

gress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Sept.

- 18) Nakahara A, Umehara T, Matsuno H, Oka H. Efficacy of rotigotine for abnormal nocturnal blood pressure fall in Parkinson's disease. XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Sept.
- 19) Asahara Y, Nakayama T, Kitamura M, Imafuku I. Assessment of disuse atrophy during prolonged bed rest in patients with mild ischemic stroke using bioelectrical impedance analysis. XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Sept.
- 20) Sato T, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Omoto S, Mitsumura H, Toyoda C, Iguchi Y. Neurological deterioration is correlated with expansion of infarction and LDL-C is independently associated with repansion of infarction in BAD. XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017). Kyoto, Sept.

#### IV. 著 書

- 1) Yogo M, Suzuki M. Findings of 123I-MIBG cardiac scintigraphy: Parkinson's disease and related disorders and others (RBD, cardiac diseases, DM, etc.). In: Iwase S (Aichi Med Univ), Hayano J (Nagoya City Univ), Orimo S (Kanto Central Hosp), eds. Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System. Tokyo: Springer, 2017. p.231-51.
- 2) 岡 尚省. Progressive myoclonus epilepsy. 日本てんかん学会編. てんかん学用語辞典. 改訂第2版. 東京: 診断と治療社, 2017. p.122-3.
- 3) 岡 尚省. 第II部: 疾患・病態別の栄養ケア・マネジメント 9. 神経・精神疾患. 飯田薫子<sup>1)</sup>, 市 育代<sup>1)</sup>, 近藤和雄<sup>1)2)</sup> (2 東洋大), 脊山洋右<sup>1)3)4)</sup> (1 お茶の水女子大, 3 東京保健医療大, 4 東京大), 丸山千寿子 (日本女子大) 編. 新スタンダード栄養・食物シリーズ12: 臨床栄養学. 東京: 東京化学同人社, 2017. p.185-90.
- 4) 谷口 洋. 第1章: 脳卒中と摂食嚥下障害 3. 摂食嚥下障害をおこす脳卒中, 4. 脳卒中における嚥下障害の疫学. 藤島一郎 (浜松市リハビリテーション病院), 谷口 洋著. 脳卒中の摂食嚥下障害. 第3版. 東京: 医歯薬出版, 2017. p.6-25.

#### 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<br>(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<br>(臨床研修センターに出向中)  |
| 教 授:   | 五味 秀穂 | 腎臓病学一般<br>(航空医学研究センターに出向中)       |
| 教 授:   | 宮崎 陽一 | 腎臓病学一般, 腎発生学, ネフローゼ              |
| 特任教授:  | 加地 正伸 | 腎臓病学一般                           |
| 客員教授:  | 栗山 哲  | 高血圧<br>(東京国税局診療所に出向中)            |
| 客員教授:  | 徳留 悟朗 | 高血圧<br>(東急病院に出向中)                |
| 客員教授:  | 市田 公美 | 腎臓病学一般<br>(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<br>(厚木市立病院に出向中) |
| 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: | 三枝 昭裕 | 腎臓病学一般<br>(新宿健診プラザに出向中)          |
| 准 教 授: | 笠井 健司 | 腎臓病学一般<br>(富士市立中央病院に出向中)         |
| 准 教 授: | 池田 雅人 | 腎臓病学一般, 透析療法                     |
| 准 教 授: | 小此木英男 | 腎臓病学一般, 高血圧<br>(総合診療部に出向中)       |
| 准 教 授: | 坪井 伸夫 | 腎臓病学一般, 腎炎, ネフローゼ症候群             |
| 講 師:   | 島田 敏樹 | 腎臓病学一般<br>(全日本空輸に出向中)            |
| 講 師:   | 中野 広文 | 腎臓病学一般<br>(かしま病院に出向中)            |
| 講 師:   | 雨宮 守正 | 腎臓病学一般<br>(さいたま赤十字病院に出向中)        |
| 講 師:   | 石川 匡洋 | 腎臓病学一般, 高血圧<br>(川口市立医療センターに出向中)  |
| 講 師:   | 大塚 泰史 | 腎臓病学一般<br>(日本航空に出向中)             |
| 講 師:   | 平野 景太 | 腎臓病学一般<br>(足利赤十字病院に出向中)          |
| 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                 |
| 講 師:   | 松尾 七重 | 腎臓病学一般, 透析療法                     |

