

アンメット・メディカル・ニーズを捉え、

腎研究をリードする



腎研究センター

Kidney Research Center

新潟大学大学院医歯学総合研究科
腎研究センター

沿革

基礎部門

- 1973年 腎研究施設設立
病理形態学部門に木原達教授就任
- 1979年 免疫学部門に清水不二雄教授就任
- 1996年 機能制御学分野が増設
追手薊教授が就任
- 1999年 構造病理学分野(旧病理形態学部門)に
山本格教授就任
- 2008年 分子病態学分野(旧免疫学部門)に
河内裕教授就任

臨床部門

- 1910年 内科学第二教室開講
沢田敬義教授就任
- 1934年 柴田経一郎教授就任
- 1949年 桂重鴻教授就任
- 1960年 木下康民教授就任
- 1980年 荒川正昭教授就任
- 1998年 下條文武教授就任
- 2009年 成田一衛教授就任
- 2015年 腎・膠原病内科学分野(ならびに
呼吸器・感染症内科学分野)に改組

トランスレーショナルリサーチ部門

- 2003年 機能分子医学講座開講
斎藤亮彦特任教授就任
- 2007年 腎医学医療センター開講
丸山弘樹特任教授就任
- 2014年 病態栄養学講座開講
細島康宏特任准教授就任
- 2015年 生体液バイオマーカーセンター開講
山本格特任教授就任

組織



腎臓病克服に向けた体制を確立

腎研究センター長 河内 裕

新潟大学医学部には昭和20年代から強力な腎グループが存在しました。昭和29年(1954年)に内科学第2教室の木下康民教授、荒井奥弘先生らが我が国で初めての腎生検に成功し、同法を多数の腎疾患に適用しました。それにより、それまで不明であった腎炎やネフローゼ疾患の組織病理像が明らかになり、我が国の近代腎臓病学は飛躍的な進歩を遂げることとなりました。また当時、小児科学教室、泌尿器科学教室、病理学教室、耳鼻咽喉科学教室でも活発に腎臓に関連する研究を展開していました。このような背景があって、昭和48年(1973年)に腎に関する特別研究施設である腎研究施設が設置され、腎に関する基礎研究を進めてまいりました。内科学第2教室は木下康民教授ご退官後も、荒川正昭教授、下條文武教授、成田一衛教授の4代にわたり、我が国の腎領域の臨床、研究を牽引してきました。また2003年に機能分子医学講座が新潟大学での最初の寄附講座として設置され、斎藤亮彦特任教授らが中心となって腎臓領域における基礎研究・臨床をつなぐ橋渡し研究(トランスレーショナルリサーチ)に取り組み、多くの成果を上げてきました。内科学第2教室は臓器別の再編成により2015年に腎・膠原病内科、呼吸器感染症内科の2講座体制となり、再編後の腎・膠原病内科学講座の教授に成田一衛先生が就任しました。腎研究施設

設内でも基礎研究分野のみの体制での発展の限界を感じており改編の機運が高まっておりました。

このような情勢の中、新潟大学における腎臓関連研究・教育・診療機能のさらなる充実を図るため、2016年に学内の腎グループを統合し、基礎、臨床、トランスレーショナル研究の3部門からなる腎研究センターを設立致しました。現在、腎研究センターは基礎部門(腎分子病態学分野、腎構造病理学分野)、臨床部門(腎・膠原病内科学分野)、トランスレーショナルリサーチ部門(機能分子医学講座、腎医学医療センター、病態栄養学講座、生体液バイオマーカーセンター)で構成されており、各部門、分野、講座が一体となり腎臓病対策に取り組んでおります。

慢性腎不全により、血液透析、腹膜透析などの腎代替療法を必要とされている方は約34万人、その予備軍である慢性腎臓病患者数は1,300万人以上と推定されています。腎臓病は、最も重要な国民病の1つととらえられており、その対策は急務です。腎研究センターの設立趣意は「腎臓病の病因、病態を解明し、新たな治療法、予防法を開発すること、次世代の研究者と医療人を育成すること」です。センター員一同、一丸となって設立趣意達成に向けた努力を続けて参ります。引き続き御支援をお願い申し上げます。

若手医師、研究者へのメッセージ

来たれ
新潟へ

新潟大学腎研究センターは、全国唯一の腎に関する総合センターです。腎に関する第一線の医療、国際的に評価の高い研究を体系的に学ぶことができます。腎臓病は、新たな国民病とみなされており、多くの若手医師、研究者の参画が待ち望まれている領域です。腎臓は生体の内部環境の恒常性を保つために進化してきた臓器で研究の対象としても大変興味深い臓器です。腎臓に興味のある若手医師、研究者の皆さん、伝統の新潟腎グループのメンバーになりませんか！



河内 裕 教授プロフィール

1987年 新潟大学医学部医学科 卒業
1991年 新潟大学大学院医学研究科 修了（医学博士）
1991年-92年 日本学術振興会特別研究員
1992年-95年 米国ボストン大学医療センター 研究員
1995年 新潟大学腎研究施設 助手
1997年 新潟大学腎研究施設 助教授
2008年 新潟大学腎研究施設 教授
2015年 新潟大学腎研究施設 施設長
2016年 新潟大学腎研究センター基礎部門 教授

【主な学会活動】

日本腎臓学会（幹事）、日本病理学会（刊行委員）
国際腎臓学会、アメリカ腎臓学会など

腎の基礎研究の国際拠点として

腎分子病態学分野 教授 河内 裕

腎研究センター基礎部門の歴史は、1973年（昭和48年）に設立された腎研究施設にさかのぼります。木原達教授が主宰する病理形態学部門の一部門で発足し、昭和55年（1980年）に清水不二雄教授が主宰する免疫学部門が始動し、2部門体制になりました。平成8年（1996年）には新たに機能制御学分野が設置され追手魏教授が就任しました。平成11年（1999年）に山本格先生が木原達教授の後任として構造病理学分野（旧病理形態学部門）の教授に就任、平成20年（2008年）には清水不二雄教授の後任として河内が腎分子病態学分野（旧免疫学部門）の教授に就任しました。平成28年（2016年）の腎グループの再編成、腎研究センターの発足にともない腎研究施設は腎研究センター基礎部門として新たなスタートを切ることとなりました。

腎研究施設、現在の腎研究センター基礎部門は、設立以来50年近く、全国で唯一の腎に関する特別研究施設、基礎研究部門として、研究、教育面での役割を果たしてまいりました。構造病理学分野は、病態形成機序の解明や薬剤開発に貢献してきた多くの病態モデルの開発、糸球体培養法の開発に多大な貢献をしてきました。山本教授は腎、糸球体の構成分子の網羅的解析を進め、腎のプロテオミクスデータベースを構築されるなど多大な功績を残しました。山本先生は退職後、寄付講座のトランスレーショナルリサーチ部門の生体液バイオマーカーセンターを立ち上げ、現在も活躍しています。現在、構造病理学分野の研究を牽引している矢尾板永信准教授は腎糸球体上皮細胞（ポドサイト）の画期的な培養法を開発し世界の腎臓研究者を驚かせました。矢尾板先生の開発した培養法はこの領域

の研究に多大な貢献をしています。機能制御学分野は、追手教授、森岡哲夫准教授らが中心となり、糸球体の微小循環系の解析による硬化病変進行機序の解明に大きな成果を挙げました。またメサングウム細胞-内皮細胞間相互作用についての研究でも多くの成果を挙げました。分子病態学分野は、1980年代から糸球体上皮細胞についての研究に取り組み、同細胞の細胞間接着装置であるスリット膜のバリア機能の破綻が蛋白尿の主因であることを世界に先駆けて発信し、スリット膜の分子構造の解明、ネフローゼ症候群の発症機序の解明に貢献してきました。

教育面では、国内はもとより中国、韓国をはじめとするアジア諸地域、欧州、米国などから数多くの大学院生、研究生を受け入れ、人材育成に努めてまいりました。若い日に新潟で学んだ人材が、現在の腎臓病学の中核を担うキーパーソン、国内外の腎関連施設の指導者として活躍されています。これまでに形成してきた世界に広がる人的ネットワークは、現在当部門の研究を進める上での貴重な財産となっています。

基礎部門の前身である腎研究施設の設立目的は、「腎に関する基礎的並びに臨床的諸問題の解明、腎疾患の予防及び薬物療法の研究」でした。腎臓病は今なおアンメットメディカルニーズの高い領域で、より効果的な新薬の開発が待ち望まれています。現在、私たち基礎部門は、これまでの基礎研究での成果に立脚し、新規治療薬の開発に向けた研究に取り組んでいます。研究成果を一日も早く患者様のもとに届けることができるよう、スタッフ、構成員一丸となって努力してまいります。

腎分子病態学分野

タンパク尿発症機序の解明

腎は、生体の水分、電解質を調節し、代謝でできた老廃物を尿として体外に排泄する役割を果たしています。腎の濾過装置である糸球体には、尿生成の過程で身体に必要な成分である血液中の蛋白質を尿として排泄しないようにするバリア装置がありますが、蛋白尿は、腎糸球体毛細血管壁のバリア機能の破綻によりもたらされます。糸球体毛細血管壁は内皮細胞、基底膜、糸球体足細胞（ポドサイト）の3層からなります。1990年代までは蛋白尿は基底膜のバリア機能の障害により発症すると思われてきましたが、私たち腎分子病態学分野のグループは、ポドサイトのバリア機能の障害が蛋白尿の本体であるとする説を世界に先駆けて主張してまいりました。現在、この考え方が広く受け入れられています。スリット膜のバリア機能維持に最も重要な分子であるとされているのはNephrinと呼ばれる細胞膜1回貫通型の分子です。Nephrinは血清蛋白質の通過を防ぐ遮断機のような役割を果たしていると考えられています。私たちはNephrinの細胞外部の特定の部位を刺激することにより著明な蛋白尿が誘導されることを証明しました。しかし、スリット膜の分子構造、バリア障害の発症機序はまだ十分に解明されておりません。私たちは、正常糸球体とネフローゼ症候群モデルの糸球体の発現分子を詳細に比較することによりバリア機能維持に関わる分子群を同定してきました。(JASN 17: 2748, 2006, Kidney Int 72: 954, 2007, Am J Physiol 300: R340, 2011) (現在わかっているスリット膜の分子構造は

次ページの図です。)この中で私たちが現在注目している分子はSV2B、Ephrin-B1、Par 6です。KOマウスなどを用いた解析を行い、これら分子の発現低下、機能低下によりスリット膜の分子構造が変化し、著明な蛋白尿がもたらされることを報告してきました (Lab Inv 95: 534, 2014, JASN 29: 1462, 2018, Am J Pathol 190: 333, 2020)。Ephrin-B1は、Nephrin同様、1回膜貫通型の分子で、細胞外部でNephrinと結合しています。Nephrinが刺激を受けるとEphrin-B1がリン酸化し、スリット膜を裏打ちする分子群の分子構造、結合様式を変化させスリット膜のバリア機能が低下し、蛋白尿が発症することを証明しました。現在、リン酸化Ephrin-B1によりもたらされるシグナル系の解析を進めています。

福住 好恭 准教授プロフィール

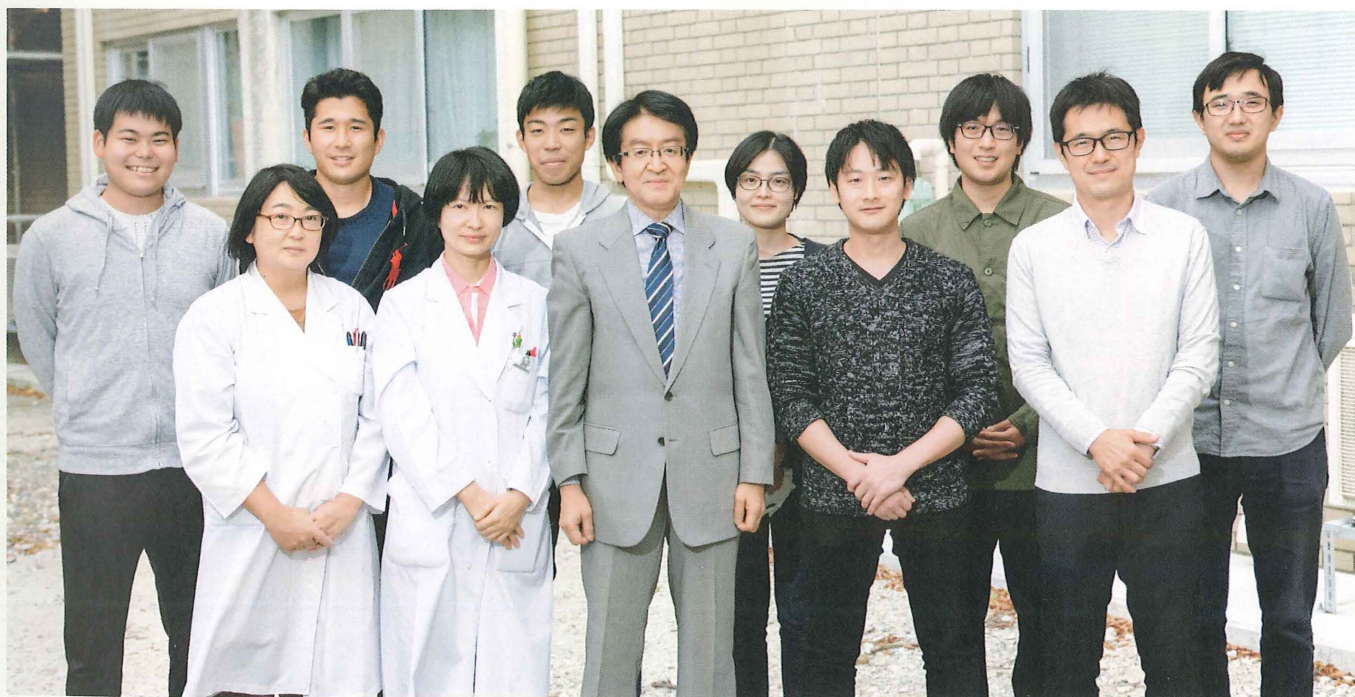
2008年 金沢大学大学院博士課程 修了
2008年 ドイツヘルムホルツ研究所 研究員
2011年 新潟大学腎研究施設 助教
2015年 新潟大学腎研究施設 准教授

