

平成 21 年 5 月 18 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007 年～2008 年

課題番号：19390230

研究課題名 (和文) 長期透析合併症のゲノミクス・プロテオミクス解析による機序解明

研究課題名 (英文) Genomics and proteomics analyses of pathophysiological mechanism in complications associated with long term hemodialysis therapy.

研究代表者 風間 順一郎 (KAZAMA JUNICHIRO)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：10345499

研究成果の概要：

長期透析に特有な透析アミロイドーシス、腎性骨症、腎性貧血、動脈石灰化などを対象疾患として、疾患とその修飾因子の両サイドから病因検索や治療応答への影響を検索した。本研究によって透析患者長期生存に及ぼす臨床因子が初めて絞り込まれ、またミネラル代謝に及ぼすリンの影響を初めて定量的に示すことなどの成果を得た。また、この過程に作成した約 4000 人の維持血液透析患者データベースは、期間内の研究結果を導いたのみならず、今後の前向き研究にも有用な足がかりとなった。期間内にこのプロジェクト関係で出版された英語論文 19 編、国内学会発表 9 演題、国際学会発表 8 演題、出版図書 7 冊。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	6,500,000	1,950,000	8,450,000
2008 年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
年度			
年度			
年度			
総計	11,300,000	3,390,000	14,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 7205-2-(D) 人工透析学

キーワード：ゲノミクス、プロテオミクス、慢性腎不全、アミロイドーシス、透析療法

1. 研究開始当初の背景

申請者らの関連する新潟県内では、その黎明期から腎臓専門医による細心な維

持透析管理が行われ、維持透析を受けながら長期生存中の患者数が著しく多い。20 年以上に渡って維持血液透析療法を

受けている長期透析患者の比率は 8.5% に上り、このレベルは世界に例をみない高さである。この事実自体は先人から引き継いだ誇るべき実績ではあるのだが、その反面、透析アミロイドーシス、ミネラル・骨代謝障害 (CKD-MBD)、動脈硬化による心血管疾患など、長期透析に伴う特有な合併症を併発した透析患者数も増加してしまった。このような臨床環境的背景から、長期透析合併症の研究は申請者らにとってごく当然の責務であるともいえた。

以上から、申請者らは透析症例の詳細な臨床データと遺伝子を収集し、これに実際に起こっている臨床症状やサロゲートマーカーである血清蛋白などのプロファイルを投影することによって病態や治療反応性などを説明しようとするプロジェクトを計画／遂行することにした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、長期透析症例に発生する各種の合併症を遺伝子とその主産物である蛋白、そして臨床の幅広い側面から解析し、その対策のターゲットを特定して、透析長期生存例の背景を明らかにすることである。

3. 研究の方法

申請者らの関連する新潟県内の施設で維持血液透析を受けている約 4,000 名の患者から詳細な臨床データと遺伝子を収集し、データベースを作成した。

このデータベースをもとに各種長期透析合併症とそこに関与する遺伝子、液性因子、あるいは治療介入への応答等を探索した。更に、そこで蓄積されたデータを基礎として、将来に向けての前向き試

験を企画した。

4. 研究成果

1) 疾患側からの解析

透析アミロイドーシス、腎性骨症、腎性貧血、動脈石灰化などを対象疾患として検討を進めた。この結果、長期透析患者の ADL 維持に及ぶ透析アミロイドーシスのインパクトが初めて定量的に証明され、世界における今後の研究の足がかりとなった。腎性骨症における海綿骨構造の意義も世界に先駆ける視点からの研究成果であり、将来の臨床ガイドライン策定に向けた貴重な理論的背景となった。

(参考論文 2, 4, 5, 6, 10, 12, 13, 17)

2) 病態を修飾する因子からの解析

長期透析合併症進行に関連する因子を探索した。AHSF/fetuin-A は炎症・腎不全と動脈硬化をリンクする可能性を示した。FGF23 は二次性副甲状腺機能亢進症の発症進展に寄与する可能性が示された。他にも腎障害の進行に関連する因子／遺伝子や障害腎の機能把握に寄与するマーカーについて有用な所見が得られた。

(参考論文 7, 8, 9, 11, 14, 15, 18, 19)

3) 治療介入への検討

CKD-MBD 治療の阻害因子としての P のインパクトを初めて定量的に示すことに成功し、これを基に透析患者の P 管理の重要性を改めて強調した

(参考論文 1, 11)

4) その他の解析／検討

プロジェクトの本丸ともいえる長期透析患者の生命予後規定因子を、単独で同定することはできなかった。しかし、このような大

規模に渡る長期透析患者の調査は貴重であり、データベースの今後の活用が期待される。
(参考論文 3, 7, 16, 19)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

