

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09717

研究課題名(和文) 糸球体疾患の進展に関わる糸球体基底膜障害と尿中バイオマーカーの開発

研究課題名(英文) Injuries of glomerular basement membrane in the progression of glomerular diseases

研究代表者

清水 章 (SHIMIZU, AKIRA)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：00256942

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：糸球体疾患には、それぞれの疾患によって特徴ある係蹄基底膜障害や係蹄上皮細胞障害が認められた。それらはIV型コラーゲンの5鎖と2鎖の免疫染色によって質的に、またPAM染色、白金染色、またはそれらの二重染色標本の低真空走査電子顕微鏡(LV-SEM)によって超微形態的に同定された。糸球体疾患では、それぞれの疾患に特徴ある係蹄障害が進展しており、その質的および超微形態学的な評価は、糸球体疾患の病態の把握に役立つ。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低真空走査電顕(LV-SEM)は通常透過型電子顕微鏡(透過電顕)とは異なり、光学顕微鏡用の標本をそのまま高倍率の電顕的な観察が可能になるため、簡単な処置で短時間に広範囲に電顕的観察が可能である。LV-SEMの日常腎生検病理診断への応用の至適条件を設定した。また、糸球体係蹄基底膜障害における質的变化はIV型コラーゲン鎖の蛍光抗体法の観察で、また障害係蹄基底膜の超微形態学的変化はLV-SEMにより広範囲に観察が可能であることを明らかにした。それぞれの糸球体疾患には特有の係蹄基底膜障害が進展しており、それらを明らかにすることは、疾患の病態の評価に役立つ。

研究成果の概要(英文)：We investigated qualitatively and ultrastructurally for the injury of glomerular basement membrane (GBM) and podocytes in several glomerular diseases. The qualitative alterations of the injured GBM were assessed by immunostaining of 1,1,2 and 3,4,5 of type IV collagen. The ultrastructural alterations of the injured GBM and podocytes were evaluated by the low-vacuum scanning electron microscope (LV-SEM) for light microscopic specimens with PAM, platinum-blue, or both staining. In the experimental and clinical glomerular diseases with hematuria, proteinuria, and/or renal dysfunctions, specific GBM and/or podocyte alterations were recognized qualitatively by immunostaining for α -chains of type IV collagen and ultrastructurally by LV-SEM. In the glomerular diseases, the specific GBM and/or podocyte alterations developed, and the qualitative and ultrastructural evaluation of these injury was useful for understanding the pathological condition of glomerular diseases.

研究分野：腎臓病理学

キーワード：係蹄基底膜障害 糸球体疾患 糸球体上皮細胞 IV型コラーゲン 鎖 低真空走査電子顕微鏡 電子顕微鏡 糸球体係蹄 腎生検病理診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糸球体腎炎をはじめとする糸球体疾患では蛋白尿、血尿や腎機能障害が出現する。これらには糸球体を構成する毛細血管網の糸球体係蹄の障害が関連していると考えられるが、糸球体係蹄障害の質的な変化や超微形態学的な変化は明らかにされていない。低真空走査電子顕微鏡 (Low-vacuum Scanning Electron Microscope: LV-SEM) は通常の透過型電子顕微鏡 (透過電顕) とは異なり、光学顕微鏡用の標本を用いて高倍率の電顕的な観察が可能である。簡単な標本の処置で短時間に広範囲に電顕的な観察が可能であり、日常の腎生検病理診断への LV-SEM の応用も始まっている。

2. 研究の目的

糸球体疾患の進展には糸球体基底膜障害が関与していると考えられるが、その質的・超微形態学的特徴は明らかにされていない。また、係蹄基底膜障害を評価する尿中バイオマーカーも明らかではない。本研究は、(1)糸球体疾患の係蹄基底膜障害を IV 型コラーゲンの鎖の変化により質的に障害の特徴を明らかにする。(2)糸球体疾患の係蹄基底膜障害を透過電顕および LV-SEM により超微形態学的特徴を明らかにする。(3)それらの係蹄障害、係蹄基底膜障害の質的・超微形態学的特徴と臨床症候との関連を検討する。また (4)糸球体疾患の動物実験モデルを作成し、尿中の IV 型コラーゲンの 3, 4, 5 鎖や他の糸球体係蹄障害と相関する蛋白を明らかにし、係蹄基底膜障害に関連する尿中の新規バイオマーカーの開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) 係蹄基底膜障害の IV 型コラーゲンの鎖の免疫染色による観察。