## 教育・研究概要

### I. IgA 腎症の臨床研究

厚労省進行性腎障害研究班のIgA腎症前向きコホート研究を主導、1,000例以上の登録症例を追跡し、腎予後判定の識別・治療法選択の妥当性の検証を行っている。同研究班が2012年から展開した多施設大規模後ろ向きコホートを解析し、本邦において広く行われている扁桃摘出術とステロイド治療の有効性を検証している。IgA腎症の生検診断時の約2割に認められる腎機能低下例に対する各種治療介入の有効性についても解析を進めている。IgA腎症患者の末梢血よりIgA産生セルラインを樹立し、IgA腎症の発症進展に関与することが想定されている糖鎖不全IgA分子の病的産生機序の検討を進めている。

### II. ネフロン数研究

剖検腎を用いた日本人の総ネフロン数の推算研究（日本医科大学・モナッシュ大学との共同研究）の成果が得られ、日本人の総ネフロン数は他人種と比較して潜在的に少ないことが初めて示された。また、ネフロン数の個体差、高血圧例とCKD例での解析結果について報告した。CT画像検査と腎生検組織から総ネフロン数を評価する方法を導入し、各種腎疾患における臨床病態への影響について解析を行っている。

### III. 腎移植に関する研究

我々は、Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK)に参加し、腎移植患者を対象とした多施設共同研究を行った。本年度は、原疾患Alport症候群の移植腎予後と移植後再発、腎移植後の新規膜性腎症について報告した。現在、糖尿病性腎症および腎移植後高尿酸血症の解析を進めている。当院の腎移植レシピエントの検討では、GLCCI1遺伝子一塩基多型が血圧に関連すること、Plasma cell rich rejectionの臨床病理像を報告した。現在、移植後貧血の解析および腎移植後の小胞体ストレスの関与を解析している。また、千葉東病院における糖尿病性腎症の移植後の臨床病理像を報告し、ドナーベースライン生検の腎予後予測因子について解析中である。基礎研究では、in vivoでは、ラット腎移植モデルを確立し、内皮細胞の形質変化について解析中である。また、ラット腎不全モデルの腎線維化におけるpericyteの役割について解析中である。In vitroでは、培養内皮細胞を用いた細胞外基質の産生機序について解析中である。

### IV. 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CaSR、VDRのDNAメチル化パターンが変化している事を報告している。現在CKD-MBDが副甲状腺のヒストン修飾に与える影響、及び細胞周期に与える影響について解析している。また副甲状腺発生に必須な転写因子Gcm2が副甲状腺機能維持に与える影響、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。Mgが腎不全患者の生命予後や血管石灰化抑制に関与する事が近年明らかになりつつあるが、我々はMg濃度にプロトンポンプ阻害剤が関与する事を明らかにしている。現在血液透析患者を対象に血清Mg及びiMg濃度が動脈石灰化、そして予後にどのように影響するか前向きコホート研究を行い解析している。またVitamin D binding proteinの遺伝子多型が全死亡と関連するか調査している。

### V. 腹膜透析に関する研究

糖尿病腎不全患者における腹膜透析の適応について、非糖尿病腹膜透析患者と腹膜透析関連腹膜炎の頻度がかわらないこと、Patient survivalやTechnical survivalがかわらないことを報告しており、現在論文作成中である。腹膜透析患者の残存腎機能保持に与える脂質の影響について報告しており、現在論文作成中である。また、重炭酸含有腹膜透析液の臨床効果、腹膜病理の検討を行っている。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、他学との共同研究で極細内視鏡の開発を行っている。

