

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02825

研究課題名(和文)メガリンをターゲットとした慢性腎臓病および急性腎障害の診断・予防・治療法の開発

研究課題名(英文) Development of megalin-targeted strategies for diagnosis, prevention, and treatment of chronic kidney disease and acute kidney injury

研究代表者

斎藤 亮彦 (Saito, Akihiko)

新潟大学・医歯学総合研究科・特任教授

研究者番号：80293207

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：近位尿細管エンドサイトーシス受容体メガリンは、糸球体を濾過する様々なタンパク質・ペプチド・薬物等の再吸収・代謝に関わる。本研究では、(1)尿中メガリンの排泄機序と診断的意義の解明、(2)慢性腎臓病の発症・進展予防を目的としたメガリン抑制療法の確立へ向けての諸課題の検討、(2)-腎内レニン-アンジオテンシン系(RAS)に対する影響、(2)-近位尿細管の部位別のメガリン抑制効果、(3)急性腎障害予防を目的としたメガリン拮抗療法の確立へ向けての諸課題の検討、(3)-造影剤腎症における意義の解明、(3)-新規メガリン拮抗薬のスクリーニング系の開発、に取り組んだ。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎臓の近位尿細管細胞膜に存在するメガリンは、糸球体を濾過する様々なタンパク質・ペプチド・薬物等の取り込み・代謝に関わる。メガリンは慢性腎臓病や急性腎障害を引き起こす腎障害性物質を腎臓に取り込む「入り口」としても働くことから、私たちは、病態に応じてメガリンの働きを適切に調節して、そのような物質の腎取り込みを抑制し、腎臓病を軽減する治療法の確立を進めた。さらに、尿中に逸脱するメガリンを腎臓病の検査に応用するための研究も行った。

研究成果の概要(英文)：The proximal tubular endocytosis receptor, megalin, is involved in the reabsorption and metabolism of various proteins, peptides, and drugs that are filtrated through the glomerulus. In this study, we have investigated (1) the mechanism of urinary megalin excretion and its diagnostic significance, (2) issues for the establishment of megalin suppression therapy to prevent the development and progression of chronic kidney disease: (2)- the involvement of megalin in the renal renin-angiotensin system (RAS), (2)- the effect of megalin suppression at different sites in the proximal tubule, (3) issues for the establishment of megalin antagonist therapy for the prevention of acute kidney injury: (3)- the significance of megalin antagonist therapy for prevention of contrast-induced nephropathy, and (3)- screening systems for novel megalin antagonists.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：メガリン 慢性腎臓病 急性腎障害 バイオマーカー 創薬

1. 研究開始当初の背景

近位尿細管上皮細胞 (PTEC) の管腔側膜に発現するエンドサイトーシス受容体**メガリン**は、糸球体を濾過する様々なタンパク質・ペプチド・薬物等の再吸収・代謝に関わる。本研究申請者の斎藤は世界で初めてメガリンのクローニングに成功 (*PNAS*, 1994) して以来、この分子の機能ドメインの解析、リガンドの同定、発現調節機構の解明などの基礎研究を行い、さらにそれに基づいて独自の**トランスレーショナルリサーチ**を展開してきた。私たちはまず、慢性腎臓病 (CKD) および急性腎障害 (AKI) の診断に応用するため、世界で初めて**尿中メガリン ELISA 測定法の開発**を行った。その結果、尿中メガリンには細胞外領域切断型 (A-メガリン) と全長型 (C-メガリン) の 2 種類が存在すること、横断的解析により、尿中 C-メガリンは糖尿病性腎臓病 (DKD) の早期および重症度診断に有用であることを明らかにした (*Diabetes Care*, 2012; 特許取得)。さらに尿中 C-メガリンは、2 型糖尿病の進展に伴って残存ネフロンの機能的負荷 (PTEC のエンドソーム・リソソーム系のタンパク質代謝負荷) を反映して排泄が増加する機序を明らかにした (*Diabetes* 2017)。さらに 2 型糖尿病患者における縦断的解析において、尿中 C-メガリンが正常から微量アルブミン尿期への、尿中 A-メガリンが微量から顕性アルブミン尿期への DKD の進展を予測するマーカーである (米国腎臓病学会 2016) とともに、尿中 A-メガリンが、抗癌薬のシスプラチンによる AKI の病態にリンクしてその発症を予測するマーカーとして有望であることを明らかにした。

