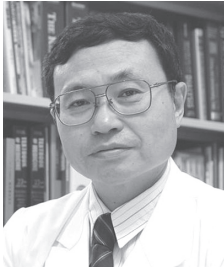
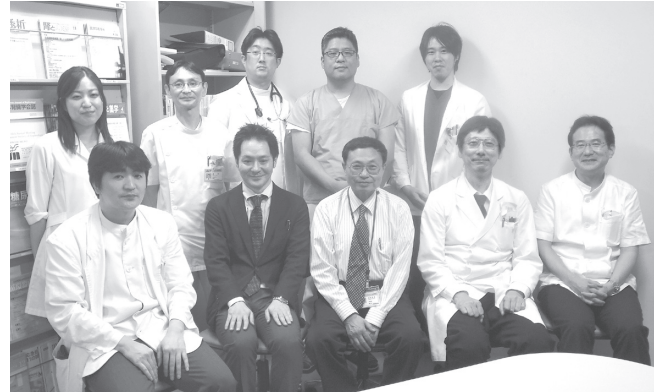


研究室紹介

医学部 腎臓内科

鈴木 洋通



研究の分野で臨床医学教室が果たすべき役割は、ここ10年で大きく変化した。これまでの基礎研究だけでなく、より一層臨床に直結する研究が必要となり、臨床研究を大幅に取り入れた。また培養細胞や実験動物を用いた基礎研究についても常に臨床応用を最終目標としている。最近、独立して研究を遂行できる医局員の増加に伴い、個々のテーマに応じて、積極的に他科、他大学と共同研究を行い、より専門的で、世界的な評価に値する成果を挙げることを目指している。

臨床研究

高血圧症に関する臨床研究は、教室発足時からの最重要課題であり、且つ、世界から最も評価を得てきた研究テーマで、学会の教育講演の他、国内外の雑誌に多数の原著・総説を発表している。竹中恒夫准教授は高血圧患者の中心血圧に降圧薬が及ぼす影響について多施設共同研究に参加している。大動脈基部での血圧は上腕動脈での血圧よりも患者予後に強く関係している。上腕血圧に比較して中心血圧はカルシウム拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬や受容体拮抗薬などのレニン-アンジオテンシン系の抑制薬、 α 拮抗薬により低下した。腎不全患者を対象に中心血圧を含む動脈伸展性の調査を行い、心血管合併症のリスク評価を可能にすることで、より効果的な治療介入を目指している。慢性腎臓病患者では高血圧は非常に頻繁に認められる合併症であるが、高根裕史講師は近隣施設と協力して維持透析患者の血圧の季節間変動について家庭血圧を用いて検討をおこなっている。収縮期、拡張期血圧ともに夏季に比べ冬季が高く、四季を通じて早朝血圧は就寝前血圧に比べて高かった。日内変動も冬季で最も大きく、夏季で最小であった。血圧絶対値のみでなく、血圧変動の大きさも心血管病の発症に関与する可能性が示唆された。井上勉講師は、慢性腎臓病の非侵襲的評価手段としてFunctional MRIの

開発に放射線科と共同で取り組んでいる。糖尿病腎症と非糖尿病腎症での差異などを見出している。一部の成果を日本腎臓学会での招請講演や総説の一部として発表する機会を頂いた。渡辺祐輔講師（国際医療センター血液浄化部兼担）妊娠高血圧に関する要因分析に関する疫学研究を産婦人科の板倉教授・大澤講師と共同で行なっている。母体要因として尿酸高値と血小板数低値が、胎児要因として胎児心拍数監視における基線再変動消失が、妊娠高血圧の分娩後の早期の血圧低下を規定する要因として検出された。また、腹膜透析患者での血糖コントロールの至適指標の模索も開始している。菊田知宏講師は、鈴木とともに慢性腎臓病患者を対象とした降圧薬の腎心保護効果や血液透析患者を対象とした色々な臨床研究などに取り組んでいる。大野洋一講師（地域医学医療センター兼担）は、予防医学領域におけるシミュレーション研究に着手している。高血圧をはじめとした予防医学領域では大規模臨床試験に基づくEvidence-Based Medicineの成果が積み上げられている。大規模臨床試験にても十分なEvidenceがない予防医学領域も依然として多く、特定保健指導と降圧薬療法のどちらが有効かについて心血管合併症発症リスクを指標に仮想日本人集団においてシミュレーション研究に加え、ライフスタイル改善から降圧薬療法へ切換え至適血圧についても検討している。

基礎研究

岡田浩一准教授（総合診療内科兼担）は、慢性腎臓病進行に関わる尿細管間質病変の形成機序を研究している。これまで、多数の遺伝子改変マウスを用いて細胞特異的に遺伝子発現を制御する手法で、多くの研究業績を重ねてきた。変異CCN2 (connective tissue growth factor) を発現する遺伝子改変マウスの作成を進めており、今年度から解析を開始した。竹中恒夫准教授は、腎循環についての研究を引き続き行なっ

