

超域研究機構所属プロジェクト研究成果（中間）報告書

（1）研究プロジェクト名

機能分子解析に基づく代謝性腎疾患のトランスレーショナルリサーチ

（2）研究プロジェクト構成員（職・氏名）

新潟大学大学院医歯学総合研究科特任教授・斎藤 亮彦
新潟大学大学院医歯学総合研究科特任助教・飯野 則昭
新潟大学医歯学総合病院助教・竹田 徹朗
新潟大学大学院医歯学総合研究科 大学院生（現 新潟県立新発田病院内科勤務）・濱 ひとみ
新潟大学大学院医歯学総合研究科 大学院生（現 厚生連栃尾郷病院内科勤務）・田沼 厚人
新潟大学大学院医歯学総合研究科 大学院生（現 新潟市民病院内科勤務）・保坂（佐藤）聖子
新潟大学大学院医歯学総合研究科 大学院生（現 長岡立川総合病院内科勤務）・悴田 亮平
新潟大学大学院医歯学総合研究科 大学院生・細島 康宏
新潟大学大学院医歯学総合研究科 大学院生・山本 佳子
新潟大学大学院医歯学総合研究科 大学院生・鈴木 哲世
新潟大学大学院医歯学総合研究科 大学院生・笠井 綾香
新潟大学大学院医歯学総合研究科 大学院生・樺澤 秀門
新潟大学大学院医歯学総合研究科 大学院生・竹山 綾
新潟大学大学院医歯学総合研究科 大学院生・生山 健児
新潟大学大学院医歯学総合研究科 大学院生（デンカ生研株式会社）・小笠原 真也
新潟大学超域研究機構 特別研究員・佐藤 博慶
新潟大学保健管理センター 教授・鈴木 芳樹
新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授・追手 巍

（3）研究成果

概要部

① プロジェクトにおいて目標としたもの

私たちの研究グループにおいては、平成 15 年度、デンカ生研株式会社の御厚意により、新潟大学としては初めての寄附講座である機能分子医学寄附講座を設立した。この講座の設立を通して、産学連携体制を基盤として、腎臓で働く機能分子の基礎解析を、代謝性腎疾患（糖尿病性腎症、メタボリックシンドローム関連腎症、尿毒症合併症）の診断・治療法の開発に結びつけるためのトランスレーショナルリサーチを行うことを目標としている。本プロジェクトにおいても同様の趣旨をその目標とした。

② 目標に到達するために選択した方法・手段

生化学、分子生物学、細胞生物学、臨床疫学などの手法

③ これまでの研究で得られた成果

1) メガリン（近位尿細管上皮細胞機能分子）、ポドカリキシン（糸球体上皮細胞機能分子）の尿中測定系の開発およびその改良を行い、特許を出願した。

2) 平成 19 年度より、新潟県田上町と提携して、被験者の同意を取得した後に、住民検診の残余尿検体を収集し、メガリン、ポドカリキシン定量・解析を行い、生活習慣病関連慢性腎臓病の診断における横断的かつ前向きのコホート研究を開始した。

3) 新潟大学医歯学総合病院第 2 内科外来通院中の生活習慣病（特に糖尿病）患者については、既に本研究に関連する尿検体収集と臨床データの解析についての倫理委員会の承認に基づく informed consent を取得している。それらの患者については、同意に基づいて過去 5 年間の尿検体を毎年保存しており、その後の臨床経過と合わせてメガリン、ポドカリキシン定量・解析を開始した。

4) 生活習慣病関連慢性腎臓病患者に対して、その治療薬であるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) および ACE 阻害薬 (ACEI) を段階的に増量しその効果を評価するための臨床試験 (Determination of RAS-mediated therapy effects upon the progression of CKD, DOSE-UP study) を医学部倫理委員会の承認を受け、開始した。現在その患者の尿検体を収集し、尿中メガリン、ポドカリキシンを含め、バイオマーカー

一の検討を行い、それらが腎症の早期診断と治療モニタリングに有用であるか前向き試験を行っている。

5) 腎臓におけるメガリン・ポドカリキシンの機能について、引き続き基礎的検討を行い、それらが尿中で減少あるいは上昇する機序や機能を明らかにする研究を行った。

① 更新する期間（3年間）で目標とする事項及びその研究計画

1) メガリン、ポドカリキンについての基礎研究を進展させ、それらの生理学的および病態生理学的機能の理解を深める。

2) それらと相互作用を及ぼし合う分子を同定し、分子複合体レベルあるいは細胞レベルでの機能の調節機構を解析する。そのような知見を、腎臓あるいは腎疾患を、糸球体・血管系および尿細管系の関連のなかで総合的に理解することに応用する。

3) 糖尿病・メタボリックシンドローム関連腎症の動物モデルにおいて、特にそれらの病初期の病態について解析する。特にインスリン抵抗性とレニン-アンジオテンシン系の係わりについて検討する。

4) 腎臓が産生・代謝する分子を網羅的に解析するためのプロテオーム・メタボローム解析を行う。その結果を腎疾患の診断と治療に応用するための基礎研究に発展させる。

5) メガリン、ポドカリキシンの尿中測定系を臨床に応用するため、各種の腎疾患患者および正常者の尿検体を用いてそれらを測定し、診断マーカーとしての意義を明らかにする。

② 研究発表実績

別項参照

③ 研究成果による知的財産権の出願・取得状況

「ヒトメガリンの測定系の開発」

(発明者) 斎藤亮彦、竹田徹朗、小笠原真也、三浦州平

平成18年3月28日 出願

「尿中タンパク質量用の尿前処理剤、尿前処理方法、及び尿中タンパク質量方法」

(発明者) 斎藤亮彦、原 正則、小笠原真也、平山吉朗、黒澤寛之

平成19年9月27日 出願

④ 新聞等のメディアに掲載された事項

私たちは新潟大学医・歯・農学部、および新潟薬科大学、新潟医療福祉大学、およびデンカ生研や新潟バイオリサーチパーク株式会社などと連携し、新潟「食と健康」フォーラムを平成20年2月8日に開催した。これは食と健康にまつわる有益な情報を市民にわかりやすく伝えるためのイベントである。この開催について、平成20年1月31日付新潟日報に記事が掲載された。