内許 玉楓 助教プロフィール

2008年 新潟大学大学院博士課程 修了
2008年 新潟大学腎研究施設 研究員
2015年 新潟大学腎研究施設 助教

安田 英紀 助教プロフィール

2017年 日本獣医生命科学大学大学院博士課程 修了
2017年 新潟大学腎研究センター 助教



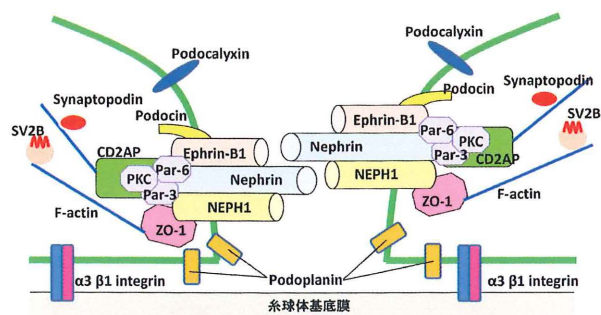
ネフローゼ症候群の新規治療法、診断法の開発を目指して

私たちが同定してきたスリット膜の機能分子群は、蛋白尿に対する新規治療法開発のための標的分子としても重要であると考えられます。これらの分子群の中で現在、治療標的として注目しているのはSV2B (Synaptic vesicle protein 2 B) とその関連分子群です。これまでの一連の研究でSV2Bがポドサイトのスリット膜の近傍に発現していること、蛋白尿発症時その発現が著明に低下すること、Nephrinなどのスリット膜機能分子群の細胞内輸送に関与していることを証明してきました。SV2Bとその関連分子が治療標的となることについては既に特許を取得しており(特許第6770741)、これらの分子を標的とした新規治療法の開発に向けた研究を進めています。現在、製薬関連企業から供与をうけた各種化合物を用いたスクリーニング試験を行っています。

SV2Bはシナプス小胞膜の表面に発現している分子として同定、報告された分子で、その関連分子もシナプスの機能維持に関わる分子群として同定された分子です。これらの分子の一部は、神経領域では病態との関係についての検討が進んでおり、その分子に対する保護作用を持つ薬剤、化合物がすでに開発されているものもあります。私たちはこれらの薬剤、化合物の腎における効果の検討も進めております。治療効果を確認することができれば、腎疾患へ適応拡大などにより、比

較的早期に臨床で利用することが可能だと考えております。

SV2B関連分子の一部は高度蛋白尿を呈する検体の尿中で検出されること、予後の悪い疾患で早期から検出できることを確認しており、これらの分子は、ネフローゼ症候群の予後判定マーカーとしても有用であることを示してきました。一連の分子は診断マーカーとしての特許を取得しています。その他、私たちが同定したスリット膜機能分子の関連分子の一部は病態鑑別のための尿中マーカーとして有用であることを確認しており特許出願しております。現在、診断キットの作製に向けた研究を進めています。



ポドサイトの足突起間にある細胞接着装置スリット膜の分子構造

蛋白尿と他臓器疾患との関連機構の解明

蛋白尿陽性者は心、脳など他臓器の疾患、生体各所の多くの組織障害の発症率が高い(脳血管疾患の発症率は約3倍)という統計データが報告されています。蛋白尿は腎機能(GFR)の低下に独立した危険因子であることも示されています。しかしながら、蛋白尿とこれらの疾患との(因果)関係は解明されていません。私たちは、蛋白尿とこれら他臓器疾患とに共通する発症メカニズムが存在すると考え研究を進めています。糸球体は動脈と動脈の間に位置する特殊な毛細血管網です。糸球体毛細血管壁のバリア障害により発症する蛋白尿は、生体各所の動脈系の障害を感知するモニターとしての役割を果たしていると考えています。また、これまでの一連の研究で、スリット膜の機能分子として同定した分子には血液脳関門や、胎盤バリアに共通する機能分子も含まれており、蛋白尿は生

体各所のバリア機能の障害を示す症候と捉えることができます。ポドサイトは特徴的な突起を持つ終末分化細胞で、神経細胞と多くの機能分子を共有しています。ポドサイトの細胞間接着装置であるスリット膜は、神経細胞間の接合装置であるシナプスと共通の分子機構があると想定されます。私たちは蛋白尿とてんかんなど神経内科領域の障害とに共通する分子機構があることも示してきました。ポドサイトは内耳の有毛細胞と共通する分子機構が存在し、難聴関連分子のポドサイトでの発現も証明しています。神経内科領域、循環器内科領域、耳鼻科学領域の研究者との共同研究も進めています。蛋白尿発症の分子メカニズムの研究を通じて、多くの他臓器疾患の病態解明に貢献したいと考えております。

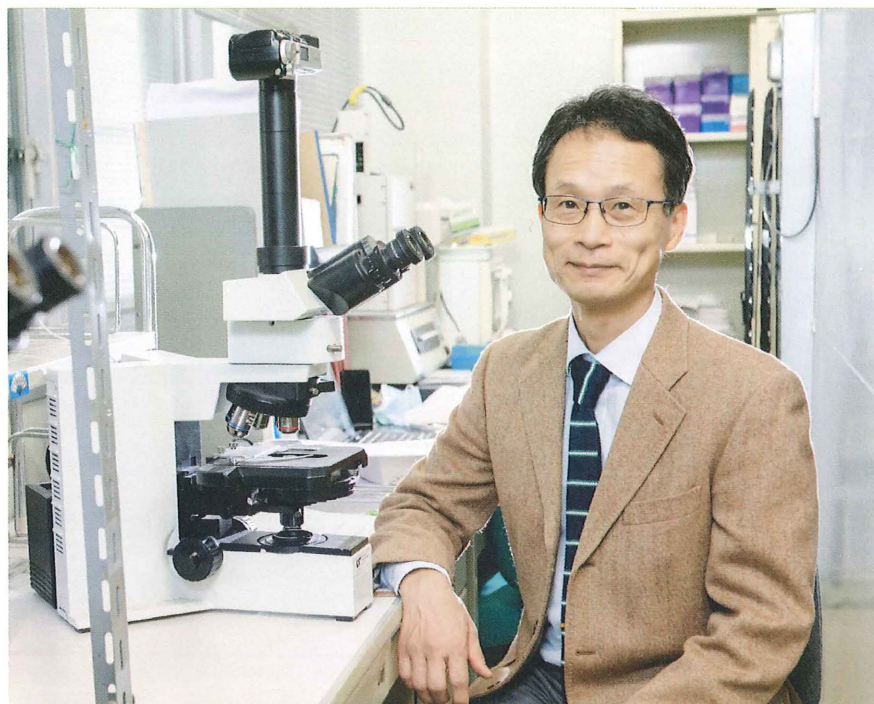
腎構造病理学分野

腎糸球体構築の 理解を目指して

障害と培養からのアプローチ

腎糸球体の構造維持には、糸球体上皮細胞（ポドサイト）が重要な役割を演じています。ポドサイトは糸球体の基本構築を作り、ポドサイト障害は不可逆的病変の原因になります。当研究室では、このポドサイトを中心に細胞生物学的な特性を明らかにし、糸球体疾患の原因進展機序を解明する糸口にしたいと考えています。

当初、ポドサイト障害の可視化、細胞骨格、細胞間接着分子に注目して研究を進めてきました。その結果、細胞骨格のデスミン (Am J Pathol, 1990)、細胞間コミュニケーションのコネクシン43 (Am J Pathol, 2002) がポドサイト障害のマーカーとなること、巨大カドヘリン分子の FAT1 (Kidney Int, 2001, Kidney Int 2005)、タイト結合構成分子の CAR (Lab Invest, 2003, J Am Soc Nephrol, 2007)、クローディン5 (Cell Tissue Res, 2011) がポドサイト間を結び付けていることを見出しました。これらの分子の機能はほとんど明らかにされていなかったため、機能解析を行えるような培養細胞のアッセイ系も並行して目指しました。従来ポドサイト由来と考えられている多角形細胞はポドサイトの分化形質に乏しいため (Eur J Cell Biol, 1991, Cell Tissue Res, 2020)、糸球体単離法から、検討しなしました。これにより、多くの分化形質を示すポドサイトの初代培養に成功しました (Cell Tissue Res, 2001, Kidney Int,

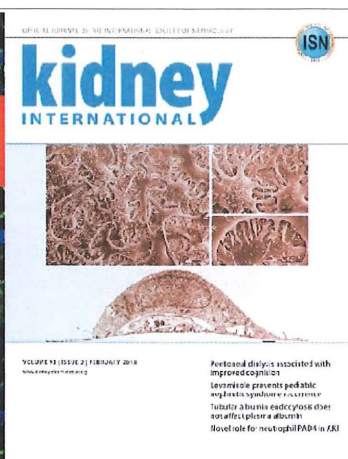
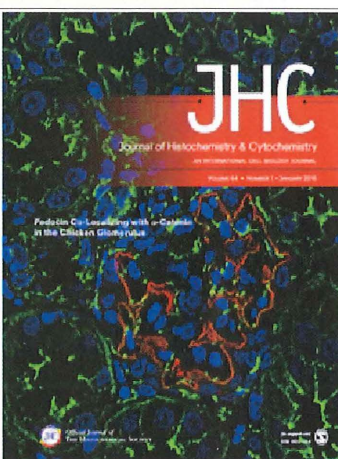
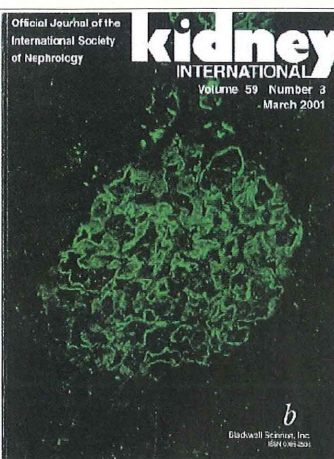
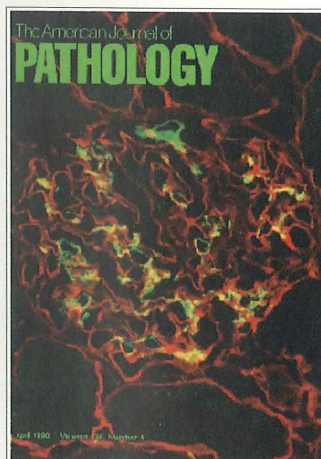


矢尾板 永信 准教授プロフィール

1981年 新潟大学医学部医学科 卒業
1982年 新潟大学腎研究施設 助手
1991年 ドイツ癌研究センター 研究員
1999年 新潟大学腎研究施設 助教授 (2007年から「准教授」に改称)

【主な学会活動】 日本腎臓学会 (評議員)、日本細胞生物学会、アメリカ腎臓学会

2006)。それでも、分化形質は培養中に経時的に急速に失われてしまうため (Nephrology (Carlton), 2014)、さらに分化形質を再現保持する培養条件を目指す必要がありました。細胞外基質、細胞密度、血清の有無を検討した結果、細胞突起融合を示すポドサイト培養を世界で初めて確立することができました (Kidney Int, 2018)。今後は、この培養系を中心に、ポドサイトの機能分子、障害分子のアッセイを行い、ポドサイトの特性を解明していきたいと考えています。



成田 一衛 教授プロフィール

1983年3月 新潟大学医学部医学科 卒業
 1985年5月 新潟大学医学部 第二内科 医員
 1991年7月 アメリカ合衆国ユタ大学 腎臓病部門 研究員
 1995年5月 新潟大学医学部 第二内科 助手
 2002年11月 新潟大学大学院医歯学総合研究科 第二内科 助教授※
 (※2007年から「准教授」に改称)
 2009年5月 新潟大学医学部 腎・膠原病内科学 (第二内科) 教授

【主な学会活動】

日本内科学会 (評議員、信越支部長)、日本腎臓学会 (理事、学会誌編集委員長)、日本高血圧学会 (評議員)、日本透析医学会 (評議員)、日本糖尿病学会、日本人類遺伝学会、日本急性血液浄化学会、日本リウマチ学会、日本心身医学会 (代議員) 日本老年医学会、日本高血圧協会、国際腎臓学会、アメリカ腎臓学会 など



