

## 腎臓・高血圧内科

- 教授：横尾 隆 腎臓病学一般・腎再生
- 教授：大野 岩男 尿酸代謝・腎臓病学一般・  
膠原病  
(総合診療部に出向中)
- 教授：川村 哲也 腎臓病学一般、糸球体腎炎  
(臨床研修センターに出向中)
- 特任教授：加地 正伸 腎臓病学一般  
(晴海トリトンクリニックに出向中)
- 准教授：横山啓太郎 腎臓病学一般・透析療法・  
副甲状腺疾患
- 准教授：小倉 誠 腎臓病学一般・透析療法
- 准教授：宮崎 陽一 腎臓病学一般・腎発生学・  
ネフローゼ
- 准教授：三枝 昭裕 腎臓病学一般  
(新宿健診プラザに出向中)
- 准教授：笠井 健司 腎臓病学一般  
(富士市立中央病院に出向中)
- 准教授：五味 秀穂 腎臓病学一般  
(航空医学研究センターに出向中)
- 講師：島田 敏樹 腎臓病学一般  
(全日本空輸に出向中)
- 講師：中野 広文 腎臓病学一般  
(かしま病院に出向中)
- 講師：雨宮 守正 腎臓病学一般  
(さいたま赤十字病院に出向中)
- 講師：花岡 一成 腎臓病学一般・多発性嚢胞  
腎
- 講師：池田 雅人 腎臓病学一般・透析療法
- 講師：長谷川俊男 腎不全・透析療法  
(神奈川県立汐見台病院に出向中)
- 講師：石川 匡洋 腎臓病学一般・高血圧  
(川口市立医療センターに出向中)
- 講師：小此木英男 腎臓病学一般・高血圧  
(総合診療部に出向中)
- 講師：岡田 秀雄 循環器病学・高血圧  
(神奈川県立汐見台病院に出向中)
- 講師：大塚 泰史 腎臓病学一般  
(日本航空に出向中)
- 講師：平野 景太 腎臓病学一般  
(足利赤十字病院に出向中)
- 講師：坪井 伸夫 腎臓病学一般・腎炎・ネフ  
ローゼ症候群
- 講師：大城戸一郎 腎臓病学一般・透析療法・  
電解質異常
- 講師：丸山 之雄 腎臓病学一般・透析療法・  
貧血
- 客員教授：栗山 哲 高血圧  
(東京国税局診療所に出向中)
- 客員教授：徳留 悟朗 高血圧  
(東急病院に出向中)
- 客員教授：市田 公美 腎臓病学一般  
(東京薬科大学に出向中)

客員教授：山本 裕康 腎臓病学一般・腎不全・腎  
移植

(厚木市立病院に出向中)

## 教育・研究概要

## I. IgA 腎症についての臨床研究

ステロイドパルス療法にて寛解した IgA 腎症の再発について検討し、扁桃腺摘出や組織グレードが重要であることを報告した。(Hirano K, et al. Clin Exp Nephrol 2016) また、厚労省「IgA 腎症後方視的多施設共同研究」の二次研究を行い、腎能低下例での治療法別腎予後・治療介入後 1 年時における尿蛋白と腎予後の関連につき論文作成中である。その他、長期安定 IgA 腎症・増悪例の検討 (Tanaka M, et al. Clin Exp Nephrol 2016) や高齢 IgA 腎症の検討 (Okabayashi Y, et al. Clin Exp Nephrol 2016) を論文化した。

## II. 各種腎疾患における糸球体密度の臨床的意義

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」について検証を進めている。(Kanzaki G, et al. Hypertens Res 2015) また、日本医科大・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の研究も進行中である。

## III. 二次的 podocyte 障害とそれに関する因子

これまでに immunotoxin 投与にてその受容体 (hCD25) を発現する podocyte 特異的障害マウスを作成、今回更に hCD25 陽性と陰性 podocyte が混在するモザイクマウスモデルの作成に成功した。このモザイクマウスに immunotoxin を投与すると、時間経過とともに hCD25 陰性 podocyte にも障害が波及することが確認され、その重症度はオスで強かった。現在、機序解明のため研究遂行中である。

