

腎臓・高血圧内科

| | |
|----------------------------|--------------------|
| 主任教授：横尾 隆 | 腎臓病学一般・腎再生 |
| 教授：大野 岩男 (総合診療部) | 尿酸代謝・腎臓病学一般・膠原病 |
| 教授：川村 哲也 (臨床研修センター) | 腎臓病学一般、特に、糸球体腎炎の治療 |
| 特任教授：加地 正伸 (晴海トリトクリニック) | 腎臓病学一般 |
| 准教授：横山啓太郎 | 腎臓病学・透析療法・副甲状腺疾患 |
| 准教授：小倉 誠 | 腎臓病学・透析療法 |
| 准教授：宮崎 陽一 | 腎臓病学一般・腎発生学 |
| 准教授：三枝 昭裕 (新宿健診プラザ) | 腎臓病学一般 |
| 准教授：笠井 健司 (富士市立中央病院) | 腎臓病学一般 |
| 准教授：五味 秀穂 (航空医学研究センター) | 腎臓病学一般 |
| 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：島田 敏樹 (全日空) | 腎臓病学一般 |
| 講師：中野 広文 (かしま病院) | 腎臓病学一般 |
| 講師：堀口 誠 (資生堂) | 腎臓病学一般 |
| 講師：長谷川俊男 (神奈川県立汐見台病院) | 腎不全・透析療法 |
| 講師：石川 匡洋 (川口市立医療センター) | 腎臓病学一般・高血圧 |
| 講師：小此木英男 (総合診療部) | 腎臓病学一般・高血圧 |
| 講師：岡田 秀雄 (神奈川県立汐見台病院) | 循環器病学・高血圧 |
| 講師：大塚 泰史 (日本航空) | 腎臓病学一般 |
| 講師：平野 景太 (足利赤十字病院) | 腎臓病学一般 |
| 講師：坪井 伸夫 | 腎臓病学・腎炎・ネフローゼ候群 |
| 講師：大城戸一郎 | 腎臓病学一般・透析療法 |

教育・研究概要

I. IgA 腎症についての臨床研究

当教室が中心で行った IgA 腎症に対する扁桃摘出+ステロイドパルス療法とステロイドパルス療法を比較する多施設共同 RCT の成果が発表され、1 年目の蛋白尿寛解において、扁桃腺摘出が有効との結果が示された (Kawamura T, et al. Nephrol Dial Transplant 2014)。また、2012 年のデータベースを

用いて、以前の組織学的重症度分類 (旧分類) における予後識別に関して検討し、旧分類は新分類に比較し組織障害を過大評価していることを報告した (Miyazaki Y, et al. Clin Exp Nephrol 2014)。現在、多施設共同の「前向き研究」も進行中であり、成果を発表していく予定である。

II. 糸球体密度の臨床的意義に関する検討および肥満と関連する腎障害に関する検討

これまで、腎機能正常時の低糸球体密度が各種腎疾患において長期予後不良と関連することを報告し、個人間のネフロン数の違いによる「潜在的な腎予備能の差」の重要性の検証を進めている (Tsuboi N, et al. Clin Nephrol 2013, Tsuboi N, et al. Clin Kidney J 2014)。また、肥満関連糸球体症 (ORG) の解析を行い、低糸球体密度が本症の病理組織学的特徴であることや、他国と比較した本邦の ORG コホートの特徴についても報告した (Tsuboi N, et al. Clin Exp Nephrol 2013, Tsuboi N, et al. Nephrol Dial Transplant 2013)。その他、日本医大病理、モナッシュ大学との共同研究で日本人のネフロン数の推算についての研究も進行中である。

III. 糸球体上皮細胞についての研究

近年、一部のポーマン囊上皮細胞が podocyte 再生の progenitor 細胞である可能性が報告された。このため、podocyte 障害を惹起するマウスモデル (NEP25) を用いて、podocyte 再生についての検討を行ったが、このモデルでは、障害の回復過程に progenitor 細胞は寄与しないことが示された (Miyazaki Y, et al. Nephrol Dial Transplant 2014)。また、NEP25 モデルを用いて、podocyte 障害に対する酸化ストレスの関与を調べるため、抗酸化ストレスのマスター遺伝子である、Keap1-Nrf2 系の関与についての研究も行った。この結果、podocyte 障害進展に対しては酸化ストレスが増悪因子として作用し、Nrf2 は障害進展を抑制することが示された (Miyazaki Y, et al. Nephrol Dial Transplant 2014)。

