

## 腎臓・高血圧内科

主任教授： 細谷 龍男	尿酸代謝・腎臓病学一般
教授： 栗山 哲	高血圧
	(東京都済生会中央病院)
教授： 大野 岩男	尿酸代謝・腎臓病学一般・膠原病
教授： 徳留 悟朗	高血圧
	(東急病院)
准教授： 川村 哲也	腎臓病学一般、特に、糸球体腎炎の治療
准教授： 宇都宮保典	腎臓病学・高血圧性腎障害
准教授： 山本 裕康	腎臓病学・腎不全・腎移植
講師： 横山啓太郎	腎臓病学・透析療法・副甲状腺疾患
講師： 小倉 誠	腎臓病学・透析療法
講師： 宮崎 陽一	腎臓病学一般・腎発生学
講師： 花岡 一成	腎臓病学・多発性嚢胞腎
講師： 池田 雅人	腎臓病学・透析療法
講師： 長谷川俊男	腎不全・透析療法
	(神奈川県沙見台病院)
講師： 早川 洋	腎臓病学・腎不全・水電解質異常
講師： 石川 匡洋	腎臓病一般・高血圧
	(川口市立医療センター)

## 教育・研究概要

## I. 腎臓病学に関する研究

## 1. IgA 腎症における臨床的予後リスク分類の構築

IgA 腎症の腎予後と関連することが明らかである尿蛋白量と腎機能 (GFR) により臨床的重症度分類 (C-Grade) の作成を試みた。その結果、尿蛋白 <0.5g/日の C-Grade I, 尿蛋白  $\geq$ 0.5g/日かつ GFR  $\geq$ 60ml/分/1.73m<sup>2</sup> の C-Grade II, および尿蛋白  $\geq$ 0.5g/日かつ GFR <60ml/分/1.73m<sup>2</sup> の C-Grade III の3群に分類された。さらに、本臨床的重症度分類では経過中の末期腎不全に至る危険度 (Odds 比) が重症度の増加に従い有意に高いことが示された。

## 2. 慢性腎臓病の病態における糸球体(ネフロン)数の意義

個人の糸球体 (ネフロン) 数は生まれつき決定されるものであり、糸球体数が少ないことはこの後、高血圧や慢性腎臓病の発症にも関与していることが示されている。そこで、腎生検標本を用いて、糸球体密度と慢性腎臓病患者の臨床像を比較した。糸球

体密度が低い例では、糸球体は腫大傾向にあり、糸球体密度が高い例と比べ治療抵抗性を示し、長期的な腎予後も不良であった。

3. 誘導可能な糸球体特異的 *Bmp4* あるいは *Noggin* 過剰発現マウスの作成

われわれは、糸球体上皮細胞に発現する TGF- $\beta$  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。現在、Tet-on system を利用した Doxycycline によって誘導可能な糸球体特異的 *Bmp4* あるいは *Noggin* 過剰発現マウスを作成中である。

## 4. 細胞死誘導マウスによる純粋ヒト由来再生腎臓の作成

我々はこれまで異種胎仔の発生プロセスを用いた特殊培養法によりヒト間葉系幹細胞より尿生成能を獲得した小腎臓を樹立することに施行した。この培養法はホスト細胞の混入が不可避であることが問題であった。そこで、ホスト細胞由来部分の排除を目的に細胞死誘導マウスを作成しこれをホストとして用いた。異種部分は薬物誘導によりアポトーシスを起こし排除されることが確認された。

## 5. 二次性副甲状腺機能亢進症に関する研究

二次性副甲状腺機能亢進症の患者を対象とした関連因子の探索的検討を行った。L 型 Ca<sup>2+</sup> チャネルの遺伝子多型を候補遺伝子として見出した。さらに、ヒト副甲状腺の初代培養細胞を用い L 型 Ca<sup>2+</sup> チャネルの同定と機能解析を行い、細胞外 Ca<sup>2+</sup> 濃度依存的にこの Ca<sup>2+</sup> 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。腹膜の病理組織的研究を手掛けている。