### VI. 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（BBB）の通過性に違いがある新規TCC抑制薬としてNIP-301（BBBを通過しない）とNIP-302（BBBを通過する）が開発された。今年度の検討でNIP-302の尿蛋白抑制効果と交感神経活性の抑制作用が確認された。引き続き高血圧腎不全モデルラット（SHR）と、正常血圧モデルラット（WKY）における腎障害に対する効果、および血圧に対する影響、交感神経活性、脳との関連につきNIP-301も用いて、T-CCBの交感神経活性抑制効果が脳を介するものか、局所の交感神経に関連するのかを検討する。

## Ⅶ. 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 (Azi) 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、Azi投与により腎保護効果、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、腎臓のACE2活性の亢進を認めた。Aziによる塩分排泄の機序を検討したところ、NCCの発現の減少を認め、これがナトリウム排泄の機序の一部である可能性が考えられる。

## Ⅷ. 腎の再生医療に関する基礎的検討：腎前駆細胞のニッチ内再置換による腎再生法および薬剤投与経路の検討

腎臓再生療法を実現するために我々は胎生臓器ニッチ法を開発した。すなわち異種の腎発生部位に幹細胞・腎前駆細胞を注入することで腎臓再生医療を目指しているが、そこには解決すべき課題がいくつか存在する。腎の発生部位にはもともと腎前駆細胞が存在し、外来異種の腎前駆細胞を注入しても3割ほどしか定着しなかった。そこで、ホスト動物の腎前駆細胞においてのみジフテリマトキシン投与にてアポトーシスが誘導されるCre-LoxPシステムを用いた遺伝子改変動物を作成し、もともと存在していたホスト動物の腎前駆細胞を除去することにより発生ニッチを空けて、新たに別の腎前駆細胞を注入することにより、注入した腎前駆細胞が尿管芽との相互作用を継続し、腎糸球体や尿管へと発生継続することを確認した。また、除去されずに残った尿管芽由来の組織と連続性を持つことも確認された。また、このシステムの更なる改良をめざして、ジフテリマトキシン投与経路による効果の検討を行ったところ、腹腔内投与に比較して羊水内投与が効果的であり、それにより糸球体数の減少なども認められた。

### 「点検・評価」

#### 1. 腎病理班

IgA腎症の臨床研究では、厚労省の進行性腎障害研究班を主導し、コホート観察データが着実に蓄積されつつある。国際的にも類をみない大規模前向き研究であり、大規模後ろ向き研究とともに、本症の新たな治療指針の策定に重要な知見をもたらすことが期待できる。剖検腎を用いた日本人における総ネフロン数の推算は黄色人種で初めての知見として国際的にも注目されており、総ネフロン数決定における人種差、体格差、社会背景や環境因子などの影響を知るうえで極めて意義深い。総ネフロン数を臨床

的に評価することにより、腎予後など、臨床腎臓病学において未解決となっている様々な臨床的多様性について重要な知見をもたらすことが期待できる。国内外の相臨床試験で腎機能の改善が確認されているNrft2の活性化薬の作用機序の詳細の解明は、未だ対症療法に依っている進行性腎疾患の次世代の根本的治療を促進し、新たな治療法の開発に寄与することが期待できる。ポドサイト障害の鍵となる分子の同定は腎臓病進展の共通機序であるポドサイト障害の新たな治療のターゲットになる可能性があり大いに意義がある。

#### 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、腹膜透析の研究において、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。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、CKD-MBDのコホート研究を予定している。

#### 3. 高血圧班

高血圧に伴う臓器障害については、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いが、今回交感神経抑制とナトリウムトランスポーターの関連を示唆する結果が得られた。今後更なる検討が必要である。また、プロレニンとその関連物質は、レニン-アンギオテンシン系にかかわる物質でありながら、血圧よりも線維化などの臓器障害の機序となる物質であることが徐々に判明してきており、腹膜透析における腹膜劣化との関連を検討することは、将来の腹膜透析D医療の中で別のメカニズムによる治療アプローチを可能にするかもしれない。高尿酸血症は慢性腎臓病のリスクファクターであるとされるが、透析患者においてはその治療の有用性はあるものの尿酸値自体の評価に関しては病態としてのものとマーカーとしてのものを慎重に見極めることが重要であり、今後更なる検討が必要である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Yamanaka S, Tajiri S, Fujimoto T, Matsumoto K, Fukunaga S, Kim BS (Kyungpook Natl Univ), Okano

