

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591227

研究課題名(和文) 腹膜透析における腹膜傷害に対する補体学的機序の解明と補体制御の可能性

研究課題名(英文) Studies of complement-related mechanisms and possibilities of anti-complement therapy for peritoneal injuries under PD therapy

研究代表者

水野 正司 (Masashi, Mizuno)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・寄附講座准教授

研究者番号：20303638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト腹膜では、中皮細胞を中心に3種類の補体制御因子(CReg)の豊富な存在を証明した。腹膜透析(PD)が腹膜に与える補体系への影響について、PD排液中のsC5b-9とD/Pクレアチニンは相関し、腹膜機能を代表するD/PクレアチニンとPD患者の腹膜中皮細胞のCD55の発現が逆相関することを見出した。一方で血中とPD排液中のC4は相関を認めたと、C3には無かった。このことは、CRegの変化が、補体第二経路活性化の関与と補体活性化産物の生成が腹膜機能に影響する可能性を示唆した。急性腹膜障害の動物実験モデルでは、C5aの障害進展への関与とC5aが腹膜障害が抗補体療法の対象となり得ることを示した。

研究成果の概要(英文)：We clarified that plenty of CReg, CD46, CD55 and CD59 were expressed in mesothelial cell of human peritoneum. When we investigated whether performance of PD therapy influenced the complement system in PD patients, we got correlation between levels of sC5b-9 in PD fluid and D/P creatinine and reverse-correlation between D/P creatinine and expression of CD55 in peritoneal mesothelium in the PD patients. Between serum levels and PD fluids, C4 was well correlated but not C3. Our results suggested that PD therapy might change CD55 expression of mesothelium and influence D/P creatinine in the PD patient dependent on activation of the alternative pathway presumably. Using an acute peritonitis model on rat, we showed the supportive data of the possibilities of anti-complement therapies because suppression of C5a could improve the acute peritoneal injuries.

研究分野：内科学

キーワード：人工透析学 腹膜透析 補体活性化 補体制御 腹膜障害

1. 研究開始当初の背景

腹膜透析 (PD) は、血液透析 (HD) に比べて、残腎機能保持・心血管系合併症抑制という利点があり、また、家庭内透析という点で、PD 療法の拡大は医療経済的に貢献すると考えられる。一方で、腹膜傷害による腹膜劣化や致死的合併症である被嚢性腹膜硬化症 (EPS) という問題がある。PD 患者の腹膜は、様々な因子により傷害を受けている可能性があり、特に PD 液の長期暴露と腹膜炎が腹膜傷害の主要因と考えられるが、その機序には不明な点が多い。より多くの患者で PD を安全に施行していくために、腹膜傷害の発生と、これによる腹膜機能低下、EPS 発症・進展の機序を明らかにし、予防・治療に取組むことは重要であると考えられる。

我々は、PD と補体の関連、特に補体活性系とその制御に注目し、腹膜傷害・EPS の機序の解明と Biomarker の発見、抗補体療法の可能性について研究を進めている。これまでに、過剰な補体活性化が腹膜に急性/慢性炎症を来し、腹膜傷害発症・進行に重要な役割を果たしていることを、真菌性腹膜炎モデル (Zymosan (Zy) モデル) で示した (J Immunol, 2009)。また、腹膜の補体活性化制御に、膜補体制御因子 (CRegs) の存在が重要であることを示した (Nephrol Dial Transplant, 2011)。

現在、EPS 発症に two-hit theory が提唱されている。PD 液暴露や腹膜炎などによる腹膜の炎症が 1st-hit として腹膜に障害を与え、加えて 2nd-hit が引き金となって EPS に至るとされるが、その詳細な機序は不明である。我々は、補体系、特にその制御系に注目して、EPS 発症への機序を解明するために研究を進めてきた。

