

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09706

研究課題名(和文)慢性腎臓病発症・進展における腎内局所炎症の意義とその制御による新規治療法の探索

研究課題名(英文) Role of local inflammation in the kidney for the development and progression of chronic kidney disease and its regulation toward novel therapeutic strategy

研究代表者

向山 政志 (MUKOYAMA, Masashi)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：40270558

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病性腎症や腎炎などの慢性腎臓病(CKD)は国民の13%が罹患する国民病であり、新たな治療戦略が求められる。CKD病態解明と新たな治療法開発を目指して、その発症・進展に重要とされる腎内慢性炎症を中心に検討を進めた。その結果、動物モデルではマクロファージ由来myeloid-related protein 8(MRP8)が糸球体内細胞連関を介して、腎炎の発症・持続に重要であることがわかった。さらに臨床サンプルを用いて、MRP8および炎症誘導因子angiopoietin-like protein 2(ANGPTL2)の血中濃度高値が透析患者での死亡リスク、生命予後と有意に相関することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣病や腎炎における局所因子の意義、特にマクロファージ由来MRP8の増悪因子としての役割を明らかにすることで、これをターゲットとした新たな創薬への基盤となる。さらに、急性腎障害の慢性化に及ぼす因子を明らかにすることにより、それらへの介入によって腎症進展抑止のための治療戦略となる。MRP8やANGPTL2はその候補分子であり、これらを標的とした治療法はなく、病態での意義の解析から新たな治療戦略の提案へとつながる可能性がある。一方で、これらの血中濃度高値は透析患者の予後と相関することから、バイオマーカーとしての意義が示唆され、今後の腎疾患診療に対して多大な波及効果をもたらすと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Diabetes and glomerulonephritis are the leading cause of chronic kidney disease (CKD), an important disease category with high prevalence in Japan. The mechanisms for CKD development and progression are still poorly understood, and therefore we investigated the role of chronic homeostatic inflammation in the kidney in this pathophysiology.

We found that a macrophage-derived proinflammatory factor MRP8 (myeloid-related protein 8, or S100A8) is critical in the progression of nephrotoxic serum-induced glomerulonephritis in mice, by affecting macrophage characterization toward an M1 phenotype. In human studies, the serum MRP8/MRP14 heterodimer level was increased in chronic hemodialysis patients, which was significantly associated with high risk of all-cause mortality among the high phosphate group. Also, a high serum level of ANGPTL2 was an independent risk factor for all-cause mortality in hemodialysis patients. These findings may provide potential therapeutic targets for CKD.

研究分野：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：慢性腎臓病 糖尿病性腎症 腎炎 自然炎症 マクロファージ ERストレス ANGPTL2 MRP8

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は本邦で成人の 13% (1,330 万人) が罹患する国民病であり、さらに増加の一途を辿っている。背景に存在する人口の高齢化並びに生活習慣病に代表されるリスク因子の増加により、その病態は複雑化しており、病態進行機序の包括的理解とそれを基盤とした治療戦略が求められている。

特に、糖尿病や高血圧、メタボリック症候群に伴う CKD 病態は生活習慣病関連腎症 (metabolic kidney disease) として捉えられる。また、いわゆる「心腎連関」をはじめとして、多臓器連関による生体恒常性維持の重要性とその破綻としての病態形成の意義が示されてきた。そして、特に循環血中や組織局所でのレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAA 系) 活性化の意義が指摘され、RAA 系阻害の有用性が検討されてきた。しかし、臨床的にみてその効果は限定的といわざるを得ない。新たな CKD 治療戦略を展開するためには、より広い視野からのアプローチが望まれる。