IV 型コラーゲンの鎖の糸球体での分布を確認する。実験コントロール動物およびヒト腎臓健全部の糸球体を用いて、IV 型コラーゲンの 1- 6 鎖の腎臓での分布を観察し、安定した染色性を確認する。

ヒト腎疾患での糸球体係蹄の IV 型コラーゲンの鎖の染色態を確認する。(a)血尿を認める IgA 腎症や菲薄基底膜病、血尿を認めながら急速進行性の腎機能障害を呈する抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎や抗糸球体基底膜病 (抗 GBM 病)、(b)高度蛋白尿やネフローゼ症候群を呈する膜性腎症や V 型膜性ループス腎炎の subepithelial deposit を認める一次性および二次性膜性腎症、(c)係蹄基底膜の二重化を呈する subendothelial deposit による膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) やびまん性 IV 型ループス腎炎や、骨髄移植後の係蹄内皮細胞障害による血栓性微小血管症 (TMA)、(d)ネフローゼ症候群を呈する微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) や巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の IV 型コラーゲンの鎖の染色態を確認する。

実験的腎疾患モデル動物の腎臓での糸球体係蹄の IV 型コラーゲンの鎖の染色態を確認する。WKY ラットの anti-GBM GM モデル、Wistar ラット Thy-1 腎炎モデル、MPO 免疫 ANCA 関連腎炎モデル、Ipr/Ipr マウス SLE モデル、SD ラットにラット腎近位尿管刷子縁抗原 (Fx1A) を投与する active Heymann 腎炎モデルの IV 型コラーゲンの鎖の染色態を確認する。

(2) 糸球体疾患の係蹄基底膜障害を透過電顕および低真空走査電子顕微鏡 (LV-SEM) により超微形態学的特徴を明らかにする。

係蹄基底膜障害の LV-SEM 観察のための標本の至適条件を設定する。正常コントロールならびに係蹄基底膜の超微形態変化の強いラット active Heymann 腎炎モデルの腎臓を用いて、LV-SEM による係蹄基底膜障害や係蹄の形態変化の観察のための標本の至適条件を設定する。

ヒト腎疾患での糸球体係蹄の超微形態変化を透過電顕および LV-SEM を用いて確認する。IV 型コラーゲンの鎖を観察した (a) IgA 腎症や菲薄基底膜病、ANCA 関連血管炎や抗 GBM 病、(b) 膜性腎症や V 型膜性ループス腎炎の一次性および二次性膜性腎症、(c) 係蹄基底膜の二重化を呈する MPGN や IV 型ループス腎炎、TMA、(d) MCNS や FSGS の糸球体係蹄の超微形態変化を透過電顕および LV-SEM を用いて確認する。

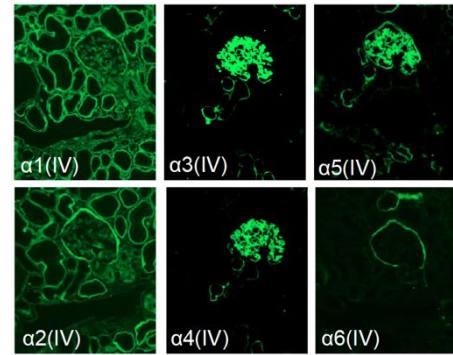
実験的腎疾患モデル動物腎臓での糸球体係蹄の超微形態学的特徴を透過電顕および LV-SEM を用いて確認する。抗 GBM 病モデル、Thy-1 腎炎モデル、ANCA 関連腎炎モデル、Ipr/Ipr マウス SLE モデル、active Heymann 腎炎モデルの腎臓を用いて、糸球体係蹄の超微形態学的特徴を透過電顕および LV-SEM を用いて確認する。