- HJ, Yokoo T. Generation of interspecies limited chimeric nephrons using a conditional nephron progenitor cell replacement system. *Nat Commun* 2017; 8(1): 1719.
- 2) Takane K, Hasegawa Y<sup>1)</sup>, Lin B<sup>1)</sup>, Koibuchi N<sup>1)</sup>, Cao C<sup>1)</sup>, Yokoo T, Kim-Mitsuyama S<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Kumamoto Univ). Detrimental effects of centrally administered angiotensin II are enhanced in a mouse model of Alzheimer disease independently of blood pressure. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(4): e004897.
- 3) Yokote S, Katsuoka Y (St. Marianna Univ), Yamada A, Ohkido I, Yokoo T. Effect of adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation on vascular calcification in rats with adenine-induced kidney disease. *Sci Rep* 2017; 7(1): 14036.
- 4) Hamada AM, Yamamoto I, Nakada Y, Kobayashi A, Koike Y, Miki J, Yamada H, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Urashima M, Yokoo T. Association between GLCCII promoter polymorphism (Rs37972) and post-transplant hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42(6): 1155-63.
- 5) Ikeda M, Terawaki H, Kanda E (Tokyo Kyosai Hosp), Furuya M, Tanno Y, Nakao M, Maruyama Y, Maeda M (JA Toride Med Ctr), Higuchi C (Tokyo Women's Med Univ), Sakurada T (St. Marianna Univ), Kaneko T (Nippon Med Sch), Io H (Juntendo Univ), Hashimoto K (Shinshu Univ), Ueda A (Tsukuba Univ), Hirano K, Washida N (Keio Univ), Yoshida H, Yoshikawa K (Iwate Pref Central Hosp), Taniyama Y (Kindai Univ), Harada K (Kokura Memorial Hosp), Matsuo N, Okido I, Yokoo T. Interventional nephrology: current status and clinical impact in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2018; 22(2): 437-47. Epub 2017 Aug 2.
- 6) Morisawa N, Koshima Y<sup>1)</sup>, Kuriyama S, Matsuyama M<sup>1)</sup>, Hayashi N, Satoh JI<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Saitama Red Cross Hosp), Amemiya M, Yokoo T. Effectiveness of a fixed combination formula of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus infection in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2017; 22(7): 562-5.
- 7) Nishio S, Maruyama Y, Sugano N, Hosoya T, Yokoo T, Kuriyama S. Gender interaction of uric acid in the development of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2018; 40(5): 446-51.
- 8) Amano H, Fukuda Y<sup>1)</sup>, Kitashima C<sup>1)</sup>, Yokoo T, Yamaoka K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Teikyo Univ). Individual income status correlates with chronic kidney disease in Japan beyond metabolic risk factors: cross sectional study. *Health* 2017; 9(11): 1516-28.
- 9) Niikura T, Kobayashi A, Kawabe M, Katsuma A, Yamakawa T, Katsumata H, Mafune A, Nakada Y, Yamamoto I, Tanno Y, Ohkido I, Okumi M<sup>1)</sup>, Ishida H<sup>1)</sup>, Yamamoto H, Yokoo T, Tanabe K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Women's Med Univ); Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK). Clinicopathologic impact of early medullary ray injury in patients following kidney transplantation. *Transplant Proc* 2017; 49(1): 78-83.
- 10) Okabe M, Kasai K, Yokoo T. Pneumothorax secondary to septic pulmonary emboli in a long-term hemodialysis patient with psoas abscess. *Intern Med* 2017; 56 (23): 3243-7.
- 11) Kanzaki G, Puelles VG<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup> Univ Hosp RWTH Aachen), Cullen-McEwen LA<sup>1)</sup>, Hoy WE (Univ Queensland), Okabayashi Y, Tsuboi N, Shimizu A (Nippon Med Sch), Denton KM<sup>1)</sup>, Hughson MD (Univ Mississippi), Yokoo T, Bertram JF<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Monash Univ). New insights on glomerular hyperfiltration: a Japanese autopsy study. *JCI Insight* 2017; 2(19): e94334.
- 12) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Mafune A, Urashima M, Yokoo T. Associations between low serum testosterone and all-cause mortality and infection-related hospitalization in male hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Kidney Int Rep* 2017; 2(6): 1160-8.
- 13) Katsuma A, Yamamoto I, Tsuchiya Y, Kawabe M, Yamakawa T, Katsumata H, Mafune A, Nakada Y, Kobayashi A, Koike K, Shimizu A, Tanno Y, Ohkido I, Tsuboi N, Hori S, Yamamoto H, Yokoo T. Helicobacter cinaedi bacteremia with cellulitis in a living-donor kidney transplant recipient identified by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: a case report. *BMC Res Notes* 2017; 10(1): 87.
- 14) Morisawa N, Sugano N, Yamakawa T, Kuriyama S, Yokoo T. Successful long-term effects of direct renin inhibitor aliskiren in a patient with atherosclerotic renovascular hypertension. *CEN Case Rep* 2017; 6(1): 66-73.
- 15) Haruhara K, Wakui H<sup>1)</sup>, Azushima K<sup>1)</sup>, Kurotaki D<sup>1)</sup>, Kawase W<sup>1)</sup>, Uneda K<sup>1)</sup>, Haku S<sup>1)</sup>, Kobayashi R<sup>1)</sup>, Ohki K<sup>1)</sup>, Kinguchi S<sup>1)</sup>, Ohsawa M<sup>1)</sup>, Minegishi S<sup>1)</sup>, Ishigami T<sup>1)</sup>, Matsuda M<sup>1)</sup>, Yamashita A<sup>1)</sup>, Nakajima H<sup>1)</sup>, Tamura T<sup>1)</sup>, Tsuboi N, Yokoo T, Tamura K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Yokohama City Univ). Angiotensin recep-