我々はこれまで、液性因子による腎恒常性調節を主なテーマとし、内因性降圧利尿ホルモン Na 利用ペプチド (NP) ファミリー (ANP、BNP、CNP) を中心にトランスレーショナルリサーチを推進してきた。腎機能調節に関しては、NP が種々の腎障害モデルで腎保護作用を発揮することを示した (Kasahara, Mukoyama, et al. *J Am Soc Nephrol* 2000; Suganami, Mukoyama, et al. *J Am Soc Nephrol* 2001; Makino, Mukoyama, et al. *Diabetologia* 2006)。さらに、NP 受容体 (Guanylyl cyclase-A) 欠損マウスでのアルドステロン負荷における加速型高血圧モデルにおいて、著しい腎障害と蛋白尿を呈することを示した (Ogawa, Mukoyama, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012)。この際、NP は腎微小循環調節のみならず、腎内炎症抑制とポドサイト保護に働くことを明らかにした。一方で、糖尿病・高脂血症合併モデルにおいて、マクロファージ由来炎症惹起因子 myeloid-related protein 8 (MRP8、S100A8) がその受容体 toll-like receptor 4 (TLR4) を活性化して病態悪化に関与すること (Kuwabara, Mukoyama, et al. *Diabetologia* 2012)、また腎線維化モデルでは尿細管上皮局所で産生、あるいは浸潤マクロファージに由来する angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2) が線維化形成・持続に重要である可能性を報告した (Morinaga, Mukoyama, et al. *Kidney Int* 2016)。そして次の展開として、これら CKD 病態におけるそれぞれの役割と機序をさらに検討することにより、新たな治療戦略に繋げることが求められている。

### 2. 研究の目的

本研究では、糖尿病性腎症をはじめとする生活習慣病関連腎症の病態解明と新たな治療戦略開発を目指して、その分子基盤として重要な組織内慢性炎症 (自然炎症 homeostatic inflammation) に注目して研究を行う。特に、種々の病態において炎症持続に関与すると想定されるマクロファージ由来液性因子 MRP8、及び ANGPTL2 の意義について、動物モデル及びヒト検体を用いて明らかにし、新たな創薬へと展開することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) MRP8 の CKD 進展に果たす役割及び腎内クロストークの検討

MRP8 の全身性欠損は胎生致死となるため、conditional knockout の手法を用いて検討することとした。特に、マクロファージ由来 MRP8 の意義を検討するため、LysM-Cre マウスと floxed MRP8 欠損マウスの交配にてマクロファージ特異的 (骨髄由来細胞特異的) MRP8 欠損マウスを確立した。このマウスを用いて、腎障害モデルとして抗糸球体基底膜抗体 (nephrotoxic serum: NTS) による半月体形成性腎炎モデルを作製、MRP8 欠損の効果を in vivo、in vitro で解析した。

また、糖尿病状態での細胞連関を検討する目的で、in vitro での共培養系で解析を行った。特に、MRP8 誘導刺激として重要なメサングウム細胞 (ラット MC) とマクロファージ (マウス RAW264.7) との共培養系、さらにメサングウム細胞とポドサイト (マウス Pod) との共培養系を樹立、小胞体 (ER) ストレスを含めた細胞内代謝の変化を解析した。

#### (2) ANGPTL2 の腎症発症・進展における意義の検討

ANGPTL2 は炎症亢進、線維化誘導、癌化など種々の作用が報告されている。腎障害における意義を検討するため、尿細管上皮細胞での発現以外に、マクロファージやポドサイトでの発現を検討した。さらに、マクロファージ及びポドサイト特異的 ANGPTL2 欠損マウスの作製に着手した。

#### (3) ANGPTL2、MRP8 の腎疾患におけるバイオマーカーとしての位置付け

関連施設での維持血液透析患者を対象として、血中 ANGPTL2 濃度及び MRP8/14 heterodimer 濃度と予後との関連を検討した (承認番号: 熊本大学倫理第 1255 及び 1255-R)。

ANGPTL2 に関しては、412 人の血液透析患者を対象に、全死亡との関連を解析した。血中 ANGPTL2 濃度は正規分布を示さないため、log 変換を行った後に解析を行った。

MRP8 は血中では通常 MRP14 (S100A9) と heterodimer を形成し、安定して存在する。血液透析患者 388 人を対象として、血中 MRP8/14 heterodimer 濃度と全死亡との関連を解析した。この際、他の炎症関連予後予測因子として重要な C 反応性蛋白 (CRP) との比較を行うとともに、血中リン濃度の正常～軽度高値群 ( $P < 6.0$  mg/dL) 及び高値群 ( $P \geq 6.0$  mg/dL) とに分けて、それぞれで解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) MRP8 の CKD 進展に果たす役割及び腎内クロストークの検討

