI値の評価. *日脊髄障害医学会誌* 2006; 19: 226-7.

II. 総 説

- 1) Kawaguchi Y. Peritoneal dialysis in Japan. *Periton Dialysis Int* 2006; 26: 133-55.
- 2) 市田公美, 細谷龍男. 膜輸送体蛋白と尿細管機能異常の進歩 低尿酸血症. *日内会誌* 2006; 95(5): 894-8.
- 3) 大野岩男, 細谷龍男. メタボリックシンドロームに合併する疾患: 痛風・高尿酸血症. *最新医* 2006; 151: 151-60.
- 4) 細谷龍男. 高尿酸血症. *循環器科* 2006; 59(3): 265-9.
- 5) 山本裕康. 腎性骨症治療法の適応と限界を見極める 保存期からの予防の重要性. *日透析医学会誌* 2007; 40(1): 40-2.
- 6) 横山啓太郎. 【透析患者の骨代謝・二次性副甲状腺機能亢進症】骨ミネラル代謝異常の新しい概念へのパラダイムシフト. 透析患者合併と対策 2007; 16: 13-25.
- 7) 川口良人. 血液浄化療法 Renal Replacement Ther-

- apy (RRT) の現況と新たな展開. 日腎会誌 2007; 49: 32-5.
- 8) 栗山 哲. 減塩療法と腎炎予防効果. 日医新報 2006; 4314: 88-9.
- 9) 横尾 隆. 透析回避へ向けた腎臓再生への道程—自己骨髄細胞の腎再生への応用. 医のあゆみ 2007; 220: 481-4.
- 10) 川村哲也. IgA 腎症の組織活動性評価と臨床情報との相関. 医のあゆみ 2006; 219(8): 571-5.

III. 学会発表

- 1) Ichida K, Hosoyamada M¹⁾, Hisatome I (Tottori Univ), Shibasaki T¹⁾(¹Kyoritsu College of Pharmacy), Hosoya T. SLC22A12 mutations of renal hypouricemia in Japanese. European Human Genetics Conference 2006. Amsterdam, May.
- 2) Kawaguchi Y. Symposium; Obstacles for PD development in different area. The 11th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis. Hong Kong, Aug.
- 3) Yamamoto H, Tanno Y, Kawamura Y, Mitome J, Yamamoto R, Yaginuma T, Hayakawa H, Ikeda M, Hanaoka K, Yokoyama K, Kawaguchi Y, Hosoya T. CAPD patients are essentially overhydrated state; Evidence from before and after kidney transplantation. The 11th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis. Hong Kong, Aug.
- 4) Yokoyama K, Suda N, Matsuba D, Takeyama H, Suzuki A, Shibasaki T, Adachi-Akahane S, Iida R, Hosoya T. Involvement of L-type calcium channels in high extracellular calcium-induced increase in cytoplasmic calcium concentration in parathyroid cells isolated from the patients with secondary hyperparathyroidism. The 39th American Society of Nephrology. San Diego, Nov.
- 5) Kawaguchi Y. (Invited Lecture) Current status and future of PD in Japan. The 29th Annual meeting of Taiwan Society of Nephrology. Taichung, Dec.
- 6) Sugano N, Wakino S, Tatematsu S, Homma K, Yoshioka K, Hasegawa K, Utsunomiya Y, Tokudome G, Hosoya T, Saruta T, Hayashi K. Role of T-type Ca²⁺ channels (TCCs) as a determinant of Rho-kinase activation and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in renal injury. The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Fukuoka, Oct.
- 7) Yokoo T, Fukui A, Utsunomiya Y, Kawamura T, Okabe M, Hosoya T. Generation of erythropoietin-producing self organs using human mesenchymal stem cells. American Society of Nephrology Renal Week 2006. San Diego, Nov.
- 8) 大野岩男. (シンポジウム) 痛風治療のエビデンス: 高尿酸血症の治療. 第40回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2月.
- 9) 山本裕康. (ワークショップ) 腎性骨症治療法の適応と限界を見極める: 保存期からの予防の重要性. 第51回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 10) 横山啓太郎. (教育講演) 腎不全患者におけるリン代謝とその管理. 第51回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 11) 横山啓太郎. (シンポジウム) 2次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン (P, Ca の管理). 第51回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 12) 横山啓太郎. (シンポジウム) CAPD 普及方策「当院における CAPD 患者の量及び質的変遷とインフォームド・コンセント」. 第51回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 13) 寺脇博之, 中山昌明. (ワークショップ) 「新しい腹膜透析液」還元的腹膜透析液. 第51回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 14) 横尾 隆. (シンポジウム) 腎の再生と修復: 新しい展開) 自己骨髄幹細胞を利用した腎臓再生法の開発. 第49回日本腎臓学会学術総会. 東京, 6月.
- 15) 川村哲也, 坪井伸夫. (ワークショップ) 腎病理標準化実践のためのワークショップ—IgA 腎症 臨床コメントーター. 第49回日本腎臓学会学術総会. 東京, 6月.
- 16) 川村哲也. (公開シンポジウム) 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究「IgA 腎症分科会—IgA 腎症における多施設共同研究」. 第49回日本腎臓学会学術総会. 東京, 6月.
- 17) 細谷龍男. (教育講演) 高尿酸血症と腎障害. 第36回日本腎臓学会東部学術大会. 横浜, 11月.
- 18) 横山啓太郎. (市民講座教育講演) 腎疾患の食事療法は普及しているか, 普及を妨げる要因は何か. 第36回日本腎臓学会東部学術大会. 横浜, 11月.
- 19) 吉村和修, 中尾正嗣, 三留 淳, 笠井健司, 細谷龍男. トシリズマブ (抗 IL-6 レセプター抗体) の投与を行ったキャスルマン病由来の腎アミロイドーシスの1例. 第36回日本腎臓学会東部学術大会. 横浜, 11月.
- 20) 川村哲也. (教育講演) 急性腎炎症候群—最近の話題—. 第36回日本腎臓学会東部学術大会. 横浜, 11月.