## 7. 腎移植に関する研究

急性拒絶反応の研究を行い、ABO 不適合移植および夫婦間移植を試みた。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

多発性嚢胞腎 (PKD) ノックアウトマウスの細胞を用い嚢胞形成のメカニズムを検討している。また、多発性嚢胞腎治療薬の国内治験の中心的な役割を演じている。

## II. 高血圧に関する研究

### 1. The JOINT study: The Jikei Optimal Anti-hypertensive Treatment Study

治療抵抗性高血圧に対する ARB (Losartan) + サイアザイド利尿薬 (HCTZ) の併用療法の評価を目標にした大規模前向き介入試験である。2008 年から登録を開始して、2009 年に患者成績回収に入り、第一報と第二報を、内科学会および腎臓学会において発表した。

### 2. CKD 患者診療における家庭血圧測定に関する awareness (意識) 調査

家庭血圧測定に対する一般医あるいは腎臓専門医の認識について実態調査に焦点をあてた研究である。本研究から家庭血圧の重要性を認識している一般医家の awareness (意識) が明確になった。本研究から、今後多くの医家が家庭血圧を使用した診療に移行していくべき方向性が明らかとなった。

### 3. 透析患者における RA 系因子と体液量変化の関連性

本研究では、維持透析患者において PRA, PAC, PRC, 血清 K 濃度, 血中アルドステロン濃度, ACTH, などを透析による除水量, 血圧, などと関連付けて検討した。特に、アルドステロンとの関連を見直す良い研究になる。すでに preliminary な結果は得られており、ARB や ACE 阻害薬の RA に対する modulator 作用が示唆されており興味深い。

### 4. Guyton の圧・利尿曲線に対する各種降圧薬の効果

本態性高血圧の原因の一つに、Na 負荷に対する Guyton の圧・利尿曲線の resetting が指摘されている。ARB や利尿薬がこの resetting をいかに修飾しているかを検討したところ、ARB は食塩感受性に影響を与えて圧・利尿曲線を左方推移させ、利尿薬はさらに食塩感受性を改善しつつ左方推移を助長することが明らかとなった。

## III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

### 1. 塩酸セベラマーは尿酸吸着により維持透析患者の血清尿酸値を低下させる

非吸収性経口リン吸着剤である塩酸セベラマーは高尿酸血症を呈する血液透析患者において有意な血

清尿酸低下作用を示した。また、塩酸セベラマーの血清尿酸低下作用は、投与前血清尿酸値が高いもの程強くみられた。血清尿酸低下機序としては、塩酸セベラマー投与による血清尿酸変化率と血清リン変化率が相関していたこと、および *in vitro* における尿酸の吸着実験においてセベラマーによる尿酸吸着が有意に認められ、セベラマーによる消化管内における尿酸の吸着によることが示唆された。

### 2. フェノフィブラートの尿酸代謝と URAT1 に及ぼす影響

URAT1 cDNA を遺伝子導入したヒト胎児腎臓由来培養細胞を用いて、フェノフィブラートの URAT1 に対する作用を検討した。フェノフィブラートの代謝産物であるフェノフィブリン酸は *in vitro* において URAT1 による尿酸の細胞内取込を有意に抑制した。この結果、フェノフィブラートの尿酸排泄促進作用は、尿中に排泄されたフェノフィブリン酸が腎臓近位尿細管管腔側に存在する URAT1 を抑制することによることが示唆された。

### 3. 生体腎移植前後における尿酸動態の変化

生体腎移植前後における尿酸動態の変化と移植腎組織の近位尿細管における URAT1 の発現を免疫染色にて経時的に検討した。生体腎移植後の血清尿酸は腎移植後に低下しその後再上昇を示したが、これには血清尿酸の再上昇群とプラト一群の 2 群が見られた。この両群の差は URAT-1 発現が一因である可能性が示唆された。