作製した骨髄由来細胞特異的 MRP8 欠損マウス (MyM8KO) マウスは、定常状態では通常に発育し、腎機能も正常であった。対照マウスに NTS による半月体形成性糸球体腎炎を作製すると、腎糸球体内で著しい MRP8 及び MRP14 の発現亢進を認め、2 週間後には明らかな糸球体滲出病変の増加と蛋白尿増悪を呈した (図 1)。一方、MyM8KO マウスで同様の処置を行うと、尿蛋白は半減し、腎組織傷害も明らかに軽度であった<sup>1)</sup> (図 1)。この機序を明らかにするため MRP8 欠損がマクロファージ特性に与える影響を解析すると、腎臓内マクロファージの特性が M1 優位から M2 優位にシフトした<sup>1)</sup> (図 2)。さらに、末梢白血球の flow cytometry 解析では、単球-マクロファージ分画においてレクチンのひとつである Mincle が有意に抑制されており、これが腎炎軽減に関与している可能性が示唆された。

また、*in vitro* での共培養系では、マクロファージにおける MRP8 発現は尿細管細胞でなく、メサンギウム細胞との共存にて著しく亢進すること、さらに液性因子また exosome 分画でも再現されることが明らかとなった。一方、CKD 病態では糖尿病性腎症に代表されるように、ポドサイト傷害が重要である。そこで、メサンギウム細胞由来液性因子 (MC-sup) によるポドサイト傷害の可能性について、炎症やストレス関連蛋白・遺伝子発現の変化を検討した。その結果、ER ストレスに關与する経路のひとつ、IRE1 -XBP1 経路 (ER 関連分解 ERAD の代表的経路) が抑制されることを見出した。さらに、アポトーシスが誘導され、これらは高糖濃度条件で増強した。これらの現象は Pod への ERAD 阻害薬投与で再現され、また糖尿病 *db/db* マウスへの ERAD 阻害薬投与で糸球体病変とアルブミン尿が増悪した。すなわち、高糖濃度に曝露された MC とのクロストークが Pod の正常な ERAD プロセスを阻害し、腎症を悪化させる可能性が示唆された。

##### (2) ANGPTL2 の腎症発症・進展における意義の検討

ANGPTL2 は尿細管上皮細胞のみならず、ポドサイトやマクロファージでも産生を認めた。これらの意義について解明すべく、現在、ポドサイト特異的、及びマクロファージ特異的 ANGPTL2 欠損マウスの作製を行いつつある。さらに、ANGPTL2 を抑制する手法について複数の系で試行を行い、現在 *in vitro* で確認中である。

##### (3) ANGPTL2、MRP8 の腎疾患におけるバイオマーカーとしての位置付け

412 人の登録患者のうち、395 人を最終的に解析対象とした。血中 ANGPTL2 濃度の中央値は 3.3 ng/mL であり、平均 2,213 日間の追跡期間中に 94 人が死亡した。血中 ANGPTL2 濃度高値は、年齢、性別、透析期間、栄養状態、代謝指標及び血中高感度 CRP 値で補正後も有意の全死亡のリスク因子であった<sup>2)</sup> (ハザード比 2.04; 95%信頼区間 1.10-3.77)。特