生活習慣病から稀少難治性腎障害の克服を目指した研究と人材育成

腎・膠原病内科学分野 教授 成田 一衛

腎・膠原病内科学の前身、内科学第二教室は、新潟大学医学部 (官立医学専門学校) の創立 (1910 (明治43) 年) と同時に開講されました。以来、沢田敬義、柴田経一郎、桂重鴻、木下康民、荒川正昭、下條文武の6名の歴代教授のもと、教室で学んだ多くの人材が全国の医育機関・医療現場で活躍しています。2009年5月から私が教授を務め、2015年2月からは呼吸器・感染症内科とともに腎・膠原病内科学教室として新たなスタートを切りました。さらに2016年4月、新設された国内唯一の腎研究センターの臨床研究部門を併任担当し現在に至ります。

腎・膠原病内科学教室は、一貫して“臨床を第一にする”基本理念とともに、革新的な挑戦により“医学の進歩に貢献する”という伝統を受け継いできました。1954年、本邦初のヒト腎生検を行い、腎組織病理分類に基づく治療を可能にしました。現在まで65余年で蓄積された1万8千件を超える病理組織所見を有する詳細な臨床データは、国内最大規模であり、近年のゲノミクス、プロテオミクス解析などに活用され、新たな成果を挙げています。腎不全医療において、1965年国内でいち早く血液透析治療を開始し、全国への普及に貢献しました。1985年、透析アミロイドーシスの原因蛋白を同定し、治療法の開発をリードし、現在も新たな血液浄化療法の開発に

取り組んでいます。このように、その時々最先端医学・医療において、世界をリードする業績を挙げてきました。しかも、それら学術的業績が、単なる学問としての医学ではなく、臨床に根づき臨床に還元できるものであり、さらにそれらの成果として人材育成をも果たしてきた点は特筆すべきことです。私達はこの伝統を守りたいと思います。現在も世界をリードする基礎的研究とともに、臨床研究においても難治性疾患政策研究事業等の国内の代表施設の一つとして腎臓病の克服に向けて努力を続けています。

大学・大学病院に対する社会からの要請は、多様化し高度化しています。私達自身も、時代や環境に合わせた変革と成長を遂げることで、自らの重要な使命である社会貢献、人材育成、研究開発の機能をさらに充実させることが可能となります。これからも腎研究センター基礎研究部門、トランスレーショナルリサーチ部門との連携を強化し、腎・膠原病領域の新たな歴史を作る挑戦を続けていきます。

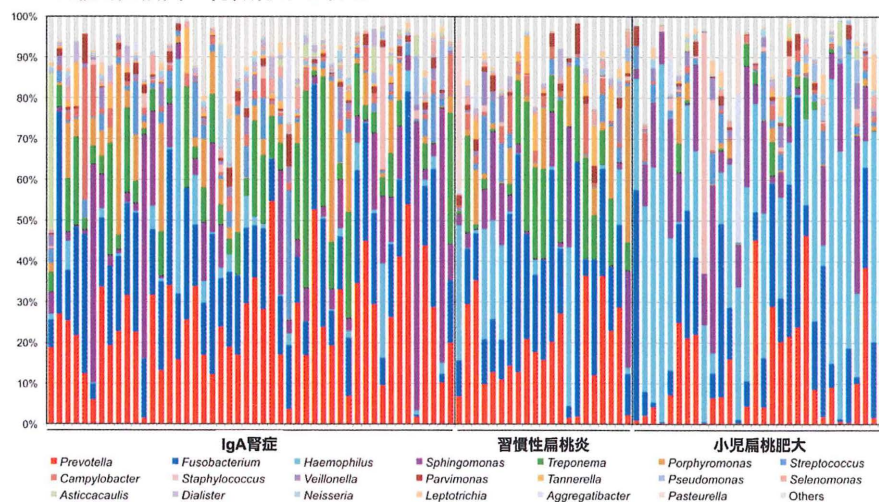


腎・膠原病内科学分野

1. IgA腎症の発症における扁桃細菌叢と粘膜免疫応答

IgA腎症は腎糸球体にIgA分子の沈着と補体活性化を伴うメサンギウム増殖性糸球体腎炎で、原因は遺伝背景と環境因子による複合的な要因が想定されています。IgA腎症は上気道感染に伴い尿所見が増悪することから、環境要因として上気道粘膜細菌叢の関与が強く疑われています。なかでも口蓋扁桃が目玉され、近年はIgA腎症の治療として口蓋扁桃摘出が有効であることが臨床研究で示されました。病態生理として扁桃深部陰窩に存在する細菌叢にIgA腎症特異的な細菌群集が存在するか、細菌ゲノムの解析を進めているとともに、細菌に対するIgA免疫反応の解析を行っています。

IgA腎症患者の扁桃細菌叢は *Prevotella* 属、*Fusobacterium* 属、*Treponema* 属などの嫌気性細菌で特徴付けられる



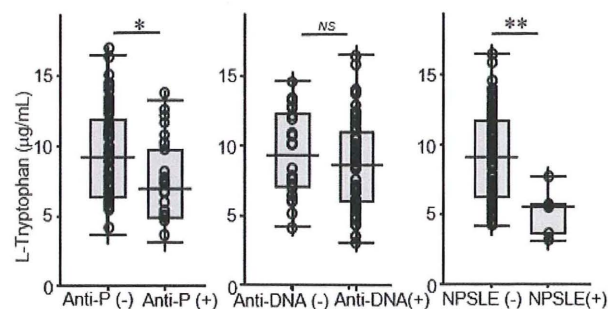
2. 家族性IgA腎症の原因遺伝子探索

IgA腎症には5-10%の頻度で家族内発症が認められ、IgA腎症の発症には遺伝背景が関与していると考えられます。腎・膠原病内科では国内の施設と共同でIgA腎症家系の収集を進めており、現在までに30家系以上の網羅的ゲノム解析が行われまし

た。IgA腎症の発症機序に影響する遺伝子変異・バリエーションを見出し、データベース化を進めています。家族性IgA腎症の原因としてこれらの遺伝背景と環境要因（細菌叢）の相互作用の解明を目指しています。

3. 抗リボゾームP蛋白抗体による臓器障害

抗リボゾームP蛋白抗体は全身性エリテマトーデス患者の一部に認められる自己抗体の一種であり、ループス精神病やループス腎炎、自己免疫性肝炎との関連が報告されています。マウス抗リボゾームP蛋白モノクローナル抗体をマウスに投与することで、自発性の低下や不安症状などの精神障害が引き起こされることを明らかにしました。抗リボゾームP抗体はマウス脳内には沈着せず、末梢での免疫活性化による血中および脳内のトリプトファン濃度の低下によって精神障害が引き起こされ、トリプトファンの補充により精神障害の改善を認めることが明らかになりました。この免疫活性化機序は免疫グロブリンIgGに対する受容体であるFcγ受容体を介し、炎症性サイトカインであるTNF-αおよびIL-6の存在が必須であることを見出し、さらに抗TNF-α抗体、ステロイド、あるいは大量免疫グロブリンによって、抗リボゾームP抗体による精神障害に対する治療効果を示しました。ヒトにおいても抗リボゾームP抗体陽性患者および神経精神症状を



全身性エリテマトーデス患者の血中トリプトファン濃度は、抗リボゾームP抗体陽性患者 (Anti-P (+)) および神経精神症状を認める患者 (NPSLE (+)) で低下している。抗dsDNA抗体の有無には関係しない。
*P < 0.05, **P < 0.01, NS, not significant.

認める全身性エリテマトーデス患者では、血中トリプトファン濃度が低下していることを明らかにしました (図)。

4. 尿毒症病態研究

腎機能の低下に伴って出現する様々な病態を「尿毒症」といいます。その病態は腎臓病で体内に蓄積する分子群（ウレミックトキシン）が組織に作用することで心血管病、骨関節疾患などが増悪します。

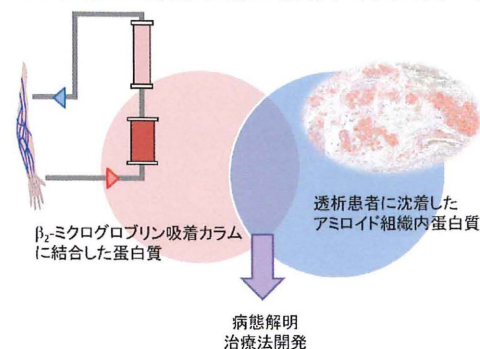
(1) 蛋白結合ウレミックトキシン

血中でアルブミンなどの蛋白質に結合しやすい分子群は血液透析で除去されにくく、組織への毒性が強いです。私たちはそれらが生命予後、心血管イベントや感染症など種々の全身疾患に与える影響や蛋白質の結合に影響する生態環境について検討しています。

(2) 透析アミロイドーシス

透析アミロイドーシスは β_2 -ミクログロブリンを前駆蛋白質とするアミロイド線維が沈着することで種々の骨関節障害を来します。現在、病理組織と試験管内アミロイド線維形成反応を組み合わせて発症機序の解明を目指しています（図）。

アミロイド組織と血液浄化器が吸着する蛋白質の相同性



(3) 骨ミネラル代謝異常

腎臓病患者では骨ミネラル代謝異常が起こり、骨折や心血管病の頻度が増加します。私たちはその病態に影響するレニン-アンギオテンシン系やリン酸の形態について検討しています。

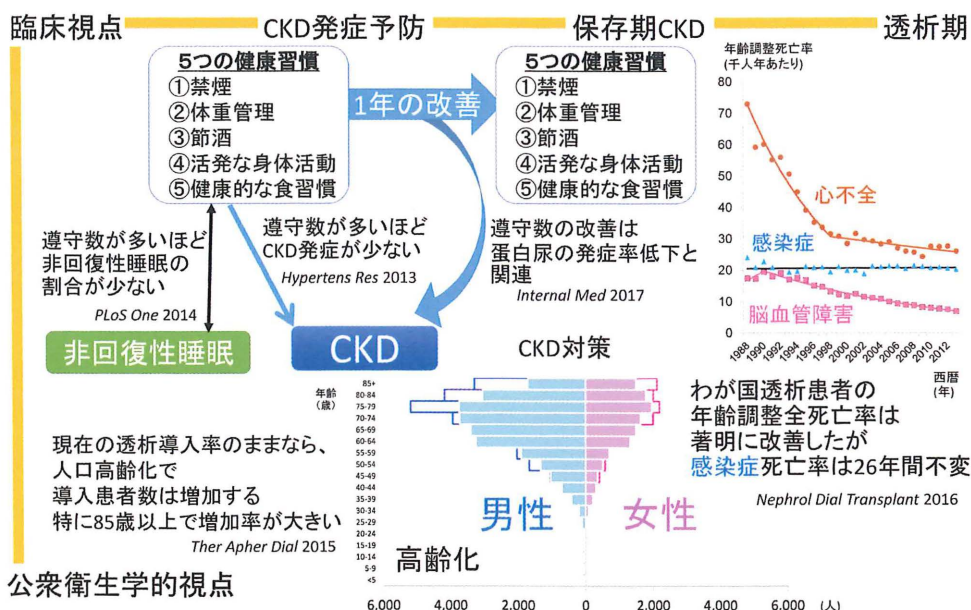
(4) 血液浄化療法

血液透析で使用する透析膜や β_2 -ミクログロブリン吸着カラムの機器性能評価を行っています（図）。

5. CKDの疫学研究：

保存期から透析期まで、臨床視点から公衆衛生学的視点まで

高齢化が進む我が国において、慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease:CKD）対策は喫緊の課題です。加齢とともにCKD患者は増加し、CKDは心血管病などの様々な合併症と関連し、死亡のリスクを高めるからです。そのため、CKDの発症や重症化、さらには合併症に関連する要因の研究、ならびに、それらの発症率や死亡率の記述疫学研究など、臨床に還元できる研究や政策立案に役立てる研究を行っています。CKDの発症予防から、保存期CKD、そして、透析期CKDと、CKDの全ステージを研究対象とし、研究の視点も臨床的なものから公衆衛生学的なものまで幅広く行っています。日頃、診療で疑問に思ったこと、知りたいと思うことなどが、研究の発端になっているため、他の人があまりやらない（世間ではあまり流行ってはいない）テーマもありますが、常に意識し

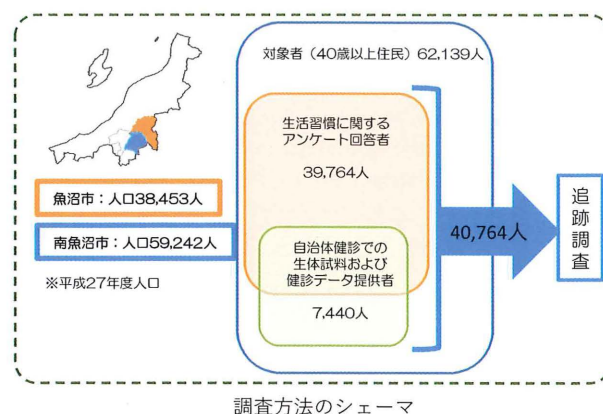


ていることは、臨床現場や政策への還元です。疫学や生物統計学的手法を用いることで、目の前にある数字から、そこにある事実を「見える化」することにより、臨床現場あるいは政策に役立つ情報を発信することを意識して、CKDの疫学研究を幅広く、広い視点で、行っています。