tor-binding molecule in leukocytes in association with the systemic and leukocyte inflammatory profile. *Atherosclerosis* 2018; 269: 236-44.

- 16) Fukunaga S, Yamanaka S, Fujimoto T, Tajiri S, Uchiyama T, Matsumoto K, Ito T<sup>1)</sup>, Tanabe K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Shimane Univ), Yokoo T. Optimal route of diphtheria toxin administration to eliminate native nephron progenitor cells in vivo for kidney regeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 496(4): 1176-82.
- 17) Katsumata H, Yamamoto I, Komatsuzaki Y, Kawabe M, Okabayashi Y, Yamakawa T, Katsuma A, Nakada Y, Kobayashi A, Tanno Y, Miki J, Yamada H, Ohkido I, Tsuboi N, Yamamoto H, Yokoo T. Successful treatment of recurrent immunoglobulin a nephropathy using steroid pulse therapy plus tonsillectomy 10 years after kidney transplantation: a case presentation. *BMC Nephrol* 2018; 19(1): 64.
- 18) Suyama M, Miyazaki Y, Matsusaka T (Tokai Univ), Sugano N, Ueda H, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Forced expression of vascular endothelial growth factor-A in podocytes decreases mesangial cell numbers and attenuates endothelial cell differentiation in the mouse glomerulus. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22(2): 266-74. Epub 2017 Aug 3.
- 19) 齋藤弥積, 山本 泉, 横尾 隆. 症例による透析患者の画像診断 可逆性後頭葉白質脳症 (posterior reversible encephalopathy syndrome; PRES) を呈した維持透析患者. *臨透析* 2017; 33(9): 699-703.