- 1) Kazama JJ. Oral phosphate binders: History and Prospects. *Bone in press*
- 2) Kazama JJ, Kazama S, Koda R, Yamamoto S, Narita I, Gejyo F. The risk of gall bladder stone formation is increased in patients with predialysis chronic kidney disease but not those undergoing chronic haemodialysis therapy. *Nephron Clin Prac* 111:c167-c172, 2009
- 3) Nakamura K, Kazama JJ, Tanaka Y, Makabe K, Oyama M, Tsuchiya Y, Yamamoto M. Microscopic hematuria is associated with low bone mineral density in aged women and men. *J Bone Miner Metab* 27: 251-254, 2009
- 4) Kazama JJ, Kaneko Y. Egg on the table. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:14-15, 2009
- 5) Kazama JJ, Koda R, Yamamoto S, Narita I, Gejyo F, Tokumoto A. Comparison of quantitative cancellous bone connectivity analyses in 2- and 3-dimensional levels in dialysis patients. *Calc Tis Int* 84: 38 - 44, 2009
- 6) Yamamoto S, Kazama JJ, Maruyama H, Nishi S, Narita I, Gejyo F. Patients undergoing dialysis therapy for 30 years or more survive with serious complication of osteoarticular disorder. *Clin Nephrol* 70:496-502, 2008
- 7) Suzuki H, Suzuki Y, Narita I, Aizawa M, Kihara M, Yamanaka T, Kanou T, Tsukaguchi H, Novak J, Horikoshi S, Tomino Y. Toll-like

- receptor 9 affects severity of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 19: 2384-2395, 2008
- 8) Sato H, Kazama JJ, Kuroda T, Narita I, Nakano M, Gejyo F. Serum cystatin C measured by sol particle homogeneous immunoassay can accurately detect early impairment of renal function. *Clin Exp Nephrol*. 12:270-276, 2008
 - 9) Narita I, Gejyo F. Pathogenetic significance of aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 12: 332-338, 2008
 - 10) Narita I, Iguchi S, Omori K, Gejyo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol* 21: 161-165, 2008
 - 11) Hosaka K, Kazama JJ, Yamamoto S, Ito Y, Iino N, Maruyama H, Saito A, Narita I, Gejyo F. Alterations in serum phosphate levels predict the long-term response to intravenous calcitriol therapy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 26:185-190, 2008
 - 12) Nakai S, Akiba T, Kazama J, Yokoyama K, Fukagawa M, Tominaga Y, Iseki K, Tsubakihara Y. Effects of serum calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 12:49-54, 2008
 - 13) Kazama JJ. Japanese Society of Dialysis Therapy Treatment Guidelines for Secondary Hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 11 (Suppl) S44-S47, 2007
 - 14) Kazama JJ. What does the circulating AHSG/fetuin-A level tell us? *Clin Exp Nephrol* 11: 336-337, 2007
 - 15) Yamashita H, Yamazaki Y, Hasegawa H, Yamashita T, Fukumoto S, Shigematsu T, Kazama JJ, Fukagawa M, Noguchi S. Fibroblast growth factor (FGF)-23 in patients

with transient hypoparathyroidism: Its important role in serum phosphate regulation. *Endocrinol J* 54: 465-470, 2007

16) Ajiro J, Alchi B, Narita I, Omori K, Kondo D, Sakatsume M, Kazama JJ, Akazawa K, Gejyo F. Mortality predictors after 10 years of dialysis: a prospective study of Japanese hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 653-660, 2007

17) Fukagawa M, Kazama JJ. The making of a bone in vessels: From the soft shell to the hard bone. *Kidney Int* 72: 533-534, 2007

18) Sato H, Kazama JJ, Wada Y, Kuroda T, Narita I, Gejyo F, Gao P, Yamashita H. Decreased levels of circulating alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 46:1685-1691, 2007

19) Ogawa A, Sakatsume M, Wang X, Sakamaki Y, Tsubata Y, Alchi B, Kuroda T, Kawachi H, Narita I, Shimizu F, Gejyo F. SM22alpha: the novel phenotype marker of injured glomerular epithelial cells in anti-glomerular basement membrane nephritis. *Nephron Exp Nephrol* 106: e77-87, 2007

以上、全て査読あり

〔学会発表〕(計 17 件)

1) Kazama JJ, Koda R, Narita I, Gejyo F, Tokumoto A: Cancellous Bone Volume is a Histomorphometric Parameter that Indicates Cancellous Bone Connectivity in Chronic Dialysis Patients. 第 41 回アメリカ腎臓学会 2008 年 11 月 7 日・フィラデルフィア