2. 研究の目的

(1) ラット腹膜中皮初代培養細胞を用いて、中皮細胞上の CReg の発現が、透析液暴露の影響に影響を受けるかどうか、特に pH、浸透圧について解析する。

(2) ヒト腹膜の CRegs (CD46、CD55、CD59) の分布を調べる。また、腹膜表層にある中皮細胞に注目して、PD 療法がヒト腹膜中皮細胞上の CRegs に与える影響を、PD 排液とその中皮細胞を用いて、補体の易活性化・活性化の制御障害との関連について、明らかにする。

(3) ラット急性補体障害モデルを用いて、C5a の役割とその制御が抗補体療法につながる可能性について検討する。

(4) ヒト PD 排液と腹膜組織にて、補体活性化産物と CRegs の発現を調べ、実験動物で得られるデータと合わせ、PD が補体活性系と制御機構に与える影響について解析を行う。また biomarker の可能性についても調べる。

3. 研究の方法

(1) ラット腹膜より中皮細胞の初代培養細胞を作成し、pH と浸透圧の異なる PD 液のダイアニール PD4 4.25% (PD1; dextrose 4.25%, pH ~5) とダイアニール-N PD4 2.5% (PD2; dextrose w.5%, pH ~7) を用いて、PD 液による暴露環境下による腹膜中皮細胞上の CReg (Crry, CD59) の発現に変化を、CReg (Crry, CD59) に対する抗体 (5I2, RD111-7, 6D1) で染色して FACS で検討した。また、ラット中皮細胞上で、これらの Crry と CD59 の発現の変化が、補体活性系の制御に与える影響について、functional assay として蛍光抗体法で傷害を受けた細胞への直接補体沈着 (C3b) を観察した。

(2) ヒト腹膜での CReg (CD46、CD55、CD59) の分布を、腹膜生検組織を用いて免疫染色で調べた。次に、ヒト大網由来の non CKD 患者の腹膜中皮細胞初代培養細胞、および、PD 施行中の 31 名の腹膜透析患者の PD 排液由来の腹膜中皮細胞初代培養細胞を用いて、CRegs (CD46、CD55、CD59) の発現の変化を、フローサイトメトリー法 (FACS) により蛋白レベル (3 回の平均値) と mRNA レベルで検討した。PD 排液中の補体成分 C3 と C4、および補体活性化産物 sC5b-9 の濃度の測定を ELISA 法で測定を行い、CRegs の発現について比較検討した。また、腹膜機能として腹膜平衡試験によって得られた D/P クレアチニンと、CRegs の発現について比較検討を行った。また、この CRegs の発現の変化が、補体活性系の制御に与える影響について、上記 (1) のラット中皮細胞上での実験と同様に、functional assay として蛍光抗体法で傷害を受けた細胞への直接補体沈着 (C3b) を観察して、詳細に検討した。

さらに、PD 患者の CD55 発現の違いが腹腔内の中皮細胞の局所に限定した変化かどうか、調べるために、同意の得られた一部の患者の抹消血中白血球 (WBC) 上の CReg との発現の差について FACS を用いて調べた。

(3) ラット急性腹膜障害モデル (CReg の機能を中和抗体により抑制により発症する腹膜障害) を用いて、C5a の関与を明らかにするために、C5a レセプター拮抗ペプチド (C5aRA) と C5a に直接結合する C5a 拮抗ペプチド (AcPepA) を、中和抗体投与 10 分前に投与し、24 時間後の腹膜障害を光学顕微鏡下と浸潤細胞や補体沈着を蛍光顕微鏡下に検討した。また、AcPepA が抗補体療法として治療的役割を果たす可能性があるかどうかを、腹膜炎誘導後 6 時間後までに AcPepA を投与することで検討した。

(4) PD 排液について、排液中の補体成分 (C3、C4)、補体活性化物質 (sC5b-9) の測定を行い、排液中の CA125 や IL-6 を ELISA 法で測定した結果との相関関係、臨床データとの関係を

検討した。さらに腹膜炎の発生時の排液について、経時的に測定し検討した。得られた C3、C4、sC5b-9、CA125、IL-6 の各 PD 排液濃度については、すべて各 PD 排液中の総蛋白濃度で補正を加えた値を検討に用いた。