## 「点検・評価」

### 1. 腎臓病学に関する研究

#### 1) 腎病理班

臨床研究の面では、われわれは、IgA 腎症における臨床重症度分類を提唱し、さらに、腎生検標本における個人の糸球体 (ネフロン) 数が慢性腎臓病の進行に深く関与していることを世界で初めて報告した。また、腎の発生と再生に関わる分子機構を解明すべく多くの研究成果をえることができた。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) 代謝班

我々の二次性副甲状腺機能亢進症の研究において、Ca 感受機構に関する新しい機構を明らかに、多くの海外学術雑誌に掲載され、国内外に高い評価を得ている。血液透析と腹膜透析を併用する療法は本学で初めて行われた治療である。既に我が国の 20% の腹膜透析患者が血液透析と腹膜透析を併用す

る療法を行っている。その臨床的意義は高く、慈恵発の新しい治療法の世界への情報発信が可能であると料する。

## 2. 高血圧に関する研究

JOINT 研究は、本学における大規模・前向き・介入・観察研究であり、臨床的意義は大きい。家庭血圧の awareness に関する研究においては、家庭血圧の重要性を認識している一般医家の意識が明確になった。今後、多くの医家が家庭血圧に awareness を持って診療に組入れて行く方向性が明らかとなった。本研究成果はすでに関連学会で発表し、また、学会誌に掲載された。

