

平成28年度成果報告 (WEB公表様式)

対象者		助成活動概要	成果報告
京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報 学分野	ネフ 由紀子	第62回日本透析医学会学術集会、第5回QOL/PRO研究会への参加	申請者は第62回日本透析医学会学術集会に参加し、透析患者の進行予防や生活管理について治療法の観点から様々な知識を得た。また患者の実態をビッグデータ(レセプト)解析から考察し、得られた知見を臨床に還元する方法についても学ぶことができた。第5回QOL/PRO研究会では質的な考察を学んだ。これらを活かして引き続き、腎疾患患者における疾病コントロールに関し、多面的に研究する予定である。
医療法人 誠仁会みはま病院 腎臓病・肥満予防外来	白井 厚治	第8回日本肥満症治療学会主催の「肥満症総合治療セミナー」への研修参加	この5年間の当院透析導入患者350名(過去最大体重を調べると、体格指数(BMI)30kg/m ² 以上が30%いた。そこで当院では糖尿病・肥満・腎臓病予防外来を開設、肥満者に対し減量療法を行っている。今回、肥満外科治療に関する研修会に栄養士3名参加し、肥満外科治療による減量で蛋白尿が減り腎機能改善があること、更にその維持にパーソナリティ分析に基づく精神的支援が必要であることを学び、栄養士、看護師、医師が1体となったチーム強化することで、透析導入予防に貢献しうること学んだ。
自治医科大学附属さいたま医療センター	森下 義幸	糖尿病性腎症を調整するマイクロRNAの解析-新規バイオマーカーおよび遺伝子治療法への応用-	糖尿病性腎症モデルマウス(AKITAマウス)とコントロールマウスの腎臓で1882種類のマイクロRNAの発現変化をマイクロアレイ法で網羅的解析し、AKITAマウスで(1.2倍以上)上昇するマイクロRNA(13個)、(1.2倍以上)低下するマイクロRNA(28個)をスクリーニング選出した。これらのマイクロRNAの血清での発現変化をqRT-PCR法を用いて健康人(12例)、糖尿病性腎症患者(7例)、糖尿病性腎症以外の腎疾患患者(13例)と比較検討し、糖尿病性腎症患者の血清で特異的に発現減少して糖尿病性腎症の新規バイオマーカーとなり得る3種類のマイクロRNAを同定した。
岡山大学大学院歯薬学総合研究科 腎免疫内分泌代謝内科学	三瀬 広記	糖尿病患者における糖鎖プロファイリングによる糖尿病性腎症・網膜症の予後予測因子の同定	2型糖尿病患者680名において、ベースライン(平成24年時点)の尿中レクチン結合糖鎖シグナルを測定した。単変量解析のみならず、ベースラインのアルブミン尿やeGFRで補正した多変量解析のCox回帰分析の結果でも、SNA、SSA、ABA、ACA、MPAIに結合する糖鎖シグナル強度はアウトカム(ESRD or eGFR 30% decline)に有意に関連していた。これらに結合する特異的糖鎖はSia α 2-6Gal/GalNAc(SSAとSNAに共通)とGal β 1-3GalNAc(ABA、ACA、MPA)であったのでこれら2つの糖鎖の尿中排泄量は有用かつ新たな腎予後因子となり得る。
東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科	西 裕志	ループス腎炎に新規治療薬開発に向けたドラッグ・リポジショニング	ループス腎炎の病理組織像として特徴的な免疫複合体をin vitro環境で復元し、これによる白血球過剰活性化の各種キナーゼ阻害薬による抑制効果を検証している。本研究に先立ってマウス抗基底膜腎炎及びヒト血清由来マウスループス腎障害モデルにおいてSrc/Abl kinase inhibitorが有効である可能性を報告できたので、この方法論を応用して、in vivo検証も継続して行っている。
東京女子医科大学第四内科	森山 能仁	アルブミンの糸球体内皮・上皮細胞のカベオラを介する細胞内通過経路の解明と抑制法の研究	これまで、糸球体内皮細胞表面上のカベオラを介しアルブミンが細胞内に取り込まれることを発見しアルブミンの通過経路となり得る可能性を報告したが、更に細胞内通過・排出経路として、アクチンや微小管などの細胞骨格を介さず細胞内を移動しエンドソームに到達し、エンドソームでゴルジ体や小胞体などのその他のオルガネラはバイパスするように選別されることを報告した。またカベオラ阻害によりネフローゼ症候群モデルマウスのアルブミン尿の減少が得られ、このカベオラ経路はアルブミン尿発現の新たな原因経路として考えられることを報告した(J Cell Physiol 232; 3565-3573: 2017)