詳細部

⑤ プロジェクトにおいて目標としたもの

私たちの研究グループにおいては、平成15年度、デンカ生研株式会社の御厚意により、新潟大学としては初めての寄附講座である機能分子医学寄附講座を設立した。この講座の設立を通して、産学連携体制を基盤として、腎臓で働く機能分子の基礎解析を、代謝性腎疾患（糖尿病性腎症、メタボリック症候群関連腎症、尿毒症合併症）の診断・治療法の開発に結びつけるためのトランスレーショナルリサーチを行うことを目標としている。

私たちはこれまで腎臓の機能調節に関わる分子のクローニングやその機能解析を行ってきた。そのなかで、特にメガリンは近位尿細管上皮細胞管腔側に豊富に発現し、糸球体を濾過する蛋白の再吸収・代謝（エンドサイトーシス）にかかわる膜受容体であり、蛋白代謝臓器としての腎臓の機能をになう中心的な機能分子である。私たちは、1994年、メガリンの全構造を決定して以来、その分子特性の解析を行ってきた。

さらにその細胞内ドメインに結合し、細胞内輸送やシグナル伝達に関係するアダプター蛋白の同定などを手がけてきた。さらに一方で、糖尿病性腎症、およびメタボリックシンドロームに関連する腎症の臨床評価を行うとともに、それらの代謝性腎症の発症機序において、近位尿細管の蛋白代謝の過剰負荷（糖化修飾蛋白、アディポサイトカイン、脂肪酸代謝関連蛋白など）が重要な役割を演ずることを見だし、私たちの基礎的検討をそれらの病因解明に結びつける研究を進めてきた。さらに、腎不全・透析患者における重要な尿毒症合併症である透析アミロイドーシスの原因蛋白 β_2 -ミクログロブリンがメガリンを介して代謝されることを利用した細胞治療モデルを開発し（特許出願）、尿毒素蛋白代謝への応用研究も進めてきた。また糸球体上皮細胞に発現する機能分子であるポドカリキシンについても基礎研究を行ってきた。

糖尿病およびメタボリックシンドローム患者の増加に伴い、それらに合併する腎障害により透析に導入される患者数が急増し（透析導入原因疾患のトップ）、医療経済上の重要課題になっている。すなわちそれらの疾患を予防するための早期診断マーカーの確立や新しい治療法の開発が望まれる。さらに透析に導入された後も、尿毒素蛋白代謝障害に伴う合併症（透析アミロイドーシスなど）が問題となり、その新たな治療法が求められている。

本研究はそれらを達成するため、メガリンやポドカリキシンなどの機能分子の基礎検討を応用することを目標とする。

⑥ 目標に到達するために選択した方法・手段

生化学、分子生物学、細胞生物学、臨床疫学などの手法

⑦ これまでの研究で得られた成果

1) メガリン（近位尿細管上皮細胞機能分子）、ポドカリキシン（糸球体上皮細胞機能分子）の尿中測定系の開発およびその改良を行い、特許を出願した。

2) 平成 19 年度より、新潟県田上町と提携して、被験者の同意を取得した後に、住民検診の残余尿検体を収集し、メガリン、ポドカリキシン定量・解析を行い、生活習慣病関連慢性腎臓病の診断における横断的かつ前向きのコホート研究を開始した。

3) 新潟大学医歯学総合病院第 2 内科外来通院中の生活習慣病（特に糖尿病）患者については、既に本研究に関連する尿検体収集と臨床データの解析についての倫理委員会の承認に基づく informed consent を取得している。それらの患者については、同意に基づいて過去 5 年間の尿検体を毎年保存しており、その後の臨床経過と合わせてメガリン、ポドカリキシン定量・解析を開始した。

4) 生活習慣病関連慢性腎臓病患者に対して、その治療薬であるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) および ACE 阻害薬 (ACEI) を段階的に増量しその効果を評価するための臨床試験 (Determination of RAS-mediated therapy effects upon the progression of CKD, DOSE-UP study) を医学部倫理委員会の承認を受け、開始した。現在その患者の尿検体を収集し、尿中メガリン、ポドカリキシンを含め、バイオマーカーの検討を行い、それらが腎症の早期診断と治療モニタリングに有用であるか前向き試験を行っている。

5) 腎臓におけるメガリン・ポドカリキシンの機能について、引き続き基礎的検討を行い、それらが尿中で減少あるいは上昇する機序や機能を明らかにする研究を行った。

メガリンと結合する新しいリガンドとして liver-type fatty acid binding protein (LFABP) を同定した。LFABP は肝臓で産生され、脂肪酸などの脂溶性物質を結合し、それらを腎臓に運搬するキャリアーとして機能する。また、尿中の LFABP の測定は近位尿細管上皮細胞傷害マーカーとしても認識されており、その機序としてメガリンの機能低下によるものであることを明らかにした。（論文発表）

クロライドチャンネル CLC5 遺伝子異常によって発症する Dent 病患者において、新規遺伝子変異を発見するとともに、その患者の腎生検組織においてメガリン、Dab2 などの発現低下を見出した。（論文発表）

培養近位尿細管上皮細胞を用いて、メガリンの発現調節機構を検討した。その結果、メガリンはアンジオテンシン II 受容体 (type 1A) を介するシグナルによって発現が減弱し、それは ERK 経路が関与することを明らかにした。また逆にインスリンはメガリンの発現を維持する働きがあり、それは下流の IRS/PI3K シグナル経路を介することを明らかにした。さらにアンジオテンシン II 受容体 (type 1A) を介する ERK シグナルはインスリンにより拮抗され、また逆にインスリン-IRS/PI3K シグナルはアンジオテンシン II によって拮抗されることを明らかにした。糖尿病性腎症などにおいては腎内のアンジオテンシン II 活性が高まると同時にインスリンシグナル異常が起こることが示唆されており、本研究の成果は、そのような病態における蛋白尿・ア

