
長期透析に伴う各種合併症の分子遺伝学的
発症機序解明

15390267

平成 15 年度～平成 18 年度科学研究費補助金
(基盤研究 (B)) 研究成果報告書

新潟大学附属図書館



2080002497

平成 19 年 4 月

研究代表者 下 条 文 武
新潟大学 医歯学系 教授

〈はしがき〉

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分子遺伝学的に予測し、その対策法のターゲットを特定することと、透析長期生存例の遺伝学的な背景を明らかにすることである。

申請者らの関連する新潟県内の施設では、約 4,000 名の患者が血液透析を受けており、特に 20 年以上の長期透析患者は 300 名以上 (8.5%) と、世界的に見ても際だっている。これは本県の透析医療の充実を反映するものではあるが、一方では、長期透析症例の増加、透析患者の高齢化に伴い、透析アミロイドーシス、骨・関節の合併症、動脈硬化による心血管疾患などが増加している。

私共は、これまでに県内の透析症例の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、同時に炎症性サイトカイン、脂質代謝、血管作動性物質などの遺伝子について多型を解析の解析を開始した。生命予後、透析アミロイドーシス、骨・関節の合併症、心血管疾患などに関する詳細なデータを経年的に収集し、透析開始時の臨床データ、治療内容、遺伝子多型データとともにデータベース化した。様々な遺伝子多型が、非透析患者で心血管疾患や骨・関節疾患と関連することが報告されており、また透析アミロイドーシスでは炎症性サイトカインや糖化最終産物 (AGE) 化、カルボニールストレスの影響が指摘されている。これらの生体反応に関連する分子をコードする遺伝子について、遺伝子多型を解析し、臨床データとの関連解析を開始した。申請者らの関連施設の協力のもと、透析症例約 3,700 名の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、同時に炎症性サイトカイン、脂質代謝、血管作動性物質などの遺伝子多型 (SNP) を解析した。遺伝子解析に関する情報は、後述の方法で連結可能匿名化を行った上で、別の独立したコンピュータに記録し、厳重に管理した。個人識別情報は、大学内で定められた個人識別情報管理者が管理した。

生命予後、透析アミロイドーシス、骨・関節の合併症、心血管疾患などに関する詳細なデータを経年的に収集し、透析開始時の臨床データ、治療内容、遺伝子多型データとともにデータベース化する。これらの生体反応に関連する多元的遺伝子について、遺伝子多型を分析し (このため SNP 解析ソフトを購入する)、上記の臨床データとの関連を前向き (prospective) な観察を開始する。(遺伝子解析は成田、臨床データは風間が収集する。) 本研究の代表者・分担研究者は、被験者 (ゲノム DNA および腎生検試料提供者) 及びその家族・血縁者その他関係者の人権および権利保護に対して最大限の配慮をすべきであるという原則を厳守した。本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針 (平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省 告示第 1 号) に沿って、倫理的配慮のもとに行った。十分なインフォームドコンセントを行った上で文書で同意を得、末梢血から DNA を抽出・保存した。ヒト由来試料や臨床情報に関する個人識別情報は、連結可能匿名化を行

い、大学内で定められた個人識別情報管理者（医療情報部、赤澤教授）が厳重に管理した。本研究全般に関して、新潟大学遺伝子倫理審査委員会で審査を受け、承認を得た。

透析症例に特有な脂質代謝異常について報告し、その詳細なメカニズムを解析中である。また、二次性副甲状腺機能亢進症に対する新たな注射型活性型ビタミンD製剤の臨床使用についての多施設共同研究を行い、その成果を発表した。一方透析掻痒症が透析患者のQOLだけでなく、生命予後にも関連することを報告した。

(Narita I, *Kidney Int* 2006)。また、10年未満と10年以上の透析歴を有する長期透析患者の前向き疫学研究を行い、それぞれの集団における予後因子を解析し報告した (Ajiro J, *Clin J Am Soc Nephrol* 2007)。

研究組織

研究代表者：下条文武	(新潟大学 医歯学系 教授)
研究分担者：成田一衛	(新潟大学 医歯学系 准教授)
研究分担者：風間順一郎	(新潟大学 医歯学総合病院 講師)
研究協力者：山本 卓	(新潟大学 医歯学総合病院 医員)
研究協力者：坂爪 実	(新潟大学 医歯学総合病院 講師)
研究協力者：大森健太郎	(新潟大学 医歯学総合病院 医員)
研究協力者：安城淳也	(新潟大学 医歯学総合研究科 大学院生)

交付決定額（配分額）

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成15年度	7,400,000	0	7,400,000
平成16年度	2,300,000	0	2,300,000
平成17年度	1,800,000	0	1,800,000
平成18年度	1,100,000	0	1,100,000
総計	12,600,000	0	12,600,000