(5) 尚、本研究のヒト検体については、倫理委員会の承認のもとで、患者の同意を得て行われた。

4. 研究成果

(1) PD2 やコントロール培養上清と比べて、PD1 への暴露下では、ラット中皮細胞の CReg の Crry と CD59 の発現が、減少していることが観察された。また、これらの Crry と CD59 の減少は、C3b の中皮細胞への沈着の程度と比較した場合でも、PD1 で暴露したラット腹膜中皮細胞上でより多くの補体活性化が観察された。この実験より、少なくともラット腹膜中皮細胞は低 pH と高浸透圧の PD 液によって、中皮細胞上の CReg の発現は障害を受け、その結果、補体攻撃への防御機能に障害を受けることが明らかになった (Mizuno T, Mizuno M, et al. Am J Physiol Renal Physiol 2013)。この結果より、PD 治療で PD 液の暴露、特に pH が低く抗浸透圧の PD 液で暴露した場合に、腹膜での補体活性・制御系に問題が生じる可能性が示唆された。

(2) これまでのラット腹膜で得た報告と同様に、ヒト腹膜組織においても、腹膜中皮細胞層、血管壁に沿って、CD46、CD55、CD59 が分布していることを観察した。また、大網由来腹膜中皮細胞初代培養細胞においてもヒト中皮細胞 cell line の Met5A 細胞と比較して、ほぼ同様に CD46、CD55、CD59 が分布し

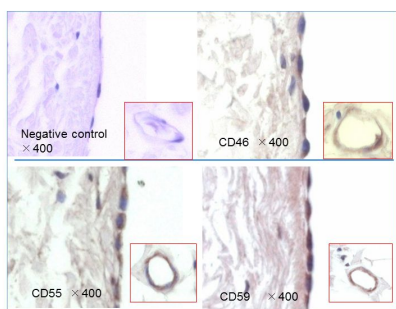


図1. 中皮細胞における膜補体制御因子の発現

ていた (図1)。これらより、ヒトでもラットでも腹膜には他臓器と同様に複数の CReg の豊富に分布していることが確認された。特に腹膜表層に位置する腹膜中皮細胞には、ラットでは Crry、CD55、CD59 が分布しているように、ヒトでは CD46、CD55、CD59 が分布していた。このことから、腹膜は補体活性制御を常に行う必要性があるのであることが考えられた。

次に、末期腎不全患者で PD を行っている患者の PD 排液由来の腹膜中皮細胞初代培養細胞において CReg の発現に PD 治療が影響を与える可能性について検討した。PD 患者の中

皮細胞においても D46、CD55、CD59 のすべて分布していることを確認したが、CD55 の発現のみ、mRNA 発現レベルと相関した。腹膜機能 (D/P クレアチニン) と比較したとき、CD55 の発現のみに負の相関関係が見られた (図2)。

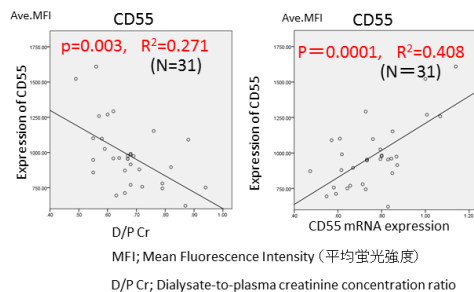


図2. CD55 の発現と D/P Cr は負の相関を示した

このため、CD55 の発現は PD 治療に関連して何らかの影響を受けている、あるいは PD 患者に影響を与えていると考え、その後の検討は CD55 に焦点を当てて検討を行った。結果として、CD55 の発現に、性別、年齢、糖尿病の有無など、患者の基本情報には影響を受けていないことがわかった。中皮細胞上の CD55 の発現の高い、PD 患者由来の中皮細胞初代培養細胞と CD55 の発現の低い PD 患者由来の中皮細胞初代培養細胞を用いて、補体沈着により細胞上での補体活性を可視化して直接評価したところ、CD55 の発現の低かった中皮細胞では、CD55 の発現の高かった中皮細胞に比べて、補体沈着が多く認められた。