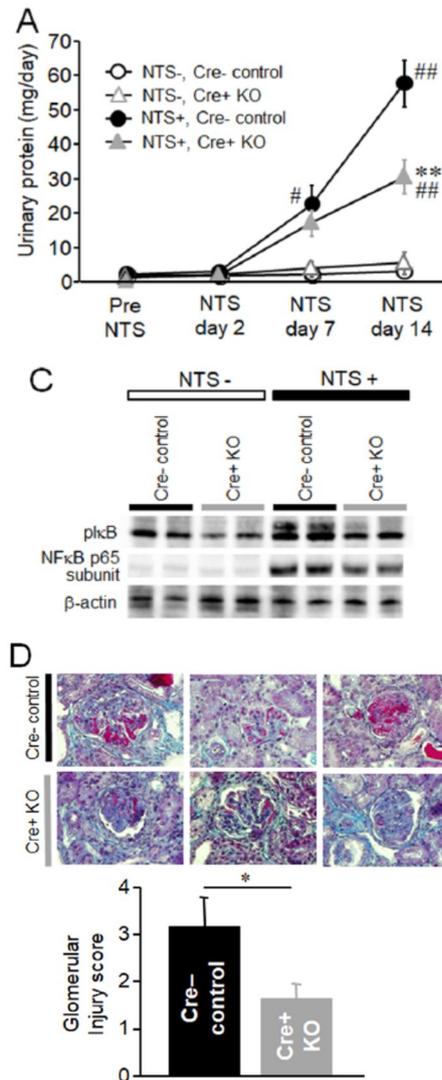


図1. MyM8KOマウスにおけるNTS後の腎障害の軽減。(A)尿蛋白の変化。(B)省略。(C)Western blot解析。(D)糸球体滲出病変の定量的解析。n = 4-6, \*P<0.05, \*\*P<0.01 vs. Cre-cont, #P<0.05, ###P<0.01 vs. NTS-。

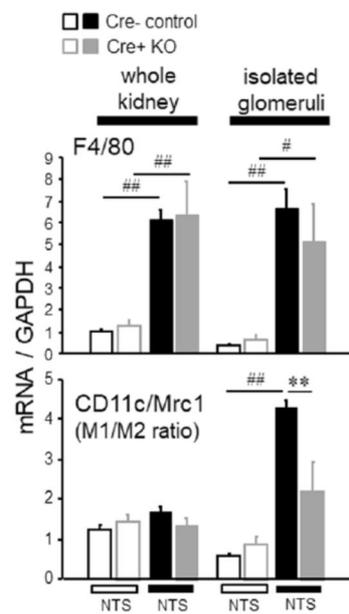


図2. NTSマウス腎臓におけるMRP8欠損の効果。n = 4-6, \*\*P<0.01 vs. Cre-cont, #P<0.05, ###P<0.01 vs. NTS-。

に、加齢に関連する病態が比較的少ない群において、明らかな死亡予測因子であった<sup>2)</sup>(若年者、ハザード比 7.99; 短期透析期間者、ハザード比 3.99; 非糖尿病、ハザード比 5.15)。

また、血中 MRP8/14 heterodimer (別名 calprotectin、CPT) 濃度は平均 6,108 ng/mL であった(健常者の平均 2,800 ng/mL; いずれも中央値)。血中 CPT 濃度は白血球数、高感度 CRP 値と有意に相関した。平均 6.6 年の追跡期間中、118 人が死亡した(感染症 33.9%、心血管病 22.9%)。多変量解析では、高感度 CRP 高値が独立した全死亡の予測因子であった(ハザード比 2.47; 95% 信頼区間 1.40-4.47)。一方、血中リン濃度によって層別解析を行ったところ、3 分位に分けた血中 CPT 濃度高値群はリン高値群(P 6.0 mg/dL)において、明らかな全死亡のリスク因子であり(ハザード比 18.1; 95% 信頼区間 3.15-345.9)、しかも高感度 CRP 値ではこの差は明らかでなかった<sup>3)</sup>(図 3)。したがって、血中 CPT 濃度は炎症の指標ではあるが、CRP とは異なる透析患者での予後予測因子となる可能性が示された。

このように、液性因子である MRP8 及び ANGPTL2 の腎疾患での意義について、主に慢性炎症の観点から研究を進めてきた。今後、これらをターゲットした治療戦略の創出を目指して、さらに検討を進めていく予定である。