ている。最近は、糖尿病性腎症の増加を背景に、高血圧から糖尿病へ研究課題を遷移している。これに伴い、本学に留まらず、香川大学薬理学教室や北里大学生理学教室と共同研究を開始した。糖尿病における糸球体過濾過の原因として傍糸球体装置にあるギャップ結合に異常があることをギャップ結合の構成タンパクであるコネキシンの解析から明らかとした。また、老化遺伝子として、そしてカルシウムーリン代謝に関わる因子としてクロト遺伝子について慢性腎臓病モデルにおける検討を開始している。アメリカ生理学会や日本腎臓学会で招請講演をする機会を頂いている。井上勉講師は、線維芽細胞特異蛋白FSP1 (fibroblast specific protein 1) プロモーターと腎尿管上皮細胞特異的プロモーター、およびCre-loxPシステムを用いて、線維芽細胞、尿管上皮細胞、各々に特異的にバキュロウイルスp35を強制発現させる実験系を利用し、マウス腎炎モデルにおいて尿管上皮細胞に発現するcaspaseがNLRP3 (NLR family, pyrin domain containing 3) と共にinflammasomeを形成する事で間質病変の形成が助長されることを明らかにした。大野洋一講師(地域医学医療センター兼担)は、慶應義塾大学内科腎内分泌代謝科との共同研究で、従来に引き続き高血圧に合併する代謝要因の遺伝的な関与についてゲノムワイドの解析に基づく研究を継続している。

このように、各自が興味を持って熱心に研究に取り組んでいる。地域医学医療センターとは研究室を共有しており、互いに綿密な協力体制をとっている。高血圧に関する研究は基礎研究、大規模臨床研究を経て、地域医学・公衆衛生的思想を取り込み、疫学的な視点にまで発展してきた。妊娠高血圧症に関する調査は、今後該当患者さんを数十年に渡って経過観察する予定になっている。基礎研究で一連の成果は世界的にも大きな評価を得ており、今後、腎疾患の治療につなげるべく鋭意取り組んでいる。臨床現場からの素朴な疑問に応え、臨床に役立つ成果を得続けるため、今後も一層各研究室との協力体制を深めていきます。医学研究に興味をお持ちの若手医師の参画を歓迎します。

業績

- 1) Takenaka T, Seto T, Okayama M, Kojima E, Nodaira Y, Sueyoshi K, et al. Long-term effects

of calcium antagonists on augmentation index in hypertensive patients with chronic kidney disease: a randomized controlled study. *Am J Nephrol* 2012;35:416-23.

- 2) Takenaka T, Kikuta T, Watanabe Y, Inoue T, Takane H, Ohno Y, et al. Validation of carotid blood pressure assessment by tonometry. *J Hypertens* 2012;30:429-32
- 3) Inoue T, Kozawa E, Okada H, Inukai K, Watanabe S, Kikuta T, et al. Noninvasive evaluation of kidney hypoxia and fibrosis using magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1429-34.
- 4) Ohno Y, Shibasaki S, Araki R, Miyazaki T, Hanyu M, Satoh M, et al. Antihypertensive medication versus health promotion for improving metabolic syndrome in preventing cardiovascular events: a success rate-oriented simulation study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2011;11:8.
- 5) Takenaka T, Inoue T, Okada H, Ohno Y, Miyazaki T, Chaston DJ, et al. Altered gap junctional communication and renal haemodynamics in Zucker fatty rat model of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:2192-201.
- 6) Inoue T, Takenaka T, Hayashi M, Monkawa T, Yoshino J, Shimoda K, et al. Fibroblast expression of an IkappaB dominant-negative transgene attenuates renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2047-52.
- 7) Inoue T, Sato T, Okada H, Kayano H, Watanabe Y, Kikuta T, et al. Granulomatous interstitial nephritis in chronic lymphocytic leukaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:4107-9.
- 8) Takenaka T, Kojima E, Sueyoshi K, Sato T, Uchida K, Arai J, et al. Seasonal variations of daily changes in blood pressure among hypertensive patients with end-stage renal diseases. *Clin Exp Hypertens* 2010;32:227-33.
- 9) Suzuki H. Diabetes: Renal benefits of lowering BP in the absence of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:370-1.
- 10) Eguchi T, Maruyama T, Ohno Y, Morii T, Hirao K, Hirose H, et al. Possible association of tumor necrosis factor receptor 2 gene polymorphism with severe hypertension using the extreme discordant phenotype design. *Hypertens Res* 2009;32:775-9.