IV. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝に関する研究

我々は、二次性副甲状腺機能亢進症患者の培養副甲状腺細胞を用い電位依存型 Ca チャネルの存在を明らかにした。今回、正常副甲状腺細胞でも電位依存型 Ca チャネルの存在し、Ca チャネルブロッカーで細胞内への Ca 流入が調整を受けることを明らか

にしている。臨床研究では慢性腎臓病患者で新規P吸着薬として開発されたクエン酸第二鉄が血清FGF23 (fibroblast growth factor-23) 値を下げることを明らかにした。

V. 腹膜透析に関する研究

Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) は腹膜透析患者において重篤な合併症である。我々は、後ろ向き観察研究において腹膜炎の罹患期間が腹膜透過性と独立してEPSの寄与因子であることを明らかにした。この結果から腹膜炎に対する早期治療がEPS発症を抑制できると考えた。

VI. 腎移植に関する研究

1. 慢性抗体関連型拒絶反応は腎移植における腎廃絶の主要な原因である。我々は、これまでに慢性抗体関連型拒絶反応と傍尿細管毛細血管のCaveolin-1染色性との間に強い関連性があることを報告した。現在我々は、後ろ向き観察研究において、傍尿細管毛細血管におけるCaveolin-1染色陽性患者における腎予後を検討し、その意義を検討している。

2. 腎移植後の予後を規定する因子にドナーおよびレシピエントのミスマッチがあるが、病理学的検討は少ない。現在我々は、移植後安定した症例を対象とし、プロトコール生検を用いた臨床病理学的検討を行っている。これまでのところ、ミスマッチ群ではコントロール群に比べて糸球体肥大が生じやすく、蛋白尿が多いことを明らかとした。

VII. 多発性嚢胞腎に関する研究

常染色体優性多発性嚢胞腎はPKD1/PKD2の遺伝子異常によって発症する遺伝性腎疾患である。我々はこれまでに本疾患におけるPKD1/PKD2遺伝子の機能解析、嚢胞形成機序の解明、治療薬の開発などの基礎研究を行ってきた。現在、ADPKD専門外来を開設し、遺伝子解析および遺伝カウンセリングに関する研究を行っている。

VIII. アデニン誘発腎不全モデルラットにおけるアジルサルタンの腎保護効果の検討

高血圧治療ガイドライン2014において、血圧の変動性が重要視されており、近年メタボリックシンドロームラットにおいてアジルサルタン(Azi)が塩分排泄の増加および交感神経活性の改善を介し、血圧の日内変動を抑制させることが報告されている。今回我々は、腎不全モデルラットにおけるAziの腎保護効果とその機序につき検討した。1日塩分排

泄量は有意な差を認めなかったが、血中アルドステロン濃度および1日尿蛋白排泄量、1日尿中ノルエピネフリン排泄量がAzi投与群ではVehicle群に比し改善傾向にあった。Aziは腎不全モデルにおいて、尿蛋白を抑制させる傾向をもち、その機序の一部として、アルドステロン抑制のみならず、交感神経活動の抑制によるものの可能性が示唆されたが、まだnが少ないため、今後さらにnを増やし検討する。

IX. 高血圧症における中心血圧測定の有用性とレニン-アンギオテンシン系との関連(継続研究)

本態性高血圧(EH)患者と心血管リスクの高いとされる原発性アルドステロン症(PA)患者とで、心臓などの主要な臓器に直接かかる圧力である中心血圧とRAS活性との関連を検討した。EH患者では、血中アルドステロン濃度が上昇するにつれ中心血圧と上腕収縮期血圧の差(CBP-SBP)が広がる傾向となった。PA患者では本態性高血圧患者に比し、CBP-SBPが有意に高く、PAの治療によりその差は小さくなった。EH患者では、アルドステロンのわずかな変化でも中心血圧に影響を及ぼすが、PAではアルドステロンの過剰分泌によりRASの制御が破綻し、組織RAS活性の上昇や炎症の亢進など、血中のRASに依存しない別の機序により中心血圧の上昇を来す可能性が示唆された。また、上腕収縮期血圧が正常でも、RAS亢進により中心血圧が異なった動態を示し、心血管リスクが高くなる可能性が示唆された。