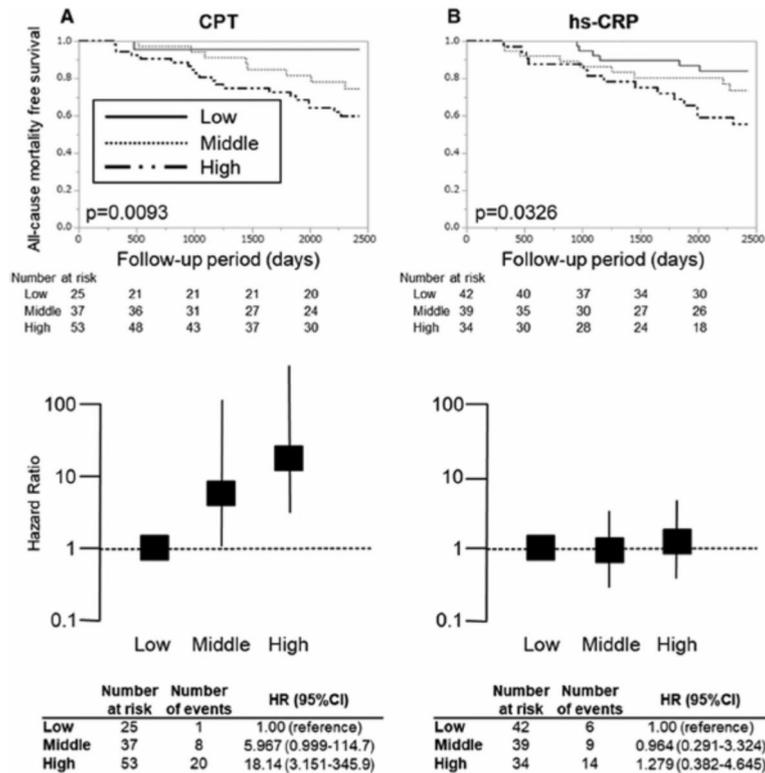


図3. 血中リン濃度高値群(≥6.0 mg/dL)における生存のKaplan-Meier curveと全死亡リスクのハザード比。(A) 血中calprotectin(CPT)の3分位での比較。(B) 高感度CRPの3分位での比較。

