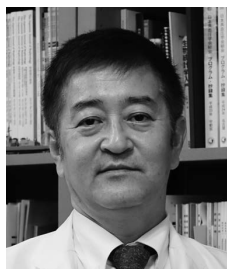


研究室紹介



総合医療センター 腎・高血圧内科

長谷川 元



概要

総合医療センター腎・高血圧内科の研究室では、5名の大学院生と2名の専任研究スタッフ（高柳佳織 理学修士、山寄舞子 技術員）を中心に、教室員のほぼ全員が何らかのテーマに参加する形で研究活動を行っています。各種研究機材を完備した実験室が川越キャンパス内の第2研究棟にあり、その他大型の遺伝子解析装置、電子顕微鏡なども共用施設として川越キャンパス内に整備されており、毛呂山キャンパス、日高キャンパスの施設も適宜利用しながら研究を進めています。成果については英文誌への論文発表のほか、米国腎臓学会、欧州腎臓学会を中心に、国際シンポジウムや国内学会、研究会に積極的に報告し、情報発信に努めています。

現在当教室では、基礎研究4テーマ、臨床研究8テーマ、診療成績の解析に関するものが4テーマ、合計16テーマに関する研究・解析が進行中です。以下、簡単にご紹介していきたいと思えます。

基礎研究

当研究室では疾患モデル動物を用いた vivo 研究を得意にしており、特に腎障害と関連が深い高血圧関連疾患モデルについては、京都大学を中心とするモデル保存と研究促進を目的とした全国コンソーシアムのメンバーとなっています（SHR 等疾患モデル共同研究会）。

これまで糖尿病腎症における尿細管糸球体フィードバック異常、腹膜透析関連の腹膜構造・機能異常、糖尿病腎症のマグネシウム代謝異常、腎間質線維化とマグネシウム代謝異常の他、岐阜薬科大学との共同研究により claudin-16, TRPM6 の構造機能解析などを行ってきました。これらの研究を通じ、3名が博士号を取得し、多くの研究費を獲得しました。

Shimizu T, et al. Down-regulation of magnesium transporting

molecule, claudin-16, as a possible cause of hypermagnesiuria with the development of tubulo-interstitial nephropathy. *Magnesium Res.* 2018; 31(1): 11-23.

Takayanagi K, et al. Down-regulation of transient receptor potential (TRP) M6 channel as a cause of hypermagnesiuric hypomagnesemia in obese type-2 diabetic rats. *Am J Physiol.* 2015; 308(12): F1386-97.

Tayama Y, et al. Prevention of lipopolysaccharide-induced peritoneal damage by eplerenone in rats undergoing peritoneal dialysis. *J Nephrol.* 2013; 26(6): 1160-90.

Asakura J, et al. Renoprotective effect of pioglitazone by the prevention of glomerular hyperfiltration through the possible restoration of altered macula densa signaling in rats with type-2 diabetic nephropathy. *Nephron Exp Nephrol.* 2013; 122(3-4): 83-94.

現在は5名の院生のうち4名が基礎研究での学位取得を目指しています。このうち幅広い食品に用いられているフルクトースの過剰摂取時に見られる高血圧の成因に関する基礎的研究（原 宏明 助教・社会人院生）は実験がほぼ終了し、現在論文投稿準備の最終段階となっています。

Hara H. Salt dependent glucose transporter-5 (SGLT5) induction by fructose loading as a principal cause of fructose-induced hypertension. Paper in preparation in 2019.

この他、近年臨床疫学的な解析結果が相次いでいる Mg 負荷による進行性腎障害進展抑制に関する基礎的解析（高柳佳織 修士・専任研究員・社会人院生）、浸透圧受容器としての役割が確立しつつあり、かつ腎に幅広く豊富に発現している TRPV4 チャンネルの腎での役割に関する基礎的検討（寺尾政昭 後期レジデント・社会人院生）、腎線維化、腎障害進展に関する Ca 感受性受容体とクロージンの生理的・病的意義の基礎的解析（黒澤 明 助教・社会人院生）な

どが進行中です。いずれも腎生理学や病態解析、新規治療のアプローチに関する研究と位置づけられます。

当科研究室では、分子生物学的手法、免疫組織化学的手法を主たる解析手段として研究を進めており、こうした手法については川越キャンパス内の当科研究室で完結できる設備と経験、及び実績を有しています。ただ特殊な手法や不慣れな手技が必要になる場合もあり、そうした際は緊密な連携関係にある岐阜薬科大学化学教室や徳島大学分子栄養学教室などと連携して研究を進めています。また岐阜薬科大学とはTRPチャネルやクロージンの機能・構造解析を中心に共同研究を行っており、成果を挙げています。

Marunaka K, **Hasegawa H**, Ikari A, et al. Scientific Rep. In Press, 2019.

Manabe, A, **Hasegawa, H**, Ikari, A, et al. J Cell Physiol. 2018; 234: 8951-62.

Takashina Y, **Hasegawa H**, Ikari A, et al. Nutrients. 2018; 10: 1345-61.

Marunaka K, **Hasegawa H**, Ikari A, et al. J Biol Chem. 2017; 292: 13034-44.

Furukawa C, **Hasegawa H**, Ikari A, et al. J Chem Physics. 2017; 232: 2842-50.

Suge R, **Hasegawa H**, Watanabe S, et al. Brain Res. 2012; 1481: 97-106.