研究発表

(1) 学会誌等

- 1 Gejyo, F & Narita, I: Current clinical and pathogenetic understanding of beta2-m amyloidosis in long-term haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*, 8 Suppl:S45-9, 2003.
- 2 Hasegawa, K, Ohhashi, Y, Yamaguchi, I, Takahashi, N, Tsutsumi, S, Goto, Y, Gejyo, F & Naiki, H: Amyloidogenic synthetic peptides of beta2-microglobulin--a role of the disulfide bond. *Biochem Biophys Res Commun*, 304:101-6, 2003.
- 3 James Kazama, J, Gejyo, F, Kurosawa, T & Fukagawa, M: Role of osteoclastic dysfunction in the development of renal bone disease. *Nephrol Dial Transplant*, 18 Suppl 3:iii94-6, 2003.
- 4 Kaneko, Y, Miyazaki, S, Hirasawa, Y, Gejyo, F & Suzuki, M: Transferrin saturation versus reticulocyte hemoglobin content for iron deficiency in Japanese hemodialysis patients. *Kidney Int*, 63:1086-93, 2003.
- 5 Kazama, JJ, Iwasaki, Y, Yamato, H, Murayama, H, Sato, M, Gejyo, F, Kurokawa, M & Fukagawa, K: Microfocus computed tomography analysis of early changes in bone microstructure in rats with chronic renal failure. *Nephron Exp Nephrol*, 95:e152-7, 2003.
- 6 Kazama, JJ, Omori, T, Ei, I, Ei, K, Oda, M, Maruyama, H, Narita, I, Gejyo, F, Shigematsu, T & Fukagawa, M: Circulating 1-84 PTH and large C-terminal PTH fragment levels in uremia. *Clin Exp Nephrol*, 7:144-9, 2003.
- 7 Kimura, H, Miyazaki, R, Imura, T, Masunaga, S, Suzuki, S, Gejyo, F & Yoshida, H: Hepatic lipase mutation may reduce vascular disease prevalence in hemodialysis patients with high CETP levels. *Kidney Int*, 64:1829-37, 2003.
- 8 Miida, T, Miyazaki, O, Hanyu, O, Nakamura, Y, Hirayama, S, Narita, I, Gejyo, F, Ei, I, Tasaki, K, Kohda, Y, Ohta, T, Yata, S, Fukamachi, I & Okada, M: LCAT-dependent conversion of prebeta1-HDL into alpha-migrating HDL is severely delayed in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 14:732-8, 2003.
- 9 Oyama, Y, Kazama, JJ, Maruyama, H, Narita, I, Kanbayashi, C, Koyama, Y, Omori, T, Hatakeyama, K & Gejyo, F: Combined radioguided parathyroidectomy and intravenous vitamin D therapy for the treatment of uraemic hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 18 Suppl 3:iii76-8, 2003.
- 10 Gejyo, F, Saito, A, Akizawa, T, Akiba, T, Sakai, T, Suzuki, M, Nishi, S, Tsubakihara, Y, Hirakata, H & Bessho, M: 2004 Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for renal anemia in chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*, 8:443-59, 2004.
- 11 Gejyo, F, Kawaguchi, Y, Hara, S, Nakazawa, R, Azuma, N, Ogawa, H, Koda, Y, Suzuki, M,