X. 慢性腎臓病患者における血清尿酸値と腎病理組織所見との関連

慢性腎臓病(CKD)患者において、尿酸がどのような腎組織所見と関連しているかについて検討を行った。当院で腎生検を施行し、尿酸動態のデータが得られたCKD患者143例(男性94例、女性49例)を対象(血清クレアチニン値 1.32 ± 0.97 mg/dl、クレアチニンクリアランス(Ccr) 83 ± 39 ml/min、血清尿酸値(SUA)は 6.8 ± 1.6 mg/dl)とした。腎病理組織所見につき重回帰分析を行ったところ、SUAは間質線維化・尿管萎縮度とは強く($t=3.858$, $p=0.0002$)、細動脈硝子化($t=2.169$, $p=0.0318$)とは弱く関連を示したが、糸球体の全節性硬化度、弓状・小葉間動脈壁肥厚とは関連を示さなかった。CKD患者において高尿酸血症は腎細動脈病変および尿管間質病変の両者と密接に関連することが示唆された。

「点検・評価」

IgA 腎症の臨床研究については、厚労省の進行性腎障害研究班を主導して、扁桃摘出+ステロイドパルス療法とパルス療法単独の RCT に関して貴重な成果を挙げ、論文化している。また、当研究室独自の研究として、IgA 腎症の予後予測因子などに関する研究も継続し、重要な成果を出し続けている。各種腎疾患における糸球体密度に関する検討は、当研究室独自のユニークな研究で、腎障害進行の新たな論理として、この分野では大変注目されている。また、肥満関連糸球体症を新しい視点でとらえ、長期予後を国際比較した本邦初の成果も画期的である。また、これら研究の根本となる基礎研究としての、日本人におけるネフロン数の推算についての研究も多施設共同で進行中である。糸球体上皮細胞についての研究については、糸球体上皮細胞特異的に障害を惹起するマウスモデル (NEP25) を用いた研究が独創的である。糸球体障害からの回復過程における糸球体上皮細胞の再生機序や podocyte 障害への酸化ストレス (Keap1-Nrf2 系) の関与についての研究は、障害された糸球体の回復機序として非常に意義のあるものである。

さらに我々は正常副甲状腺において Ca 感受機構に関する新しい機構を明らかにした。慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝の研究において、我が国のこの領域をリードしており、多くの海外学術雑誌に掲載され、内外に高い評価を得ている。私立大学戦略的研究基盤形成事業研究 (アマテラス研究)、科研費を始めとした競争的研究資金を多く得て研究を進めている。腹膜透析患者の腹腔鏡の観察は臨床的意義が高く、慈恵発の新しい腹膜評価法としての世界へ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。今後、腹膜透析、腎移植、多発性嚢胞腎のコホート研究を予定している。