3) それらの係蹄障害、係蹄基底膜障害の質的、超微形態学的特徴と臨床症候との関連を検討する。

4) 実験モデル動物の尿中の IV 型コラーゲンの 3, 4, 5 鎖を ELISA で定量的に解析し、増減する尿中蛋白について質量分析 (LV-MS/MS) を用いて検討し、係蹄基底膜障害に関する尿中の新規バイオマーカーの開発を目指す。

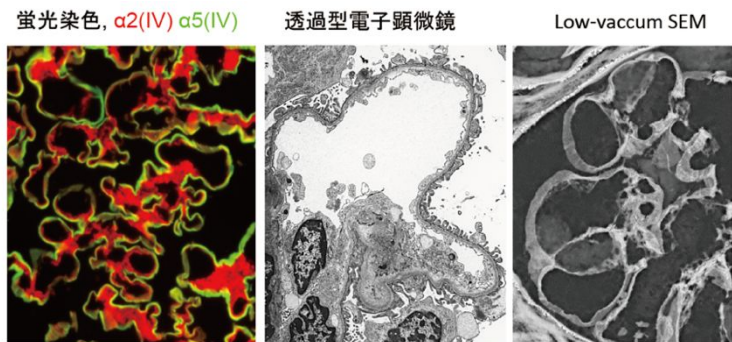
4. 研究成果

(1) 正常糸球体基底膜の IV 型コラーゲンの鎖の免疫染色による観察。IV 型コラーゲンの鎖の糸球体での分布は、すでに報告されている様に IV 型コラーゲンの 1,1,2(IV)鎖は全ての基底膜（尿細管基底膜、ボウマン嚢基底膜、血管基底膜、メサンギウム基質）が陽性で、3,4,5(IV)鎖は糸球体基底膜に局限して陽性、一部の遠位尿細管基底膜にも陽性、5,5,6(IV)鎖はボウマン嚢基底膜の一部と尿細管基底膜の一部の陽性を確認した。免疫染色の結果は、既存の結果と同様で、IV 型コラーゲンの免疫染色は安定しており、糸球体基底膜の評価に適していると判断した。



(2) 正常コントロール腎臓の糸球体基底膜の IV 型コラーゲンの 2 鎖と 5 鎖の染色態度、糸球体基底膜の透過電顕および LV-SEM による観察。

正常糸球体の IV 型コラーゲンの 2 鎖と 5 鎖の二重免疫染色では、糸球体基底膜には 5(IV)が分布し、メサンギウム基質には 2(IV)が分布している。透過電顕は二次的な観察で、観察範囲が限られているが、糸球体基底膜の内透明層、緻密層、外透明層の 3 層など詳細の確認が可能である。LV-SEM は蛍光抗体法用凍結標本やパラフィン包埋光顕用標本を用いて、広範囲に 3 次的に観察が可能であることを確認した。



(3) LV-SEM を用いた糸球体糸球体観察のための標本の至適条件を設定。正常ラット、active Heymann 腎炎ラット、臨床腎生検検体を用いて検討した。腎標本 PAM 染色の LV-SEM 観察による糸球体基底膜表面の 3 次的な観察には切片の厚さが薄い場合には十分な範囲の 3 次元構造が得られず、また切片が厚すぎると PAM 染色の染色性が不良になることから凍結検体では 5-10 μm 、ホルマリン固定光顕検体では 1.5-5 μm が適していた。糸球体基底膜表面の超微細構造は、従来では走査電子顕微鏡(SEM)を用い、糸球体基底膜から糸球体上皮細胞などの細胞成分を蛋白融解操作により除去して観察していた。しかし、膜性腎症などの糸球体基底膜表面に subepithelial deposit が存在する疾患群では、従来の蛋白融解操作では糸球体上皮細胞は除去されるが、糸球体基底膜上の subepithelial deposit は残存し、真の糸球体基底膜表面の観察が困難であった。腎標本の PAM 染色後の LV-SEM 観察は、真の糸球体基底膜表面の 3 次元微細形態の同定が可能であった。