6. 新潟県魚沼圏域住民／健診ベースの前向きコホート研究

高血圧、慢性腎臓病をはじめとした生活習慣病は、身体活動や食習慣などの環境要因と、個人の持つ遺伝的要因が関与していることが知られています。私たちは魚沼地域での慢性腎臓病や脳血管疾患、さらにサルコペニア、フレイルなどの発症に関連する生体特性を探るため、魚沼市、南魚沼市の地域住民を対象としたコホート調査を行っています。2012年～2014年にベースライン調査として、40歳以上の住民に対し、生活習慣に関するアンケート調査と血液、尿の検体収集を行いました。使用した質問票は食品、嗜好品の摂取状況や運動習慣、生活環境、健康状態などの詳細な情報を得ることができます。現在、研究同意者40,764人の疾病発生、死亡の追跡を行っており、ベースラインから5年経過した時点での生活習慣に関する再調査も行いました。本研究にて得られたエビデンスを魚沼地域から発信し、健康寿命延伸への寄与を目指しています。

Study Design and Baseline Profiles of Participants in the Uonuma CKD Cohort Study in Niigata,



Japan. Keiko Kabasawa, Junta Tanaka, Kazutoshi Nakamura, Yumi Ito, Kinya Yoshida, Ribeka Takachi, Norie Sawada, Shoichiro Tsugane, Ichiei Narita

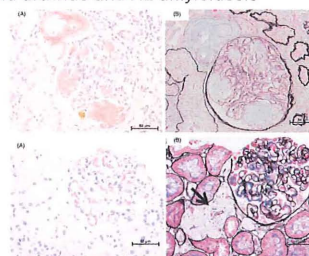
: J Epidemiol 2020;30 (4):170-176

7. 膠原病に関する研究

リウマチ膠原病グループは、関節リウマチや膠原病に関する臨床研究を行っています。関節リウマチに伴う反応性アミロイドーシスに生物学的製剤が有効であり（黒田毅ら. J Rheumatol, 2012）、関節リウマチ患者に伴うAAアミロイドーシスは、原発性のALアミロイドーシスに比して、アミロイド沈着領域量が腎機能と相関し、腎糸球体のメサンギウム領域、基底膜、血管への沈着パターンが異なることを報告しました（黒田毅ら. Amyloid, 2017. 図）。また、全身性エリテマトーデスに伴う特発性大腿骨頭壊死症では、高中性脂肪血症がリスク因子であることを明らかにしました（黒田毅ら. Clin Rheumatol, 2015）。

長期に副腎皮質ステロイドとビスホスホネートを内服している膠原病患者では非定型大腿骨折のリスクが高いことを報告して

Significant association between renal function and area of amyloid deposition in kidney biopsy specimen in both AA amyloidosis with rheumatoid arthritis and AL amyloidosis



Nodular pattern in AA amyloidosis
腎機能と相関

Membranous pattern in AL amyloidosis
蛋白尿と相関

Kuroda T et al. Amyloid, 24(2):123-130, 2017

います。（佐藤弘恵ら. Osteoporosis Int, 2016, 2017, 2020）。

他にもループス腎炎やANCA関連血管炎の尿中白血球の解析、ANCA関連血管炎性中耳炎の臨床像、膠原病治療におけるサイトメガロウイルス血症のリスク因子の解析なども行っています。

スタッフ

後藤 眞 腎研究センター 准教授
金子 佳賢 腎研究センター 講師
中枝 武司 腎研究センター 講師
黒田 毅 保健管理センター 准教授
若杉 三奈子 地域医療長寿学講座 特任准教授
井口 清太郎 新潟地域医療学講座 特任教授
飯野 則昭 地域医療教育センター 特任教授
伊藤 由美 健康増進医学講座 特任准教授
山本 卓 血液浄化療法部 准教授

川村 和子 血液浄化療法部 特任准教授
小林 大介 医歯学総合病院 助教
悴田 亮平 医歯学総合病院 助教
佐藤 弘恵 保健管理センター 講師
蒲澤 佳子 健康増進医学講座 特任助教
甲田 亮 地域医療教育センター 特任助教
大塚 忠司 医歯学総合病院 専任助教
後藤 慧 医歯学総合病院 特任助教
長谷川絵理子 医歯学総合病院 専任助教

斎藤 亮彦 教授プロフィール

1983年 旭川医科大学医学部卒業
新潟大学第2内科などで内科研修
1987年 国立がんセンター研究所生物学部リサーチレジデント
1988-1989年 米国コロンビア大学遺伝学部
1990年 新潟大学大学院博士課程修了（医学博士号）
1991年 信楽園病院腎センター
1992-1995年 米国カリフォルニア大学サンディエゴ校（UCSD）
分子細胞医学部門
1997-2000年 新潟大学腎研究施設分子病態学分野助手
2000-2003年 第2内科助手
2003年 機能分子医学講座助教授
2006年 同 特任教授（現在に至る）

【主な学会活動】

日本内科学会、日本腎臓学会、日本糖尿病学会、日本透析医学会、
日本高血圧学会、病態栄養学会、アメリカ腎臓学会、国際腎臓学会



腎臓病の診断・治療のための創薬を含む実用化研究

機能分子医学 特任教授 斎藤 亮彦

2003年に機能分子医学講座が新潟大学では初めての寄附講座として大学院医歯学総合研究科に開設された後、2007年に腎医学医療センター、2014年に病態栄養学講座の2つの寄附講座が設置されました。その後、2016年に機能分子医学講座が、2020年に病態栄養学講座が共同研究講座に移行しました。また2018年より新たな共同研究講座として生体液バイオマーカーセンター（BBC）が開設されました。

これら4つの講座は、産学連携を推進しながら、それぞれが独自の切り口から腎臓病の基礎的・臨床的問題にアプローチし、基礎的知見を臨床に応用するためのトランスレーショナルリサーチ（TR）に取り組んできました。たとえば、機能分子医学講座は主に腎臓のエンドサイトーシス受容体メカニズムを基にした研究、腎医学医療センターはファブリー病に関する研究、病態栄養学講座は低タンパク質米を用いた食事療法の研究、BBCは尿中バイオマーカーの網羅的探索などを行ってきました。現在、これら4つの講座は腎研究センターのTR部門を担っています。

昨今、TRを推進するため、レギュラトリーサイエンス（RS）の重要性が益々高まっています。RSとは「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整す

るための科学」と定義されています（第4次科学技術基本計画2011年8月19日閣議決定）。また、2014年5月30日に制定された健康医療戦略推進法においても、RSの振興を図っていくことが国の方針として打ち出されています（独立行政法人医薬品医療機器総合機構PMDAのホームページから）。そのため2015年に、「基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進及び環境の整備」を目的として、国立研究開発法人日本医療研究開発機構AMEDが設立されました。アンメットニーズが高く、創薬研究が遅れている腎臓病学の分野で、国策としてのTR・RSを推進することは、私たち腎臓病研究者にとって喫緊の課題です。

長年新潟大学の重要な看板のひとつであった腎研究の炎をさらに燃え立たせるため、TR部門がオリジナリティーのある優れた業績を上げていくことを目指したいと思います。



写真は、機能分子医学講座と病態栄養学講座の関係者

機能分子医学講座

本講座は2003年度、デンカ生研株式会社の寄附講座として開設され、2016年度に親会社のデンカ(株)と新潟大学が締結した包括連携協定に基づき、2017年度より新たに同社との共同研究講座に移行しました。生体「機能分子」の研究を臨床「医学」に応用するため、開設以来、腎臓病の新しい診断・治療法の開発を目指した研究・教育を行ってきました。そのようなトランスレーショナルリサーチ(TR)に力を入れるとともに、「食と健康」というテーマに敷衍した研究や社会的活動にも取り組んできました。現在は斎藤亮彦が特任教授、後藤佐和子が特任助教を務めています。TRの重要性が注目されている状況の中で、斎藤を代表者とした研究が、2016-2018年度「メガリンを標的とした腎機能温存・再生療法の開発」、2019-2021年度「メガリンをターゲットにした急性腎障害および慢性腎臓病の創薬研究」と続けてAMEDの腎疾患実用化研究事業に採択されました。今後、メガリンを用いた腎臓病の新しい診断・治療薬の実用化(メガリン創薬)を推進したいと考えています(図1)。

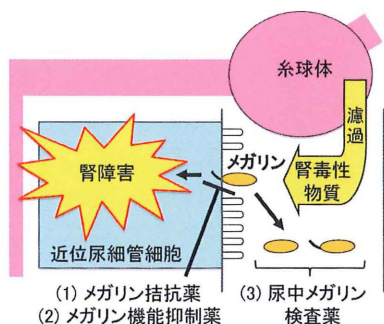


図1 メガリンをターゲットとした腎臓病の創薬研究

1. メガリンをターゲットにした腎臓病のTR: メガリン創薬

メガリン(megalin, LRP2)は近位尿細管の管腔側膜に発現し、糸球体を濾過する、あるいは近位尿細管細胞から分泌・放出される様々なタンパク質・ペプチド・薬剤等の再吸収・代謝に関わるエンドサイトーシス受容体であり、斎藤がUCSD留学中にクローニングしました(Saito A, et al. PNAS 1994)。これまでメガリンの機能ドメイン解析(Saito A, et al. PNAS 1996; Orlando RA, et al. PNAS 1997; Yamazaki H, et al. JASN 1998)、新規リガンドの同定(Saito A, et al. JASN 2003; Hama H, et al. Endocrinology 2004; Oyama Y, et al. Lab Invest 2005; Kaseda R, et al. BBRC 2007)、再

生医学的応用モデルの開発(Saito A, et al. JASN 2003)、発現調節機構の解析(Hosojima M, et al. Endocrinology 2009; Takeyama A, et al. BBRC 2011)、細胞内アダプター分子との相互作用の解明(Hosaka K, et al. Kidney Int 2009)などを行ってきました。また、東海大学などとの共同研究によって、メガリンが腎障害において重要な役割を担うこと(Motoyoshi Y, et al. Kidney Int 2008)や、レニン-アンジオテンシン系の調節に関連すること(Matsusaka T, et al. JASN 2012; Koizumi M, et al. Hypertension 2019)を明らかにしてきました。これらの研究を経て、現在は以下の3つの創薬研究に取り組んでいます。

(1) メガリン拮抗薬

私たちは、メガリンが様々な腎毒性薬剤による薬剤性腎症の発症に関わるとともに、シラスタチン(腎デヒドロペプチダーゼI阻害薬)が「メガリン拮抗薬」としてそれらの腎毒性薬剤のメガリン結合を阻害することを明らかにしました(トピックス参照、特許取得 2019)。現在、この拮抗薬の臨床応用を目指し、医師主導治験に向けて準備を進めています。シラスタチンは様々な腎毒性リガンドとメガリンの結合を阻害する可能性があり、広範囲の腎疾患に適応される可能性を秘めています。我々はさらにシラスタチン以上に有効な「メガリン拮抗薬」の開発も目指しています。

(2) メガリン機能抑制薬

肥満を伴うマウス2型糖尿病モデルにおいて、メガリンを介する腎障害機序の詳細を明らかにしました(トピックス参照)。この知見は、上記(1)とあわせ、メガリンが腎障害性物質の「入り口」を司ることを意味するとともに、過度な代謝負荷にかかるネフロンに対してメガリン機能を適度に抑制する「メガリン機能抑制薬」が有効であることを示唆しています。腎保護作用が注目されているSGLT2阻害薬などがその候補であり、現在臨床研究を進めているところです。

(3) 尿中メガリン検査薬

さらに、デンカ生研(株)と共同で尿中メガリン測定法を開発し(特許取得)、糖尿病性腎症(Ogasawara S, et al. Diabetes Care 2012; De S, et al. Diabetes 2017)やIgA腎症の重症度診断(Seki T, et al. PLoS One 2014)、小児の腎瘢痕の診断(Yamanouchi S, et al. Pediatr Res 2018)、シスプラチン腎症の発症予測(Shoji S, et al. BMC Cancer 2019)などにおける有用性を明らかにしました。現在、特定臨床検査試薬としての開発準備中です。

メガリンは肺や中枢神経系などにも発現しており、呼吸器疾患やアルツハイマー病との関連も指摘されています。今後、そのような分野の研究の発展も貢献できれば幸いです。



後藤 佐和子 特任助教プロフィール

2011年3月 新潟大学医学部医学科卒業
2011年4月 山形県立中央病院 初期研修
2013年4月 日本海総合病院 後期研修
2014年4月 自治医科大学附属さいたま医療センター 臨床助教
2015年4月 新潟大学大学院博士課程入学(2019年3月修了、博士号(医学)取得)
2018年4月 新潟大学医歯学総合病院 特任助教
2019年4月 新潟大学機能分子医学講座 特任助教(現在に至る)