## II. 総 説

- 1) Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A (Nippon Med Sch), Yokoo T. The renal pathology of obesity. *Kidney Int Rep* 2017; 2(2): 251-60.
- 2) 横尾 隆. 幹細胞から機能腎臓再生へ向けた挑戦. *日小児腎臓病会誌* 2017; 30(1 Suppl.): 72.
- 3) 丹野有道. 【腹膜透析 (PD) の未来】 PD+HD 併用療法. *日透析医学会誌* 2017; 50(11): 705-9.
- 4) 山本 泉, 横尾 隆. 腎代替医療の基礎研究の現状. *Med Sci Digest*. 2017; 43(5): 223-5.
- 5) 菅野直希. 【私のこだわりの降圧治療薬の使い方ー専門家はこの降圧薬を使う】 ARB 心腎保護効果は ACE 阻害薬と同じか? *血圧* 2017; 24(7): 471-5.
- 6) 福井 亮. わが国の腎疾患対策について. *腎と透析* 2017; 83(6): 931-2.
- 7) 内山威人, 大城戸一郎. 【副甲状腺ー病態解明と治療法の進歩】 副甲状腺の発生と分化. *腎と骨代謝* 2017; 30(4): 249-58.
- 8) 山中修一郎. 【腎代替療法ー機械工学と再生医療ー】再生腎臓 発生プログラムを用いた腎臓再生. *最新医* 2017; 72(12): 1714-20.
- 9) 春原浩太郎, 坪井伸夫. 【IgA 腎症 update】 腎予後に関連する臨床的指標 血圧. *腎と透析* 2017; 82(4): 515-9.
- 10) 木戸口慧, 菅野直樹, 横尾 隆. 【高尿酸血症ー基礎・臨床の最新知見ー】 高尿酸血症の臨床 高尿酸血症関連疾患とその管理 高血圧. *日臨* 2017; 75(12): 1905-9.

## III. 学会発表

- 1) Yokote S, Katsuoka Y (St. Marianna Univ), Yamada A, Ohkido I, Ogura M, Yokoo T. Adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate vascular calcification in rats with adenine-induced kidney disease. ISN WCN '17 (International Society of Nephrology World Congress of Nephrology 2017). Mexico City, Apr.
- 2) Yamanaka S, Tajiri S, Fujimoto T, Yokote S, Matsumoto K, Okano HJ, Yokoo T. A novel system to regenerate the kidney by replacing nephron progenitor cells in an empty niche. ISN WCN '17 (International Society of Nephrology World Congress of Nephrology 2017). Mexico City, Apr.
- 3) Morisawa N, Koshima Y (Saitama Red Cross Hosp), Sugano N, Kuriyama S, Yokoo T. Effectiveness of a fixed combination formula of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis c virus infection in Japanese patients on maintenance hemodialysis. ISN WCN '17 (International Society of Nephrology World Congress of Nephrology 2017). Mexico City, Apr.
- 4) Katsumata H, Ikemiyagi M<sup>1)</sup>, Miyairi A<sup>1)</sup>, Ishii R<sup>1)</sup>, Kanzawa T<sup>1)</sup>, Fukuda H<sup>1)</sup>, Hirai T<sup>1)</sup>, Okumi M<sup>1)</sup>, Ishii Y (RIKEN), Tanabe K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Women's Med Univ). A novel method for iNKT cell-mediated ex vivo Treg expansion applied to induce human transplant tolerance. 2017 American Transplant Congress. Chicago, Apr.
- 5) Tanno Y, Matsuo N, Maruyama Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yokoo T. Comparison of two different neutral peritoneal dialysis fluid in Japan, bicarbonate/lactatebuffered fluid versus lactate-buffered fluid. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
- 6) Shimizu A, Okonogi H, Kawamura T, Yokote S, Suyama M, Matsumoto K, Koike K, Tsuboi N, Miyazaki Y, Ikeda M, Ogura M, Yokoo T. Significance of cardio-ankle vascular index in the long-term renal prognosis for patients with non-diabetic chronic kid-