IV. 著 書

- 1) 横山啓太郎. 横山啓太郎編著. 新・病態生理できつ

た内科学 3: 腎疾患, 東京: 医学教育出版社, 2006. p. 1-172.

2) 細谷龍男, 痛風腎, 金澤一郎, 北原光夫, 山口 徹, 小俣政男総編集, 内科学 II, 東京: 医学書院, 2006. p. 1791-2.

3) 栗山 哲, 透析合併症: 腎性貧血, 保存期腎性貧血治療, 最新医学別冊: 新しい診断と治療の ABC38: 腎 4: 透析合併症, 大阪: 最新医学社, 2006. p. 62-70.

4) 宇都宮保典, IgA 腎症における免疫異常, IgA 腎症研究会, IgA 腎症の基礎と臨床: IgA 腎症研究会第 30 回記念誌, 東京: 東京医学社, 2007. p. 34-9.

5) 岡本日出数, 川村哲也, 【メタボリック症候群と腎障害, メタボリック症候群と糸球体肥大, 腎と透析 (60 巻 4 号)], 東京: 東京医学社, 2006. p. 646-8.

V. その他

1) 大野岩男, (ランチョンセミナー) 妊娠高血圧症候群と尿酸, 2007 第 17 回腎と妊娠研究会, 東京, 3 月.

2) 細谷龍男, 痛風・高尿酸血症と生活習慣病, 2006 第 19 回日本医師会生涯教育講座・第 45 回秋田県医師会医学講座・第 42 回秋田県救急医療研修会-県南地区-, 秋田, 11 月.

3) 菅野直希, 林 晃一, 脇野 修, 本間康一郎, 原洋一郎, 吉澤威勇, 徳留悟朗, 宇都宮保典, 川村哲也, 猿田享男, 細谷龍男, T 型 Ca チャネル抑制薬による腎保護効果と Rho-kinase 抑制について, 2006 第 12 回分子腎臓研究会, 東京, 9 月.

4) Yokoo T. Kidney regeneration for chronic renal failure. 2006 Renal Research Conference at Vanderbilt University. Nashville, Apr.

5) 川村哲也, IgA 腎症における多施設共同研究, 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書 2007; 9-28.

リウマチ・膠原病内科

教授: 山田 昭夫 リウマチ膠原病内科

講師: 黒坂大太郎 リウマチ膠原病内科

研究概要

リウマチ膠原病内科は新しい診療内科として体制を整えるべく診療, 教育, 研究活動の充実に努めた。研究面においては以下のことを中心に展開している。

I. 膠原病患者におけるテロメラーゼの解析

近年, リンパ球において活性化の際, テロメラーゼ活性が上昇することが報告され, 免疫系細胞におけるテロメラーゼの重要性が注目され始めている。そこで我々は自己免疫性疾患患者におけるテロメラーゼの動向に注目し, 患者においてテロメラーゼ活性を測定している。また同時にテロメア長においても測定し, 比較検討している。

II. 関節リウマチに対する血管新生抑制療法に関する研究

近年, 悪性腫瘍の新しい治療戦略として血管新生抑制療法が注目され, 欧米ではすでに臨床試験も始まっている。関節リウマチにおいても, その関節炎や関節破壊のメカニズムには血管新生が大きな役割を担っている。よって血管新生抑制療法は, 悪性腫瘍の分野のみならず, 関節リウマチにとっても新しい治療戦略となる可能性がある。そこで我々は, このことを検証すべく実験動物モデルを用いて, 血管新生抑制物質エンドスタチンの投与実験を行い, その有用性や作用機序を詳細に検討している。

また近年, 血管新生のメカニズムとして, 骨髄細胞由来の血管内皮前駆細胞の関与が明らかになった。そこで我々はマウス関節炎モデルを用いて, 炎症性滑膜の新生血管における血管内皮前駆細胞の動向について解析を進めている。

さらに, VEGF (血管内皮増殖因子) など血管新生に関与するサイトカインの炎症性滑膜における遺伝子発現やタンパク発現の経時的な変化についても, マウス関節炎モデルを用いて解析を進めている。

III. 肺線維症における血管新生の関与

肺線維症は, 様々な原因により発症するが, その一つに膠原病がある。近年肺線維症の発症機序に関する研究が各施設で盛んに行われている。最近になり肺線維化のメカニズムに血管新生が関与している