高血圧症の病態検討の上で、血圧変動は腎機能および心血管イベント発症の観点から大変重要であると考えられるが、その機序については不明な点も多い。高血圧における RAS 系と塩分や交感神経、また慢性腎臓病における尿酸排泄と腎組織との関連を基礎および臨床の両面から検討することは、多くの患者を抱える当科の責務であり、国内外に発信できる有用な情報として今後の展開が期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Miyazaki Y, Shimizu A, Pastan I (NIH), Taguchi K¹, Naganuma E¹, Suzuki T¹, Hosoya T, Yokoo T, Saito A (Niigata Univ), Miyata T¹, Yamamoto M¹ (¹Tohoku Univ), Matsusaka T (Tokai Univ). Keap1 inhibition attenuates glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(4) : 783-91. Epub 2014 Feb 11.
- 2) Maruyama Y, Taniguchi M¹, Kazama JJ¹, Yokoyama K, Hosoya T, Yokoo T, Shigematsu T (Wakayama Medical Univ), Iseki K¹, Tsubakihara Y¹ (¹Japanese Society for Dialysis Therapy). A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(8) : 1532-8. Epub 2014 Mar 18.
- 3) Sugano N, Hayashi K, Hosoya T, Yokoo T. Mechanistic view of renal protective action of calcium channel blockade. *Curr Hypertens Rev* 2013; 9(3) : 187-92.
- 4) Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M (Kanazawa Medical Center), Horikoshi S¹, Suzuki Y¹, Furusu A (Nagasaki Univ), Yasuda T², Shirai S², Shibata T (Showa Univ), Endoh M (Tokai Univ), Hattori M (Tokyo Women's Medical Univ), Katafuchi R (National Fukuoka-Higashi Medical Center), Hashiguchi A (Keio Univ), Kimura K² (²St. Marianna Univ), Matsuo S (Univ of Nagoya), Tomino Y¹ (¹Juntendo Univ); Study Group Special IgA Nephropathy. A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol* 2013; 26(2) : 350-7.
- 5) Watanabe K, Yokoyama K, Yoshida H, Tanno Y, Ohkido I, Yokoo T. Chest X-ray may serve as a screening examination for coronary artery calcification in dialysis patients. *Kidney Int* 2014; 85(3) : 710.
- 6) Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K (Sendai Shakaihoken Hosp), Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M (Kanazawa Medical Centre), Horikoshi S¹, Suzuki Y¹, Furusu A (Nagasaki Univ), Yasuda T², Shirai S², Shibata T (Showa Univ), Endoh M (Tokai Univ), Hattori M³, Akioka Y³ (³Tokyo Women's Medical Univ), Katafuti R (National Fukuoka-Higashi Medical Center), Hashiguchi A (Keio Univ), Kimura K² (²St. Marianna Univ), Matsuo S (Univ of Nagoya), Tomino Y¹ (¹Juntendo Univ). Overestimation of