## 3. 痛風・尿酸代謝に関する研究

今年度は臨床研究から得られた結果を、基礎的研究を通してその機序を明らかにすることができた。今後とも臨床研究と基礎的研究を組み合わせその機序を明らかにしていくことが重要であると考える。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Tokudome S, Sano M<sup>1</sup>, Shinmura K<sup>1</sup>, Matsushashi T<sup>1</sup>, Morizane S<sup>1</sup>, Moriyama H<sup>1</sup>, Tamaki K<sup>1</sup>, Hayashida K<sup>1</sup>, Nakanishi H<sup>1</sup>, Yoshikawa N<sup>2</sup>, Shimizu N<sup>2</sup>, Endo J<sup>1</sup>, Katayama T<sup>1</sup>, Murata M<sup>1</sup>, Yuasa S<sup>1</sup>, Kaneda R<sup>1</sup>, Tomita K<sup>1</sup>, Eguchi N<sup>3</sup>, Urade Y<sup>3</sup>(<sup>3</sup>Osaka Bio Inst), Asano K<sup>1</sup>, Utsunomiya Y, Suzuki T<sup>1</sup>, Taguchi R<sup>1</sup>, Tanaka H<sup>2</sup>(<sup>2</sup>Univ of Tokyo), Fukuda K (<sup>1</sup>Keio Univ). Glucocorticoid protects rodent hearts from ischemia/reperfusion injury by activating lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD2 biosynthesis. *J Clin Invest* 2009; 119(6) : 1477-88.
- 2) Tsuboi N, Kawamura T, Koike K, Okonogi H, Hirano K, Hamaguchi A, Miyazaki Y, Ogura M, Joh K, Utsunomiya Y, Hosoya T. Glomerular density in renal biopsy specimens predicts the long-term prognosis of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(1) : 39-44.
- 3) Suzuki T, Miyazaki Y, Shimizu A, Ito Y, Okonogi H, Ogura M, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Sodium-sensitive variability of the antiproteinuric efficacy of RAS inhibitors in outpatients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2009; 72(4) : 274-85.
- 4) Fukui A, Yokoo T, Matsumoto K, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. Integration of human mesenchymal stem cells into the Wolffian duct in chicken embryos. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 385(3) : 330-5.
- 5) Kobayashi H, Tokudome G, Hara Y, Sugano N, Endo S, Suetsugu Y, Kuriyama S, Hosoya T. Insulin resistance is a risk factor for the progression of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2009; 71(6) : 643-51.
- 6) Kuriyama S, Sugano N, Ueda H, Otsuka Y, Kanzaki G, Hosoya T. Successful effect of triple blockade of renin angiotensin aldosterone system on massive proteinuria in a patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13(6) : 663-6.
- 7) Ohkido I, Yokoyama K, Kagami S, Hosoya T. The hypothesis that bone turnover influenced FGF23 secretion. *Kidney Int* 2010; 77(8) : 743-5.
- 8) Ohikido I, Yokoyama K, Imura A<sup>1</sup>, Utsunomiya Y, Hosoya T, Nabeshima Y<sup>1</sup>(<sup>1</sup>Kyoto Univ). Persistent alpha-Klotho (a-Kl) expression in the papathyroid glands of patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(3) : 1007-8.
- 9) Yokoayama K, Mitome J, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Hanaoka K, Yamamoto H, Hosoya T. Prescribing peritoneal dialysis in each patient with uremic toxins as the treatment marker. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(12) : 3900-1.
- 10) Yokoyama K, Matsuo N, Kimura Y, Maruyama Y, Ohkido I, Hanaoka K, Yamamoto H, Hosoya T. Anxiety for the influenza of the patient with dialysis : choice of the HD/PD combination therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(4) : 1360-2.
- 11) Yokoyama K, Matsuba D, Adachi-Akahane S (Toho Univ), Takeyama H, Tabei I, Suzuki A<sup>1</sup>, Shibasaki T<sup>1</sup>(<sup>1</sup>Kyoritsu Univ), Iida R, Ohkido I, Hosoya T, Suda N. Dihydropyridine- and voltage-sensitive Ca<sup>2+</sup> entry in human parathyroid cells. *Exp Physiol* 2009; 94(7) : 847-55.
- 12) Matsuo N, Yamamoto H, Kobayashi A, Yamamoto I, Mitome J, Maruyama Y, Hayakawa H, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Hosoya T, Yamaguchi Y. A case of accelerated acute rejection after ABO-compatible living unrelated kidney transplatation. *Clin Transplant* 2009; 23 (Suppl. 20) : 23-6.
- 13) Yokoyama K, Matsuo N, Hosoya T. Dialysis in pandemic influenza. *Arch Intern Med* 2009.11.30. (Comments : Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households : a cluster randomized trial. *Arch Intern Med* 2009; 151(7) : 437-46)
- 14) Uetake D, Ohno I, Ichida K, Yamaguchi Y, Saikawa H, Endou H, Hosoya T. Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1. *Intern Med*