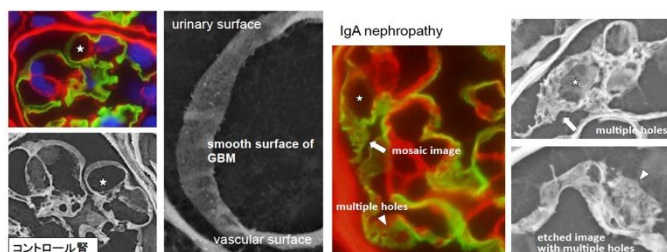
腎標本の白金ブルー(Pt-blue)染色の LV-SEM 観察により糸球体上皮細胞の足突起嵌合をボウマン嚢側より立体的に確認することが可能である。10%ホルマリン固定光顕検体よりも 2.5%グルタルアル固定検体の方が広範囲に足突起嵌合を確認することが可能であった。また、足突起の effacement も Pt-blue 染色もしくは PAM 染色と Pt-blue 染色の二重染色により観察することが可能であることを確認した。特異な蛋白の局在は凍結検体を用いて蛍光抗体法で観察するが、LV-SEM は蛍光抗体法で観察した標本を PAM 染色もしくは PAM 染色・Pt-blue 染色の二重染色を行うことにより、直接超微形態の観察が可能である。免疫染色観察後の同一標本の LV-SEM での観察により、従来では免疫電顕で行っていた特異蛋白の超微形態的な局在の同定が可能になることが期待され、至適観察条件のさらなる検討を進める。既存の腎生検病理診断のために行われている検体の LV-SEM への適応範囲が拡大され、腎生検病理診断の質の向上に貢献できる。

(4) 菲薄基底膜腎症における糸球体基底膜障害と腎機能について検討。菲薄基底膜腎症は良性家族性血尿とも呼ばれ、予後が良好な疾患として知られているが、腎機能が低下する症例も存在する。菲薄基底膜腎症における腎機能低下の機序を明らかにするために、腎生検で診断された菲薄基底膜腎症 27 症例（5～64 歳）の腎生検時の臨床病理学的な検討を行った。腎生検時、全例で血尿を、21 例で蛋白尿を認め、50 歳以上の 6 例で慢性腎臓病（CKD）stage G3a から G4 に腎機能は低下していた。LV-SEM では糸球体基底膜の表面はびまん性に粗造で種々の大きさの裂孔形成が確認された。糸球体基底膜は蛍光染色で IV 型コラーゲンの 2(IV)鎖の輝度の増加を伴った 5(IV)鎖の不規則な輝度の減少を認めた。菲薄基底膜腎症に特徴的な糸球体病理所見は、糸球体肥大は認めないが、糸球体細胞外基質の増加を伴う狭小化した糸球体糸球体の増加で、糸球体数の増加と総糸球体腔面積の減少に特徴付けられた。これらの病理学的所見と糸球体基底膜の超微形態

像や質の変化は若年時から確認されたが、係蹄基底膜の変化は血尿や蛋白尿の程度、腎機能の低下と直接的な関連は明らかではなかった。菲薄基底膜腎症の腎機能の低下は、他の多くの腎疾患と同様に動脈硬化による糸球体荒廃化や間質の線維化に関連していた。菲薄基底膜腎症は良性家族性血尿とも言われている様に、その疾患そのものでは末期腎不全に進展することは少なく、動脈硬化などの他の疾患と共通した腎機能悪化要因によって腎機能が低下することを明らかにした。この結果は、小児期に発見されることの多い菲薄基底膜腎症の予後を推測する上で重要であると考えている。

(5) 糸球体疾患における係蹄基底膜障害。

血尿を特徴とする IgA 腎症の糸球体基底膜障害では、IV 型コラーゲン 5 鎖は減弱し 2 鎖が増強する糸球体基底膜の質的な変化と LV-SEM による糸球体基底膜の削り取り像や裂孔の存在を示し、これらの方法が糸球体基底膜障害の評価に有効であることを報告している (Clin Exp Nephrol 2015; 19: 427-435)。



高度蛋白尿を呈する係蹄の subepithelial deposit による膜性腎症や V 型ループス腎炎、実験的 active Heymann 腎炎では subepithelial deposit に反応して形成される spike は、IV 型コラーゲン 3,4,5 鎖により形成され、LV-SEM の PAM 染色では係蹄基底膜表面で deposit を包み込むクレーター状の突起として認められた。腎標本の Pt-blue や PAM・Pt-blue の二重染色の LV-SEM による観察では係蹄上皮細胞の足突起の effacement も認められた。