<引用文献>

- 1) Hata Y, Kuwabara T, Mori K, et al. Ablation of myeloid cell MRP8 ameliorates nephrotoxic serum-induced glomerulonephritis by affecting macrophage characterization through intraglomerular crosstalk. *Sci Rep* 10: 3056, 2020.
- 2) Morinaga J, Kakuma T, Fukami H, et al. Circulating angiotensin-like protein 2 levels and mortality risk in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 35: 854-60, 2020.
- 3) Kanki T, Kuwabara T, Morinaga J, et al. The predictive role of serum calprotectin on mortality in hemodialysis patients with high phosphoremia. *BMC Nephrol* 21: 158, 2020.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Kanki Tomoko, Kuwabara Takashige, Morinaga Jun, Fukami Hirotaka, Umemoto Shuro, Fujimoto Daisuke, Mizumoto Teruhiko, Hayata Manabu, Kakizoe Yutaka, Izumi Yuichiro, Tajiri Saeko, Tajiri Tetsuya, Kitamura Kenichiro, Mukoyama Masashi	4. 巻 21
2. 論文標題 The predictive role of serum calprotectin on mortality in hemodialysis patients with high phosphoremia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 158
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12882-020-01812-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yoshiabayashi Mamoru, Kume Shinji, Yasuda-Yamahara Mako, Yamahara Kosuke, Takeda Naoko, Osawa Norihisa, Chin-Kanasaki Masami, Nakae Yuki, Yokoi Hideki, Mukoyama Masashi, Asanuma Katsuhiko, Maegawa Hiroshi, Araki Shin-ichi	4. 巻 525
2. 論文標題 Protective role of podocyte autophagy against glomerular endothelial dysfunction in diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 319 ~ 325
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.02.088	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 Hata Yusuke, Kuwabara Takashige, Mori Kiyoshi, Kan Youngna, Sato Yuki, Umemoto Shuro, Fujimoto Daisuke, Kanki Tomoko, Nishiguchi Yoshihiko, Yokoi Hideki, Kakizoe Yutaka, Izumi Yuichiro, Yanagita Motoko, Mukoyama Masashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Ablation of Myeloid Cell MRP8 Ameliorates Nephrotoxic Serum-induced Glomerulonephritis by Affecting Macrophage Characterization through Intraglomerular Crosstalk	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3056
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-59970-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Morinaga J, Kakuma T, Fukami H, Hayata M, Uchimura K, Mizumoto T, Kakizoe Y, Miyoshi T, Shiraishi N, Adachi M, Izumi Y, Kuwabara T, Okadome Y, Sato M, Horiguchi H, Sugizaki T, Kadomatsu T, Miyata K, Tajiri S, Tajiri T, Tomita K, Kitamura K, Oike Y, Mukoya	4. 巻 35
2. 論文標題 Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and mortality risk in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 854 ~ 860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfz236	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 M. Naruse, M. Mukoyama, J. Morinaga, M. Miyazaki, K. Iseki, K. Yamagata	4. 巻 24
2. 論文標題 Usefulness of the quantitative measurement of urine protein at a community-based health checkup: A cross-sectional study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 45 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-019-01789-4	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 Y. Izumi, A. Hamaguchi, R. Miura, T. Nakagawa, M. Nakagawa, K. Saida, N. Miyake, Y. Nagayoshi, Y. Kakizoe, T. Miyoshi, Y. Kohda, Y. Misumi, N. Matsumoto, Y. Ando, M. Mukoyama	4. 巻 9
2. 論文標題 Autosomal dominant Alport syndrome due to a COL4A4 mutation with an additional ESPN variant detected by whole-exome analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 59 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-019-00429-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Narita Yuki, Hamamura Kana, Kashiyama Mami, Utsumi Sara, Kakizoe Yutaka, Kondo Yuki, Ishitsuka Yoichi, Jono Hirofumi, Irie Tetsumi, Mukoyama Masashi, Saito Hideyuki, Kadowaki Daisuke, Hirata Sumio, Kitamura Kenichiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Edoxaban Exerts Antioxidant Effects Through FXa Inhibition and Direct Radical-Scavenging Activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4140 ~ 4140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20174140	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Eguchi Koji, Izumi Yuichiro, Nakayama Yushi, Inoue Hideki, Marume Takahiro, Matsuo Naomi, Hiramatsu Akiko, Ono Makoto, Kakizoe Yutaka, Kuwabara Takashige, Nonoguchi Hiroshi, Mukoyama Masashi	4. 巻 24
2. 論文標題 Insufficiency of urinary acid excretion of overweight or obese patients with chronic kidney disease and its involvement with renal tubular injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 1131~1141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13553	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 Nishida Takashi, Kubota Satoshi, Yokoi Hideki, Mukoyama Masashi, Takigawa Masaharu	4. 巻 9
2. 論文標題 Roles of matricellular CCN2 deposited by osteocytes in osteoclastogenesis and osteoblast differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47285-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyasato Y, Yoshizawa T, Sato Y, Nakagawa T, Miyasato Y, Kakizoe Y, Kuwabara T, Adachi M, Ianni A, Braun T, Komohara Y, Mukoyama M, Yamagata K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Sirtuin 7 deficiency ameliorates cisplatin-induced acute kidney injury through regulation of the inflammatory response.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-24257-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Toda N, Mori K, Kasahara M, Koga K, Ishii A, Mori KP, Osaki K, Mukoyama M, Yanagita M, Yokoi H.	4. 巻 33