- ney disease. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
- 7) Uchiyama T, Ohkido I, Kamejima S, Nakashima A, Yokoo T. Severe CKD environment affects CaSR gene expression and the cascade of genes in parathyroid glands even without high phosphorus diets. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 8) Nakada Y, Yamamoto I, Katsumata H, Unagami K<sup>1)</sup>, Okumi M<sup>1)</sup>, Ishida H<sup>1)</sup>, Yokoo T, Tanabe K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokyo Women's Med Univ). The impact of hyperuricemia in transplanted kidney in women. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 9) Okabe M, Motojima M<sup>1)</sup>, Miyazaki Y, Yokoo T, Matsusaka T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup> Tokai Univ). Dissociation-induced Maff and Egr1 upregulation triggers dedifferentiation of podocytes. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 10) Yamanaka S, Matsumoto K, Tajiri S, Fujimoto T, Fukunaga S, Yokoo T. Generation of interspecies chimeric nephrons from nephron progenitor cells by conditional elimination and replacement. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 11) Yamada T, Tatsumi N, Kamejima S, Uchiyama T, Ohkido I, Okabe M, Yokoo T. Functional analysis of Gcm2 in adult Gcm2 conditional knockout mice. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 12) Haruhara K, Tsuboi N, Amano H, Koike K, Kanzaki G, Okabayashi Y, Sasaki T, Ogura M, Yokoo T. The quantitative evaluation of glomerular collapse predicts the long-term renal outcome in patients with benign nephrosclerosis. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 13) Fujimoto T, Yamanaka S, Tajiri S, Matsumoto K, Fukunaga S, Yokoo T. Regeneration of rat nephrons in the mouse metanephros: in vivo regeneration of nephrons between different species under the administration of optimal immunosuppressive agents. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 14) Niikura T, Maruyama Y, Nakashima S, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Yokoyama K, Yamamoto H, Yokoo. Difference in the hepcidin/ferritin ratio among non-dialyzed chronic kidney disease patients, and patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. ASN (American Society of Nephrology) Kidney Week 2017. New Orleans, Nov.
  - 15) Hamada AM, Iwamoto T, Tsutsumi Y (Jichi Med Univ), Nakashima A, Yamamoto I, Yokoyama K, Urashima M, Yokoo T. Associations among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function, and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study. ISN (International Society of Nephrology) Frontiers Meetings 2018. Tokyo, Feb.
  - 16) Amano H, Tsuboi N, Ogura M, Yokoo T. Time-average proteinuria during follow-up and renal prognosis in patients with benign nephrosclerosis. ISN (International Society of Nephrology) Frontiers Meetings 2018. Tokyo, Feb.
  - 17) Fukunaga S, Yamanaka S, Fujimoto T, Tajiri S, Uchiyama T, Matsumoto K, Yokoo T. Establishment of the fetal nephron progeny cells elimination in the uterus using iDTR system. ISN (International Society of Nephrology) Frontiers Meetings 2018. Tokyo, Feb.
  - 18) Honda Y, Maruyama Y, Nakao M, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, Ishikawa M, Yokoyama K, Yokoo Y. Contribution of lipid profile to residual renal function in incident peritoneal dialysis patients. ISN (International Society of Nephrology) Frontiers Meetings 2018. Tokyo, Feb.
  - 19) Yokoo T. Kidney regeneration. 16th Asian Pacific Congress of Nephrology & 2018 Annual Congress of Chinese Society of Nephrology. Beijing, Mar.
  - 20) Kanzaki G. Total nephron number and single nephron eGFR in CKD subjects. 16th Asian Pacific Congress of Nephrology & 2018 Annual Congress of Chinese Society of Nephrology. Beijing, Mar.