ルブミン尿の発症機序を説明するものとして注目され、2007年のアメリカ腎臓病学会、2008年の国際糖尿病性腎症シンポジウムなどで発表した。

メガリンと相互作用を及ぼし合う細胞内分子群を同定するため、免疫沈降法、スクロース密度勾配細胞成分分画法を用いて、メガリンの細胞内ドメインが既知のアダプター分子 **Dab2** を介してどのような分子と結合するか検討した。その結果、**Dab2** はN末端側でメガリンと結合する一方、C末端側でモーター分子であるミオシン重鎖 **IIA** と結合することを明らかにした。これはメガリンを介するエンドサイトーシスの分子機構を明らかにするうえで重要な知見であると考えられ、アメリカ腎臓病学会などで発表後、論文を投稿中である。

培養近位尿細管上皮細胞において、アンジオテンシン **II** およびインスリン作用によって変化する細胞内分子複合体の動態（メガリンが関与するものと関与しないもの）をスクロース速度勾配遠心法、免疫沈降法を用いて検討した。その結果、メガリンと複合体を形成し Na^+ 再吸収に関わる Na^+/H^+ exchanger isoform 3 (NHE3) が、それらの作用に依存して複合体形成が変化する動態をとらえられることを明らかにした。

近位尿細管上皮細胞においてメガリンと協調的に働く膜タンパクである **cubilin/amnionless complex** とメガリンの相互作用を検討し、修士論文として発表した。

培養糸球体上皮細胞を用いてポドカリキシンを含む機能分子の発現調節機構を検討した。その際、ハニカム膜という特殊な膜のうえで細胞を培養することにより、それらの分子の発現や細胞の形態に影響が及ぼされることを見出し、修士論文として発表した。

⑧ 更新する期間（3年間）で目標とする事項及びその研究計画

- 1) メガリン、ポドカリキシンについての基礎研究を進展させ、それらの生理学的および病態生理学的機能の理解を深める。
- 2) それらと相互作用を及ぼし合う分子を同定し、分子複合体レベルあるいは細胞レベルでの機能の調節機構を解析する。そのような知見を、腎臓あるいは腎疾患を、糸球体・血管系および尿細管系の関連のなかで総合的に理解することに応用する。
- 3) 糖尿病・メタボリックシンドローム関連腎症の動物モデルにおいて、特にそれらの病初期の病態について解析する。特にインスリン抵抗性とレニン-アンジオテンシン系の係わりについて検討する。
- 4) 腎臓が産生・代謝する分子を網羅的に解析するためのプロテオーム・メタボローム解析を行う。その結果を腎疾患の診断と治療に応用するための基礎研究に発展させる。
- 5) メガリン、ポドカリキシンの尿中測定系を臨床に応用するため、各種の腎疾患患者および正常者の尿検体を用いてそれらを測定し、診断マーカーとしての意義を明らかにする。

⑨ 研究発表実績

論文)

齋藤 亮彦, 竹田 徹朗: エンドサイトーシス受容体メガリン 糖尿病性腎症・メタボリック症候群関連腎症および尿毒症病態における役割: 新潟医学会雑誌別刷 119(1): 1-9, 2005

竹田 徹朗, 下条 文武: HIVに伴う腎症. 腎と透析 臨時増刊号: 509-517, 2005

竹田 徹朗, 田沼 厚人, 齋藤 亮彦, 鈴木 芳樹, 下条 文武: 予定手術待機中にインスリンアスパルト (ノボラピッド®) を用いた強化療法に変更することにより良好なコントロールが得られた糖尿病腎症の1例: 診療と新薬 42(12): 3-6, 2005

竹田 徹朗, 齋藤 亮彦, 下条 文武: メガリン・キュビリン: 尿細管での蛋白再吸収における役割: 日本臨床 64 (増刊 2): 332-328, 2006

飯野 則昭, 齋藤 亮彦, 下条 文武: 今月の主題 腎・尿路疾患—一般診療から専門診療へ 腎・尿路疾患の診断と治療【治療総論】腎疾患の一般的な治療戦略: 医学書院 *Medicina* 43(3): 424-426, 2006

竹田 徹朗, 斎藤 亮彦, 下条 文武 : メガリン・キュビリン 尿細管での蛋白再吸収における役割 : 日本臨床 64 (増刊 2): 332-328, 2006

斎藤亮彦, 竹田徹朗, 小林麻子, 小山裕子, 濱ひとみ, 田沼厚人, 保坂聖子, 悴田亮平, 細島康宏, 飯野則昭, 上野光博, 西慎一, 鈴木芳樹, 下条文武 : メタボリックシンドローム関連腎症の病態 : 蛋白代謝過剰負荷仮説. *Diabetes Frontier* 17(5): 671, 2006

斎藤亮彦 : Hemodynamics と metabolism の調節の場としての近位尿細管上皮細胞 : 腎と透析 63(4): 445-446, 2007

斎藤亮彦, 飯野則昭, 竹田徹朗, 下条文武 : 腎臓によ AGE の代謝機構 近位尿細管上皮細胞の役割 : 生体の科学 58(6): 540-542, 2007

Saito A, Takeda T, Sato K, Hama H, Tanuma A, Kaseda R, Suzuki Y and Gejyo F: Significance of Proximal Tubular Metabolism of Advanced Glycation End Products in Kidney Diseases. *The Annals of the New York Academy of Sciences* 2005: 1043:637-643

Oyama Y, Takeda T, Hama H, Tanuma A, Iino N, Sato K, Kaseda R, Mizuta K, Gejyo F and Saito A: Evidence for megalin-mediated proximal tubular uptake of L-FABP, a carrier of potentially nephrotoxic molecules. *Laboratory Investigation* 2005;85:522-531

Saito A, Takeda T, Hama H, Oyama Y, Hosaka K, Tanuma A, Kaseda R, Ueno M, Nishi S, Ogasawara S, Gondaira F, Suzuki Y and Gejyo F: Role of megalin, a proximal tubular endocytic syndrome-related nephropathies: protein metabolic overload hypothesis. *NEPHROLOGY* 2005: 10: S26-S31

Ryan LS, Kazama JJ, Kudlicka K, Iino N, Zhou H and Farquhar MG: Cell junction-associated proteins IQGAP1, MAGI-2, CASK, spectrins, and alpha-actinin are components of the nephrin multiprotein complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005: 12;102(28):9814-9819.