## IV. 腎の再生に関する基礎的検討

今まで開発していた再生腎は尿路排泄系をもたないため、短期間で水腎となり廃絶してしまう問題があった。これを解決するためにラットモデルにおいて後腎と膀胱を含む総排泄腔 (クロアカ) ごと移植し、ホストの尿路系と吻合する stepwise peristaltic ureter (SWPU) system を開発した。SWPU システムによって尿管腔の開大や間質の線維化を減少させることができ、またクロンプタを用いて同様の検討を行うことによりこの SWPU システムが幹

細胞由来の新規発生腎を発達継続させる有効な手段であることを報告した。(Yokote S, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2015)。

#### V. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝に関する研究

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) における副甲状腺のエピジェネティクスな修飾を解析し、DNA メチル化パターンが変化している事を報告している。また副甲状腺発生に必須な転写因子 Gcm2, そしてそのオルソログである Gcm1 の腎臓における機能解析をしている。また、近年透析患者において Mg 濃度が予後に関与する因子として注目を浴びている。我々は Mg 濃度にプロトンポンプ阻害剤が関与することを、血液透析患者を対象としたコホート研究により明らかにした (PLoS One 2015)。現在、Mg が透析患者の予後にどのように影響するか、FGF-23 との関係性を含めて解析を行っている。また、クエン酸第二鉄は血清フェリチンを上昇させるため、日本透析学会統計調査を用いた公募研究により、透析患者において、血清フェリチン・ヘモグロビン・鉄飽和度と生命予後との間には関連性を検討した。

#### VI. 腹膜透析に関する研究

我々は、PD+HD 併用療法を世界で初めて実施し、当治療法を推進している。106 例の多施設共同研究により、腹膜透過性高値の改善、sCr の低下、貧血の改善、体液過剰の是正効果があることを明らかにした。さらに PD+HD 併用療法により HD と遜色ない生命予後が得られることを明らかにした (Kidney Int 2015)。腹腔鏡検査を用いて腹膜透析液の中性化による腹膜傷害を評価している。AMED 研究として極細内視鏡の開発を東北大学との共同研究の研究を行っている。

#### VII. 腎移植に関する研究

我々は、Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK) に参加し、腎移植患者における多施設共同研究を行った。アルポート症候群では、再発は認めず、移植腎予後及び患者予後は他疾患と同等であることを明らかとした。また、HSPN (IgA vasculitis) では、再発率が 28.6% と高率だが、再発による移植腎喪失は認めず、この原因として、扁桃摘出術とステロイドパルス療法が奏功した可能性が考慮された。また、当院の腎移植レシピエントの GLCCI1 遺伝子の一塩基多型が移植後の高血圧に関連する可能性を示した。

#### VIII. 慢性腎不全モデルラットに対する T 型 Ca チャネル抑制薬の脳を介した腎保護効果

TCC 抑制薬は血圧に非依存的に様々な機序で腎保護効果を示すことを以前証明した。このたび血液脳関門の通過性に違いがある新規 TCC 抑制薬として NIP-301 と NIP-302 が開発され、高血圧腎不全モデルラットにおける腎障害に対する効果、および血圧に対する影響につき、今後検討する。

#### IX. 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

24 時間血圧は、両群ともベースの血圧が低値であり、アジルサルタン (Azi) 投与により有意な降圧と血清クレアチニン値の低下、尿蛋白量の減少、尿ナトリウム排泄の亢進、交感神経活性の有意な抑制を示した。腎の間質障害度については有意差を認めなかった。比較的血圧上昇の乏しい腎不全の状況下でも Azi は、Na 利尿や交感神経活性抑制によって多面的に腎保護効果を示すことが示唆された。今後はそのメカニズムを ACE2 発現の違いなどを中心に検討し、また高血圧をベースとする腎不全モデルでの研究を追加し、更に検討を重ねる。

#### X. 血液透析患者における血清尿酸値が全死亡および心血管事故による死亡に与える影響

高尿酸血症は、高血圧や慢性腎臓病の進展因子のみならず生命予後にも影響するとされるが、末期腎不全の患者における血清尿酸値の影響は一定の見解がない。本研究では日本透析医学会のレジストリから血液透析患者を抽出し、血清尿酸値の死亡率への影響を検討した。全死亡率および心血管イベントでの死亡率は短変量解析および多変量ロジスティック回帰分析でも、低尿酸群では全死亡のリスクおよび心血管イベントでの死亡リスクが高かった。また高尿酸血症に対する治療介入は予後を改善させる可能性が考えられた。