2. 論文標題 Deletion of connective tissue growth factor ameliorates peritoneal fibrosis by inhibiting angiogenesis and inflammation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 943-953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfx317	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 Kitamura H, Nakano D, Sawanobori Y, Asaga T, Yokoi H, Yanagita M, Mukoyama M, Tokudome T, Kangawa K, Shirakami G, Nishiyama A.	4. 巻 129
2. 論文標題 Guanylyl cyclase A in both renal proximal tubular and vascular endothelial cells protects the kidney against acute injury in rodent experimental endotoxemia models.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 296-310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ALN.0000000000002214	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 Nakagawa T, Kakizoe Y, Iwata Y, Miyasato Y, Mizumoto T, Adachi M, Izumi Y, Kuwabara T, Suenaga N, Narita Y, Jono H, Saito H, Kitamura K, Mukoyama M.	4. 巻 315
2. 論文標題 Doxycycline attenuates cisplatin-induced acute kidney injury through pleiotropic effects.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F1347-F1357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00648.2017	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 Yoshimura Y, Taguchi A, Tanigawa S, Yatsuda J, Kamba T, Takahashi S, Kurihara H, Mukoyama M, Nishinakamura R.	4. 巻 30
2. 論文標題 Manipulation of nephron-patterning signals enables selective induction of podocytes from human pluripotent stem cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 304-321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2018070747	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 Kato Y, Mori K, Kasahara M, Osaki K, Ishii A, Mori KP, Toda N, Ohno S, Kuwabara T, Tokudome T, Kishimoto I, Saleem MA, Matsusaka T, Nakao K, Mukoyama M, Yanagita M, Yokoi H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A pathway counteracts glomerular injury evoked by aldosterone through p38 mitogen-activated protein kinase inhibition.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 46624 ~ 46624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep46624	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Izumi Y, Inoue H, Nakayama Y, Eguchi K, Yasuoka Y, Matsuo N, Nonoguchi H, Kakizoe Y, Kuwabara T, Mukoyama M.	4. 巻 12
2. 論文標題 TSS-Seq analysis of low pH-induced gene expression in intercalated cells in the renal collecting duct.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0184185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0184185	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ono S, Kume S, Yasuda-Yamahara M, Yamahara K, Takeda N, Chin-Kanasaki M, Araki H, Sekine O, Yokoi H, Mukoyama M, Uzu T, Araki S, Maegawa H.	4. 巻 32
2. 論文標題 O-linked -N-acetylglucosamine modification of proteins is essential for foot process maturation and survival in podocytes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 1477 ~ 1487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfw463	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 Guan Y, Nakano D, Zhang Y, Li L, Liu W, Nishida M, Kuwabara T, Morishita A, Hitomi H, Mori K, Mukoyama M, Masaki T, Hirano K, Nishiyama A.	4. 巻 135
2. 論文標題 A protease-activated receptor-1 antagonist protects against podocyte injury in a mouse model of nephropathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 81 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2017.09.002	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 Kanai Y, Yasoda A, Mori KP, Watanabe-Takano H, Nagai-Okatani C, Yamashita Y, Hirota K, Ueda Y, Yamauchi I, Kondo E, Yamanaka S, Sakane Y, Nakao K, Fujii T, Yokoi H, Minamino N, Mukoyama M, Mochizuki N, Inagaki N.	4. 巻 127
2. 論文標題 Circulating osteocrin stimulates bone growth by limiting C-type natriuretic peptide clearance.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 4136 ~ 4147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI94912	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishii A, Katsuura G, Imamaki H, Kimura H, Mori KP, Kuwabara T, Kasahara M, Yokoi H, Ohinata K, Kawanishi T, Tsuchida J, Nakamoto Y, Nakao K, Yanagita M, Mukoyama M, Mori K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Obesity-promoting and anti-thermogenic effects of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15501 ~ 15501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-15825-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Toda N, Mori K, Kasahara M, Koga K, Ishii A, Mori KP, Osaki K, Mukoyama M, Yanagita M, Yokoi H.	4. 巻 33
2. 論文標題 Deletion of connective tissue growth factor ameliorates peritoneal fibrosis by inhibiting angiogenesis and inflammation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfx317	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 Morinaga J, Zhao J, Endo M, Kadomatsu T, Miyata K, Sugizaki T, Okadome Y, Tian Z, Horiguchi H, Miyashita K, Maruyama N, Mukoyama M, Oike Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Association of circulating ANGPTL 3, 4, and 8 levels with medical status in a population undergoing routine medical checkups: A cross-sectional study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0193731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0193731	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 21件)