- the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18(3) : 475-80. Epub 2013 Aug 10.
- 7) Kawamura T, Yoshimura M (Kanazawa Medical Centre), Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K¹⁾, Hirano K, Matsushima M, Utsunomiya Y, Ogura M, Yokoo T, Okonogi H, Ishii T, Hamaguchi A, Ueda H, Furusu A (Nagasaki Univ), Horikoshi S²⁾, Suzuki Y²⁾, Shibata T (Showa Univ.), Yasuda T¹⁾, Shirai S¹⁾ (¹St. Marianna Univ), Imasawa T (Chiba-East Hosp), Kanozawa K (Saitama Univ), Wada A (Osaka National Hosp), Yamaji I (Teine Keijinkai Hosp), Miura N³⁾, Imai H³⁾ (³Aichi Medical Univ), Kasai K (Fuji City Central Hosp), Soma J (Iwate Prefectural Central Hosp), Fujimoto S (Univ of Miyazaki), Matsuo S (Univ of Nagoya), Tomino Y²⁾ (²Juntendo Univ), The Special IgA Nephropathy Study Group. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(8) : 1546-53. Epub 2014 Mar 3.
- 8) Okamoto H, Kawamura T, Okonogi H, Tsuboi N, Miyazaki Y, Yokoo T. The role of a low glomerular density and being overweight in the etiology of proteinuria in CKD patients without known glomerular diseases. *Clin Exp Nephrol* 2014 Feb 11. [Epub ahead of print]
- 9) Hirano K, Kawamura T, Tsuboi N, Okonogi H, Miyazaki Y, Ikeda M, Matsushima M, Hanaoka K, Ogura M, Utsunomiya Y, Hosoya T. The predictive value of attenuated proteinuria at 1 year after steroid therapy for renal survival in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17(4) : 555-62.
- 10) Sugano N, Kuriyama S, Hara Y, Takane K, Takahashi Y, Suetsugu Y, Yokoo T. Physician's awareness of home blood pressure in the treatment of hypertensive patients with chronic kidney disease. *Open J Nephrol* 2014; 4(1) : 28-36.
- 11) Hara S¹⁾²⁾ (²Kanazawa Univ), Umeyama K³⁾, Yokoo T, Nagashima H³⁾ (³Meiji Univ), Nagata M¹⁾ (¹Univ of Tsukuba). Diffuse glomerular nodular lesion in diabetic pigs carrying a dominant-negative mutant hepatocyte nuclear factor 1-alpha, an inheritant diabetic gene in humans. *PLoS One* 2014; 9(3) : e92219.
- 12) Yokoyama K, Akiba T (Tokyo Women's Medical Univ), Fukagawa M (Tokai Univ), Nakayama M (Fukushima Medical Univ), Sawada K (Akita Univ), Kumagai Y (Kitasato Univ), Chertow GM (Stanford Univ), Hirakata H (Fukuoka Hosp). A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer hydrochloride in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(5) : 1053-60. Epub 2013 Dec 26.
- 13) Yamada A, Yokoo T, Yokote S, Yamanaka S, Izuhara L, Katsuoka Y, Shimada Y, Shukuya A, Okano HJ, Ohashi T, Ida H. Comparison of multipotency and molecular profile of MSCs between CKD and healthy rats. *Hum Cell* 2014; 27(2) : 59-67. Epub 2014 Feb 5.
- 14) Nakao M, Yokoyama K, Yamamoto I, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Ikeda M, Yamamoto H, Hosoya T. Risk factors for encapsulating peritoneal sclerosis in long-term peritoneal dialysis: a retrospective observational study. *Ther Apher Dial* 2014; 18(1) : 68-73.
- 15) Iida R, Yokoyama K, Ohkido I, Tabei I, Takeyama H, Suzuki A¹⁾, Shibasaki T¹⁾ (¹Keio Univ), Matsuba D, Suda N (Univ of Tsukuba), Hosoya T. Detection of dihydropyridine- and voltage-sensitive intracellular Ca²⁺ signals in normal human parathyroid cells. *J Physiol Sci* 2013; 63(4) : 235-40.
- 16) Ito I¹⁾, Waku T²⁾, Aoki M¹⁾, Abe R³⁾, Nagai Y³⁾, Watanabe T¹⁾, Nakajima Y¹⁾, Ohkido I, Yokoyama K, Miyachi H (Okayama Univ), Shimizu T²⁾ (²Univ of Tokyo), Murayama A¹⁾, Kishimoto H¹⁾, Nagasawa K³⁾ (³Tokyo Univ of Agriculture and Technology), Yanagisawa J¹⁾ (¹Univ of Tsukuba). A nonclassical vitamin D receptor pathway suppresses renal fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123(11) : 4579-94.
- 17) Kuriyama S, Yokoyama K, Hara Y, Sugano N, Yokoo T, Hosoya T. Effect of aliskiren in chronic kidney disease patients with refractory hypertension undergoing hemodialysis: a randomized controlled multicenter study. *Clin Exp Nephrol* 2013 Nov 20. [Epub ahead of print]
- 18) Sugano N, Yokoyama K, Kato N (Shinagawa Jin Clinic), Hara Y, Endo S, Mitome J, Kin T (Kawagoe Ekimae Clinic), Tokudome G (Tokyu Hosp), Kuriyama S, Hosoya T, Yokoo T. Monitoring of body water composition by the simultaneous use of bioelectrical impedance analysis and Crit-Line[®] during hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2014 Feb 12. [Epub ahead of print] .
- 19) 勝俣陽貴, 丹野有道, 中田泰之, 中尾正嗣, 山本 泉, 松尾七重, 大城戸一郎, 早川 洋, 横山啓太郎, 細谷龍男. 腹膜透析導入後の血清β2-microglobulin濃度の規定因子に関する検討. *腎と透析* 2013; 75(別冊腹膜

透析 2013) : 101-2.

- 20) 森下将充, 丹野有道, 内山江美, 鬼澤信之, 石川匡洋, 早川 洋, 横山啓太郎, 細谷龍男. 出口部肉芽に対する抗菌薬含有ステロイド外用薬の有効性. 腎と透析 2013 : 75(別冊腹膜透析 2013) : 113-4.
- 21) 浅利佳奈, 丹野有道, 宮島真希子, 勝俣陽貴, 早川洋, 横山啓太郎, 宇都宮保典, 徳留悟朗, 細谷龍男. PD 腹膜炎を契機に診断に至った巨大陰嚢内血腫の1例. 腎と透析 2013 : 75(別冊腹膜透析 2013) : 189-90.