#### 「点検・評価」

##### 1. 腎病理班

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、今年度は「後方視的多施設共同研究」のデータベースを用いた質の高い二次研究を行っている。独自の研究としては、ステロイド治療で寛解後の再発、安定した経過の後の再燃、高齢者の特徴に関する研究を論文化している。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あり、腎障害進行の新たな論

理として大変注目されている。この理論を支えるための、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。また、二次的ポドサイト障害の研究では、障害されたポドサイトが障害されていないポドサイトに影響し、連鎖的に腎障害に寄与するとの論点が非常に新しく、意義がある。

## 2. 腎生理・代謝班

私たちの研究は、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いる。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、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。腹膜透析患者の併用療法、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。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。

## 3. 高血圧班

高血圧症による腎臓をはじめとした臓器障害を検討する上で、血圧変動、臓器障害の結果としての臓器の線維化、心血管系合併症、認知機能障害などとの関連が盛んに研究されており、特に血圧に依存しない機序によるものや、RASとこれらの障害との関連が近年注目されている。高血圧におけるRASと塩分、交感神経との関連は、未だに不明な点も多く、molecularレベルでの検討や実験モデルを変更しての検討、さらには中枢神経系を介した臓器保護との関連を検討し、単一臓器のみならず、一生体の反応としての病態に迫ることが大切と考えられる。また、血清尿酸値は、腎機能が正常であれば、高尿酸血症が各疾患の発症因子のみならず、全死亡率、心血管事故による死亡率の上昇につながるとされるが、透析患者においては一定の見解が今までなく、今回の結果と今後の検討を踏まえ、透析患者における高尿酸血症の治療の意義につき解明できる可能性があり、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) Yokote S, Matsunari H<sup>1)</sup>, Iwai S (Kitasato Univ), Yamanaka S, Uchikura A<sup>1)</sup>, Fujimoto E (St. Marianna Univ), Matsumoto K, Nagashima H<sup>1)</sup> (Meiji Univ), Kobayashi E (Keio Univ), Yokoo T. Urine ex-

cretion strategy for stem cell-generated embryonic kidneys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(42): 12980-5.

- 2) Matsuo N, Yokoyama K, Yamamoto I, Tanno Y, Yokoo T. Combined therapy using peritoneal dialysis and hemodialysis may increase the indications for peritoneal dialysis in the United State. *Kidney Int* 2015; 87(6): 1259-60.
- 3) Haruhara K, Tsuboi N, Kanzaki G, Koike K, Suyama M, Shimizu A, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Glomerular density in biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis. *Am J Hypertens* 2015; 28(9): 1164-71.
- 4) Maruyama Y, Yokoyama K, Yokoo T, Shigematsu T<sup>1)</sup>, Iseki K<sup>1)</sup>, Tsubakihara Y<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Japanese Soc Dialysis Therapy). The different association between serum ferritin and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients using Japanese nationwide dialysis registry. *PLoS One* 2015; 10(11): e0143430.
- 5) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Mafune A, Urashima M, Yokoo T. Proton pump inhibitor use and magnesium concentrations in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *PLoS One* 2015; 10(11): e0143656.
- 6) Yokoyama K, Kurita N<sup>1)2)</sup>, Fukuma S<sup>2)3)</sup>, Akizawa T (Showa Univ), Fukagawa M (Tokai Univ), Onishi Y<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Inst Health Outcomes Process Evaluation Res), Kurokawa K (Natl Graduate Inst Policy Studies), Fukuhara S<sup>1)3)</sup> (<sup>1</sup>Fukushima Med Univ, <sup>3</sup>Kyoto Univ). Frequent monitoring of mineral metabolism in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: associations with achievement of treatment goals and with adjustments in therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2016; Mar 3. [Epub ahead of print]
- 7) Kanzaki G, Nagasaka S<sup>1)</sup>, Higo S<sup>1)</sup>, Kajimoto Y<sup>1)</sup>, Kanemitsu T<sup>1)</sup>, Aoki M<sup>1)</sup>, Nagahama K<sup>1)</sup>, Natori Y (Iwate Med Univ), Tsuboi N, Yokoo T, Shimizu A<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Nippon Med Sch). Impact of anti-glomerular basement membrane antibodies and glomerular neutrophil activation on glomerulonephritis in experimental myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(4): 574-85. Epub 2015 Nov 17.
- 8) Ikeda M, Nakao M, Hirano K, Yokoyama K, Yokoo T, Joki N (Toho Univ.), Ando R (Musashino Red Cross Hosp), Shinoda T (Kawakita General Hosp), Inaguma D (Nagoya Daini Red Cross Hosp), Yamaka T (Tokyo Yamate Med Ctr), Komatsu Y (St.