1. 発表者名 Daisuke Fujimoto
2. 発表標題 Intraglomerular crosstalk between mesangial cells and podocytes inhibits normal ER-associated degradation processes and induces podocyte injury in diabetic kidney disease.
3. 学会等名 ISN World Congress of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Hata
2. 発表標題 Potential role of MRP8 in glomerular injury through intraglomerular crosstalk affecting macrophage characterization.
3. 学会等名 ISN World Congress of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Ono
2. 発表標題 Investigation of the role of renal tubular NFAT5 in renal fibrogenesis caused by unilateral ureteral obstruction.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Hata
2. 発表標題 Ablation of MRP8 in myeloid cells ameliorates glomerulonephritis by affecting macrophage characterization.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Fujimoto
2. 発表標題 Intraglomerular crosstalk between mesangial cells and podocytes inhibits normal ER-associated degradation processes and induces podocyte injury in diabetes.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoko Kanki
2. 発表標題 The predictive role of serum MRP8/14 (S100A8/A9) on mortality in hemodialysis patients.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun Morinaga
2. 発表標題 Circulating angiotensin-like protein 2 levels and mortality risk in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasunobu Iwata
2. 発表標題 Urinary plasmin plays pathogenic roles for the development of hypertension in Dahl salt-sensitive rats.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuichiro Izumi
2. 発表標題 Regulation of Rbc protein in the intercalated cells of the outer medullary collecting ducts by aldosterone.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 向山政志
2. 発表標題 高血圧・腎臓病の病態と臓器連関：Na利尿ペプチド系および炎症・プロテアーゼの意義
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柿添 豊、向山政志
2. 発表標題 メタボリック症候群や慢性腎臓病におけるホルモン異常と高血圧
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 向山政志
2. 発表標題 高血圧、CKDの病態と臓器連関：内分泌因子と炎症の意義
3. 学会等名 第13回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoko Kanki
2. 発表標題 Post-translational modification of MRP8 (S100A8) and its role in chronic kidney disease.
3. 学会等名 The 55th ERA-EDTA Congress（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yutaka Kakizoe
2. 発表標題 The effects of serine protease inhibition on salt-sensitive hypertension and podocyte injury in metabolic syndrome model rats.
3. 学会等名 The 55th ERA-EDTA Congress ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasunobu Iwata
2. 発表標題 Serine protease inhibition attenuates glomerular injuries in salt-sensitive hypertension.
3. 学会等名 The 27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuichiro Izumi
2. 発表標題 Effects of obesity on urinary acid excretion and kidney injury in chronic kidney disease.
3. 学会等名 The 27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daisuke Fujimoto
2. 発表標題 Intraglomerular crosstalk between mesangial cells and podocytes inhibits normal ER-associated degradation processes and induces podocyte injury in diabetic nephropathy.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Nephrology ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuichiro Izumi
2. 発表標題 Effects of TGF-beta1 on the activity of NFAT5, an osmoprotective transcriptional factor.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akiko Hara
2. 発表標題 Expression of vascular endothelial growth factor-C in the kidney of aldosterone- and salt-induced hypertension in mice.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihiko Nishiguchi
2. 発表標題 Osteocrin, a bone-derived humoral factor, exerts a renoprotective role in ischemia-reperfusion injury in mice.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 向山政志
2. 発表標題 内分泌からみた心腎連関.
3. 学会等名 第22回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑原孝成, 藤本大介, 向山政志
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病における腎局所炎症と小胞体ストレス応答障害.
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 向山政志
2. 発表標題 CKDにおけるMR拮抗薬の位置づけ.
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shuro Umemoto
2. 発表標題 Local inflammatory mechanism aggravated by intraglomerular crosstalk in diabetic kidney.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasunobu Iwata
2. 発表標題 The effect of serine protease inhibition on glomerular injuries in salt-sensitive hypertension.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuichiro Izumi
2. 発表標題 Urinary acid excretion in overweight patients with chronic kidney disease.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Keisuke Osaki
2. 発表標題 Upregulation of matrix metalloproteinase-10 in glomerular cells and macrophages by inflammation.
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 向山政志
2. 発表標題 高血圧の成因・病態における慢性炎症と免疫
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 向山政志
2. 発表標題 新規降圧薬の開発に向けて：ARNiの可能性
3. 学会等名 第53回高血圧関連疾患モデル学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 向山政志
2. 発表標題 内分泌からみた心腎連関
3. 学会等名 第22回日本心血管内分泌代謝学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学講座ホームページ  <a href="http://www.kumadai-nephrology.com/">http://www.kumadai-nephrology.com/</a></p>
---

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
連携研究者	栞原 孝成  (KUWABARA Takashige)  (00393356)	熊本大学・大学院生命科学研究部・講師   (17401)	
連携研究者	森永 潤  (MORINAGA Jun)  (50459210)	熊本大学・病院・特任助教   (17401)	