2. 「腎臓とタンパク質」および「食と健康」関連

新潟大学農学部、亀田製菓、信楽園病院などとの共同研究として、米タンパク質が腎機能や尿酸値に与える影響について解析すると共に (Kubota M et al. Br J Nutr 2013, Hosojima M, et al. BMC Nutrition, 2016)、透析患者において高リン血症をきたさずにタンパク質摂取量を上げるための有効な供給源となることを明らかにしました (Hosojima M, et al. Sci Rep 2017)。これらの研究は、農林水産技術会議

委託プロジェクト研究「農林水産物・食品の機能性を解析・評価するための基盤技術の開発」の一環として行われ（「米タンパク質の新規生体機能調節の先導的開発と機構解析」、2011-2013年度）、このような研究活動は、後述の病態栄養学講座の設立につながりました。今後も同講座と連携して栄養学的な研究（特に腎臓とタンパク質代謝に関わる）も継続していきたいと思っています。さらに新潟市と連携して、毎年、市民公開講座新潟「食と健康」フォーラムを行っています。2020年で13回目を迎えました。

腎医学医療センター

ファブリー病と腹膜透析

1. ファブリー病の研究

ファブリー病は遺伝性慢性腎臓病です。研究のテーマをファブリー病に絞っています。ファブリー病は α -ガラクトシダーゼA遺伝子 (*GLA*) の変異により糖脂質グロボトリアオシルセラミド (Gb3) やグロボトリアオシルスフィンゴシン (lyso-Gb3) が全身臓器に蓄積して腎疾患や心疾患を来します。

(1) ファブリー病発症マウスの作製とその病態解明

私たちは多尿を呈するファブリー病発症マウス *GlatmTg* (*CAG-A4GALT*) を作製してGb3負荷が発症に関わることを明らかにしました [Taguchi, Maruyama, Ishii et al. Biochem J, 2013]。

さらに解析を進めて髄質ヘンレループの太い上行脚 (mTAL) 障害が多尿の原因であること、糸球体障害は出現せずに尿細管障害だけで進行性の腎機能障害が発症することを見出しました [Maruyama, Taguchi, Mikame, Ishii et al. FASEB J, 2018]。患者でも同様の髄質TAL障害を確認しました。

ファブリー病では骨密度の低下が注目されていますが髄質TAL障害から二次性副甲状腺機能亢進症による骨軟化症が招来されてファブリー骨症が発症することを見出しました [Maruyama, Taguchi, Mikame, Ishii et al. FASEB Bioadv, 2020]。

(2) Gb3の新たな測定方法の開発

Gb3を酵素的にlyso-Gb3に変換して全Gb3量を測定する方法を開発して37種のGb3アナログ/アイソフォームの測定方法を開発しました [Ishii, Taguchi, Maruyama et al. JBC, 2020]。

(3) 血漿lyso-Gb3と*GLA*活性の組み合わせによる診断方法の開発

全国多施設共同研究で血漿lyso-Gb3がファブリー病の男性



丸山 弘樹 特任教授 プロフィール

新潟県新潟市出身

1975年 新潟県立新潟田高等学校卒業

1984年 旭川医科大学医学部医学科卒業

1984年 新潟大学医学部附属病院内科研修開始

1986年 新潟大学医学部附属病院第二内科入局 (腎班)

1997年 新潟大学医学部附属病院第二内科助手

2005年 新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座腎・膠原病内科学分野講師

2007年 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センター特任教授

患者に限らず女性患者のスクリーニングのバイオマーカーとしても有用であることを世界に先駆けて証明しました [Maruyama, Mikame, Taguchi, Ishii et al. Genet Med, 2019]。

現在、「ファブリー病診断における血漿lyso-Gb3アナログ測定の有効性の検討UMIN-CTR (ID UMIN000036465)」を進めています。

2. 慢性腎臓病と腹膜透析の医療連携 (図1)

2007年から取り組んできた慢性腎臓病の医療連携と啓発

CKDの医療連携・啓発活動

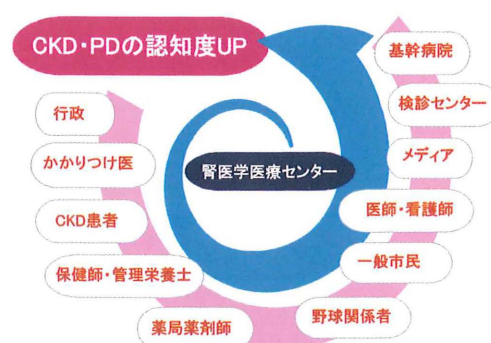


図1

活動（社会活動実績参照）からの学びを述べます。コミュニケーションの目的は相手からアクションを取ってもらうことです[PHP新書 人を動かす! 話す技術 杉山 敏著]。相手は、医療連携では多職種に亘る医療従事者であり、啓発活動では医療従事者を含む全市民です。

(1) 医療連携

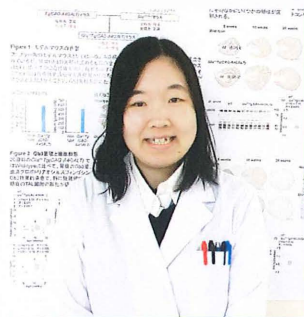
市民（患者）の日頃の心掛け、保健師、管理栄養士による普段の指導、かかりつけ医の日常診療が、生活習慣病である慢性腎臓病の対策です。

慢性腎臓病患者の生活習慣を訊く：主体的な改善に繋がるように関心を持って訊くことが大切です。患者は良い習慣も持っています。雑談は重要です。

かかりつけ医に目を向ける：83のクリニックを戸別訪問して医療連携を始めました。ご紹介いただいた患者は400名以上になります。

(2) 腹膜透析の普及

腹膜透析医療の普及を期待して、多くの腎臓専門医に腹膜透析カテーテル関連手術方法を指導しています。



講座の設立・運営にご支援賜りました企業・医療法人のご紹介

2007年～09年：バクスター（株）
 2010年～13年：ジェンザイム・ジャパン（株）、大日本住友製薬（株）、中外製薬（株）、テルモ（株）
 2014年～15年：（株）ジェイ・エム・エス、ジェンザイム・ジャパン（株）、中外製薬（株）、テルモ（株）
 2016年～17年：（株）ジェイ・エム・エス、ジェンザイム・ジャパン（株）、テルモ（株）
 2018年：サノフィ（株）、（株）ジェイ・エム・エス、テルモ（株）
 2019年：アミカス・セラピューティクス（株）、（株）ジェイ・エム・エス、テルモ（株）
 2020年：アミカス・セラピューティクス（株）、医療法人社団葵会、（株）ジェイ・エム・エス、JCRファーマ（株）、テルモ（株）

田口 惇美 特任助教プロフィール

秋田県秋田市出身
 2009年 帯広畜産大学畜産学部畜産科学科卒業
 2011年 大分大学大学院医学系研究科修士課程医学科学専攻修了
 2015年 同大学院医学系研究科博士課程医学専攻修了
 2015年 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎臓医学医療センター技術補佐員
 2016年 同 特任助教

病態栄養学講座

本講座は、腎臓病や生活習慣病などを改善させる食事・栄養療法の臨床的・基礎的研究と科学的エビデンスの構築を目的として、亀田製菓株式会社によるご寄附により、2014年4月1日付で新潟大学大学院医歯学総合研究科に設置されました。そして、2020年度からは新たに同社との共同研究講座に移行しました。担当教員は細島康宏（特任准教授）と蒲澤秀門（特任助教）で、その他数名の事務・技術補佐員から構成されています。

近年増加が著しい糖尿病、高血圧などの生活習慣病や、それらと関係の深い慢性腎臓病（CKD）に対する食事・栄養療法についての科学的エビデンスがいまだ不十分であるという背景がある中で、CKDにおける低たんぱく質食事療法の有効性に関する研究や、食事性酸負荷がCKDの進行に及ぼす影響などについて、機能分子医学講座や腎・膠原病内科と連携して、基礎的・臨床的研究を行うとともに、それらの研究に関連した教育及び社会的活動に取り組んでいます。

我々これまでに、「慢性腎臓病患者における治療用特殊食品（低タンパク質米）の使用がタンパク質摂取量に与える効果に関する多施設共同無作為化比較試験」を行ってきました。本研究は新潟県内に本社がある亀田製菓株式会社、株式会社バイオテックジャパン、ホリカフーズ株式会社、佐藤食品工業株式会社との共同研究であり、4社からの低タンパク質米の提供を受けて行われていました。さらに、平成26～28年度の新潟県の医療用途食品機能性研究事業に採択され、産官学が連携して行っている臨床研究でありました。一般的に、CKDの進行は薬物療法を始めとする現状の診療のみでは抑制することが困難なことが多く、近年、CKD患者における食事療法の重要性が見直されてきていますが、一方で、CKD患者における食事療法のエビデンスは世界的にみても不十分であり、その構築が早期に望まれている



細島 康宏 特任准教授プロフィール

2002年3月 新潟大学医学部卒業
 2002年4月 新潟大学医歯学総合病院（研修医）
 2003年5月 信楽園病院（研修医）
 2004年5月 新潟大学医歯学総合病院 第二内科医員
 2005年4月 新潟大学大学院博士課程入学（2009年3月修了、博士号（医学）取得）
 2008年7月 長岡赤十字病院 腎臓・膠原病内科
 2010年7月 小千谷総合病院 内科（腎・糖尿病センター長）
 2012年4月 新潟大学農学部 農水省委託医農連携プロジェクト特任助教（新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科）
 2014年4月 病態栄養学講座 特任准教授（現在に至る）

ます。特に、その食事療法の中心となるのはたんぱく質制限であります。しかし、長年にわたり世界的に研究され、議論されてきたにも関わらず、たんぱく質制限が腎機能低下速度を抑制するか否かについては結論が得られておらず、ガイドラインにおける推奨度は比較的、低いままであります。問題点として、これまで行われてきた臨床研究においては、示された「タンパク質摂取量」が遵守されていないものが多く、食事療法の臨床研究が極めて困難であることが挙げられます。そこで本臨床研究においては、CKD患者において推奨されるたんぱく質制限食を遂行する上で、治療用特殊食品(タンパク質米)の使用がそのアドヒアランスの向上に有効であるかについて検証しました。104人のCKD患者を対象に、4週ごとに栄養指導のみを行う群(非使用群)と、栄養指導および1日2回以上低タンパク質米を使用する群(使用群)に無作為に分けて24週間実施したところ、標準体重当たりの推定摂取タンパク質量は、使用群の方がより目標量に近づくことが分かりました。さらに低栄養や生活の質(QOL)の悪化もなく、尿蛋白も減少していることから、その腎保護効果の可能性も示唆されました(論文投稿準備中)。そこで、「慢性腎臓病患者における治療用特殊食品(低タンパク質米)の使用が腎機能低下速度に与える効果に関する多施設共同無作為化比較試験」を開始し、被験者のリクルートを積極的に行っています(図)。

また、体内の酸塩基平衡は食事の影響を受けることが知られていますが、食事に依存した酸負荷は食事性酸負荷と呼ばれ、食事摂取量の情報から算出することが可能です。最近、その食事性酸負荷が動脈硬化や糖尿病など生活習慣に起因する疾患に対して影響を及ぼす可能性が示唆されています。一方で、糖尿病性腎臓病(DKD)を含むCKDの進行において代謝性アシドーシスは独立した末期腎不全の危険因子ですが、食事性酸負荷もCKDの発症および進展に関連しているとする多くの報告が集積されつつあります。食塩やタンパク質、脂質管理などとともに、食事性酸負荷を適切に管理することが新たなCKD対策のひとつになる可能性があり、今後の更なる研究の進展が期待されていますが、日本人における詳細は明らかではありませんでした。我々は、一般住民を対象とした(新潟県)魚沼CKDコホート研究を基に、食事性酸負荷の増大が腎障害のマーカーであるアルブミン尿の増加に関連



蒲澤 秀門 特任助教プロフィール

2004年3月 昭和大学医学部卒業
 2004年4月 昭和大学藤が丘病院 初期臨床研修
 2006年4月 新潟大学医歯学総合病院 第二内科医員
 2007年4月 新潟大学大学院博士課程入学
 (2014年3月修了、博士号(医学)取得)
 2011年7月 新潟市民病院 腎臓・リウマチ科
 2013年7月 長岡赤十字病院 腎臓・膠原病内科
 2016年7月 病態栄養学講座 特任助教(現在に至る)

生体液バイオマーカーセンター

「なんでも尿検査」

生体液バイオマーカーセンター(BBC)は2013年から「なんでも尿検査」プロジェクトを行っています。主に、尿中のタンパク質やペプチドを網羅的に解析するプロテオミクス、ペプチドミクスであらゆる病気を視野に、尿中に病気の早期発見のバイオマーカーを探索し、その検査法の社会実装することを目指しています。尿は非侵襲的に採取、検査できるので、バイオマーカーの探索、検査には大変有利な生体試料となります。