平成28年度成果報告 (WEB公表様式)

対象者		助成活動概要	成果報告
東京大学医学部附属病院 腎臓内科	平川 陽亮	新規りん光プローブBTP-PEGを用いた尿中酸素分圧測定法の開発	本テーマの研究を進め、既に論文投稿準備段階にある。また、本テーマに関連した下記の発表及び受賞歴あり。 ①2016年7月 第4回低酸素研究会 口頭発表、優秀YIA受賞 ②2016年9月 15th Asian Pacific Congress of Nephrology, YIA finalist ③2016年9月 日本生化学会総会 シンポジウム招請口演 ④2016年12月 日本分子生物学会総会 ⑤2017年5月 日本腎臓学会総会
東京慈恵会医科大学 分子疫学研究部	濱田(真船) 華	グルココルチコイドの遺伝子多型と患者及び腎予後に関する観察研究	生体腎移植を受けた50例を対象に解析した。GLCCI1 rs37972のgenotypeの分布は、CC 34%, CT40%, TT26%であった。次にgenotypeによって移植後高血圧の発症率に違いがあるか検討した。多変量解析では、CC/CTタイプでは有意に移植後高血圧を発症しやすい傾向を認めた。更にレシピエントの保存期の腎組織の免疫染色を行い、GLCCI1陽性血管内皮細胞数に違いがあるか検討した。CC/CTタイプはGLCCI1陽性細胞数が多く、移植後高血圧の発症率の違いに寄与している可能性が考えられた。現在、論文投稿中である。
昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門	伊與田 雅之	上皮細胞成長因子受容体(EGFR)阻害薬の腎不全進行抑制薬としての可能性	EGFRの選択的なチロシンキナーゼ受容体阻害薬エルロチニブの腎不全進行抑制効果を検討した。エルロチニブは血圧非依存性に5/6腎摘ラットにおける腎不全進行を抑制した(蛋白尿、血清クレアチニン値の低下、糸球体硬化、尿管線維化の軽減)。ヒト近位尿管上皮細胞の培養実験では、エルロチニブ前処置によりHB-EGFによる線維化マーカーの発現増加が有意に抑制された。エルロチニブの腎線維化治療効果が示された。
昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門	溝渕 正英	Ca負荷による血管内皮バリアー機能変化と血管中膜石灰化との関連	HUVECを高Caおよび高P培地にて培養すると、内皮細胞マーカー(CD31, ZO-1, VE-カドヘリン)の遺伝子発現が低下し、内皮細胞の透過性が亢進した。また、正常および腎不全ラットの大動脈リングを同培地にて組織培養すると、リングの内皮細胞マーカー遺伝子発現低下と中膜石灰化が観察された。以上より、ミネラルストレスにより、内皮細胞障害と透過性亢進により中膜石灰化が促進することが示唆された。
東京女子医科大学泌尿器科研究室	勝俣 陽貴	臓器透明化技術を用いた腎移植抗体関連型拒絶反応における炎症進展の解明(マクロファージ浸潤に着目して)	Brown Norwayラット(BN)からLewisラットへと皮膚移植を行い、感作モデルを作製した。4週感作後の抗ドナー特異抗体価をフローサイトメリーで評価した。同モデルに対してBNの腎臓を移植し、急性抗体関連型拒絶反応を誘導した。24時間後に摘出した腎臓の組織切片では、光顕像において傍尿管毛細血管(ptc)及び糸球体への細胞浸潤がみられたが、間質の炎症細胞も目立っていた。続いて同腎臓の一部に対してマクロファージ及び血管を対象として免疫染色を行ない、組織透明化処理を施した結果、ptcのみならず間質にもCD68陽性細胞が確認され、後者に多い傾向にあった。急性拒絶反応初期のマクロファージの関与を理解するにあたり、ptcのみならず間質マクロ
札幌医科大学医学部 循環器・腎臓・代謝内分泌科学講座	茂庭 仁人	オートファジー促進薬とレニン・アンジオテンシン系抑制薬併用による糖尿病性腎症治療の開発	2型糖尿病ラット(DM)と対照ラットに腎虚血再灌流による急性腎障害(AKI)を誘導した。近位尿管のオートファゴソーム(APS)は、AKI前はDMで多い一方、AKI後の増加がDMで認めなかった。AKI前のオートファジー誘導によりDMでAPS増加が回復し血清Cr値やATNスコアは改善した。アンジオテンシンII投与は近位尿管のAPSを増加させた。糖尿病によるAKI増悪に尿管オートファジー活性障害が寄与しRA系は保護的に関与している可能性が示唆された。