- 2010; 49(2) : 89-94.
- 15) Ohno I, Yamaguchi Y, Saikawa H, Uetake D, Hikita M, Okabe H, Ichida K, Hosoya T. Sevelamer decreases serum uric acid concentration through adsorption of uric acid in maintenance hemodialysis patients. *Intern Med* 2009; 48(6) : 415-20.
  - 16) Kuriyama S, Sugano N, Ueda H, Otsuka Y, Kanzaki G, Hosoya T. Successful effect of triple blockade of renin angiotensin aldosterone system on massive proteinuria in a patient with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13(6) : 663-6.
  - 17) 岡部匡裕, 横手伸也, 宇田川崇, 吉村和修, 笠井健司, 細谷龍男. 中性透析液移行前後の腹膜傷害性の検討 ダイアニール N を用いて. 腎と透析 2009; 66 (別冊腹膜透析 2009) : 280-2.
  - 18) 栗山 哲, 大塚泰史, 上田裕之, 神崎 剛, 細谷龍男. 腹膜透析患者の腎性貧血管理における高用量アルブミン- $\alpha$  の有用性. 日透析医学会誌 2010; 43(3) : 303-8.
  - 19) 長谷川俊男, 川口良人, 佐々木洋平, 白井 泉, 岡田秀雄, 小坂直之, 下條正子, 横尾 隆, 山本裕康, 細谷龍男. 【内分泌と腎】 Humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) における parathyroid-related protein (PTHrP) による 1 $\alpha$ hydroxylase (1 $\alpha$ OHase) 刺激作用に関する考察. 臨体液 2009; 36 : 15-8.
  - 20) 水口正人, 岡本日出数, 細谷龍男. 脊髄障害者におけるメタボリックシンドロームの診断について. 日脊髄障害医学会誌 2009; 22(1) : 100-1.
  - 21) 岡本日出数, 水口正人, 細谷龍男. 血清シスタチン C は脊髄損傷患者における優れた腎機能マーカーである. 日脊髄障害医学会誌 2009; 22(1) : 162-3.
  - 22) 丸山之雄, 西川 元, 横山啓太郎, 宇都宮保典, 大野岩男, 細谷龍男, 佐久間亨, 尾尻博也, 小池裕人, 鈴木正章, 羽野 寛. 難治性 MRSA 菌血症に感染性心内膜炎を合併した 1 剖検例 (第 690 回 CPC 症例). 慈恵医大誌 2009; 124(3) : 127-34.
  - 23) 寺脇博之, 中尾正嗣, 小倉 誠, 最上拓児, 金網友木子, 山口 裕. 症例による透析患者の画像診断 透析患者に発症した収縮性心外膜炎の 1 剖検例. 臨透析 2009; 25(10) : 1459-62.
  - 24) 中田泰之, 高橋 創, 早川 洋, 大城戸一郎, 山本裕康, 横山啓太郎, 細谷龍男. 【内分泌と腎】低 K 血症を伴った特発性副甲状腺機能低下症の 1 症例. 臨体液 2009; 36 : 9-13.
  - 25) 栗山 哲, 上田裕之, 菅野直希, 大塚泰史, 田尻 進, 星野 優, 谷山大輔, 湯田さや子, 貞広威太郎, 加藤尚彦, 細谷龍男. 顆粒リンパ球増多症を合併した長期透析患者の一例. 日透析医学会誌 2009; 42(7) : 521-8.

## II. 総 説

- 1) Terawaki H. Home blood pressure monitoring, even by the elderly, may save a kidney. *Hypertens Res* 2009; 32(12) : 1055.
- 2) Yokoo T, Kawamura T. Xenobiotic kidney organogenesis: a new avenue for renal transplantation. *J Nephrol* 2009; 22(3) : 312-7.
- 3) 大野岩男, 細谷龍男. 【代謝性疾患の病態と治療】高尿酸血症. 医と薬学 2010; 63(1) : 5-11.
- 4) 大野岩男, 細谷龍男. 【高血圧 (第 4 版) 日本における最新の研究動向】臨床編合併症を伴った高血圧の治療 高尿酸血症. 日臨 2009; 67 (増刊号 7 高血圧 (下)) : 431-6.
- 5) 宇都宮保典, 細谷龍男. 【肥満と生活習慣病のかかわりを探る】肥満を基盤とした CKD の治療戦略を探る. *Life Style Med* 2009; 3(4) : 319-26.
- 6) 山本裕康, 細谷龍男. 【感染症 予防と治療の実際】透析患者の感染症対策とは? 透析患者に起こりやすい感染症とその対策について教えてください. 肥満と糖尿病 2009; 8(4) : 524-5.