II. 総 説

- 1) Yokote S, Yokoo T. Organogenesis for kidney regeneration. *Curr Opin Organ Transplant* 2013 ; 18(2) : 186-90.
- 2) Yokoyama K, Taniguchi M (Kyushu Univ), Fukagawa M (Tokai Univ). A Japanese approach for CKD-MBD. *Kidney Int Suppl*(2011) 2013 ; 3(5) : 451-6.
- 3) 横尾 隆. 臨床応用に向けた腎臓再生研究 第58回日本透析医学会教育講演より. *日透析医学会誌* 2013 ; 46(11) : 1055-60.
- 4) 横尾 隆. 糖尿病性腎症の根治術開発のための基盤研究. *Nephrol Fronti* 2014 ; 13(1) : 57-60.
- 5) 小倉 誠. 高齢者腎炎の特徴とその治療. *Nephrol Fronti* 2013 ; 12(3) : 283-9.
- 6) 福井 亮, 横尾 隆. 【腎臓学この一年の進歩】腎臓と再生医療. *日腎会誌* 2014 ; 56(1) : 8-13.
- 7) 横山啓太郎. 特集: 透析患者のCKD-MBD 治療最前線 JSDT ガイドラインについて. 秋葉 隆 (東京女子医科大学), 秋澤忠男 (昭和大) 編. *透析療法ネクスト X V*. 東京: 医学図書出版, 2013. p.15-22.
- 8) 松尾七重, 横山啓太郎. 【透析療法 of the いろは - 特性から考える治療法の選択 -】腹膜透析・血液透析併用療法 特性と適応. *Clin Eng* 2014 ; 25(4) : 344-9.
- 9) 松本 啓, 横尾 隆. 【再生医療と腎】腎臓の幹細胞を用いた三次元的再生. *腎と透析* 2013 ; 75(6) : 839-43.

III. 学会発表

- 1) Nakashima S, Yokoyama K, Nakao M, Yamamoto I, Tanno Y, Ohkido I, Yokoo T. Liddle's syndrome caused by a novel mutation in the β -subunit of the epithelial sodium channel gene SCNN1B. *Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting*. Atlanta, Nov.
- 2) Watanabe K, Yokoyama K, Yoshida H, Tanno Y, Ohkido I, Yokoo T. Chest X-ray may serve as a screening examination for coronary artery calcification. *Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting*. Atlanta, Nov.

- 3) Okonogi H, Hirano K, Shimizu A, Tsuboi N, Miyazaki Y, Ogura M, Kawamura T, Yokoo T. Clinical factors affecting cardio-ankle vascular index (CAVI) in patients with IgA nephropathy of low CAVI values. *Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting*. Atlanta, Nov.
- 4) Hirano K, Kawamura T, Tsuboi N, Okonogi H, Hanaoka K, Ogura M, Yokoo T. Clinical and histological parameters associated with the recurrence of proteinuria after steroid therapy in IgA nephropathy patients. *Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting*. Atlanta, Nov.
- 5) Matsuo N, Maruyama Y, Nakao M, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Yamamoto H, Yokoyama K, Hosoya T, Yokoo T. Relationship between Peritoneal Permeability and Diabetic Retinopathy. ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) 50th Congress. Istanbul, May.
- 6) Okonogi H, Utsunomiya Y, Hirano K, Shimizu A, Ikeda M, Tsuboi N, Yokoo T, Miyazaki Y, Kawamura T, Hosoya T. Significance of cardio-ankle vascular index (CAVI) in evaluation of hyaline change of afferent arterioles in patients with IgA nephropathy. *WCN (World Congress of Nephrology) 2013*. Hong Kong, May.
- 7) Nakashima A, Yokoyama K, Ohkido I, Urashima M, Yokoo T. Interaction between vitamin D receptor polymorphisms and 25OHD levels on reduction of eGFR in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting*. Atlanta, Nov.
- 8) Yamanaka S, Yokote S, Izuhara L, Katsuoka Y, Yamada A, Matsumoto K, Fukui A, Ogura M, Yokoo T. Evaluation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for regeneration in long-term dialysis patients. *Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting*. Atlanta, Nov.
- 9) Nakada Y, Yamamoto I, Tanno Y, Mitome J, Kobayashi A, Mafune A, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. ABO-incompatible living kidney transplantation at Jikei University Hospital. 13th Congress of the Asian Society of Transplantation (CAST). Kyoto, Apr.
- 10) Okabayashi Y, Tsuboi N, Fukui A, Miyazaki Y, Ohno I, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Clinicopathological features and renal outcomes of IgA nephropathy in the elderly. *Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting*. Atlanta, Nov.

ing. Atlanta, Nov.