尿中には泌尿器系組織からのタンパク質のほか、血液中にあり、腎糸球体で濾過された比較的小さいタンパク質・ペプチドが

新潟・低たんぱく質食事療法臨床研究プロジェクト

低たんぱく質食事療法の臨床試験に参加してみませんか？



低たんぱく質食事療法の臨床研究とは？

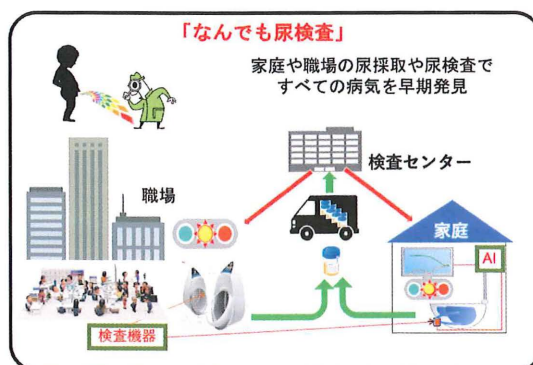
- 食事療法は慢性腎臓病(CKD)患者さんにとって、薬物療法と並んで重要な治療のひとつです。
- 特に、進行したCKD患者さんでは低たんぱく質の食事が推奨されています。
- しかし日本人では...
 どの程度の低たんぱく質にすればよいのか？
 どの程度の期間続けられればよいのか？
 など、未だに多くのことがはっきりとわかっていません。

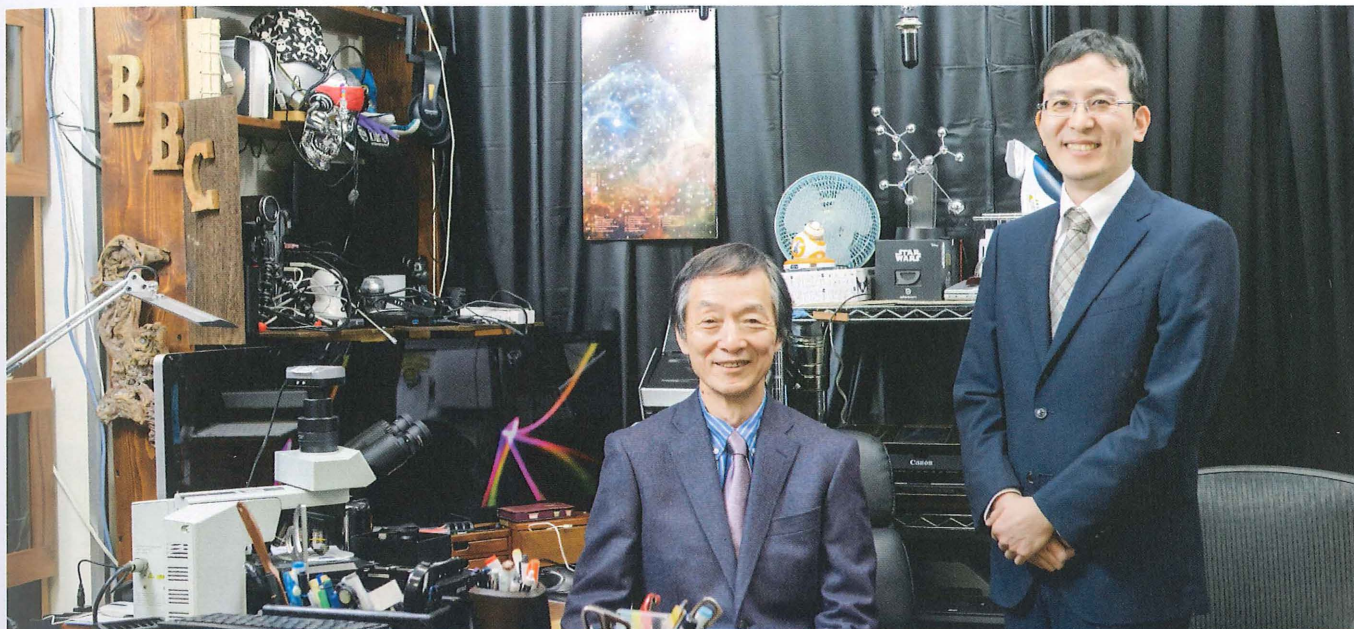
そこで

- CKD患者さんに栄養指導を受けながら、低タンパク質米を継続して食べて頂くという臨床研究を行い、低たんぱく質食事療法の効果を検討します。
- 対象は20歳以上75歳以下で、CKDステージG3b、G4もしくは尿蛋白のあるG3aの患者さんです(詳しくは主治医の先生に確認してください)。

すること(Kabasawa K, Hosojima M, et al. BMC Nephrol. 2019)、さらには新潟大学医歯学総合病院に通院中のDKDを含むCKD患者を対象に、「果物」、「緑黄色野菜」、「その他の野菜」の摂取不足に関連した食事性酸負荷の増大が腎機能低下にも関わっていることを明らかにしました(Toba K, Hosojima M, Kabasawa H, et al. BMC Nephrol. 2019)。食事性酸負荷の観点からは、「野菜」や「果物」を積極的に摂取することでDKDを含めたCKDの発症および進展を抑制できる可能性があり、今後の前向きな検証を予定しています。

本講座は全国の医学部の中でも希少な、食事・栄養療法に関する新規講座として、疾患の発症機序や病態を栄養学的側面から究明し、その治療及び予防医学の発展のための研究を行っていく予定です。





山本 格 教授プロフィール (写真左)

1974年 新潟大学医学部医学科 卒業
 1975年 同医学部附属腎研究施設病理形態学部門 助手
 1982年 同医学部附属腎研究施設病理形態学部門 助教授
 1984年 米国スクリップス研究所免疫学部門 リサーチフェロー
 1999年 同大学院医歯学総合研究科腎研究施設構造病理学分野 教授
 2004年 同大学院医歯学総合研究科腎研究施設 施設長
 2017年 同 名誉教授・生体液バイオマーカーセンター (BBC) 特任教授
[主な学会活動]
 日本腎臓学会・アメリカ腎臓学会・国際腎臓学会・日本プロテオーム学会・国際プロテオーム学会 (HUPO)

平尾 嘉利 特任准教授プロフィール (写真右)

2004年 信州大学繊維学部機能高分子学科 卒業
 2006年 同大学院工学系研究科感性工学専攻 修了
 2009年 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻 修了
 2009年 産業技術総合研究所糖鎖医学研究センター 研究員
 2012年 福井大学大学院工学系研究科ファイバー・アミニティ工学 研究員
 2014年 新潟大学産学地域連携推進機構BBC 特任助教
 2017年 新潟大学医歯学総合研究科BBC 特任准教授
[主な学会活動]
 日本プロテオーム学会・国際プロテオーム学会 (HUPO)

排泄されて、「尿は体の鏡」とも言われています。質量分析装置で同定・定量される尿タンパク質の種類は優に1,000種類を超え、血液より多いほどです。

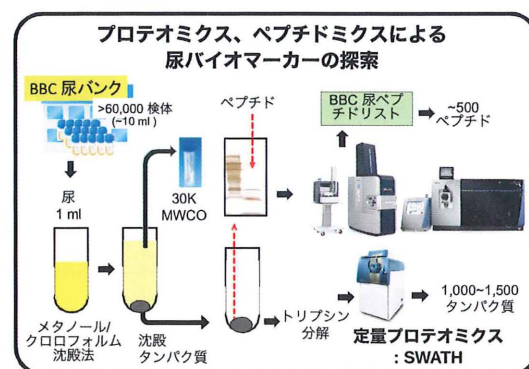
「なんでも尿検査」プロジェクトの最終ゴールは年数回でも家庭や職場などで尿を採取し、検査センターあるいは家庭や職場などで尿検査することで、多くの病気を早期に発見することです。それにより、重症化しないで、ほとんどの人が健康に一生を過ごせる社会を実現しようという大きな夢を追っています。

研究紹介

生体液バイオマーカーセンター (BBC) は2013年に東北大学の革新的イノベーション創出プログラム (COI) (JST) 拠点のサテライトとしてスタートしました、2018年からは東ソー株式会社の共同研究講座として、腎臓病・糖尿病のバイオマーカー探索プロジェクトを進めています。

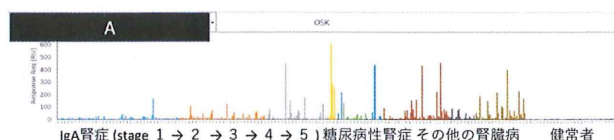
尿検体は主に、社会福祉法人信楽園病院や全国の病院、大学などの患者さんや医療関係者のご協力を得て集められ、現在、60,000検体以上の尿をバンキングしています。

それらの尿検体から、タンパク質とペプチドを分離し、それぞれ質量分析装置で定量解析することで、健康者、患者さんの尿中で増減しているタンパク質やペプチドを探索しています。次に、そこで選択されたタンパク質やペプチドをバイオマーカー候補として、抗体を用いた検査法を使い、より多くの検体で検証を行い、バイオマーカーを確定しています。



これまで、腎臓病尿バイオマーカーとして、腎臓部位別の組織障害バイオマーカーの探索、検証がなされました (下図)。

糸球体障害バイオマーカーAの尿排泄



現在は、糖尿病のさまざまな臓器、組織障害を早期発見するためのバイオマーカー探索を行っています。将来は癌などのバイオマーカーも探索する予定です。

多くの方々のご支援、ご協力に深く感謝申し上げます。

教育・社会活動

第61回日本腎臓学会学術総会 (新潟大学腎・関連教室)

2018年6月8日～10日、朱鷺メッセ/ホテル日航新潟で腎・膠原病内科学分野 成田一衛教授を総会長、腎分子病態学分野 河内裕教授を副会長として、「飛翔 ～腎臓学の源から新世代へ～ Fry High in the Future of Nephrology」をテーマに第61回日本腎臓学会学術総会が行われました。会長講演では成田一衛教授が「腎臓病克服へのマイルストーンと展望」をお話しました。海外からの演者約50名を含む4,746名の参加を得て活発な討論が行われ、成功裡に終えることができました。



夏の腎

(新潟大学腎関連教室、信楽園病院)

2010年から、腎臓学を目指す学生・医師・研究者を対象に、基礎から臨床までを含めた総合的な研究を行っています。

腎臓学の各分野の紹介・見学・実習・講義などを3日間の日程で行い、「新潟夏の腎」と称して、毎年全国各地から20～30名程度の学生・研修医が参加し、好評を得ています。



ポドサイト研究会 (腎分子病態学分野)

ポドサイト研究会は、腎分子病態学分野が中心となり設立した研究会で、この分野の唯一の日本腎臓学会認定の研究会です。毎年全国から約60名の一線の研究者が参加されます。本研究会は、貴重な情報交換、討論の場となっており、研究レベルの向上に貢献しています。本研究会で報告された研究の多くが、JASN誌などのトップジャーナルに掲載されています。



「難治性腎障害に関する調査研究」における リーダーシップ (腎・膠原病内科学分野)

厚生労働省の班研究事業としての腎臓病関連の難病研究は、日本腎臓学会を中心として長い歴史があります。現在は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「難治性腎障害に関する調査研究」（班長 成田一衛）(<http://jin-shogai.jp/index.html>)が2017年度より行われ、現在2期目です。



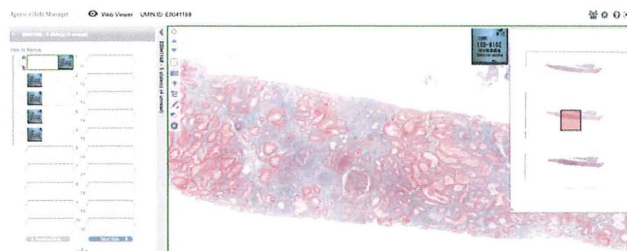
本研究班では、IgA腎症、多発性嚢胞腎、急速進行性糸球体腎炎、抗糸球体基底膜腎炎、一次性ネフローゼ症候群、一次性膜性増殖性糸球体腎炎、紫斑病性腎炎といった疾患を扱っています。関連学会、患者会、行政等との緊密な連携しながら、診

療体制の構築、疫学研究、普及啓発、診療基準・診療ガイドライン等の作成・改訂、小児成人期移行医療（トランジション）の推進、データベース構築への協力やAMED研究を含めた関連研究との連携やとりまとめなどを行っています。成果の一つとして、4疾患の2020年度版診療ガイドライン、患者さんご家族のための多発性嚢胞腎（PKD）療養ガイド2019、腎疾患の移行期医療支援ガイドが上梓されています。



全国的なバーチャルスライド腎病理組織リポジトリ (腎・膠原病内科学分野)

「難治性腎障害に関する調査研究」の研究事業として、腎臓病総合レジストリーに連携する形で、Web上で病理画像が閲覧できるバーチャルスライドシステムを整備しました。国内各施設で実施された腎生検症例の画像化データを蓄積しており、研究、教育への利活用が期待されます。Nature Review Nephrologyにて、世界的な腎臓病の病理画像のリポジトリ



の一つとして、紹介されています (Barisoni L et al. Nat Rev Nephrol. 2020.)。

透析導入患者を減らすための社会活動 (腎・膠原病内科学分野)