#### IV. 著 書

- 1) 春原浩太郎, 坪井伸夫. 第Ⅱ部: 疾患・病態別の栄養ケア・マネジメント 7. 腎・尿路疾患 2. ネフローゼ症候群. 飯田薫子<sup>1)</sup>, 市 育代<sup>1)</sup>, 近藤和雄<sup>1)2)</sup> (<sup>2</sup> 東洋大), 脊山洋右<sup>1)3)4)</sup> (<sup>1</sup> お茶の水女子大, <sup>3</sup> 東京保健医療大, <sup>4</sup> 東京大), 丸山千寿子 (日本女子大) 編. 新スタンダード栄養・食物シリーズ 12: 臨床栄養学. 東京: 東京化学同人社, 2017. p.160-2.
- 2) 天野方一, 平野景太. 第 11 章: 糸球体疾患患者へのアプローチ ネフローゼ症候群の診断と治療. 深川雅史 (東海大), 安田 隆 (東京医科大) 編. レジデントのための腎臓病診療マニュアル. 東京: 医学書院, 2017. p.349-71.
- 3) 古谷麻衣子, 丹野有道. プロブレム 3: PD 基本知識 (PD last を含む). 深川雅史 (東海大) 監修, 常

喜信彦（東邦大），花房規男（東京女子医科大）編。  
透析患者の内科管理コンサルタント：こんな時どうすれば！？ 京都：金芳堂，2017. p.53-9.

- 4) 仲長奈央子，横尾 隆. 第6章：腎臓・泌尿器疾患  
糸球体腎炎，ネフローゼ症候群，腎不全，糖尿病性腎症，腎性貧血，薬剤性腎障害. 「わかりやすい疾患と処方薬の解説」編集企画委員会編. わかりやすい疾患と処方薬の解説：病態・薬物治療編. 東京：アークメディア，2018. p.216-41.
- 5) 新倉崇仁，山本裕康. III. その他の疾患の薬物治療  
4. 骨塩量の低下あり. 薬物療法の適応，薬剤選択および投与方法は？ 加藤明彦（浜松医科大）編. CKD患者の薬物治療：最初の一手と次の一手. 東京：文光堂，2018. p.141-5.

## V. その他

- 1) 齊藤弥積，中田泰之，山中修一郎，内山威人，山本泉，大城戸一郎，比嘉 瞳，松野博優，横尾 隆. アニオンギャップ偽正常化を伴うケトアシドーシスを認めたブロム中毒の1例. 日内会誌 2017；106(11)：2410-5.
- 2) 新倉崇仁，本田康介，小林賛光，山本裕康，横尾 隆，城 謙輔，山口 裕. 蛋白漏出性胃腸症を合併し，ネフローゼ症候群を呈したIgA 血管炎の一例. 腎炎症例研 2017；33：30-50.
- 3) 齊藤弥積，中田泰之，内山威人，山本 泉，大城戸一郎，坪井伸夫，横山啓太郎，横尾 隆. コンサルトがきっかけになった水電解質異常 アニオン・ギャップが正常と判断され，診断に苦慮したケトアシドーシスの1例. 臨体液 2017；44：49.
- 4) 古谷麻衣子，山本 泉，横尾 隆. 再発・転移性腎癌に対するテムシロリムス投与が有効であった血液透析患者の1例. 臨透析 2018；34(2)：228-32.
- 5) 福永昇平，清水昭博，山本純平，小池健太郎，松本啓，山中修一郎，丸山之雄，坪井伸夫，宮崎陽一，小倉 誠，川村哲也，横尾 隆，北村博司. 腎生検所見から何を学ぶか（No.61）潰瘍性大腸炎加療中にPR3-ANCA 高値を認めた肉芽腫性間質性腎炎の1例. 腎と透析 2018；84(1)：115-23.

## 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：吉田 健 リウマチ・膠原病内科学

### 教育・研究概要

リウマチ・膠原病内科は内科学講座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 が関節炎部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。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。現在，さらに解析を進めるために組織特異的 PKR2 ノックアウトマウスの作製を試みている。

#### II. RA における蛋白のシトルリン化に関する研究

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 (anti-citrullinated protein antibody: ACPA) は PAD によってシトルリン化された蛋白に対する自