- 11) Yokote S, Yamada A, Yamanaka S, Izuhara L, Katsuo Y, Matsumoto K, Yokoo T. Comparison of multipotency for differentiation of MSCs from CKD rats. ISN (International Society of Nephrology) Frontiers Symposium 2013. Florence, Sept.
- 12) Maruyama Y, Yokoyama K, Shigematsu T (Wakayama Medical Univ), Taniguchi M (Kyushu Univ), Kazama JJ (Niigata Univ), Hosoya T, Yokoo T. Higher serum alkaline phosphatase is associated not only with mortality but also the incidence of hip fracture among patients receiving hemodialysis in Japan. Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting. Atlanta, Nov.
- 13) Kurashige M, Hanaoka K, Imamura M¹⁾, Udagawa T, Kawaguchi Y, Hasegawa T, Hosoya T, Maeda S¹⁾ (¹RIKEN), Yokoo T. A Comprehensive Mutation Search within the PKD1/2 for Japanese Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting. Atlanta, Nov.
- 14) Haruhara K, Tsuboi N, Koike K, Fukui A, Miyazaki Y, Ogura M, Kawamura T, Hosoya T, Yokoo T. Renal histological findings related to ambulatory blood pressure of chronic kidney disease patients. WCN (World Congress of Nephrology) 2013. Hong Kong, May.
- 15) Hirano K, Kawamura T, Tsuboi N, Okonogi H, Miyazaki Y, Ikeda M, Matsushima M, Hanaoka K, Ogura M, Utsunomiya Y, Hosoya T, Yokoo T. Tonsillectomy combined with steroid therapy reduce the risk of recurrence in patients with IgA nephropathy. 13th International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, June.
- 16) Haruhara K, Tsuboi N, Kanzaki G, Koike K, Fukui A, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Low glomerular density is a characteristic finding in renal biopsies of hypertensive nephrosclerosis with massive proteinuria. Kidney Week 2013: the American Society of Nephrology 46th Annual Meeting. Atlanta, Nov.
- 17) Fukui A, Matsumoto K, Yokoo T. Differentiation of human mesenchymal stem cells into the ureteric bud in chicken embryos. ISN (International Society of Nephrology) Frontiers Symposium 2013. Florence, Sept.

IV. 著 書

- 1) 横山啓太郎編著. CKD-MBD 診療ポケットガイド:

ガイドラインに基づく実践. 東京: 南江堂, 2013.

- 2) 山中修一郎, 横尾 隆. C. 分子生物学 6. 機能的腎臓再生法の開発の現況. 富野康日己(順天堂大), 柏原直樹(川崎医科大), 成田一衛(新潟大)編. Annual Review 腎臓 2014. 東京: 中外医学社, 2014. p.112-6.
- 3) 横山啓太郎. 第2章: CKD-MBDの診断と評価 1. CKDで起こりうる骨・ミネラル代謝異常(総論). 深川雅史(東海大)編著. CKD-MBDハンドブック. 2nd Edition. 東京: 日本メディカルセンター, 2013. p.79-83.
- 4) 吉田 啓, 横山啓太郎. 第7章: 画像診断・腫瘍マーカー・感染症, その他[画像診断] 4. 血管石灰化(冠動脈を含む). 秋澤忠男(昭和大)監修, 深川雅史(東海大)編. 透析患者の検査値の読み方. 第3版. 東京: 日本メディカルセンター, 2013. p.341-5.
- 5) 横山啓太郎. VIII. CKD-MBDに対する薬物療法の実際 1.P吸着薬. 深川雅史(東海大), 横山啓太郎編. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-MBD). 改訂版. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2013. p.188-99.