平成28年度成果報告 (WEB公表様式)

対象者		助成活動概要	成果報告
香川大学医学部附属病院 腎臓内科	祖父江 理	非侵襲的尿細管細胞老化検出による安全な生体腎移植ドナー選定方法の確立	尿細管における細胞老化は虚血再灌流障害時の尿細管細胞再生との関連が報告されている。当院にて生体腎移植を行った連続38例のドナーの摘出腎生検にてP16を染色した。尿細管老化は虚血再灌流障害を受ける提供腎にのみ影響を及ぼし、虚血再灌流障害を受けないドナー残存腎には影響しなかった。尿細管老化は提供前に血中バイオマーカーでの測定が可能である可能性が示唆された。
岡山大学大学院歯薬学総合研究科 CKD・CVD地域連携包括医療学	内田 治人	末期腎不全(維持透析患者)におけるフレイルに対する危険因子の探索的検討およびその制御機構の検討	当科関連維持透析施設6施設における慢性維持透析患者全542例のうちCHS indexに回答した388例を解析対象とした結果、慢性維持透析患者のフレイルの罹患率は21.4%、またプレフレイルが52.6%であった。このことより欧米と比べて、わが国の透析患者のフレイル罹患率が低いことが明らかになった。多変量解析により、女性、75歳以上の高齢、糖尿病の合併、内服薬の数(10種類以上)、およびMNA-SF11点以下がリスクであることが判明した。現在そのメカニズムを検討中である。
名古屋大学大学院医学系研究科(病態内科科学講座・腎臓内科)	小杉 智規	慢性腎機能障害における細胞外スルファターゼSulf2の機能解析と新規治療戦略の探求	ヒト分泌型酵素Sulf2を全身あるいは血管特異的に強制発現したマウスを作成し、各々に対し高血圧症、糸球体腎炎を誘発した。血管特異的にSulf2を強制発現した疾患マウスは尿中アルブミン値が抑制されたが、全身にSulf2を強制発現した疾患マウスは著明な増加を呈した。Sulf2は腎糸球体係締表面のヘパラン硫酸プロテオグリカンを脱硫酸化し、血管保護的に作用する一方で、全身に存在するSulf2、炎症細胞上のSulf2は組織障害を誘導する事が検証された。
慶応義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科、予防医療センター	林 香	糖尿病性腎症ポドサイトにおけるエピジェネティックメモリーの分子機序の検討	我々はこれまで慢性腎臓病(CKD)の病態に糸球体ポドサイトのエピゲノム変化が関与していることを報告した。本研究で我々はSTZ誘発性糖尿病性腎症マウスモデルを用いて、ポドサイトのエピゲノム変化とDNA損傷修復について検討した。糖尿病性腎症ポドサイトにおいては、DNA修復因子であるヒストンアセチル化酵素KAT5発現が低下しており、スリット膜蛋白ネフリン発現の低下、エピゲノム変化、二本鎖DNA損傷部位の増加が認められることが明らかとなった(第60回日本腎臓学会会長奨励賞受賞)。KAT5は新たな治療標的になり得ると考えられ、今後詳細な機序について更に検討したい。
東京女子医科大学 泌尿器科	神澤 太一	抗フラクタルカイン(FKN)抗体を用いた臓器移植における虚血再灌流障害関連拒絶反応の制御	ドナーマウスより心臓を摘出し冷阻血処理の後レシピエントマウス腹部に移植した。即時移植群と比較して冷阻血群の生着期間は短縮した。免疫組織染色により血管内皮にフラクタルカイン(FKN)の発現を確認した。CX3CR1 KOマウスをレシピエントとした移植では野生型マウスと比較し生着期間は延長し、抗FKN抗体を用いたシグナル遮断でも生着期間は延長した。以上からFKN/CX3CR1シグナルがIRI関連拒絶反応に重要であることが示唆された。
東京医科大学(病態生理学分野)	和田 英治	末期腎不全における骨格筋の病理学・生化学的検討	腎不全患者から腎移植時に内腹斜筋を採取し病理学的検討を行った結果、ほとんどの検体で軽微な筋変化や筋萎縮の傾向を認めた。また、筋内ビタミンD受容体の発現解析を行った結果、83%~95%の筋核で陽性であることが明らかとなった。現在、術前・術後の筋機能とその回復に関連する因子について解析を進めている。尚、本研究内容については、2017年8月に第3回日本筋学会ならびに第3回Neo Vitamin D Workshop学術集会でポスター発表を行った。