## III. 学会発表

- 1) Yokoo T, Matsunari H, Nagashima H, Iwai S, Matsumoto K, Fukui A, Kawamura T, Hosoya T, Kobayashi E. Kidney regeneration from mesenchymal stem cells using xeno-metanephros as a biocompetent scaffold. *World Congress of Nephrology 2009*. Milan, May.
- 2) 寺脇博之, 松山幸枝, 恵良聖一, 細谷龍男. (シンポジウム 11: 透析の病態における酸化ストレスの意義) アルブミン酸化還元比を指標として評価した腎不全の病態. 第 54 回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6 月.
- 3) 川村哲也, 石井健夫, 坪井伸夫, 平野景太, 小此木英男, 宮崎陽一, 宇都宮保典, 細谷龍男. Remission/Regression を呈した糖尿病性腎症の臨床病理学的特徴に関する検討. 第 52 回日本腎臓学会学術総会. 東京, 6 月.
- 4) 宇都宮保典, 細谷龍男. (ワークショップ) メタボリックシンドロームと RAAS: その病態から考える治療戦略. 第 39 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京, 10 月.
- 5) 菅野直希, 林 晃一<sup>1)</sup>, 脇野 修<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>慶應義塾大学), 高根絃希, 末次靖子, 吉澤威勇, 原洋一郎, 徳留悟朗, 栗山 哲, 細谷龍男. T 型カルシウムチャンネル抑制薬の臓器保護作用と Rho-kinase 抑制. 第 31 回日本高血圧学会総会. 札幌, 10 月.
- 6) 松本 啓, 横尾 隆, 福井 亮, 川村哲也, 小林英司, 大橋十也, 細谷龍男. ラット後腎移植モデルによる至適移植部位の検討. 第 52 回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6 月.