骨髄移植後の係蹄内皮細胞障害による血栓性微小血管症 (TMA) や、係蹄の subendothelial deposit を伴う MPGN や IV 型ループス腎炎による係蹄基底膜の二重化は 3,4,5 (IV) 鎖からなる外側の係蹄基底膜のと 1,1,2 (IV) 鎖により形成される内側の係蹄毛細血管周囲の係蹄基底膜が確認され、LV-SEM の PAM 染色では係蹄基底膜の二重化が認められた。

糸球体の mesangial deposit によるメサンギウム増殖性病変は 1,1,2 (IV) 鎖の増加と LV-SEM の PAM 染色による不規則な mesangial meshwork の増加が確認された。

係蹄障害による壊死性半月体形成性病変は、ANCA 関連血管炎や抗 GBM 病で、係蹄基底膜の不規則な菲薄化や断裂、3,4,5 (IV) 鎖の不規則な減弱や連続性の破綻、LV-SEM による糸球体基底膜の不規則な削り取り像や途絶が認められた。

MCNS や FSGS では係蹄基底膜の 3,4,5 (IV) 鎖の染色性は保たれているものの、LV-SEM による Pt-blue や PAM・Pt-blue の二重染色の観察では係蹄上皮細胞の足突起の effacement が確認された。