また、この CD55 の変化が腹膜という局所環境に限定したものであったかどうかについての検討のため、同じ PD 患者の白血球上での CReg と腹膜中皮細胞上での CReg の発現について調べたところ、有意な相関は求められず、今回の腹膜中皮細胞の CD55 の変化は腹膜独自の反応である可能性が示唆された。

(3) 急性腹膜炎障害について、C5a の関与を調べた時、レセプター側の拮抗薬の C5aRA を投与した場合も、産生された C5a に対して直接結合し阻害する AcPepA を投与した場合でも、同様に、腹膜への炎症細胞浸潤を抑制することにより腹膜炎障害を軽減した。このことより、C5a が腹膜炎障害進展に関与することを明らかになった。このことから C5a が急性腹膜炎障害進展に対する治療ターゲットとなると考え、腹膜炎障害誘導した後に産生された C5a を直接

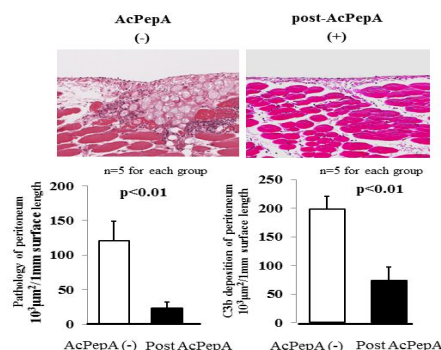


図3. 急性腹膜炎誘導2時間後 AcPepA 投与による24時間後の組織障害抑制効果

抑制する AcPepA の治療効果を検討したところ、腹膜炎誘導 2 時間、および 4 時間後までは、腹膜の肥厚と細胞浸潤についての評価により、AcPepA の治療効果を確認できた。しかし、腹膜障害発生 6 時間後以降に AcPepA を投与した場合には抑制効果が確認できなかった(図 3)。つまり、このモデルにおいて、C5a を治療ターゲットとした場合、腹膜炎惹起 4 時間後までに投与した場合には効果が認められたことより、早期治療的アプローチが、腹膜障害進展抑制に重要である可能性を示すことができた。近年、遺伝性血管性浮腫 (HAE) への C1 阻害薬、夜間血色素尿症(PNH) や補体制御異常の関与する非定型性溶血性尿毒症症候群(aHUS)へのヒト型 C5 中和抗体、と、抗補体治療が新たな治療法として注目されつつある。補体系が様々な炎症に関わっていることから、腹膜障害のコントロールについても抗補体治療が一つの選択肢となり得ることを実験動物モデルで我々は明らかにした。

(4)腹膜排液中の補体成分 C3 と C4 濃度について、ELISA で調べたところ、非腹膜炎の状況で、血清中の C3 と排液中の C3 とは相関を認めなかったが、血清中の C4 と排液中の間に相関を認めた ($p < 0.05$)。一方で、PD 排液中の CA125 濃度との、C3 と C4 濃度には相関ははっきりしなかった。D/P Cre 値と腹膜排液中の sC5b-9 値の間にも相関を認めた。結果より、腹腔内で C4 に比べて C3 の消費がより激しい可能性が予想されることから、補体の第二経路の活性化の影響が D/P Cre により影響を与えている可能性を示唆した。

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 28 件)