- 7) 寺脇博之, 中尾正嗣, 吉村和修, 長谷川俊男, 小倉誠, 細谷龍男. (特別企画: 疼痛緩和対策の試み) X線透視下腕神経叢ブロック. 第15回日本バスキュラーアクセスインターベンション治療研究会. 東京, 3月.
- 8) 菅野直希, 栗山 哲, 大塚泰史, 原洋一郎, 遠藤 聡, 吉澤威勇, 末次靖子, 高根紘希, 高橋康人, 近藤 誠, 林 文宏, 石川匡洋, 徳留悟朗, 細谷龍男. 慢性腎臓病 (CKD) 患者診療における家庭血圧測定に関する実態調査. 第32回日本高血圧学会総会. 大津, 10月.
- 9) 松尾七重, 丸山之雄, 柳沼樹宏, 飯田里菜子, 大城戸一郎, 寺脇博之, 高橋 創, 早川 洋, 花岡一成, 小倉 誠, 山本裕康, 横山啓太郎, 細谷龍男. HD<sup>+</sup>PD併用療法の予後の検討. 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 東京, 6月.
- 10) 小池健太郎, 坪井伸夫, 宇都宮保典, 川村哲也, 細谷龍男. 微小変化型ネフローゼ/巣状分節状糸球体硬化症における糸球体サイズ・密度の意義に関する検討. 第52回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.
- 11) 山口雄一郎, 西川 元, 上竹大二郎, 疋田美穂, 岡部英明, 市田公美, 大野岩男, 各務志野, 津久井一平, 細谷龍男. 航空機乗員での血清尿酸値と生活習慣病構成因子の経時的変化. 第106回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月.
- 12) 三留 淳, 山本裕康, 坪井伸夫, 柳沼樹宏, 松尾七重, 丹野有道, 早川 洋, 細谷龍男. 移植腎糸球体密度・容積と有効腎血漿流量との関連. 第43回日本臨床腎移植学会. 高知, 1月.
- 13) 高根紘希, 寺脇博之, 宮川 愛, 中尾正嗣, 濱口明彦, 小倉 誠, 細谷龍男. Cronkhite-Canada 症候群に合併した膜性腎症の1例. 第39回日本腎臓学会東部学術大会. 東京, 10月.
- 14) 吉澤威勇, 菅野直希, 高根紘希, 末次靖子, 遠藤 聡, 原洋一郎, 徳留悟朗, 栗山 哲, 細谷龍男. インスリン抵抗性は非糖尿病性CKDの腎機能低下のリスクファクターである. 第106回日本内科学会総会・講演会. 東京, 4月.
- 15) 丸山之雄, 横山啓太郎, 山本裕康, 中山昌明, 細谷龍男. 慢性腎臓病の鉄代謝におけるヘプシジンと酸化ストレスの関連性の検討. 第52回日本腎臓学会学術集会. 横浜, 6月.
- 16) 花岡一成, 丸山之雄, 倉重眞大, 小坂直之, 長谷川俊男, 白井 泉, 小池健太郎, 川口良人, 細谷龍男. 多発性嚢胞腎における「日本人のGFR推定式」と「シスタチンC」を用いたeGFRの相関についての検討. 第52回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.
- 17) 末次靖子, 徳留悟朗, 菅野直希, 原洋一郎, 高根紘希, 吉澤威勇, 遠藤 聡, 近藤 誠, 石川匡洋, 栗山哲, 川村哲也, 細谷龍男. IgA腎症における加重型妊娠高血圧腎症の高血圧発症予測因子の検討. 第31回日本高血圧学会総会. 札幌, 10月.
- 18) Yamamoto H, Mitome J, Maruyama Y, Yaginuma T, Yamamoto I, Matsuo N, Yoshida H, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Yokoyama K, Hosoya T. Standard kidney transplant operation promotes allograft hyper filtration. World Congress of Nephrology 2009. Milan, May.
- 19) Ichida K, Matsuo H, Shinomiya N, Hosoya T. Frequency of single nucleotide polymorphisms in ABCG2 gene in Japanese hyperuricemic patients. European Human Genetics Conference 2009. Vienna, May.
- 20) 平野景太, 宇都宮保典, 田中 舞, 坪井伸夫, 宮崎陽一, 小倉 誠, 川村哲也, 細谷龍男. IgA腎症におけるPozzi式ステロイドパルス療法 (Pozzi療法) と扁桃併用療法の有効性に関する後ろ向き研究. 第52回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.
- 21) Yokoo T, Matsumoto K, Nagashima H<sup>1)</sup>, Matsunari H<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Meiji Univ), Iwai S (Kitasato Univ), Hosoya T, Kobayashi E (Jichi Medical Univ). Creation of EPO producing tissue using Xeno-metanephros as a bio-competent scaffold in a bigger animal model for the clinical application. American Society of Nephrology Renal Week 2009. San Diego, Oct.
- 22) 長谷川俊男, 川口良人, 小坂直之, 佐々木洋平, 白井 泉, 岡田秀雄, 細谷龍男. 血清シスタチンCによる腹膜透析患者の残腎機能評価. 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 23) 丹野有道, 山本裕康, 横山啓太郎, 細谷龍男. 腹膜透析用皮下埋没型アクセスの開発. 第54回日本透析医学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 24) 山口雄一郎, 西川 元, 上竹大二郎, 疋田美穂, 岡部英明, 五味秀穂, 市田公美, 大野岩男, 細谷龍男. 生体腎移植前後における尿酸動態の変化 第2報. 第42回日本痛風・核酸代謝学会. 大阪, 2月.
- 25) 三留 淳, 山本裕康, 柳沼樹宏, 松尾七重, 丸山之雄, 丹野有道, 大城戸一郎, 早川 洋, 横山啓太郎, 細谷龍男. 移植腎における有効腎血漿流量と濾過率の経時的変化に関する検討. 第52回日本腎臓学会学術集会・総会. 横浜, 6月.
- 26) Yokoyama K, Ohkido I, Ito I<sup>1)</sup>, Murayama A<sup>1)</sup>, Yanagisawa J<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tsukuba Univ), Hosoya T. Vitamin D analogues with TGF- $\beta$  signal inhibition property ameliorates renal fibrotic lesions in UUO mice. The 42nd Annual Meeting of American Society of Nephrology. San Diego, Oct.
- 27) Tanno Y, Yamamoto H, Yaginuma T, Mitome J, Matsuo N, Ohkido I, Hayakawa H, Yokoyama K, Kawaguchi Y, Hosoya T. PD patients are over hydrated state even if it seems euhydration status clinical

cally: Evidence from before and after kidney transplantation. The 4th Asian Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis. Beijing, Oct.