厚生労働省の腎疾患対策検討会報告書では、「2028年までに、年間新規透析導入患者数を35,000人以下に減少させること」を達成すべき成果目標として掲げています。日本腎臓病協会の活動を通じて、腎臓病療養指導士に対する支援とともに、行政と連携して、CKDの啓発活動に積極的に取り組んでいます。市民公開セミナーなどの社会的活動を実施しています。また、医師、薬剤師、看護師・保健師、管理栄養士の相互連携がより容易になることを目指し、CKDシールの運用を開始しています。

＜可食＞
新潟大学大学院医学総合研究科 腎臓病センター 腎・膠原病内科 橋本 成彦 先生
新潟大学医学部総合病院 腎・膠原病内科 橋本 成彦 先生

＜開会＞13:00-13:10
新潟大学大学院医学総合研究科 腎臓病センター 腎・膠原病内科 橋本 成彦 先生

＜講演1＞13:10-13:30
慢性腎臓病ってどんな病気？
新潟大学医学部総合病院 腎・膠原病内科 橋本 成彦 先生

＜講演2＞13:30-13:50
腎臓にやさしい食事
新潟大学医学部総合病院 腎・膠原病内科 橋本 成彦 先生

＜講演3＞13:50-14:10
ちよと得る薬と腎臓の話
株式会社 丸善 薬学部 薬学部長 橋本 成彦 先生

＜閉会＞14:10-14:15
新潟大学大学院医学総合研究科 腎臓病センター 腎・膠原病内科 橋本 成彦 先生

日時 2020年10月11日(日)
会場 12:30 開会 13:00-14:15
会場 アートホテル新潟駅前 4階「最上」
参加費/無料・定員/60名

・申込先：新潟県 新潟県庁 新潟県健康・福祉部 健康政策課
・申込先：新潟市 新潟市健康・福祉部 健康政策課
・申込先：新潟大学 新潟大学健康・福祉部 健康政策課
・申込先：新潟県医師会 新潟県医師会健康政策課
・申込先：新潟県薬剤師会 新潟県薬剤師会健康政策課
・申込先：新潟県看護師会 新潟県看護師会健康政策課
・申込先：新潟県保健師会 新潟県保健師会健康政策課
・申込先：新潟県管理栄養士会 新潟県管理栄養士会健康政策課
・申込先：新潟県医師会 新潟県医師会健康政策課
・申込先：新潟県薬剤師会 新潟県薬剤師会健康政策課
・申込先：新潟県看護師会 新潟県看護師会健康政策課
・申込先：新潟県保健師会 新潟県保健師会健康政策課
・申込先：新潟県管理栄養士会 新潟県管理栄養士会健康政策課

共催：日本腎臓病協会・新潟県・新潟市・新潟県医師会
後援：一般社団法人 日本腎臓病協会・新潟県医師会・新潟市医師会・新潟県薬剤師会・新潟県看護師会・新潟県保健師会・新潟県管理栄養士会・新潟市医師会・新潟市薬剤師会・新潟市看護師会・新潟市保健師会・新潟市管理栄養士会

市民公開講座 新潟「食と健康」フォーラムの開催 (機能分子医学講座)

2009年から、新潟大学フードサイエンスセンター(医学部・農学部・歯学部)、新潟県立大学、新潟薬科大学、新潟医療福祉大学などに呼びかけ、新潟の地で「食と健康」の問題に取り組む研究者のネットワークを構築するとともに、研究成果を市民に向けて発信するための公開講座を毎年開催してきました。第6回目からは、「食」の問題に力を入れる新潟市と連携し、フードメッセなどの行事とタイアップして、企業からも出展してもらいながら開催することになりました。2020年で13回目(この回はコロナ禍のためオンライン配信、テーマもコロナ禍にちなんだ「食と健康」)を迎えますが、ネットワークは産・官・学に広がり、今後、様々な発展が期待されます。

第13回 市民公開講座
新潟「食と健康」フォーラム

配信期間 今年YouTube動画による期間限定配信での開催です
令和2年 11月28日～12月31日
(視聴するにはインターネットに接続できる環境が必要です)

テーマ **「コロナ禍における食と健康」**

第1部 コロナ禍における食事と運動について
講師 新潟大学健康増進学研究所 橋本 成彦 先生

第2部 コロナを正しく恐れるために、食生活の改善の重要性について
講師 新潟大学健康増進学研究所 橋本 成彦 先生

配信視聴方法
① YouTubeで視聴
② 新潟大学健康増進学研究所のホームページで視聴
③ 新潟大学健康増進学研究所のLINEアカウントで視聴

お申込方法
① 新潟大学健康増進学研究所のホームページで申込
② 新潟大学健康増進学研究所のLINEアカウントで申込

CKDの啓発活動 (腎医学医療センター)

2007年から開催したCKDの市民公開セミナーは、総回数40回：新潟市(天地腎)13回、その他27回になります。総参加者数8,620名：新潟市合計4,616名(各回平均参加者数355名)、その他合計4,004名(各回平均参加者数148名)です。私たちの言葉が心に響けばいいと、かかりつけ医、調剤薬局薬剤師、病院の管理栄養士、地域の保健師・管理栄養士など多くの医療連携先から自分のためのセミナーと認識してもらえよう一人ひとりに案内してもらっています。

新潟県、市町のCKD検討会・研修会および健康づくり指導者研修会で講演と意見交換を行っています。薬剤師は患者と対面コミュニケーションをとるので、啓発活動に適しています。



99の調剤薬局と連携しCKDの啓発活動を行っています。

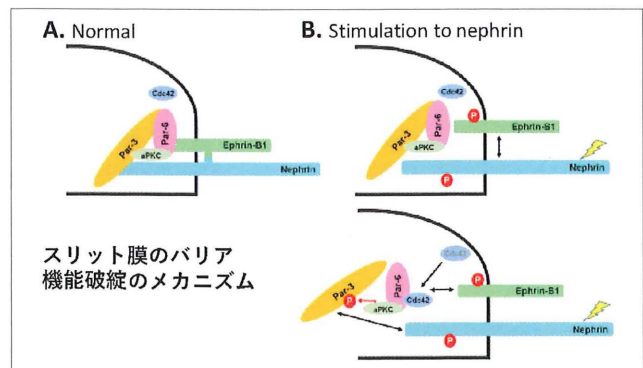
トピックス

新たな蛋白尿発症機構を解明

(Takamura S et al. Am J Pathol. 2020)

(腎分子病態学分野)

Par-3/Par-6/aPKC/Cdc42からなるPar complex (Par複合体)は上皮系細胞の極性形成に重要な役割を果たしていると言われてきましたが、ポドサイトでの役割は不明でした。今回、私たちはPar-6がephrin-B1と、Par-3がNephrinの細胞質部で結合していることを明らかにしました(図A)。Nephrinが細胞外部から刺激を受けると、刺激がephrin-B1、Par-6、Par-3に伝えられ、NephrinとPar-3、ephrin-B1とPar-6間の結合も緩み4分子複合体がバラバラになることを示しました(図B)。Par複合体がスリット膜の裏打

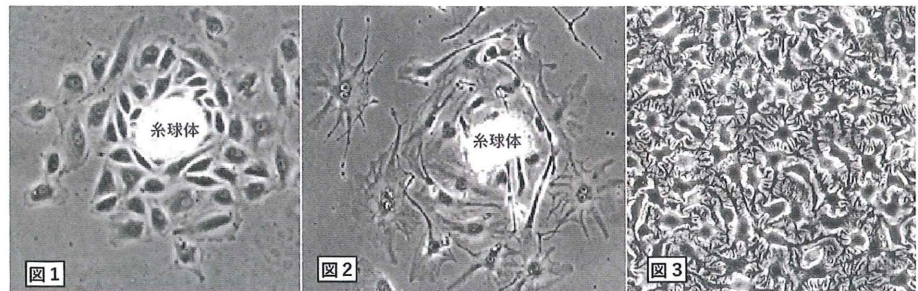


ち部に存在し、スリット膜の構造、機能維持に重要な役割を果たしていること、Par-6のシグナル制御が新規治療法開発の戦略として重要であることを示しました。

ポドサイト？ ボウマン嚢上皮？

(腎構造病理学分野)

単離糸球体の培養で生えだしてくる多角形の細胞(図1)が、糸球体上皮細胞(ポドサイト)由来なのか、ボウマン嚢上皮細胞由来なのか、古くから続く問題です。多くの研究室で使われているポドサイトの細胞株は多角形細胞を基にしていますが、私たちは、従来の糸球体単離法ではポドサイトが培養初期に死滅してしまうこと、ボウマン嚢を含まない単離糸球体から多角形細胞は生えださないこと、多角形細胞と形の違う不整形細胞(図2)がポドサイトマーカーを



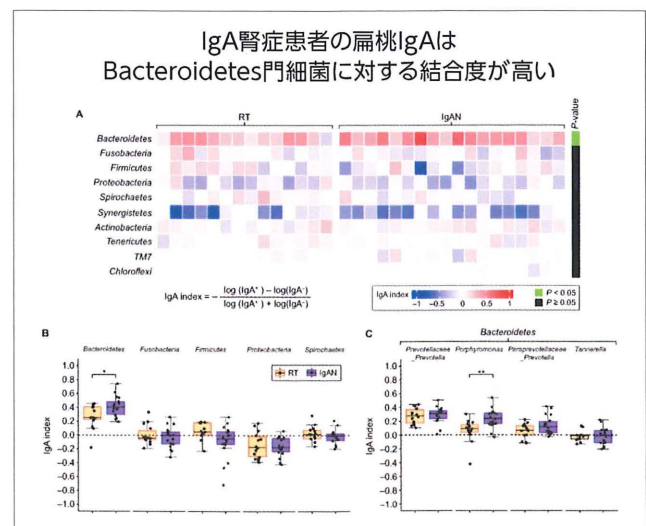
より強く発現していること、この不整形細胞がある培養条件下で生体のポドサイトと同じ形態になること(図3)、多角形細胞をこの培養条件下で培養してもポドサイトに近似しないこと(Cell Tissue Res. 380:581-591, 2020)から、多角形細胞がボウマン嚢上皮由来であり、不整形細胞がポドサイト由来と考えています。

IgA腎症患者では扁桃細菌叢に対するIgA免疫反応が亢進している

(Yamaguchi et al. Nephrology Dialysis Transplant 2020)

(腎・膠原病内科学分野)

IgA腎症の発症には粘膜由来IgAの関与が想定されていますが、その詳細は不明でした。この論文ではIgA腎症患者の治療のために摘出された口蓋扁桃を用いて扁桃細菌叢に対するIgA免疫反応を解析しました。扁桃深部陰窩の組織からIgAに結合する細菌群を分離後、遺伝子解析を行い、IgA腎症患者ではBacteroidetes門細菌群に対してIgAが多く結合していることが判明しました。また、IgA腎症患者の扁桃IgA重鎖的可変領域を解析するとIGHV3-30が多く発現しており、Bacteroidetes門細菌群へのIgA結合度と有意に相関しました。IgA腎症患者の扁桃ではB細胞活性化因子が多く発現しており、特定の細菌に対するIgA免疫反応が亢進していることが病態の背景に存在すると考えられました。さらに

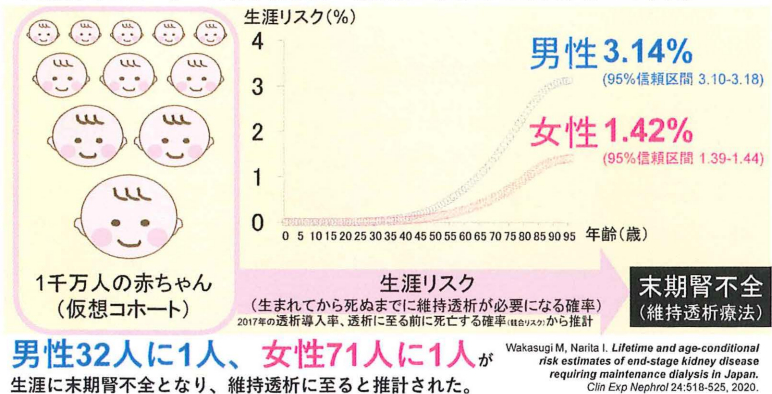


IgA腎症患者の血液中にはBacteroidetes門細菌群に親和性を有する多量体IgAが増加しており、IgA腎症の発症に扁桃由来IgAが関与することが示唆されました。

末期腎不全（維持透析）の生涯リスク （腎・膠原病内科学分野）

日本人の2人に1人が、一生のうちに一度は癌になる、とよく聞きますが、では、慢性腎不全になって維持透析が必要になるのは、何人に1人くらいでしょうか？透析患者は30万人強、日本の人口は1.2億強だから、400人に1人くらい？いいえ、違います、その計算では、透析に至るまでに他の疾患で亡くなる人が考慮されていません。私たちは、一般社団法人日本透析医学会の統計調査データと人口動態統計の数字を用いて、末期腎不全（維持透析）の生涯リスクを推計しました。その結果、男性の約32人に1人（3.14%）、女性は約71人に1人（1.42%）が、生涯のうちに末期腎不全に至り維持透析が必要になると推計されました。これまでわが国でこのような推計の報告