2) 風間順一郎、大矢 洋、山本 智、遠藤 裕、佐藤 好信、畠山 勝義、成田 一衛、下條 文武: 生体部分肝移植と腎機能の関連 第 51 回

日本腎臓学会総会 2008 年 6 月 1 日 福岡

3) 風間順一郎: 日本のガイドラインポリシー 第 53 回日本透析医学会総会 2008 年 6 月 21 日 神戸

4) 風間順一郎、甲田 亮、成田 一衛、下條 文武: 透析患者の胆石保有率は高いが胆石形成リスクは低い 第 53 回日本透析医学会総会 2008 年 6 月 21 日 神戸

5) Kazama JJ, Tamagawa K, Narita I, Gejyo F, Konishi Y, Imaoji H, Wakimoto S, Kuwahara T: Titanium Oxide-like compound (TAP) is a promising material for novel phosphate binder. 第 40 回アメリカ腎臓学会総会 2007 年 11 月 3 日・サンフランシスコ

6) Kazama JJ: Medical management of vascular calcification 第 40 回アメリカ腎臓学会サテライトシンポジウム 2007 年 11 月 5 日・サンフランシスコ

7) Kazama S, Kazama JJ, Yamamoto S, Narita I, Gejyo F, Shimotori T: High prevalence of gallstone in end-stage CKD patients is derived from increased risk of gallstone formation in early CKD stages. 第 40 回アメリカ腎臓学会総会 2007 年 11 月 3 日・サンフランシスコ

8) Fukagawa M, Kazama JJ: Vascular calcification: Is it ectopic calcification or ectopic ossification? 第 40 回アメリカ腎臓学会サテライトシンポジウム 2007 年 11 月 5 日・サンフランシスコ

9) Kazama JJ: Humoral factors that possible involve with the development of vascular calcification in uremia 第 52 回日本透析医学会総会 2007 年 6 月 16 日 大阪

10) 風間順一郎: 血清 P と血清 Ca をどうやって目標値にもっていくか? 第 52 回日本透析医学会総会 2007 年 6 月 16 日 大阪

11) 風間順一郎: 低回転骨は悪いのか? 第 52 回日本透析医学会総会 2007 年 6 月 17 日 大

阪

12) 佐藤 弘恵、風間順一郎、黒田 毅、成田一衛、中野 正明、下條 文武:金コロイド比色法による血清シスタチン C 濃度測定の有効性 第 50 回日本腎臓学会総会 2007 年 5 月 26 日 浜松

13) 風間順一郎、保坂 聖子、山本 卓、伊藤由美、丸山 弘樹、成田一衛、下條 文武:カルシトリオール治療開始後の血清リン濃度の早期変化は治療の長期成績と関連する 第 50 回日本腎臓学会総会 2007 年 5 月 25 日 浜松

14) Kazama JJ, Sato N, Hida S, Yamamoto S, Endo H, Narita I, Gejyo F: Septic Multiple Organ Dysfunction Syndrome Causes Hypercalcemia Through Abnormal Vitamin D Metabolism. 国際腎臓学会 2007 2007 年 4 月 24 日・リオデジャネイロ

15) Kazama JJ, Tokumoto A, Yamamoto S, Maruyama H, Gejyo F: Three Dimensional Quantitative Analysis of Trabecular Bone Connectivity in Uremic Bone. 国際腎臓学会 2007 サテライトシンポジウム 2007 年 4 月 27 日・アングラドスレイ

16) 風間順一郎:副甲状腺機能の管理と骨代謝の評価 日本泌尿器科学会第 95 回学術大会 2007 年 4 月 17 日 大阪

〔図書〕(計 7 件)

1) 風間順一郎:CKD-MBD ハンドブック pp81-83, 200-207 医薬ジャーナル、大阪、2009

2) 風間順一郎:腎不全ハンドブック pp107- 医薬ジャーナル、大阪、2009

3) 風間順一郎:最新透析医学 pp128-134, 医薬ジャーナル、大阪、2008

4) 風間順一郎:血液浄化療法ハンドブック 改訂第 4 版 pp232-237 協同医書出版社、東京、2007

5) 風間順一郎:透析患者の検査値の読み方

改訂第 2 版 pp178-179 日本メディカルセンター、東京、2007

6) 風間順一郎:慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD) pp95-103, pp134-140 医薬ジャーナル、大阪、2007

7) 風間順一郎: EBM 透析療法 pp309-312, 318-320, 367-369 中外医学社、東京、2007

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

特記事項なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

風間 順一郎 (KAZAMA JUNICHIRO)
新潟大学・医歯学総合病院講師
研究者番号 20272817

(2) 研究分担者

成田 一衛 (NARITA ICHIEI)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号 10345499

(3) 連携研究者

なし