- Luke's Int Hosp), Koiwa F (Showa Univ), Sakaguchi T<sup>1)</sup>, Negi S<sup>1)</sup>, Shigematsu T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Wakayama Med Univ). Possible prevention of dialysis-requiring congestive heart failure by angiotensin-II receptor blockers in non-dialysis Japanese patients with Stage 5 chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16(4) : 1175-84.
- 9) Kobayashi A, Yamamoto I, Katsumata H, Yamakawa T, Mafune A, Nakada Y, Koike K, Mitome J, Miki J, Yamada H, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yokoyama K, Yamamoto H, Yokoo T. Change in glomerular volume and its clinicopathological impact after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(Suppl.2) : 31-5.
- 10) Yamakawa T, Kobayashi A, Yamamoto I, Nakada Y, Mafune A, Katsumata H, Furuya M, Koike K, Miki J, Yamada H, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yokoyama K, Yamamoto H, Yokoo T. Clinical and pathological features of donor/recipient body weight mismatch after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(Suppl.2) : 36-9.
- 11) Takamura T, Yamamoto I, Nakada Y, Katsumata H, Yamakawa T, Furuya M, Mafune A, Kobayashi A, Tanno Y, Miki J, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. Acute T cell-mediated rejection accompanied by C4d-negative acute antibody-mediated rejection and cell debris in tubulus: a case report. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(Suppl.2) : 70-4.
- 12) Fujimoto T, Nakada Y, Yamamoto I, Kobayashi A, Tanno Y, Yamada H, Miki J, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. A refractory case of subclinical antibody-mediated rejection due to anti-HLA-DQ antibody in a kidney transplant patient. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(Suppl.2) : 81-5.
- 13) Kuriyama S, Maruyama Y, Nishio S, Takahashi Y, Kidoguchi S, Kobayashi C, Takahashi D, Sugano N, Hosoya T, Yokoo T. Serum uric acid and the incidence of CKD and hypertension. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19(6) : 1127-34.
- 14) Hirano K, Amano H, Kawamura T, Watanabe K, Koike K, Shimizu A, Endo S, Tsuboi N, Okonogi H, Miyazaki Y, Ikeda M, Hanaoka K, Ogura M, Komatsumoto S (Ashikaga Red Cross Hosp), Yokoo T. Tonsillectomy reduces recurrence of IgA nephropathy in mesangial hypercellularity type categorized by the Oxford classification. *Clin Exp Nephrol* 2015; 20(3) : 425-32.
- 15) Tanaka M, Miyazaki Y, Koike K, Ueda H, Tsuboi N, Hirano K, Okonogi H, Ogura M, Kawamura T, Yokoo T. Clinicopathological characteristics of patients with immunoglobulin A nephropathy showing acute exacerbations after favorable long-term clinical courses. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20(2) : 226-34. Epub 2015 Aug 20.
- 16) Mafune A, Iwamoto T, Tsutsumi Y (Jichi Med Univ), Nakashima A, Yamamoto I, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Associations among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 2015; Dec 16. [Epub ahead of print]
- 17) Okabayashi Y, Tsuboi N, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Shimizu A, Miyazaki Y, Ohno I, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Reduction of proteinuria by therapeutic intervention improves the renal outcome of elderly patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2016; Feb 1. [Epub ahead of print]
- 18) Nakao M, Yamamoto I, Maruyama Y, Nakashima A, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Ikeda M, Yamamoto H, Yokoyama K, Yokoo T. 33 years of peritoneal dialysis-associated peritonitis: a single-center study in Japan. *Ther Apher Dial* 2016; 20(1) : 60-5.
- 19) Kuriyama S, Nishio S, Kidoguchi S, Honda K, Takahashi Y, Sugano N, Maruyama Y, Hosoya T, Nakano T<sup>1)</sup>, Tanabe T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Health Management Ctr & Tokyo Regional Taxation Bureau Clin), Stim E (Emergency Assistance Japan), Yokoo T. A greater association of hyperuricemia than of metabolic syndrome with the new incidence of chronic kidney disease. *Open J Nephrol* 2016; 6(1) : 17-27.
- 20) Haruhara K, Tsuboi N, Koike K, Kanzaki G, Okabayashi Y, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Ambulatory blood pressure and tubulointerstitial injury in patients with IgA nephropathy. *Clin Kidney J* 2015; 8(6) : 716-21.
- 21) 松尾七重, 丸山之雄, 中尾正嗣, 中田泰之, 山本 泉, 丹野有道, 大城戸一郎, 横山啓太郎, 横尾 隆. 透析導入時に心血管疾患既往のある患者の透析 modality と予後の検討. 腎と透析 2015; 79(別冊腹膜透析 2015) : 48-9.
- 22) 川名真未, 丸山之雄, 木本江美, 小倉 誠, 松尾七重, 丹野有道, 横山啓太郎, 横尾 隆. 残存腎機能と腹膜透析導入時の HDL-C 値の検討. 腎と透析 2015; 79(別冊腹膜透析 2015) : 69-70.
- 23) 吉岡友基, 松尾七重, 中田泰之, 中尾正嗣, 山本 泉, 丸山之雄, 丹野有道, 大城戸一郎, 横山啓太郎, 横尾隆. 腹膜透析導入前の食事摂取状況が腹膜透過性に及