- 1) Sei Y, Mizuno M, Suzuki Y, Imai M, Higashide K, Harris CL, Sakata F, Iguchi D, Fujiwara M, Kodera Y, Maruyama S, Matsuo S, Ito Y, Expression of membrane complement regulators, CD46, CD55 and CD59, in mesothelial cells of patients on peritoneal dialysis therapy. *Mol Immunol* 査読有 Vol.65、2015、302-309
DOI: 10.1016/j.molimm.2015.02.005.
- 2) Tanaka A, Mizuno M, Suzuki Y, Oshima H, Sakata F, Ishikawa H, Tsukushi S, Ito Y, Calcified amorphous tumor in the left atrium of a patient on long-term peritoneal dialysis. *Intern Med* 査読有、Vol.54、2015、481-485
DOI:10.2169/internalmedicine.54.2967.
- 3) Tanaka A, Katsuno T, Ozaki T, Sakata F, Kato N, Suzuki Y, Kosugi T, Kato S, Tsuboi N, Sato W, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S, The efficacy of tolvaaptan as a diuretic for chronic kidney disease patients. *Acta Cariologica*. 2015 Vol.70(2):217-223 doi:10.2143/AC.70.2.3073514 査読有、2015
- 4) Asano M, Mizutani M, Nagahara Y, Inagaki K, Kariya T, Masamoto D, Urai M, Kaneko Y, Ohno H, Miyazaki Y, Mizuno M, Ito Y, Successful treatment of *Cryptococcus laurentii* peritonitis in a patient on peritoneal dialysis. *Intern Med* 査読有、Vol.54、2015、941-944
DOI:10.2169/internalmedicine.54.3586.
- 5) Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S, Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One* 査読有、Vol.9、2014、e100835 DOI:10.1371/journal.pone.0100835.eCollection 2014.
- 6) Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S, Patient age and the prognosis of idiopathic membrane nephropathy. *PLoS One* 査読有、Vol 9、2014、:e110376.
DOI:10.1371/journal.pone.0110376.eCollection 2014.
- 7) Ito Y(他 9 名, 1 番目), Mizuno M(2 番目), Suzuki Y(3 番目), Matsuo S(13 番目)、Long-term effects of spironolactone in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 査読有、Vol 24、2014、1627-1642 DOI: 10.1681/ASN.201303027.
- 8) Kim H, Mizuno M(他 7 名, 2 番目), Suzuki Y(9 番目), Matsuo S(10 番目), Ito Y(11 番目)、Rat adipose tissue-derived stem cells attenuate peritoneal injuries in rat zymosan-induced peritonitis accompanied by complement activation. *Cytotherapy* 査読有 Vol.16、2014、357-368
DOI: 10.1016/j.jcyt.2013.10.011.
- 9) Mizuno M, Suzuki Y, Ito Y, Future Expectations of Diagnostic Approaches for Treating Endogenous Peritonitis in Patients on Peritoneal Dialysis. *Intern Med* 査読有 Vol.53、2014、647(letter to editor; comment)
- 10) 水野正司、ネフローゼ症候群 第 2 章 病理・病態生理 病因 5. 膜性増殖性糸球体腎炎 II 型最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC 査読有、Vol.80、2014、75-83