Saeki T, Saito A, Hiura T, Yamazaki H, Emura I, Ueno M, Miyamura S and Gejyo F: Lymphoplasmacytic infiltration of multiple organs with immunoreactivity for IgG4:IgG-related systemic disease. *Intern Med* 2006;45(3): 163-167

Saito A and Gejyo F: Current clinical aspects of dialysis-related amyloidosis in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2006;10(4): 316-120

Kaseda R, Iino N, Hosojima M, Takeda T, Hosaka K, Kobayashi A, Yamamoto K, Suzuki A, Kasai A, Suzuki Y, Gejyo F and Saito A: Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem and biophys Res Commun* 2007 357:1130-1134

Saeki T, Saito A, Yamazaki H, Emura I, Imai N, Ueno M, Nishi S, Miyamura S and Gejyo F: Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related systemic disease. *Clin Exp Nephrol* 2007 11: 168-173

Saeki T, Nishi S, Ito T, Hajime Ymazaki, Miyamura S, Emura I, Imai N, Ueno M, Saito A and Gejyo F: Renal lesions in IgG4-related systemic disease. *Intern med* 2007 46:1365-1372

Tanuma A, Sato H, Takeda T, Hosojima M, Obayashi H, Hama H, Iino N, Hosaka K, Kaseda R, Imai N, Ueno M, Yamazaki M, Sakimura K, Gejyo F and Saito A: Functional characterization of a novel missense CLCN5 mutation causing alterations of proximal tubular endocytic machinery in Dent's disease. *Nephron Physiol*, 2007, 107(4): 87-97

Tanaka K, Ito M, Kodama M, Maruyama H, Hoyama M, Mitsuma W, Iino N, Hirono S, Okura Y, Gejyo F, Tanabe N and Aizawa Y: Longitudinal change in renal function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy without renal insufficiency at initial diagnosis. *Circ J* 2007 71: 1927-1931

Hosaka K, Kazama JJ, Yamamoto S, Ito Y, Iino N, Maruyama H, Saito A, Narita I and Gejyo F: Alterations in serum phosphate levels predict the long-term response to intravenous calcitriol therapy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Bone Metab* 2008 26:185-190

口頭発表)

斎藤 亮彦 : 実験膜性腎症抗原メガリン : エンドサイトーシス受容体としての特性と病的役割. 新潟県医師会生

涯教育講座 大学院特別講義 2005.1.24 新潟

竹田 徹朗, 斎藤 亮彦: 腎障害合併高血圧患者に対するシルニジピンの効. 2005.3.4 新潟

斎藤 亮彦, 竹田 徹朗, 小山 裕子, 濱ひとみ, 田沼厚人, 保坂 聖子, 俣田 亮平, 上野 光博, 西 慎一, 鈴木 芳樹, 下条 文武: メタボリック症候群に関連する腎症: 蛋白代謝過剰負荷の分子機構. 第 11 回 動脈硬化症成因治療研究会 2005.3.11 新潟

Saito A, Takeda T, Hama H, Oyama Y, Sato K, Tanuma A, Kaseda R, Ueno M, Nishi S, Suzuki Y and Gejyo F: Role of megalin, a proximal tubular endocytotic receptor, in the pathogenesis of diabetic and metabolic syndrome-related nephropathies. The 3rd Korea-Japan Nephrology Forum 2005.3.19 ソウル

濱ひとみ, 斎藤 亮彦, 竹田 徹朗, 田沼厚人, 保坂 聖子, 俣田 亮平, 鈴木 芳樹, 下条 文武: 腎臓におけるレプチンの代謝と作用機序. 第 9 回 新潟県糖尿病勉強会 2005.4.16 新潟

佐伯 敬子, 斎藤 亮彦, 山崎 肇, 上野 光博, 宮村 祥二, 下条 文武: IgG4 関連リンパ球, 形質細胞増殖性疾患. 第 49 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2005.4.17-20 横浜

斎藤 亮彦, 竹田 徹朗, 濱ひとみ, 小山 裕子, 田沼厚人, 佐藤 聖子, 俣田 亮平, 鈴木 芳樹, 下条 文武: メガリンを介するレプチン, L-FABP の近位尿細管での取り込み代謝: 糖尿病・メタボリック症候群における腎代謝負荷機構. 第 48 回日本糖尿病学会年次学術集会 2005.5.12-14 神戸

斎藤 亮彦, 上野 光博, 西 慎一, 深瀬 幸子, 森 穂波, 井口 清太郎, 今井 直史, 竹田 徹朗, 鈴木 芳樹, 下条 文武: 非免疫性糸球体肥大を呈する症例の臨床病態解析: メタボリック症候群関連腎症? 第 48 回日本腎臓学会学術総会 2005.6.23-25, 2005.7.9-10 横浜・新潟

斎藤 亮彦, 竹田 徹朗, 小山 裕子, 濱ひとみ, 田沼厚人, 下条 文武: 近位尿細管における蛋白再吸収・代謝機構とメガリンの役割. 第 48 回日本腎臓学会学術総会 2005.6.23-25, 2005.7.9-10 横浜・新潟

竹田 徹朗, 小山 裕子, 濱ひとみ, 田沼厚人, 俣田 亮平, 佐藤 聖子, 下条 文武, 斎藤 亮彦: 肝から血中に放出された肝型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)の腎臓への集積機序. 第 48 回日本腎臓学会学術総会 2005.6.23-25, 2005.7.9-10 横浜・新潟

Takeda T and Farquhar MG: Podocyte cytoskeleton is connected to the integral membrane protein, podocalyxin. 第 48 回日本腎臓学会学術総会 2005.6.23-25, 2005.7.9-10 横浜・新潟