臨床研究及び診療成績解析

当科の診療領域は極めて多岐にわたっており、豊富な症例を基礎とした臨床研究と、臨床研究の前提ともなる診療成績の解析を多数行っています。これまでも糖尿病腎症関連研究や腎障害とMg代謝異常に関連した臨床研究、また多くの多施設研究への参加を通じて成果を挙げてきました。これらを通じ、2名が博士号を取得しています。

Kanozawa K, **Hasegawa H**, et al. Renoprotective Effect and Safety of a DPP-4 Inhibitor, Sitagliptin, at a Small Dose in Type 2 Diabetic Patients with a Renal Dysfunction when Changed from Other DPP-4 Inhibitors: REAL Trial. Clin Exp Nephrol. 2018; 22: 825-34.

Yamamoto R, **Hasegawa H**, et al. Regional variations in immunosuppressive therapy in patients with primary nephrotic syndrome: the Japan nephrotic syndrome cohort study Clin Exp Nephrol. 2018; 22: 1266-80.

Doi K, **Ogawa T**, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2016 Committee. Clin Exp Nephrol. 2018; 22(5): 985-1045.

Nitta K, **Ogawa T**, et al. Policy for developing clinical practice guidelines of Japanese Society for Dialysis Therapy. Renal Replacement Therapy. 2017; 24: 501-10.

Ogawa T, et al. How to monitor vascular access in our hospi-

tal. J Vasc Access. 2015; 16 Suppl 10: 50-2.

Noiri C, et al. Clinical significance of fractional magnesium excretion (FEMg) as a predictor of interstitial nephropathy and its correlation with conventional parameters. Clin Exp Nephrol. 2015; 19(6): 1071-8.

Kono R, et al. Adrenomedullin in peritoneal effluent expressed by peritoneal mesothelial cells. Clin Exp Nephrol. 2014; 18(1): 124-9.

Kawamura T, **Kanozawa K**, et al. 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.

Hasegawa H, et al. Release From Glomerular Overload by the Addition of Low-dose Thiazide in Patients With Angiotensin Receptor Blocker-Resistant Hypertension. Kidney and Blood Pres Res. 2013; 37: 1-9.

Hasegawa H, et al. Significance of estimated salt excretion as a possible predictor of the efficacy of concomitant angiotensin receptor blocker (ARB) and low-dose thiazide in patients with ARB-resistance. Hypertens Res. 2013; 36(9): 776-82.

現在では全教室員の7割が基礎・臨床研究、診療解析のいずれかのテーマをもち、研究・解析活動を行っています。研究室スタッフも腎組織病理解析や統計解析などで臨床研究にも参加しています。このうち、糖尿病腎症におけるSGLT2阻害薬による腎障害抑制効果を前方視研究により明らかにしたもの（佐藤紗映子 大学院生）、腎血流ドップラー超音波法による腎障害、特に腎間質障害の評価に関する後方視研究（羽田野 実 助教）、教室での診療実績が豊富な多発性嚢胞腎をテーマに、疾患活動性の評価を行いうるサロゲートマーカーに関する後方視研究（小暮裕太 助教）、膜性腎症の治療反応性の予測因子に関する後方視解析（岩下山連 助教）などが現在論文投稿の最終段階となっており、いずれも博士号の取得を目標にしています。

Sato S. Remission of tubulo-interstitial nephropathy and its correlation to the reduction of albuminuria by SGLT2 inhibitor in patients with advanced stages of diabetic kidney disease. Paper in preparation, 2019.

Hatano M. Significance of resistive index in renal doppler ultrasonography as a clinical parameter for tubulo-interstitial nephropathy. Paper in preparation, 2019.

Kogure Y. Prediction of kidney growth by urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) excretion in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Paper in preparation, 2019.

Iwashita T. Clinical analysis on short-term therapeutic response factors in membranous nephropathy. Paper in Preparation, 2019.

その他の、現在進行中の研究テーマには、進行性腎障害に与える尿酸代謝異常の関与と治療適応に関する解析（中村裕美子 後期レジデント）、妊娠高血圧症候群（HDP）への腎尿細管・間質障害の関与の検討（佐藤真理子 専攻医）、遺伝性多発性嚢胞腎に対する治療効果の解析（小暮裕太 助教）、IgA 腎症に対する扁桃摘出術の治療効果の予測因子に関する臨床的解析（山本 亮 助教）、血管炎治療の予後規定因子に関する臨床的解析（羽田野 実 助教）、難治性ネフローゼ症候群に帯するリツキシマブの治療効果に関する解析（小川公己 助教）、内シャント PTA 治療後の開存期間予測に関する検討（安田邦彦 助教）、非 Ca 系 P 吸着薬の動脈硬化進展遅延効果に関する臨床的検討（岩永みずき 非常勤医）、などがあります。院生以外にも多くの中堅、若手医

師や後期研修医、レジデントが診療、教育活動を行いながら研究・解析作業を研究室スタッフや配属 MA（青柳麻衣）の力を借りながら進めている点が特徴と言えます。

当教室、当研究室の研究目的

科学や腎臓病学の進歩、腎臓病臨床の推進に寄与することはもちろんですが、客観性と創造性を兼ね備えた良き臨床医の育成には研究活動への関わりを持つことが最も有効である、との考えを重視しています。研究としての学術的価値に関わらず、より良い診療を提供するための研究、若手、レジデント、専攻医にも主体的に関わってもらえるような研究である事を重視し、今後も研究室の充実と研究の促進に取り組んで参ります。