- 28) Takahashi H, Hayakawa H, Yoshimura K, I Ohkido, Utsunomiya Y, Yamamoto H, Yokoyama K, Hosoya T. Calcineurin inhibitor (FK506) reduces the enhanced expression of renal tubular  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase in db/db mouse. The 42nd Annual Meeting of American Society of Nephrology. San Diego, Oct.
- 29) Yokoo T, Nagashima H<sup>1)</sup>, Matsunari H<sup>1)</sup> (Meiji Univ), Iwai S (Kitasato Univ), Hosoya T, Kobayashi E (Jichi Medical Univ). Xeno-metanephros as a biocompetent scaffold for kidney regeneration. IPITA-IXA 2009 (Annual congress of the International Pancreas and Islet Transplant Association and the International Xenotransplantation Association). Venice, Oct.
- 30) Matsuo N, Maruyama Y, Iida R, Yoshida H, Terawaki H, Hanaoka K, Ogura M, Yamamoto H, Yokoyama K, Hosoya T. Combined therapy of peritoneal dialysis (PD) and hemodialysis (HD) improves renal anemia and is associated with good survival. The 4th Asian Chapter Meeting International Society for Peritoneal Dialysis. Beijing, Oct.

#### IV. 著 書

- 1) Yokoo T, Fukui A, Kawamura T, Kobayashi E. Kidney development and regeneration. In: Singh SR, Mishra PK, Hou SX eds. Stem Cell: Organogenesis and Cancer. India: Research Signpost Press, 2009. p.57-76.
- 2) 大野岩男, 細谷龍男. 4. 合併症を有する高血圧の特徴と治療 ②合併症を有する場合 4. 痛風・高尿酸血症を有する高血圧. 浦信行編. 高血圧治療薬ハンドブック. 東京: 羊土社, 2009. p.211-4.
- 3) 大野岩男, 細谷龍男. II. 各論 7. 全身性疾患による腎障害 E. 痛風腎. 富野康日己編著. エキスパートのための腎臓内科学. 東京: 中外医学社, 2009. p.244-7.
- 4) 大城戸一郎. II. 疾患と薬物 第11章: 腎臓・泌尿生殖器疾患 6. 尿管障害. 市田公美, 細山田真編. 薬学生のための新臨床医学. 東京: 廣川書店, 2009. p.579-81.
- 5) 細谷龍男. 水・電解質異常 6. 尿酸代謝異常. 小川聡総編集. 内科学書 Vol.3: 循環器疾患 腎・尿路疾患. 改訂第7版. 東京: 中山書店, 2009. p.390-1.
- 6) 細谷龍男. II. 疾患編 6. 腎疾患 紫斑病性腎炎 (小児, 成人). 金澤一郎, 永井良三総編集. 今日の診断指針. 第6版. 東京: 医学書院, 2010. p.1063-5.

## リウマチ・膠原病内科

教授: 山田 昭夫 リウマチ・膠原病内科  
准教授: 黒坂大太郎 リウマチ・膠原病内科  
講師: 金月 勇 リウマチ・膠原病内科

### 教育・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ている。そこで我々はSLEや成人発症Still病などの自己免疫性疾患患者においてテロメラーゼ活性を測定し, その動向に注目している。また同時にテロメア長も測定し, 比較検討している。

#### II. 関節リウマチにおける滑膜血管新生に関する研究

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関節滑膜の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, 関節リウマチにとっても新しい治療戦略となりうる。そこで我々は, 実験動物モデルを用いて, 内因性血管新生抑制物質の一つ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系細胞の関与が明らかとなりつつある。そこで我々は雄雌間骨髄移植モデルマウスに実験的関節炎を発症させ, 炎症性滑膜の新生血管における骨髄由来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) をはじめとした血管新生に関与する物質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。

臨床研究としては, 関節リウマチ患者の関節滑膜の血流を関節エコーで評価し, 疾患活動性やVEGFなど血管新生関連因子との相関を調べている。