斎藤 亮彦: エンドサイトーシス受容体メガリンを利用した腹膜透析合併症の予防法の開発. 2004 年度 腹膜機能リサーチ 研究報告会 2005.7.2 東京

斎藤 亮彦, 竹田 徹朗, 小山 裕子, 濱ひとみ, 田沼厚人, 保坂 聖子, 俣田 亮平, 細島 康宏, 飯野 則昭, 鈴木 芳樹, 下条 文武: メタボリックシンドロームに関連する腎症と高血圧の発症機序: 蛋白代謝過剰負荷仮説. 第 12 回新潟糖尿病性腎症研究会 2005.9.15 新潟

竹田 徹朗, 成田 一衛, 上野 光博, 西 慎一, 近藤 大介, 坂爪 実, 風間 順一郎, 丸山 弘樹, 斎藤 亮彦, 下条 文武, 濱 齊: 腎障害合併高血圧症患者の蛋白尿に対するシルニジピンの効果. 第 28 回日本高血圧学会総会 2005.9.15-17 旭川

斎藤 亮彦: 尿酸代謝と腎—メタボリックシンドロームの観点から—. 第 3 回 新潟尿酸代謝フォーラム ミニレクチャー 2005.10.13 新潟

Takeda T, Hosaka K, Kobayashi A, Kaseda R, Gejyo F and Saito A: Non-Muscle Myosin Heavy Chain II A Is Involved in Endocytosis of Megalin through the Interaction with Dab2 in Proximal Tubular Cells. 38th Annual Meeting and Scientific Exposition. 2005.11.10-13 Pennsylvania, U.S.A

斎藤 亮彦: ARI-Diabetes Complications Trial(ADCT)結果報告. 新潟糖尿病合併症フォーラム 2005.11.12 新潟

斎藤 亮彦, 竹田 徹朗, 永井 雅昭, 下条 文武: エンドサイトーシス受容体メガリンと関連分子の相互作用: 腎臓の蛋白代謝とその病態. 文部科学省 科学研究費補助金 特定領域研究 「メンブレントラフィック—分子機構から高次機能への展開—」 第3回全体班会議 2005.11.16-19 群馬

斎藤 亮彦, 竹田 徹朗, 小林 麻子, 小山 裕子, 濱 ひとみ, 田沼 厚人, 保坂 聖子, 俣田 亮平, 細島 康宏, 飯野 則昭, 上野 光博, 西 慎一, 鈴木 芳樹, 下条 文武: メタボリックシンドローム関連腎症の病態: 蛋白代謝過剰負荷説. 第17回 日本糖尿病性腎症研究会 2005.12.3-4 東京

斎藤 亮彦: 尿毒素蛋白代謝を目的とした腎臓機能再生. ハニカムフィルムのメディカル応用に関するフォーラム 2005.12.8 札幌

斎藤 亮彦: 近位尿細管のエンドサイトーシス機構と関連疾患. 関東小児腎臓研究会 2005.12.10 東京

斎藤 亮彦, 竹田 徹朗, 下条 文武: 尿毒素蛋白を目的とした細胞移植療法の基礎検討. 新潟細胞・再生療法シンポジウム 2006.1.28 新潟

斎藤 亮彦: メタボリックシンドロームと腎障害. 第15回糖尿病性腎症セミナー 2006.2.15 岡山

斎藤 亮彦: メタボリックシンドロームと腎障害. 第9回 中越腎カンファレンス学術講演会 2006.3.14 新潟

斎藤 亮彦: 腎臓の病気とその研究. 財団法人 佐々木環境技術振興財団 科学技術知識普及事業 医工連携研究促進セミナー 2006.5.24 新潟

斎藤 亮彦, 上野 光博, 俣田 亮平, 細島 康宏, 保坂 聖子, 俣田 亮平, 竹田 徹朗, 西 慎一, 鈴木 芳樹, 下条 文武: 肥満・メタボリックシンドローム関連腎疾患の予後 (糖尿病合併例を含めて). 第49回日本糖尿病学会年次学術集会. 2006.5.25-5.27 東京

竹田 徹朗, 田沼 厚人, 斎藤 亮彦, 成田 一衛, 下条 文武: モリブデン補酵素硫化酵素(MOCOS) 遺伝子異常による著しい低尿酸血症を示した2型糖尿病家系. 第49回日本糖尿病学会年次学術集会. 2006.5.25-5.27 東京

斎藤 亮彦, 上野 光博, 俣田 亮平, 細島 康宏, 保坂 聖子, 飯野 則昭, 竹田 徹朗, 西 慎一, 鈴木 芳樹, 下条 文武: メタボリックシンドローム関連腎疾患の長期予後. 第49回日本腎臓学会学術総会. 2006.6.14-6.16 東京

竹田 徹朗, 保坂 聖子, 小林 麻子, 細島 康宏, 俣田 亮平, 飯野 則昭, 下条 文武, 斎藤 亮彦: メガリンのエンドサイトーシス機構における non-muscle myosin heavy chain IIa(NMHC-IIA)の役割 第49回日本腎臓学会学術総会. 2006.6.14-6.16 東京

細島 康宏, 竹田 徹朗, 田沼 厚人, 俣田 亮平, 保坂 聖子, 濱 ひとみ, 飯野 則昭, 下条 文武, 斎藤 亮彦: Dent 病責任遺伝子(CLCN5) G333R ミスセンス変異の細胞内発現異常. 第49回日本腎臓学会学術総会. 2006.6.14-6.16 東京

俣田 亮平, 竹田 徹朗, 飯野 則昭, 細島 康宏, 小林 麻子, 保坂 聖子, 鈴木 芳樹, 下条 文武, 斎藤 亮彦: 新規 GFR マーカー, シスタチンの腎代謝におけるメガリンの役割. 第49回日本腎臓学会学術総会. 2006.6.14-6.16 東京