はす影響. 腎と透析 2015 ; 79(別冊腹膜透析 2015) : 302-3.

- 24) 中島章雄, 横尾 隆, 浦島充佳. 透析患者における遺伝子のコピー数多型と悪性腫瘍発症との関連調査. 日透析医学会誌 2015 ; 30(3) : 536-7.

## II. 総 説

- 1) Yamanaka S, Yokoo T. Current bioengineering methods for whole kidney regeneration. *Stem Cells Int* 2015 ; 2015 : 724047.
- 2) Fukui A, Yokoo T. Kidney regeneration using developing xenoembryo. *rr Opin Organ Transplant* 2015 ; 20(2) : 160-4.
- 3) Kanzaki G, Tsuboi N, Haruhara K, Koike K, Ogura M, Shimizu A (Nippon Med Sch), Yokoo T. Factors associated with a vicious cycle involving a low nephron number, hypertension and chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2015 ; 38(10) : 633-41.
- 4) Kanzaki G, Shimizu A (Nippon Med Sch). Currently available useful immunohistochemical markers of renal pathology for the diagnosis of renal allograft rejection. *Nephrology (Carlton)* 2015 ; 20(Suppl.2) : 9-15.
- 5) Niikura T, Yamamoto I, Nakada Y, Kamejima S, Katsumata H, Yamakawa T, Furuya M, Mafune A, Kobayashi A, Tanno Y, Miki J, Yamada H, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. Probable C4d-negative accelerated acute antibody-mediated rejection due to non-HLA antibodies. *Nephrology (Carlton)* 2015 ; 20(Suppl.2) : 75-8.
- 6) 横山啓太郎. 【血管石灰化の基礎と臨床】血管石灰化 (CKD-MBD) とシナカルセト. *Clin Calcium* 2015 ; 25(5) : 729-36.
- 7) Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes* 2016 ; 7(5) : 89-100.
- 8) Maruyama Y, Yokoyama K. Clinical efficacy of combined therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis. *Renal Replacement Therapy* 2016 ; 2 : 11.
- Nakada Y, Nakao M, Tanno Y, Ohkido I, Hayakawa H, Ikeda M, Yamamoto H, Yokoyama K, Yokoo T. The changes in bicarbonate level and ionized Ca/corrected Ca ratio of patients receiving peritoneal dialysis using bicarbonate/lactate-buffered solution. 7th Asia Pacific Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis. Daegu, Sept.
- 3) Honda Y, Matsuo N, Tanno Y, Yaginuma T, Nakada Y, Uchiyama T, Yamamoto I, Ohkido I, Yokoyama K, Takahashi H, Ishibashi Y, Yokoo T. A case of peritoneal dialysis patient with unknown membrane-like structure covering intestinal tract. 7th Asia Pacific Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis. Daegu, Sept.
- 4) Yokoyama K, Akiba T (Tokyo Women's Med Univ), Fukagawa M (Tokai Univ), Nakayama M (Fukushima Med Univ), Hirakata HN (Fukuoka Hosp). Decreasing ESA dosage can be a factor of the increase in ferritin under the administration of ferric citrate with improving ESA resistance index. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 5) Okonogi H, Kawamura T, Fukui A, Yokote S, Tsuboi N, Miyazaki Y, Ogura M, Yokoo T. Difference of impact on cardio-ankle vascular index among various blood pressure indexes in patients with non-diabetic chronic kidney disease. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 6) Tanno Y, Matsuo N, Yamamoto I, Nakada Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. Laparoscopic findings of visceral peritoneal injury in patients treated with neutral pH peritoneal dialysis solution. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 7) Ueda H, Ueda Y, Moldoveanu Z<sup>1)</sup>, Hall SD<sup>1)</sup>, Kiryluk K<sup>2)</sup>, Gharavi AG<sup>2)</sup> (<sup>2</sup>Columbia Univ), Rizk D<sup>1)</sup>, Julian BA<sup>1)</sup>, Novak J<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ Alabama). Longitudinal study of a kindred with familial IgA nephropathy reveals stable serum levels of galactose-deficient IgA1. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 8) Uchiyama T, Tatsumi N, Ohkido I, Yokoo T, Okabe M. Chronic kidney disease caused hypermethyations of CaSR and VDR genes in parathyroid glands. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 9) Nakada Y, Yamamoto I, Kobayashi A, Tanno Y, Yamamoto H, Okumi M<sup>1)</sup>, Ishida H<sup>1)</sup>, Yokoo T,