- 11) Mizuno T, Mizuno M(他 6 名,1 番目), Suzuki Y(4 番目), Matsuo S(10 番目), Ito Y(11 番目)、Anti-C5a complementary peptide ameliorates acute peritoneal injuries induced by neutralization of Crry and CD59. *Am J Physiol Renal Physiol* 査読有、Vol.305、2013、F1603-F1616
DOI: 10.1152/ajprenal.00681.2012.
- 12) Kinashi H, Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Terabayashi T, Nagura F, Hattori R, Matsukawa Y, Mizuno T, Noda Y, Nishimura H, Nishio R, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Takei Y、TGF- β 1 promotes lymphangiogenesis during peritoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 査読有、Vol. 24、2013、1627-1642
DOI: 10.1681/ASN.2012030226.
- 13) Mizuno M, Suzuki Y, Nonaka K, Sei Y, Maruyama S, Matsuo S, Ito Y、Perforative peritonitis caused by appendicitis in a patient on peritoneal dialysis. *Intern Med* 査読有、Vol.52、2013、:1177-1181
- 14) Katsuno T, Osaki T, Saka Y, Furuhashi K, Kim H, Yasuda K, Yamamoto T, Sato W, Tsuboi N, Mizuno M, Ito Y, Imai E, Matsuo S, Maruyama S、Low serum cultured adipose tissue-derived stromal cells ameliorate acute kidney injury in rats. *Cell Transplant* 査読有、Vol.22、2013、287-297
DOI: 10.3727/096368912X655019
- 15) 浅野麻里奈、稲垣浩司、狩谷哲芳、浅野周一、政本大二郎、水谷真、高橋洋平、水野正司、伊藤恭彦、Clostridium perfringens による CAPD 関連腹膜炎と悪性中皮腫の関連が示唆された 1 剖検例。日本透析医学会雑誌 査読有、Vol.46、2013、949-954
- 16) Mizuno M(他 4 名,1 番目), Ito Y(2 番目), Suzuki Y(4 番目), Matsuo S(7 番目)、Membrane complement regulators protect against fibrin exudation in a severe peritoneal inflammation model in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 査読有、Vol.302、2012、F1245-F1251
DOI: 10.1152/ajprenal.00652.2011.
- 17) Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, Seya T, Yamamoto T, Endo Y, Hatanaka M, Wakamiya N, Mizuno M, Nakao M, Okada H, Tsukamoto H, Matsumoto M, Inoue N, Nonaka M, Kinoshita T、Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese association for complement research. *Allergol Int* 査読有、Vol.61、2012、:559-562
DOI:10.2332/allergolint.12-RAI-0471.
- 18) Mizuno M, Ito Y, Morgan BP、Exploiting the nephrotoxic effects of venom from the sea anemone, *Phyllodiscus semoni*, to create a hemolytic uremic syndrome model in the rat. *Mar Drugs* 査読有、Vol.10、2012、1582-1604,
DOI: 10.3390/md10071582.
- 19) Takahashi R, Ito Y, Takahashi H, Ishii H, Kasuga H, Mizuno M, Suzuki Y, Yuzawa Y, Maruyama S, Murohara T, Imai E, Matsuo S、Combined values of serum albumin, C-reactive protein and body mass index at dialysis initiation accurately predicts long-term mortality. *Am J Nephrol* 査読有、Vol.36、2012、136-143
DOI: 10.1159/000339940.
- 20) Suzuki Y, Ito Y, Mizuno M, Kinashi H, Sawai A, Noda Y, Mizuno T, Shimizu H, Fujita Y, Matsui K, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Takei Y、Transforming growth factor- β induces vascular endothelial growth factor-C expression leading to lymphangiogenesis in rat unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 査読有、Vol.81、2012、865-879
DOI: 10.1038/ki.2011.464.
- 21) Toda S, Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Ito I, Hiramatsu H, Ozaki T, Tsuboi N, Sato W, Maruyama S, Imai E, Matsuo S、Asymptomatic diverticulosis identified by computed tomography is not a risk factor for enteric peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 査読有、Vol. 27、2012、2511-2516、DOI: 10.1093/ndt/gfr685.
- 22) Ito I, Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Yasuda K, Ozaki T, Kosugi T, Yasuda Y, Sato Y, Tsuboi N, Maruyama S, Imai E, Matsuo S、A rare case of acute kidney injury associated with autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia after long-term usage of oxaliplatin. *Clin Exp Nephrol* 査読有、Vol. 16、2012、490-494
DOI: 10.1007/s10157-012-0620-8.
- 23) 伊藤恭彦、水野正司、鈴木康弘、清祐実、平松英樹、松尾清二、特集:CKD・透析関連領域におけるガイドラインを日常診療にどう生かすか。各論 2 腹膜透析ガイドライン、3. 腹膜炎管理、ISPD ガイドラインを本邦の実地臨床にいかにかに活用するか? 本邦のガイドラインをいかにすべきか? 臨床透析 査読有、Vol.28、2012、856-864
- 24) 平松英樹、伊藤恭彦、水野正司、鈴木康弘、戸田晋、坪井直毅、伊藤功、佐藤和一、丸山彰一、今井圓裕、林弘樹、松尾清二、腹膜透析における小・中・大分子量物質除去と腹膜機能の関連性。腎と透析 査読有、Vol.73、2012、235-236