斎藤 亮彦: 近位尿細管上皮におけるメガリンと NMHC-IIA の分子間相互作用. 第49回日本腎臓学会学術総会. 2006.6.14-6.16 東京

斎藤 亮彦, 下条 文武: 尿毒素蛋白代謝に関わる機能分子の応用. 第51回 (社)日本透析医学会学術総会. 2006.6.23-6.24 横浜

飯野 則昭: 電解質異常・酸塩基平衡から考える病態生理. 臨床研修医の為の新潟腎セミナー2006. 2006.8.19 新潟

- 竹田徹朗, 保坂聖子, 小林麻子, 細島康宏, 俣田亮平, 飯野則昭, 下条文武, 斎藤亮彦: 近位尿細管細胞における megalin の endocytosis 機構の解明 第 12 回分子腎臓研究会 2006.9.2-3 東京
- 斎藤亮彦, 細島康宏, 俣田亮平, 保坂聖子, 鈴木哲世, 笠井綾香, 山本佳子, 飯野則昭, 竹田徹朗, 鈴木芳樹, 下条文武: 近位尿細管におけるメガリン, キュビリン, Na⁺/H⁺交換輸送体の分子間相互作用の解析: 糖尿病性腎症の初期病変形成機序との関連 第 13 回新潟糖尿病性腎症研究会. 2006.9.14 新潟
- 斎藤亮彦: 腎局所の RAAS-近位尿細管上皮細胞の役割. 第 21 回新潟腎シンポジウム. 2006.9.23 新潟
- 山本卓, 丸山弘樹, 中村元, 霜鳥正明, 飯野則昭, 下条文武: 腎移植 11 年後, SMAP 法にて CADP に再導入した一例. 第 41 回新潟腎臓懇話会. 2006.10.6 新潟
- 霜鳥正明, 丸山弘樹, 中村元, 小堺貴司, 川村和子, 金子佳賢, 井口清太郎, 後藤眞, 飯野則昭, 竹田徹朗, 下条文武: 心不全を伴う慢性腎不全患者に対して腹膜透析導入により心機能改善を認め, その後生体腎移植が可能になった一例. 第 41 回新潟腎臓懇話会. 2006.10.6 新潟
- 飯野則昭, 丸山弘樹, 下条文武: 拡張型心筋症, 肥大型心筋症による高度心不全に腎機能障害を発症し CAPD にて良好に体液管理が可能であった 3 例, 第 12 回日本腹膜透析研究会/国際腹膜透析シンポジウム. 2006.10.13-15 神奈川
- 飯野則昭, 下条文武: 大血管の種々の部位に高度の動脈硬化性病変を有し, 手術をきっかけにコレステロール塞栓症を発症した 2 型糖尿病患者の 1 例. 第 119 回日本内科学会信越地方会. 2006.10.21 長野
- 小林大介, 保坂聖子, 飯野則昭, 竹田徹朗, 上野光博, 西 慎一, 下条文武: 肺腫瘍が抗 GBM 抗体産生に関与したネフローゼ症候群の一例. 第 36 回日本腎臓学会東部学術大会. 2006.11.3-4
- 保坂聖子, 飯野則昭, 村上修一, 黒田 毅, 上野光博, 西 慎一, 中野正明, 下条文武: 間接リウマチに微小変化型ネフローゼ症候群を合併した一例. 第 36 回日本腎臓学会東部学術大会. 2006.11.3-4
- 甲田 亮, 保坂聖子, 飯野則昭, 竹田徹朗, 西 慎一, 上野光博, 下条文武: 34 年の経過中に 2 度の再発を来した腹性腎症の一例. 第 36 回日本腎臓学会東部学術大会. 2006.11.3-4
- 猪俣 繁, 新谷茂樹, 保坂聖子, 飯野則昭, 黒田 毅, 上野光博, 西 慎一, 下条文武: ARB, ACEI の併用が有効であったステロイド抵抗性ループス腎炎の一例. 第 36 回日本腎臓学会東部学術大会. 2006.11.3-4
- 宮林貴大, 新谷茂樹, 保坂聖子, 飯野則昭, 竹田徹朗, 上野光博, 西 慎一, 下条文武: 糖尿病性網膜症を有さない糖尿病性腎症の一例. 第 36 回日本腎臓学会東部学術大会. 2006.11.3-4
- Saito A, Ueno M, Hosojima M, Kaseda R, Hosaka K, Iino N, Takeda T, Nishi S, Suzuki Y and Gejyo F: Long-term renal prognosis of Japanese patients with obesity/metabolic syndrome-related nephropathy. ASN's Annual Renal Week Meeting. 2006 11.15-21 San Diego, U.S.A.
- Kaseda R, Takeda T, Iino N, Hosojima M, Kobayashi A, Hosaka K, Suzuki Y, Gejyo F and Saito A: Megalin-mediated endocytosis of cystatin C, a protein marker of the glomerular filtration rate. ASN's Annual Renal Week Meeting. 2006 11.15-21 San Diego, U.S.A.
- 斎藤亮彦, 細島康宏, 保坂聖子, 小林麻子, 俣田亮平, 鈴木哲世, 笠井綾香, 山本佳子, 飯野則昭, 竹田徹朗, 鈴木芳樹, 下条文武: 近位尿細管エンドサイトーシス受容体メガリンの機能調節: 微量アルブミン尿の出現機序との関連. 第 18 回日本糖尿病性腎研究会. 2006.12.9-10 東京
- 斎藤亮彦: 糖尿病・メタボリックシンドロームと腎障害: 近位尿細管上皮細胞の代謝機能調節異常. 第 628 回新潟医学会 2006.12.9 新潟
- 斎藤亮彦: 腎不全の機序と病態. 第 39 回日本臨床化学会甲信越支部新潟分科会研修会. 2007.1.13 新潟

斎藤亮彦：CKD 治療における ARB の用量依存効果に関する研究(DOSEUP study). 第 6 回遊腎会. 2007.1.16 新潟 (新潟市)

斎藤亮彦：CKD 治療における ARB の用量依存効果に関する研究(DOSEUP study). 「悠腎会」特別講演会. 2007.1.30 新潟 (長岡市)