- Kaneda, H, Kishimoto, H, Oda, M, Ei, K, Miyazaki, R, Maruyama, H, Arakawa, M & Hara, M: Arresting dialysis-related amyloidosis: a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a beta2-microglobulin adsorption column. *Artif Organs*, 28:371-80, 2004.
- 12 Kaneko, Y, Iwano, M, Yoshida, H, Kosuge, M, Ito, S, Narita, I, Gejyo, F & Suzuki, M: Natural saline-flush is sufficient to maintain patency of immobilized-urokinase double-lumen catheter used to provide temporary blood access for hemodialysis. *Blood Purif*, 22:473-9, 2004.
- 13 Kazama, JJ, Omori, K, Higuchi, N, Takahashi, N, Ito, Y, Maruyama, H, Narita, I, Cantor, TL, Gao, P & Gejyo, F: Intact PTH assay overestimates true 1-84 PTH levels after maxacalcitol therapy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 19:892-7, 2004.
- 14 Sato, T, Tominaga, Y, Ueki, T, Goto, N, Matsuoka, S, Katayama, A, Haba, T, Uchida, K, Nakanishi, S, Kazama, JJ, Gejyo, F, Yamashita, T & Fukagawa, M: Total parathyroidectomy reduces elevated circulating fibroblast growth factor 23 in advanced secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, 44:481-7, 2004.
- 15 Yamamoto, S, Yamaguchi, I, Hasegawa, K, Tsutsumi, S, Goto, Y, Gejyo, F & Naiki, H: Glycosaminoglycans enhance the trifluoroethanol-induced extension of beta 2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *J Am Soc Nephrol*, 15:126-33, 2004.
- 16 Yamamoto, S, Hasegawa, K, Yamaguchi, I, Tsutsumi, S, Kardos, J, Goto, Y, Gejyo, F & Naiki, H: Low concentrations of sodium dodecyl sulfate induce the extension of beta 2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *Biochemistry*, 43:11075-82, 2004.
- 17 Gejyo, F, Homma, N, Higuchi, N, Ataka, K, Teramura, T, Alchi, B, Suzuki, Y, Nishi, S & Narita, I: A novel type of encephalopathy associated with mushroom Sugihiratake ingestion in patients with chronic kidney diseases. *Kidney Int*, 68:188-92, 2005.
- 18 Kazama, JJ, Yamamoto, S, Kameda, S, Maruyama, H, Narita, I, Shigematsu, T & Gejyo, F: Direct comparison between two 1-84PTH assays in dialysis patients. *Nephron Clin Pract*, 99:c8-12, 2005.
- 19 Kazama, JJ, Sato, F, Omori, K, Hama, H, Yamamoto, S, Maruyama, H, Narita, I, Gejyo, F, Yamashita, T, Fukumoto, S & Fukagawa, M: Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int*, 67:1120-5, 2005.
- 20 Kazama, JJ, Omori, K, Takahashi, N, Ito, Y, Maruyama, H, Narita, I, Gejyo, F, Iwasaki, Y & Fukagawa, M: Maxacalcitol therapy decreases circulating osteoprotegerin levels in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol*, 64:64-8, 2005.
- 21 Kazama, JJ, Maruyama, H, Narita, I & Gejyo, F: Maxacalcitol is a possible less phosphatemic

- vitamin D analog. *Ther Apher Dial*, 9:352-4, 2005.
- 22 Kazama, JJ, Gejyo, F, Shigematsu, T & Fukagawa, M: Role of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial*, 9:328-30, 2005.
- 23 Kazama, JJ, Gejyo, F & Ei, I: The immunohistochemical localization of alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A (AHSG). *Nephrol Dial Transplant*, 20:851-2, 2005.
- 24 Saito, A, Takeda, T, Hama, H, Oyama, Y, Hosaka, K, Tanuma, A, Kaseda, R, Ueno, M, Nishi, S, Ogasawara, S, Gondaira, F, Suzuki, Y & Gejyo, F: Role of megalin, a proximal tubular endocytic receptor, in the pathogenesis of diabetic and metabolic syndrome-related nephropathies: protein metabolic overload hypothesis. *Nephrology (Carlton)*, 10 Suppl 2:S26-31, 2005.
- 25 Yamamoto, S, Hasegawa, K, Yamaguchi, I, Goto, Y, Gejyo, F & Naiki, H: Kinetic analysis of the polymerization and depolymerization of beta(2)-microglobulin-related amyloid fibrils in vitro. *Biochim Biophys Acta*, 2005.
- 26 Yamamoto, S & Gejyo, F: Historical background and clinical treatment of dialysis-related amyloidosis. *Biochim Biophys Acta*, 1753:4-10, 2005.
- 27 Kazama, JJ, Yamamoto, S, Takahashi, N, Ito, Y, Maruyama, H, Narita, I & Gejyo, F: Abeta-2M-amyloidosis and related bone diseases. *J Bone Miner Metab*, 24:182-4, 2006.
- 28 Narita, I, Alchi, B, Omori, K, Sato, F, Ajiro, J, Saga, D, Kondo, D, Skatsume, M, Maruyama, S, Kazama, JJ, Akazawa, K & Gejyo, F: Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 69:1626-32, 2006.
- 29 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*, in press, 2007.

(2) 口頭発表

1. 下条文武 特別講演 透析アミロイド症における病態と治療戦略に関する最新知見 第48回日本透析医学会学術集会・総会 大阪、2003年6月
2. 下条文武、成田一衛 報告事項 腎炎治療の標的分子探索（厚生労働省特定疾患対策「進行性腎障害に対する腎機能維持・回復療法に関する研究」研究報告） 第46回日本腎臓学会学術総会 東京、2003年5月

