

研究室紹介



総合医療センター 腎・高血圧内科
御手洗 哲也



総合医療センター腎・高血圧内科では、御手洗哲也教授の指導のもと積極的な研究活動を行っており、学会主導の種々の公的研究にも数多く参加しております。その内容は種々のネフローゼを含む糸球体疾患に対する新規治療に関するもの、遺伝性多発性嚢胞腎に関するもの、高血圧関連の大規模試験への参加、急性血液浄化療法に関するもの、腎性骨代謝障害に関するものなど多岐にわたっておりますが、今回は最近の基礎研究に関してご紹介させていただきます。

御手洗教授ご自身が長年基礎研究に従事されていることもあり、多くの教職員が積極的に研究活動を行っており、また理学修士を持つ専任研究員1名（他施設からの出向）が研究活動のサポートと共に自身の研究も行っております。当研究室における研究テーマは、(i) 糖尿病性腎症に関するもの、(ii) 糸球体障害、ネフローゼ症候群及び腎間質障害に関連するもの、(iii) 腹膜透析に関するもの、の3分野に大別されます。以下に順を追って研究の概要をご紹介します。

糖尿病性腎症に関する基礎的研究

- (1) 糖尿病性腎症は強い塩分応答性を示し、同一量の塩分摂取でも著しい糸球体過剰濾過と共に糸球体障害が惹起される。その機序には尿細管糸球体フィードバックの異常が関与することを示した（長谷川，高柳）。
- (2) インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体は、DM腎症の特徴である糸球体過剰濾過を改善し腎保護的に作用する。その際尿細管マクラデンサのシグナル応答を変化させることから、その機序に尿細管糸球体フィードバック異常の改善作用が関与することを明らかにした（朝倉，長谷川）。
- (3) チアゾリジン誘導体の糸球体保護作用には高分子量型アディポネクチンの増加や糸球体内アディポネクチン/アディポネクチン受容体発現パターンの

変化が関与することを示した（叶澤，長谷川）。

- (4) DMにしばしば見られる低Mg血症は血圧上昇、インスリン抵抗性成立に関与するが、その主因である腎からのMg排泄亢進は遠位曲尿細管のMgチャネルであるTRPM6/M7発現変化に起因することを明らかにした（高柳，長谷川）。

糸球体障害やネフローゼ症候群，間質性腎障害に関連する基礎的研究

- (5) 糸球体上皮細胞障害を惹起するPAN腎症モデルを用いた検討で、エダラボンやスタチンによる抗酸化療法が尿蛋白減少のみならずアポトーシス抑制などを介して組織学的障害をも軽減することを示し、その機序をプロテオミクス解析により網羅的に検討した（中島，叶澤）。
- (6) 糸球体過剰濾過から糸球体硬化に至る病変は糸球体上皮の障害，変性が端緒となるが、この情報伝達に重要な糸球体上皮TRPC6チャネル発現が実際に糸球体過剰濾過モデルで増加し、かつTRPC6の下流シグナルであるカルシニューリンの抑制が過剰濾過に起因する非免疫性糸球体障害を軽減することを示した（岩下，長谷川）。
- (7) 腎間質障害時には障害度に比例してMg排泄亢進が見られるが、糸球体病変を伴わない間質障害モデルを用い、Mg排泄亢進がヘンレ上行脚のパラセリン-1発現低下に起因することを見いだした（清水，長谷川）。

透析療法，体液異常に関する基礎的研究

- (8) アドレノメデュリンは腹膜中皮細胞で産生され、腹膜透析排液中にも存在する。産生量、排液中濃度は腹膜機能と関連し、アドレノメデュリンは腹膜に対し保護的に作用していることを示した（河野，叶澤）。

- (9) 血管作動性ペプチドであるアドレノメデュリンの分泌調節は体液量依存的に行われることを明らかにした(叶澤).
- (10) 腹膜透析中断の大きな原因となっている細菌性腹膜炎は腹膜組織障害を惹起し腹膜機能を損なうが、選択的ミネラルコルチコイド受容体遮断薬は腹膜炎由来の組織障害に拮抗的に作用し、腹膜機能障害を有意に軽減することを示した(田山, 長谷川).

主要論文

- 1) Nakajima T, Kanozawa K, Mitarai T. Effects of edaravone against glomerular injury in rats with chronic puromycin aminonucleoside nephrosis. J Saitama Medical University 2010;37:1-10.
 - 2) Kanozawa K, Shimosawa T, Nagasawa R, Matsuda A, Kato H, Matsumura O, Mitarai T, Isoda K, Fujita T. Mature of adrenomedullin is a useful marker to evaluate blood volume in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002;40:794-801.
 - 3) Asakura J, Hasegawa H, Takayanagi K, Shimazu T, Shimizu T, Iwashita T, Tayama T, Ogawa T, Matsuda A, Araki N, Mitarai T. Renoprotective effect of pioglitazone by the improvement of glomerular hypertension through modifying tubuloglomerular feedback in rats with type-2 diabetic nephropathy. Nephrol Dialysis Transplant In submission.
 - 4) Tayama Y, Hasegawa H, Takayanagi K, Matsuda A, Shimizu T, Asakura J, Iwashita T, Ogawa T, Mitarai T. Protective effect of selective mineral corticoid receptor blockade on the peritoneal damages in rats with peritoneal dialysis. Nephrol Dialysis Transplant In submission.
 - 5) Shimizu T, Hasegawa H, Takayanagi K, Tayama Y, Asakura J, Iwashita T, Kanozawa K, Kogure Y, Kiba T, Okazaki S, Hatano M, Mitarai T. Significance of Henle's Loop as a responsible nephron segment of impaired Mg reabsorption in renal interstitial damages. J Am Soc Nephrol 2011;22:744A.
 - 6) Hasegawa H, Iwashita T, Takayanagi K, Shimizu T, Tayama Y, Asakura J. Changes in the TRPC6 Expression in podocytes and effect of calcinurin-inhibitor on the glomerular damages in 5/6 nephrectomized rats. J Am Soc Nephrol 2010;21:170A.
- 多忙な臨床の中で基礎研究のための時間と労力を確保するのは容易いことではありませんが、当研究室では創造的な臨床医育成に寄与すべく、教室員の研究へのモチベーションの維持に留意しながら、臨床への貢献度が高いユニークな基礎研究を展開していきたいと考えております。

(文責 長谷川元(研究副主任))