日本人の2人に1人が、一生のうち一度は癌になる、とよく聞きますが、末期腎不全になって維持透析が必要になるのは、何人に1人くらい？

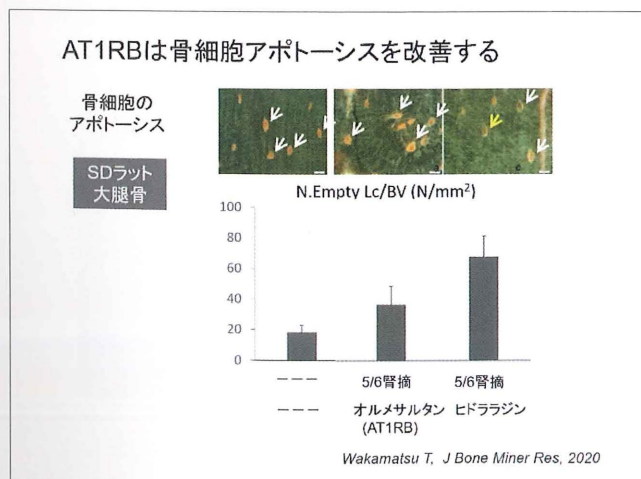


はありませんでした。生涯リスクという理解しやすい数字は、CKD対策の推進に役立つことが期待されます。

腎臓病で進行する骨脆弱性に対する アンジオテンシンII 1型受容体拮抗薬 (AT1RB) の効果 (Wakamatsu T et al. J Bone Miner Res, 2020)

（腎・膠原病内科学分野）

腎臓病患者、特に透析患者ではカルシウム、リン、副甲状腺ホルモンなどの異常と、骨異常、血管石灰化が起こり、臨床的に生命予後、心血管イベント、骨折が増加します。また腎臓病が進行するとレニン-アンジオテンシン系 (RAS) が亢進され、降圧薬としてRAS阻害薬が頻用されます。私たちは血液透析患者でRAS阻害薬の使用は骨折の少ない発症と関連することを報告し (Yamamoto S, PLoS One, 2015)、その後、病態を詳細に検討しました。腎障害を起こしたラットにRAS阻害薬であるAT1RBを使用すると骨弾性や骨組織異常の改善を認めました (図)。この結果と細胞研究、臨床研究を合わせて腎臓病患者で増悪する骨脆弱性にRASが大きく影響し、それに対しAT1RBが効果的であることを見出しました。



幼少期の米タンパク質摂取が 成熟期の肥満を抑制する （病態栄養学講座）

「米」はアジア地域の主要な穀物であり、およそ6%程度のタンパク質を含んでいます。日本人においては、肉や魚に次いで3番目、植物性タンパク質としては最も多く、この「米」からタンパク質を摂取しています。しかし、これまでにその機能性に関する検討は世界的にも、ほとんど行われてきませんでした。そのような中で、我々は亀田製薬株式会社との共同研究において、米(胚乳)タンパク質の実用化を可能にし、様々な検討を行ってきました。そして、糖尿病性腎臓病(DKD)のモデルである高脂肪食を負荷したマウスにおける検討から、幼少期からの米(胚乳)タンパク質の摂取がEscherichiaなどの腸内細菌叢の変化に関連して、その後の肥満や糖尿病およびDKDの発症および進展を抑制することを明らかにしました(Higuchi Y, Hosojima M, Kabasawa H, et al. Nutrients 2019)。特に、米(胚乳)タンパク質による腸内細菌叢への影響は、その消化物であるペプチドが関与している可能性があることも明らかにしており、今後の実用化や創薬にもつながることも期待され、更なる検討を予定しています。また、この成果は「食育」にもつながっていく可能性があり、その更なる展開も検討しています。なお、本研究の一部は、「幼少期投与用の肥満および/または肥満関連腎症予防組成物、幼少期投与用の肥満および/または肥満関連腎症予防薬、食品、並びに肥満および/または肥満関連腎症を予防する方法」として特許も出願済みです(特願2017-061684)。

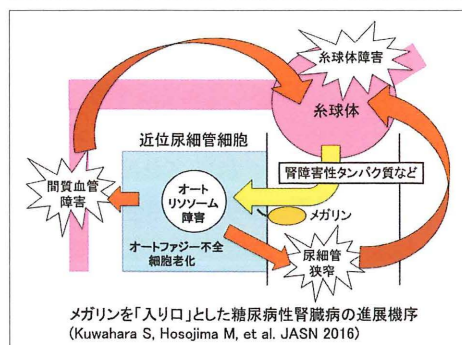
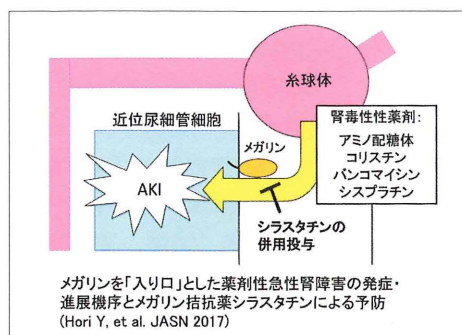
ファブリー腎症—髄質ヘンレの太い上行脚 (mTAL) 障害 (腎医学医療センター)

腎症はファブリー病の主要症状です。蛋白尿や末期腎不全をきたす糸球体障害は重要視されています。一方尿細管障害として多尿が報告されていましたがその機序は解明されていませんでした。私たちは多尿を呈する *GlatmTg* (CAG-A4GALT) ファブリー病マウスを作製しました (Taguchi et al. Biochem J, 2013)。多尿は尿の濃縮に関わる mTAL の障害によることおよび TAL 障害だけで進行性の腎機能障害をきたすことを見出しました (Maruyama et al. FASEB J, 2018)。TAL では Na^+ の能動的再吸収に重要な3つの分子— Na^+ - K^+ -2Cl⁻ 共輸送体、ウロモジュリン、

Na^+ - K^+ -ATPase—の発現が早期から低下していました。ファブリー病患者でも同様の TAL 障害を認めました。さらに TAL は Ca^{2+} のホメオスターシスに関わります。ファブリー病患者では骨密度検査から骨粗鬆症の頻度が高いことが報告されていました。私たちはファブリー病マウスを解析して TAL の障害が低 Ca^{2+} 血症をおこし二次性副甲状腺機能亢進症による骨軟化症から骨密度の低下をきたすことを見出しました (Maruyama et al. FASEB BioAdv, 2020)。mTAL 障害が生命予後に関わる可能性について検討しています。さらに mTAL 障害の治療方法の開発を進めています。

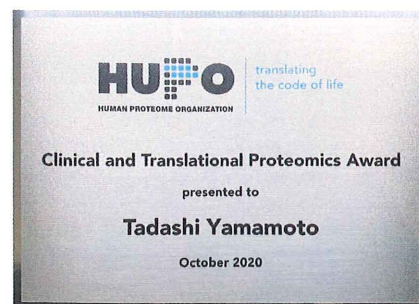
メガリンは腎毒性物質の「入り口」分子である (機能分子医学講座)

メガリンは近位尿細管腔側の刷子縁に発現し、糸球体を濾過する、あるいは近位尿細管細胞から分泌・放出される様々なタンパク質・ペプチド・薬剤等の再吸収・代謝に関わるエンドサイトーシス受容体です。我々は、メガリンがアミノ配糖体、コリスチン、バンコマイシン、シスプラチンなどの腎毒性薬剤と結合し、それらの腎取り込みによる腎障害の発症に関わるとともに、腎デヒドロペプチダーゼ阻害薬であるシラスタチンがそれらの薬剤のメガリンとの結合を阻害し、腎毒性を軽減することを見出しました (Hori Y, et al. JASN 2017; 特許取得 2019)。シラスタチンは抗菌薬イミペネムとの合剤として長年安全に使用されています。また、肥満を伴う2型糖尿病モデルである高脂肪食負荷マウスにおいて、メガリンを介する脂肪酸高含有タンパク質などの取り込みによるリソソーム障害を起点として、近位尿細管から糸球体に至る“逆行性”の腎障害が起こる機序を報告しました (Kuwahara S, Hosojima M, et al. JASN 2016)。これらの知見から、メガリンは腎毒性物質が取り込まれる「入り口」を司ることが分かりました。そこで我々は、病態に応じてメガリンの機能を適切に障害あるいは抑制する「メガリン拮抗薬」や「メガリン機能抑制薬」、さらにそのようなメガリンの動態をアッセイする「尿中メガリン検査薬」の開発を目指しています。



プロジェクトリーダー 「HUPO2020 Clinical and Translational Award」受賞 (生体液バイオマーカーセンター)

山本格名誉教授はこれまでのプロテオミクスによる尿バイオマーカーの探索研究が評価され、2020年度の「HUPO2020 Clinical and Translational Award」をアジアで初めて受賞しました。受賞対象となった内容は、尿プロテオミクスプラットフォームの構築と腎臓の障害部位別の尿バイオマーカーの確立です。前者には、HUPOイニシアチブの Kidney and Urine プロジェクト (HKYPP) で作成した尿検体収集・保存ガイドと収集した尿検体からの安定したタンパク質精製法と定量プロテオミクスの確立があります。後者には、腎臓のネフロン各部の組織プロテオミクスから、新規の腎臓部位別障害尿バイオマーカーを選定し、その臨床応用をめざした研究とそれら一連の研究が「なんでも尿検査」に発展できる可能性を示したことが含まれます。



国内外との共同研究



腎・膠原病内科学分野

腎・膠原病内科学分野は、米国バージニア大学小児科チャイルドヘルスリサーチセンター (Gomez RA 教授) と共同研究を行っています。Gomez教授はレニン研究で知られ、レニンKOマウスなどによるレニン産生細胞の基礎研究が行われています。新潟大学から渡辺博文先生が留学し、分子細胞レベルの研究に加えて新潟大学の腎生検組織を用いてヒト腎疾患におけるレニンの役割についても研究が進行しています。

生体液バイオマーカーセンター

生体液バイオマーカーセンターの山本らは2000年頃より、プロテオミクスによる腎臓病の解析、尿バイオマーカー探索を行ってきました。2005年には、山本が主導し、国際プロテオーム機構 (HUP O) にHuman Kidney and Urine Proteome Project

(HKUPP) Initiative を組織し、国際共同をスタートしました。プロテオミクスのための尿検体の収集保存法の国際標準化の提示はその成果の一つです (<https://hupo.org/Human-Kidney-and-Urine-Proteome-Project>)。

Human Kidney and Urine Proteome Project (HKUPP)	
Standard Protocol for Urine Collection and Storage (Applicable for the analysis of soluble urine proteins; not for exosome analysis)	
Normal Urine (Adults)	
<ul style="list-style-type: none"> • Negative for protein by dipstick tests: <15 mg/dl • Protein/creatinine ratio: <0.2 g/g • 24 hour urinary protein: <150 mg/day 	
1. Timing	Practical Recommendation
2. Preservatives	Collect mid-stream of random-catch urine or the 2nd morning urine. No need if urine is kept at RT and frozen within 4 hours but add 10 mM (or Boric acid to 0.2 M) if frozen more than 4 hours after collection.
3. Protease inhibitors	No need for normal urine (Further evaluations will be done for proteinuric urine). Protease inhibitors may be necessary for proteinuric urine samples, but not for normal urine samples unless exosome analysis is planned.
4. Pretreatment & Storage	Centrifuge at 1000g for 10 min to remove cells and debris, and store aliquots of 10 (or 50 or 150 ml at -20 or -80°C.
5. Freezing & Thawing	Avoid as much as possible and thaw in 37°C water bath.
Notes:	
1. The 2nd morning urine and collection in sterile urine cup are preferable.	
2. Keeping at 4°C is preferable but not essential.	
3. Centrifugation is desirable to minimize proteins released from insoluble contents (cells and casts).	
4. Adjustment of urine pH to 8.0 with 1 M Tris buffer (pH 8.0) may help solubilization of aggregates after thawing. Times of 5 freezing and thawing need to be recorded. Samples with identical freeze-thaw history should be used for comparison proteomics.	



■JR新潟駅から

万代口駅前バスターミナルより新潟交通バスに乗車

- ・C2系統 浜浦町線
⇒「旭町通二番町」下車(所要15～20分) ⇒ バス停より徒歩約3分
- ・C3系統 信濃町線
⇒「市役所前」下車(所要15～20分) ⇒ バス停より徒歩約8分
- ・C8系統 新大病院線
⇒「新潟大学病院」下車(所要15～20分) ⇒ バス停より徒歩約5分

■新潟空港から

新潟空港より新潟駅行き乗車(新潟駅からは上記参照)

■自動車利用の場合

新潟バイパス(国道8号線)桜木ICより和合線を直進、新潟大学歯学部前の信号を右折約1分

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター

〒951-8510 新潟市中央区旭町通1番町757

代表連絡先

◎基礎部門(腎分子病態学分野)

TEL: 025-227-2160 FAX: 025-227-0770 bunshi@med.niigata-u.ac.jp

◎臨床部門(腎・膠原病内科学分野)

TEL: 025-227-2200 FAX: 025-227-0775 nakatsue@med.niigata-u.ac.jp

◎トランスレーショナルリサーチ部門(機能分子医学講座)

TEL: 025-227-0915 FAX: 025-227-0914 akisaito@med.niigata-u.ac.jp