(6) まとめと今後の課題。多くの糸球体疾患では、それぞれ疾患や病因により特有な糸球体係蹄障害が進展しており、その障害は IV 型コラーゲン 鎖により質的に、LV-SEM により超微形態的に同定することが可能であることを示した。今後はそれぞれの腎疾患の係蹄基底膜障害の程度と臨床所見との関連をより明確にし、日常の腎生検病理診断において係蹄基底膜の質的・超微形態学的変化の観察の重要性を示すために検討を継続する。また、本研究の目的でもった係蹄基底膜障害に関する尿中の新規バイオマーカーの開発について、それぞれ動物実験モデルで蓄尿による尿検体は集積できており、尿中 ELISA による IV 型コラーゲンの 鎖の測定や質量分析 (LV-MS/MS) による蛋白の網羅的解析を行い IV 型コラーゲン 鎖の免疫染色や LV-SEM による係蹄基底膜障害の程度と比較検討し、係蹄基底膜障害を示すバイオマーカーの開発を進める。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mii A, Shimizu A, Yamaguchi H, Tsuruoka S.	4. 巻 87
2. 論文標題 Renal complications after hematopoietic stem cell transplantation: Role of graft-versus-host disease in renal thrombotic microangiopathy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Nippon Med Sch	6. 最初と最後の頁 7-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-102.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okabayashi Y, Nagasaka S, Kanzaki G, Tsuboi N, Yokoo T, Shimizu A.	4. 巻 96
2. 論文標題 Group 1 innate lymphoid cells are involved in the progression of experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis and are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney Int	6. 最初と最後の頁 942-956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.04.039.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mii A, Shimizu A, Kaneko T, Nakayama K, Yamaguchi H, Tsuruoka S.	4. 巻 3
2. 論文標題 Renal Thrombotic Microangiopathy After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Involvement of Chronic Graft-Versus-Host Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney Int Rep	6. 最初と最後の頁 743-747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2017.12.013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamada T, Itagaki F, Aratani S, Kawasaki S, Terada K, Mugishima K, Kashiwagi T, Shimizu A, Tsuruoka S.	4. 巻 8
2. 論文標題 A case of membranous nephropathy diagnosed with lupus nephritis 11 years after onset.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 CEN Case Rep	6. 最初と最後の頁 301-307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-019-00412-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Endo Y, Negishi K, Hirayama K, Suzuki H, Shimizu A.	4. 巻 98(45)
2. 論文標題 Bevacizumab-induced immunoglobulin A vasculitis with nephritis: A case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e17870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000017870.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡林佑典, 清水章	4. 巻 86
2. 論文標題 糸球体疾患の免疫・病理	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 505-512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三井亜希子, 清水章	4. 巻 87
2. 論文標題 病因診断における腎生検の役割 -腎疾患の病因を病理からどうアプローチするのか?-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 546-552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kajimoto Y, Endo Y, Terasaki M, Kunugi S, Igarashi T, Mii A, Terasaki Y, Shimizu A.	4. 巻 23
2. 論文標題 Pathologic glomerular characteristics and glomerular basement membrane alterations in biopsy-proven thin basement membrane nephropathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 638-649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-01687-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanzaki G, Okabayashi Y, Nagahama K, Ohashi R, Tsuboi N, Yokoo T, Shimizu A.	4. 巻 86
2. 論文標題 Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease and Related Diseases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Nippon Med Sch	6. 最初と最後の頁 2-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2019_86-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoki M, Kang D, Katayama A, Kuwahara N, Nagasaka S, Endo Y, Terasaki M, Kunugi S, Terasaki Y, Shimizu A.	4. 巻 22
2. 論文標題 Optimal conditions and the advantages of using laser microdissection and liquid chromatography tandem mass spectrometry for diagnosing renal amyloidosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 871-880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1533-y. Epub 2018 Jan 25.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aratani S, Tagawa M, Nagasaka S, Sakai Y, Shimizu A, Tsuruoka S.	4. 巻 8
2. 論文標題 Radiation-induced premature cellular senescence involved in glomerular diseases in rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 16812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34893-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda F, Mii A, Morita M, Aoki M, Tagawa M, Aratani S, Kaneko T, Sakai Y, Shimizu A	4. 巻 75
2. 論文標題 Importance of frequency and morphological characteristics of nodular diabetic glomerulosclerosis in diabetic nephropathy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hum Pathol	6. 最初と最後の頁 95-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2018.01.019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 勝馬愛, 清水章	4. 巻 84
2. 論文標題 軽・重鎖沈着症	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 533-538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 勝馬愛, 清水章	4. 巻 85
2. 論文標題 Banff分類	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 499-506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 遠藤陽子, 清水章	4. 巻 60
2. 論文標題 腎臓学この一年の進歩: 腎生検病理診断学の最近の進歩	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本腎臓学会誌	6. 最初と最後の頁 28-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 橘靖子, 湯村和子, 清水章	4. 巻 55
2. 論文標題 加齢に伴う腎臓の組織学的変化の特徴	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatric Medicine (老年医学)	6. 最初と最後の頁 1317-1321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡林佑典, 永坂真也, 神崎剛, 荒谷紗絵, 田川雅子, 勝馬愛, 青木路子, 金光剛史, 梶本雄介, 康德東, 長濱清隆, 清水章
2. 発表標題 抗糸球体基底膜腎炎ラットにおいてPPAR はCD8陽性細胞浸潤抑制を介して半月体形成を抑制する
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会（第60回）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青木路子, 康德東, 桑原尚美, 新井孝司, 田川雅子, 勝馬愛, 荒谷紗絵, 梶本雄介, 岡林佑典, 永坂真也, 寺崎美佳, 清水章
2. 発表標題 液体クロマトグラフィタンデム型質量分析法によるアミロイド蛋白の同定
3. 学会等名 日本病理学会(第106回)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木村英人, 三井亜希子, 若松恭子, 鶴岡秀一, 清水章
2. 発表標題 糸球体腎炎におけるNETs形成に関わるシトルリン化ヒストンを有する好中球
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会（第60回）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 梶本雄介, 田川雅子, 荒谷紗絵, 勝馬愛, 青木路子, 金光剛史, 岡林佑典, 永坂真也, 康德東, 清水章
2. 発表標題 菲薄基底膜病における糸球体係蹄障害と臨床病理学的検討
3. 学会等名 日本病理学会総会（第106回）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 勝馬愛, 清水章	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 262
3. 書名 AKI 急性腎障害 治療の実際: AKIの病理 (p41-49)	

1. 著者名 清水章	4. 発行年 2017年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 126-131/ 383
3. 書名 腎生検病理アトラス 改訂版,	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石井 永一 (Ishii Eiichi) (00193243)	日本医科大学・大学院医学研究科・研究生 (32666)	
研究分担者	康 徳東 (Kang Dedong) (00571952)	日本医科大学・大学院医学研究科・ポストドクター (32666)	削除：平成30年3月12日