- 25) 伊藤恭彦、水野正司、鈴木康弘、松尾清二、IV. 課題と対策、(2) 腹膜炎 - 名古屋大学関連施設レジストリーからみたPD腹膜炎の問題点、臨床と透析 査読有、Vol.28、2012、571-577
- 26) 平松英樹、林祐樹、水野正司、鈴木康弘、戸田晋、伊藤功、丸山彰一、伊藤恭彦、松尾清二、遺伝子組換えヒトエリスロポエチンによる赤血球造血刺激因子製剤療法低反応性腹膜透析患者の持続型赤血球層血刺激因子製剤Darbepoetin Alfa投与の効果. 日本透析医学会会誌 査読有、Vol.45、2012、247-253
- 27) 水野正司、伊藤恭彦、鈴木康弘、松尾清二、腹膜組織における補体活性化の観点からみた、現在の透析液の問題、腎と透析 2012 査読有、Vol.73、2012、109-110

[学会発表](計66件)

Mizuno M, Yasuhiko Ito (他9人1番目) Level of soluble C5b-9 complex in dialysis fluid may be a predictor of poor prognosis in peritonitis in peritoneal dialysis patients, especially in culture negative peritonitis. The XXV International complement workshop, 2014/9/16, Rio de Janeiro, Brazil.

Mizuno M, Yasuhiko Ito, Yasuhiro Suzuki(他13人1番目)Improvement of prevalence of peritoneal dialysis (PD) therapy in end-stage renal disease (ESRD) patients from 2010 to 2012 in the Tokai area of Japan - Five years after the previous study. The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology、2014/5/15、Shinagawa Prince Hotel, Tokyo, Japan.

Sei Y, Mizuno M(他6名2番目)Expression of membrane complement regulators in patients on peritoneal dialysis therapy. 14th European meeting on Complement in Human Disease、2013/8/19、Jena、Germany

Kim H, Mizuno M(他8名2番目)Rat adipose tissue-derived stromal cells in a low serum medium attenuate peritoneal injuries in rat zymozan-induced peritonitis. The XXIII International complement workshop、2012/10/12、Crete、Greece

Mizuno T, Mizuno M(他10名2番目)C5a is a target to prevent peritoneal tissue damage in acute peritoneal injury in rats. The XXIV International complement workshop、2012/10/14、Crete、Greece

水野正司(他18名1番目)東海腹膜透析(PD)レジストリ2~5年後の離脱と腹膜炎についての調査~. 第59回日本透析

医学会学術集会・総会、2014/6/15、神戸国際展示場、兵庫県神戸市

水野正司(他9名1番目)腹膜透析排出液中の補体活性化産物測定により、腹膜炎の予後を予測できるか. 第51回補体シンポジウム、2014/8/23、神戸常磐大学、兵庫県神戸市

水野正司(他5名1番目)腎代替療法における補体の関わり. 第56回日本腎臓学会学術総会、2013/5/10、東京国際フォーラム、東京都千代田区

水野正司(他6名1番目)腹膜透析(PD)導入時に、高度の好酸球形腹膜炎にステロイド治療が有効であった一例. 第58回日本透析医学会学術集会・総会、2013/6/23、マリンメッセ福岡、博多市博多区

水野正司(他6名2番目)補体活性を介した急性腹膜障害に対するC5a、C5aRの関与. 第57回日本透析医学会学術集会、2012/6/22、札幌プリンスホテル国際館パミール、北海道札幌市中央区

水野正司(他9名1番目)Zymosan(Z)誘導ラット腹膜炎モデルにおける膜補体制御因子(R)の重要性と腹膜傷害に補体活性化異常が及ぼす影響. 第57回日本透析医学会学術集会、2012/6/22、札幌プリンスホテル国際館パミール、北海道札幌市中央区

6. 研究組織

(1)研究代表者

水野 正司(MIZUNO, Masashi)
名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座准教授
研究者番号：20303638

(2)研究分担者

伊藤 恭彦(ITO, Yasuhiko)
名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座教授
研究者番号：60402632

鈴木 康弘(SUZUKI, Yasuhiro)
名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座助教
研究者番号：20584676

松尾 清一(MATSUO, Seiichi)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：70190410