3. 下条文武 特別講演 長期透析の合併症 第75回岡山透析懇話会 岡山、2003年7月
4. 下条文武 ランチョンセミナー 透析アミロイドーシスの治療戦略 第12回腎不全外科研究会 香川、2003年7月
5. 下条文武 特別講演 透析治療と α_2 -mアミロイド症 東京中央腎セミナー、第5回東京、2003年7月
6. 下条文武 特別講演 長期透析とアミロイド症の治療戦略 第30回東北腎不全研究会 新潟、2003年8月
7. Gejyo F. β_2 -microglobulin and amyloid disease in chronic dialysis patients. 1st Italian-Japanese Workshop, 2004.12.9-13
8. 下条文武 特別講演 透析アミロイド症の治療戦略 和歌山腎不全研究会 和歌山、2004年1月
9. 下条文武 特別講演 透析アミロイド症の治療戦略：update 沖縄県人工透析研究会 沖縄、2004年3月
10. 成田一衛 特別講演 透析患者の皮膚掻痒の病態と生命予後 第9回岐阜腎不全研究会 岐阜、2004年5月
11. Kazama JJ, Narita I, Gejyo F, Iwasaki Y, Fukagawa M. Role of osteoprotegerin in the development of extraskelatal calcification. The 50th Congress of Japanese Society of Dialysis Therapy, Yokohama, 2005.6.23-26
12. Kazama JJ, Yamamoto S, Takahashi N, Ito Y, Maruyama H, Narita I, Gejyo F. AB2M amyloidosis and related bone diseases. The 23th Annual Meeting of the Japanese Society for Bone and Mineral Research, Osaka, 2005.7.21-23
13. 下条文武. 特別講演 New uremic toxins と血液浄化療法 第10回日本HDF研究会 新潟 2005年2月
14. 下条文武. 宿題報告 透析アミロイドーシスー発症機序解明と治療対策ー 第102回日本内科学会講演会 大阪 2005年4月
15. Kazama JJ, Tokumoto A, Yamamoto S, Maruyama H, Narita I, Gejyo F. Three dimensional quantitative analysis of trabecular bone connectivity in uremic bone. The 39th Annual Meeting of the American Society of Nephrology/ Renal Week 2006. San Diego, CA, USA, 2006.11.14-19
16. 下条文武. ランチョンセミナー 透析アミロイド症の治療戦略ー最近の課題. 第15回腎不全外科研究会 新潟、2006年7月
17. 下条文武. 特別講演 透析アミロイドーシスと骨・関節障害 -up to date-. 第4回CKD合併症研究会 大阪、2006年7月

(3) 出版物

1. 下条文武: 原発性糸球体疾患 内科学第8版 (杉本恒明、小俣政男、水野美邦 他10名編) 朝倉書店・東京 2003年
2. 下条文武: アミロイドーシス 新臨床内科学 第3版 (高久史磨、尾形悦郎、黒川 清 矢崎義雄監修、和田攻、橋本信也 編) 医学書院・東京 2003年
3. 下条文武: シスタチンC 月刊 Medical Technology 別冊 臨床検査項辞典 (櫻林郁之介、熊坂一成 監、伊藤機一、宮地勇人、前川真人、池田斉、山田俊幸、松本哲哉 編) 医歯薬出版株式会社・東京 2003年
4. 下条文武: 症候のとらえ方 ダイナミックメディスン1 (下条文武、齋藤康 監修・辻省次、浅香正博、一山智、清水英治、相澤義房、小川敏英、佐々木毅、上田孝典、山内豊明編) 西村書店・新潟 2003年
5. 成田一衛、下条文武: 浮腫 専門医のための腎臓病学 (下条文武、内山聖、富野康日己編) 医学書院・東京 2003年
6. 風間順一郎: 透析アミロイドーシス 腎疾患治療薬マニュアル (二瓶宏 監、小山哲夫、北岡建樹、飯野靖彦、五十嵐隆 編) 東京医学社・東京 2003年
7. 下条文武: 透析合併症 疾患・症状別 今日の治療と看護 ナース・看護学生へ贈る専門医からのメッセージ (水島裕、黒川清 他19名 編) 南江堂・東京 2004年
8. 下条文武: アミロイドーシス: 血液浄化療法ハンドブック (透析療法合同専門委員会編) 協同医書出版社・東京 2004年
9. 山本卓、下条文武: 透析アミロイドーシス. (飯野靖彦、槇野博史 編) 腎疾患・透析最新の治療 2005-2007 南江堂・東京, 2005年
10. 西慎一、下条文武: 3.慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン. (平澤由平、平嶋邦猛監修、秋澤忠男、下条文武、齋藤明、鈴木正司 編) エリスロポエチンのすべて メディカルレビュー・東京, 2005
11. 成田一衛: 透析アミロイドーシス. (山口 徹、北原 光夫 ほか27名 編) TODAY'S THERAPY 2005 今日の治療指針 2005
12. 下条文武: 血液浄化療法 (金澤一郎、北原光夫、山口徹、小俣政男 編) 内科学II 医学書院・東京, 2006
13. 飯野則昭、成田一衛、下条文武: 透析をしている患者. (齋藤康、山田信博 編) 動脈硬化診療マニュアル, 南江堂・東京, 2006
14. 風間順一郎: ICUにおける血液浄化療法. (深川雅史 編) 透析患者の病態へのアプローチ, 金芳堂・京都, 2006