## III. 学会発表

- 1) Matsuo N, Nakao M, Kimoto E, Nakamura M, Morishita M, Nakashima A, Nakada Y, Yamamoto I, Maruyama Y, Tanno Y, Ohkido I, Yamamoto H, Yokoyama Y, Yokoo T. Improvement in patient survival of peritoneal dialysis in single center. 7th Asia Pacific Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis. Daegu, Sept.
- 2) Kimoto E, Matsuo N, Maruyama Y, Nakamura M,

- Tanabe K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Women's Med Univ). Histopathological changes and graft survival of long-term kidney allograft in alport syndrome: a single-center experience in Japan. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 10) Okabe M, Miyazaki Y, Yokoo T, Fukagawa M<sup>1)</sup>, Matsusaka T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokai Univ). Comprehensive poly-some analysis in injured podocytes. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 11) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Urashima M, Yokoo T. Proton pump inhibitors and CYP2C19 are associated with iron-deficiency anemia in hemodialysis patients: a cross-sectional study. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 12) Nishio S, Kuriyama S, Sugano N, Yokoo T. Hyperuricemia can be a risk factor for the development of hypertension and CKD-An8-Year follow-up study. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 13) Watanabe K, Koike K, Shimizu A, Tsuboi N, Hirano K, Ogura M, Shirai S (St. Marianna Univ), Yasuda Y<sup>1)</sup>, Yasuda T (Kichijooji Asahi Hosp), Maruyama S<sup>1)</sup>, Kawamura T, Matsuo S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Nagoya Univ), Yokoo T. Evaluation of KDIGO clinical practice guidelines for IgA nephropathy by Japanese multicenter large cohort study. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 14) Okabayashi Y, Kanzaki G, Tsuboi N, Haruhara K, Koike K, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Factors related to the glomerular volume in different cortical zones of the human kidney. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 15) Niikura T, Kobayashi A, Nakada Y, Yamamoto I, Tanno Y, Ohkido I, Okumi M<sup>1)</sup>, Ishida H<sup>1)</sup>, Tanabe K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Tokyo Women's Med Univ), Yamamoto H, Yokoo T. The clinicopathological impact of medullary ray injury on early stage renal allografts. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 16) Morisawa N, Yamamoto I, Nakada Y, Okabayashi Y, Tanno Y, Ohkido I, Yokoo T. Two cases of nonocclusive mesenteric ischemia triggered by intradialytic hypotension in patients on maintenance hemodialysis. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 17) Honda Y, Matsuo N, Tanno Y, Nakada Y, Uchiyama T, Yamamoto I, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. A case of peritoneal dialysis patient with unknown membrane-like structure covering intestinal tract. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 18) Komatsuzaki Y, Yamamoto I, Nakada Y, Okabayashi Y, Yamakawa T, Kobayashi A, Niikura T, Tanno Y, Ohkido I, Yamamoto H, Yokoyama K, Yokoo T. A rare case of nephrocalcinosis caused by hereditary renal hypouricemia three month after kidney transplantation. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015. San Diego, Nov.
- 19) Matsuo N, Honda Y, Kimoto E, Nakamura M, Morishita M, Nakao M, Maruyama Y, Tanno Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. Cross-sectional areas of skeletal muscle at the level of the third lumbar vertebra correlates with handgrip strength in peritoneal dialysis patients. 16th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD). Melbourne, Feb.
- 20) Honda Y, Matsuo N, Tanno Y, Nakada Y, Uchiyama T, Yamamoto I, Ohkido I, Yokoyama K, Takahashi H, Ishibashi Y, Yokoo T. Two cases of peritoneal dialysis patient with unknown membrane-like structure covering intestinal tract. 16th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD). Melbourne, Feb.