斎藤亮彦：糖尿病・メタボリック・シンドロームと CKD. 新潟市医師会病診連携講演会特別講演. 2007.2.15. 新潟

斎藤亮彦：近位尿細管エンドサイトーシス受容体メガリンと Ca・P 代謝. 第 18 回日本腎性骨症研究会. 2007.2.24 東京

倅田亮平, 近藤大介, 新谷茂樹, 大森健太郎, 竹田徹朗, 成田一衛, 斎藤亮彦, 鈴木芳樹, 下条文武：著しい高血圧を呈した腎障害をもつ糖尿病患者の一例. 第 1 回高血圧と糖尿病研究会. 2007.3.29 新潟

斎藤亮彦：生活習慣病と慢性腎臓病(CKD). 第 13 回新発田地区生活習慣病懇話会 2007.4.12 新潟 新発田市

斎藤亮彦：メタボリックシンドロームと腎疾患の係わり. 第 630 新潟医学会. 2007.4.21 新潟 新潟市

鈴木哲世, 竹田徹朗, 笠井綾香, 山本佳子, 細島康宏, 小林麻子, 飯野則昭, 鈴木芳樹, 下条文武, 斎藤亮彦：Amnionless の細胞膜発現に対する megalin の役割. 第 50 回(平成 19 年度)日本腎臓学会学術総会. 2007.5.25 静岡 浜松市

細島康宏, 飯野則昭, 小林麻子, 倅田亮平, 山本佳子, 西山成, 竹田徹朗, 鈴木芳樹, 下条文武, 斎藤亮彦：アンジオテンシン II-AT1a 受容体を解するメガリンの発現抑制機構とインスリンによる拮抗作用. 第 50 回(平成 19 年度)日本腎臓学会学術総会. 2007.5.26 静岡 浜松市

佐伯敬子, 西慎一, 伊藤朋之, 山崎肇, 宮村祥二, 今井直史, 植野光博, 斎藤亮彦, 下条文武：自己免疫性膵炎, ミクリッツ病など IgG4 関連全身疾患における腎病変の検討. 第 50 回(平成 19 年度)日本腎臓学会学術総会. 2007.5.26 静岡 浜松市

保坂聖子, 飯野則昭, 山本卓, 竹田徹朗, 下条文武：ASO によりブラッドアクセス作成困難な 2 型糖尿病患者に腹膜透析を導入した 1 例. 第 52 回日本透析医学会学術集会・総会. 2007.6.15-17 大阪 大阪市

亀田茂美, 中村元, 田沼厚人, 飯野則昭, 下条文武：MPO-ANCA 関連腎炎から血液透析に導入後, 皮膚クリプトコッカス症を発症した 1 例. 第 52 回日本透析医学会学術集会・総会. 2007.6.15-17 大阪 大阪市

竹田徹朗, 山本佳子, 細島康宏, 倅田亮平, 保坂聖子, 飯野則昭, 斎藤亮彦, 鈴木芳樹, 下条文武：新潟県下越地方における透析患者の糖尿病治療の実態. 第 52 回日本透析医学会学術集会・総会 2007.6.15-17 大阪 大阪市

飯野則昭, 山本卓, 後藤眞, 丸山弘樹, 下条文武：抗凝固治療をうけている患者への腹膜透析カテーテル留置術. 第 52 回日本透析医学会学術集会・総会 2007.5.15-17 大阪 大阪市

斎藤亮彦：生活習慣病と CKD. 旧三市中蒲東蒲地区講演会. 2007.7.25 新潟市 新潟

斎藤亮彦：メタボリックシンドロームの概念について. 保健指導者研修会. 2007.8.21 新潟 新潟市

井口昭, 近藤大介, 倅田亮平, 大森健太郎, 飯野則昭, 竹田徹朗, 今井直史, 西慎一, 斎藤亮彦, 鈴木芳樹, 下条文武：若年性 2 型糖尿病に IgA 腎症を合併した一例. 第 18 回新潟糖尿病臨床研究会. 2007.9.8 新潟 新潟市

細島康宏, 飯野則昭, 小林麻子, 倅田亮平, 山本佳子, 鈴木哲世, 笠井綾香, 竹田徹朗, 西山成, 鈴木芳樹, 下条文武, 斎藤亮彦：アンジオテンシン II およびインスリンシグナルの拮抗的クロストークを介したメガリン

の発現調節機構. 第 14 回新潟糖尿病性腎症研究会. 2007.9.13 新潟 新潟市

張仁美, 斎藤真紀, 佐藤弘恵, 山本卓, 飯野則昭, 手塚貴文, 茂呂寛, 田邊嘉也, 下条文武: 無ガンマグロブリン血症の播種性の *Mycoplasma hominis* による感染を来した 1 例. 第 18 回新潟日和見感染症研究会. 2007.9.21 新潟 新潟市

斎藤亮彦: 生活習慣病に関連する慢性腎臓病. 第 635 回新潟医学会. 2007.10.20 新潟 新潟市

斎藤亮彦, 佐藤慶博, 相馬多恵子, 飯野則昭, 蒲澤秀門, 竹山綾, 山本佳子, 細島康宏, 竹田徹朗, 鈴木芳樹, 下条文武: 食にまつわる健康の問題: 糖尿病・メタボリックシンドロームの予防と合併症の対策. 食と花の世界フォーラム 2007 食の国際見本市. 2007.10.26-28. 新潟コンベンションセンター

Hosojima M, Iino N, Kobayashi A, Kaseda R, Nishiyama A, Thekkumkara TJ, Takeda T, Gejyo F and Saito A: Angiotensin II and insulin-mediated signaling cross-talks for the expression of megalin in cultured proximal tubule cells. ASN Renal Week 2007 2007.11.1-5 San Francisco USA

Yamamoto K, Hosojima M, Saito M, Tanaka J, Hashiba M, Iino N, Takeda T, Suzuki Y, Gejyo F, Saito A and Arakawa M: Effects of combined aerobic and resistance exercise on albuminuria: Analysis of parameters associated with its reduction. ASN Renal Week 2007 2007.11.1-5 San Francisco USA