V. その他

- 1) 川村哲也, 宇都宮保典, 宮崎陽一, 横尾 隆, 鈴木祐介¹⁾, 鈴木 仁¹⁾ (¹順天堂大), 城 謙輔(仙台社会保険病院), 伊藤孝史(島根大), 内田俊也(帝京大), 遠藤正之(東海大), 香美祥二(徳島大), 片渕律子(福岡東医療センター), 木村健二郎²⁾, 白井小百合²⁾, 安田 隆²⁾ (²聖マリアンナ医科大), 坂本なほ子(国立成育医療センター), 柴田孝則(昭和大), 清水 章(日本医科大), 富野康日己³⁾, 堀越 哲³⁾ (³順天堂大), 橋口明典(慶應義塾大), 幡谷浩史(東京都小児総合医療センター), 服部元史(東京女子医科大), 久野敏(福岡大), 西野友哉(長崎大), 松島雅人, 安田宜成(名古屋大), 吉川徳茂(和歌山県立医科大), 吉村光弘(公立能登総合病院). II. 分担研究報告 1. IgA腎症分科会. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(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24年度総括・分担研究報告書 2013: 11-7.
- 2) 松尾清一¹⁾, 川村哲也, 宮崎陽一, 横尾 隆, 鈴木祐介²⁾, 富野康日己²⁾, 堀越 哲²⁾, 鈴木 仁²⁾ (²順天堂大), 城 謙輔(仙台社会保険病院), 西野友哉(長崎大), 吉川徳茂(和歌山県立医科大), 服部元史(東京女子医大), 木村健二郎³⁾, 安田 隆³⁾, 白井小百合³⁾ (³聖マリアンナ医科大), 柴田孝則(昭和大), 吉村光弘(公立能登総合病院), 宇都宮保典, 遠藤正之(東海大), 坂本なほ子(国立成育医療センター), 松島雅人, 安田宜成¹⁾ (¹名古屋大学), 香美祥二(徳島大), 幡谷浩史(東京都小児総合医療センター), 松崎

慶一（京大）、内田俊也（帝京大）、伊藤孝史（鳥根大）、清水 章（日本医科大）、片渕律子（福岡東医療センター）、久野 敏（福岡大）、橋口明典（慶應義塾大）、厚生労働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班報告 IgA 腎症分科会。IgA 腎症の寛解基準の提唱。日腎会誌 2013；55(7)：1249-54。

3) 菅野直希、栗山 哲、末次靖子、高根紘希、徳留悟朗、細谷龍男、横尾 隆。アルドステロンと中心血圧。第 23 回東京高血圧研究会。東京、9 月。

4) 平野景太、川村哲也、清水昭博、小池健太郎、坪井伸夫、池田雅人、花岡一成、宮崎嶋一、小倉 誠、横尾 隆。Pozzi 式ステロイドパルス療法後の IgA 腎症の再発と関連する臨床病理学的因子の解析。第 37 回 IgA 腎症研究会。東京、1 月。

リウマチ・膠原病内科

教授：黒坂大太郎 リウマチ・膠原病内科学
講師：金月 勇 リウマチ・膠原病内科学
講師：吉田 健 リウマチ・膠原病内科学

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. 関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) における滑膜血管新生に関する研究

RA は、関節滑膜を病巣の首座とした全身性の慢性炎症性疾患である。RA では、発症早期から滑膜組織に血管新生や炎症細胞浸潤が認められ、慢性期にはパンススと呼ばれる炎症性滑膜肉芽組織が形成される。RA の骨関節破壊にはパンススが重要な役割を果たしており、その形成には新生血管からの栄養が必須である。そのため関節滑膜の血管新生のメカニズムを解明することは、RA の新しい治療戦略となりうる。

当科における臨床研究としては、関節超音波パワードップラー法 (power Doppler ultrasonography: PDUS) による滑膜血流レベルと血清中の血管新生関連因子や、その他種々の臨床データとの相関を調べている。我々は、VEGF をはじめとする血管新生関連因子と関節 PDUS によって測定される滑膜血流シグナルとの相関を明らかにした。当年度は T 細胞選択的共刺激調節剤であるアバタセプト投与前後の血管新生関連因子と臨床データとの関係について検討した。

また、基礎研究においては主に関節炎モデルマウスを用いて、滑膜組織における炎症と血管新生メカニズムの解析や、関節炎に対する血管新生阻害療法の検証を行ってきた。我々は、コラーゲン誘導性関節炎 (collagen-induced arthritis: CIA) マウスにおいて、新規ケモカインである Bombina variegata peptide 8 (Bv8)/prokineticin 2 が関節炎部において高発現していることを報告した。心臓、精巣、骨髄に高発現している Bv8 はケモカインとしての生理活性を有しており、血管新生、サーカディアンリズム、痛みの閾値低下などとも関連している。しかし、Bv8 が、関節炎発症にどのように関与しているかまだ十分に解明されていない。そこで、Bv8 が