#### IV. 著 書

- 1) 大城戸一郎. II. 高齢血液透析患者の EBM と ADL による管理目標と注意点 3. リン・カルシウム・副甲状腺ホルモン. 岡田一義 (日本大), 内田明子 (聖隷横浜病院) 編. 高齢血液透析患者の治療とケアのガイドブック. 東京: 東京医学社, 2015. p.29-35.
- 2) 横手伸也, 笠井健司. I. 症候とその治療 9. 浮腫. 市田公美 (東京薬科大), 細山田真 (帝京大) 編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 第2版. 東京: 廣川書店, 2015. p.22-4.
- 3) 岡部匡裕, 笠井健司. I. 症候とその治療 11. 口渴. 市田公美 (東京薬科大), 細山田真 (帝京大) 編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 第2版. 東京: 廣川書店, 2015. p.27-8.
- 4) Watanabe K, Hirano K. Part II: Treatment Chapter 17. What is the goal for proteinuria in IgA nephropathy? Tomino Y (Juntendo Univ) ed. Pathogenesis and Treatment in IgA nephropathy. Tokyo: Springer Japan, 2016. p.303-9.
- 5) 浅利佳奈, 平林千尋, 小林賛光, 山本裕康. VI: 透析合併症 Q4. ESA 製剤治療の適応, 薬剤の特徴とその使い分けについて教えてください. 加藤明彦 (浜松

医科大) 編著. いまさら訊けない! 透析患者薬剤の考えかた, 使いかた Q&A. 東京: 中外医学社, 2015. p.273-9.

## 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 Bombina variegata peptide 8 (Bv8)

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。

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, 血管新生関連物質である Bv8/prokineticin 2 が関節炎において高発現していることを報告した。Bv8 は心臓, 精巣, 骨髄に高発現しており, 血管新生作用の他, ケモカイン, サークアディアンリズム, 痛みの閾値低下などとも関連している。Bv8 のレセプターは PKR1, PKR2 の 2 種類が存在し, 特に PKR2 の発現が CIA マウスの関節炎において亢進していた。そこで, Bv8 のレセプターアンタゴニストである PKRA7 を CIA マウスに投与し関節炎にどのように関与しているか検討した。その結果, PKRA7 は CIA マウスにおける関節炎を有意に抑制した。今後, PKRA7 の関節炎の抑制機序の解明を行う予定である。

#### II. RA における蛋白のシトルリン化とその機能に関する研究

アミノ酸の翻訳後修飾であるシトルリン化は, Peptidylarginine Deiminase (PAD) によって蛋白質中のプラス電荷を持つアルギニン残基が中性電荷のシトルリン残基に変換される反応であり, カルシウムによって触媒される。抗シトルリン化蛋白抗体