亀田茂美, 井口昭, 近藤大介, 倅田亮平, 大森健太郎, 飯野則昭, 竹田徹朗, 斎藤亮彦, 鈴木芳樹, 下条文武: 2 型糖尿病に IgA 腎症を合併した一例. 第 43 回新潟腎臓懇話会. 2007.11.8 新潟 新潟市

斎藤亮彦: メガリンの機能と腎傷害. 第 1 回川島腎糸球体カンファレンス. 2007.11.10-11. 岐阜 各務原市

斎藤亮彦: 慢性腎臓病(CKD)の病態. 形態部門・一般検査領域研修会. 2007.11.17 新潟 新潟市

飯野則昭: 慢性腎臓病を発症する危険因子を大規模検診データから明らかにする横断研究. CKD Award 2007. 東京 千代田区

斎藤亮彦: 食と健康-糖尿病・メタボリックシンドロームの予防と合併症の対策について. 新潟バイオリサーチパークフォーラム ー第 2 回 NBRP 抗加齢食品開発セミナーー 2007.11.22. 新潟 新潟市

N Iino: Initiation of peritoneal dialysis successfully improved the quality of life in three cases of refractory congestive heart failure patients who developed end stage renal disease. The 3rd Asian chapter meeting of international society for peritoneal dialysis(第 3 回国際腹膜透析学会アジア大会). 2007.11.22-24 Hiroshima Japan.

飯野則昭: 抗凝固治療を受けている患者への腹膜透析カテーテル留置術. 第 13 回日本腹膜透析研究会大会. 2007.11.24 広島 広島市

斎藤亮彦, 細島康宏, 山本佳子, 佐藤博慶, 小林麻子, 相馬多恵子, 飯野則昭, 竹田徹朗, 西山成, 鈴木芳樹, 下条文武: アンジオテンシン II およびインスリンシグナルを介した近位尿細管エンドサイトーシス受容体とその関連分子の機能調節. 第 19 回日本糖尿病性腎症研究会. 2007.12.1-2. 東京 文京区

斎藤亮彦: 近位尿細管上皮細胞による代謝と循環 動態の調節機構: CKD の病態との関連. 2007.12.13. 香川 高松市

斎藤亮彦: 腎臓の蛋白代謝機構とメガリン 第 43 回信州腎セミナー 2008.3.1. 長野 松本市

竹田徹朗, 細島康宏, 山本卓, 飯野則昭, 斎藤亮彦, 鈴木芳樹, 下条文武: 生体腎移植後, 妊娠・出産された 1 型糖尿病の一例 第 37 回新潟糖尿病談話会 2008.3.8. 新潟 新潟市

小林大介, 大滝恭弘, 藤村健夫, 中枝武司, 村上修一, 竹田徹朗, 飯野則昭, 斎藤亮彦, 鈴木芳樹, 下条文武: 無治療糖尿病患者に合併した気腫性腎盂炎の一例 第 37 回新潟糖尿病談話会 2008.3.8. 新潟 新潟市

飯野則昭, 竹田徹朗, 成田一衛, 鈴木芳樹, 斎藤亮彦, 下条文武: 『慢性腎臓病新規発症に関わる高血圧, 糖

尿病などの各種危険因子の役割～新潟県の間ドック受診者からの解析～』 新潟県医師会生涯教育講座 第二回高血圧と糖尿病研究会 2008.3.21 新潟 新潟市

出版物)

齋藤 亮彦, 竹田 徹朗, 下条 文武: 腎外性 β 2-ミクログロブリン代謝の可能性. Annual Review 腎臓 2005 (伊藤 克己, 遠藤 仁, 御手洗 哲也, 東原 英二, 秋澤 忠男 編), 中外医学社・東京 121-125, 2005

齋藤 亮彦, 竹田 徹朗: 糖尿病性腎症治療の最近の進歩-1. 近位尿細管エンドサイトーシス受容体メガリンを介する AGE 代謝経路: 治療のターゲットとなるか?-糖尿病合併症 19(2)、株式会社 メディカル・ジャーナル社 145-147, 2005

齋藤 亮彦, 下条 文武: 12.透析とは? これだけは知っておきたい糖尿病で腎不全にならないために-その管理上の問題点と対策- (吉川 隆一, 西沢 良記 編), 医薬ジャーナル社・大阪 88-89, 2005

竹田 徹朗, 齋藤 亮彦, 鈴木 芳樹, 下条 文武: 第5章 動脈硬化・糖尿病 透析患者の合併症とその対策 社団法人日本透析医会(5): 45-62, 2006

齋藤 亮彦, 竹田 徹朗, 下条 文武, 田畑 泰彦: 細胞移植(血管新生).細胞増殖因子と再生医療, メデカルレビュー社 184-187, 2006.

Saito A: Role of proximal tubule cells in the intrarenal rennin-angiotensin system. Gejyo F(Chief editor): Recent advances and new insight into the rennin-angiotensin-aldosterone system in the kidney. Koko-do, Niigata, Japan, 2007, 24-28

⑩ 研究成果による知的財産権の出願・取得状況

「ヒトメガリンの測定系の開発」

(発明者) 齋藤亮彦、竹田徹朗、小笠原真也、三浦州平

平成 18 年 3 月 28 日 出願

「尿中タンパク質定量用の尿前処理剤、尿前処理方法、及び尿中タンパク質定量方法」

(発明者) 齋藤亮彦、原 正則、小笠原真也、平山吉朗、黒澤寛之

平成 19 年 9 月 27 日 出願

⑪ 新聞等のメディアに掲載された事項

私たちは新潟大学医・歯・農学部、および新潟薬科大学、新潟医療福祉大学、およびデンカ生研や新潟バイオリサーチパーク株式会社などと連携し、新潟「食と健康」フォーラムを平成 20 年 2 月 8 日に開催した。これは食と健康にまつわる有益な情報を市民にわかりやすく伝えるためのイベントである。この開催について、平成 20 年 1 月 31 日付新潟日報に記事が掲載された。