また、腎特異的モザイク型メガリンノックアウト (KO) マウス (*ApoE^{Cre}, megalin lox/lox*) を用いて、高脂肪食負荷による肥満を伴う DKD モデルを作製することにより、メガリンが腎毒性物質 (脂肪酸高含有タンパク質など) を腎臓へ取り込む「入り口」分子として働き、PTEC のリソソーム・オートファジー障害を起点として、尿細管障害から糸球体障害へと進展する機序を突き止めた (*J Am Soc Nephrol* 2016)。この知見から、糖尿病などの病態においては、過剰なメガリン機能を適切に抑制することが腎保護につながる可能性が示された。実際に私たちは、腎・心保護作用が注目されている経口血糖降下薬 sodium glucose cotransporter (SGLT) 2 阻害薬が一種の「**メガリン機能抑制薬**」であり、そのことが本薬の腎保護作用の一要因である可能性を明らかにした。

さらに、腎毒性の抗菌薬であるアミノ配糖体 (今なおグラム陰性菌に優れた抗菌活性)、コリスチン (多剤耐性菌治療の切り札)、バンコマイシン (MRSA 治療の第一選択薬) やシスプラチン (優れた抗がん剤) による AKI についても、同様にメガリンが「入り口」となって、それらの薬剤を腎内に取り込むことが発症の引き金になることを明らかにするとともに、それらの薬剤とメガリンの結合を阻害することによって AKI の発症を抑制する「**メガリン拮抗薬**」 (シラスタチン) を同定した (*J Am Soc Nephrol* 2017, 特許出願済)。薬剤性の AKI については他に造影剤腎症が臨床的に問題となっている。

以上より、メガリンは CKD および AKI の診断・予防・治療における標的分子になることが分かった (**メガリン創薬**) (図 1)。メガリンは PTEC においてアルブミンの他、 α_1 -ミクログロブリン、 α_2 -ミクログロブリン、liver-type fatty acid binding protein (LFABP) などの低分子量タンパク質の再吸収に関わるが、メガリン抑制・

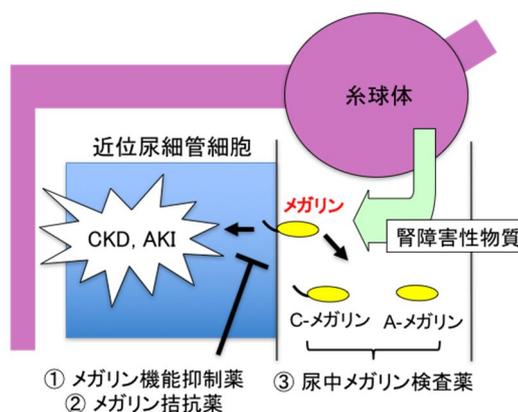


図1 腎臓病の診断・予防・治療のための「メガリン創薬」

拮抗薬の使用によって、それらのマーカーの尿中増加が必ずしも腎障害を意味しない可能性がある。したがって、そのような**臨床的パラダイムシフト**に備えて、腎臓病の新たな診断・治療理念を構築する必要がある。

2．研究の目的

- (1) 尿中メガリンの排泄機序と診断的意義の解明
- (2) CKD の発症・進展予防を目的としたメガリン抑制療法の確立へ向けての諸課題の検討:
 - (2)- 腎内レニン-アンジオテンシン(Ang)系に対する影響
 - (2)- 近位尿細管の部位別のメガリン抑制効果
- (3) AKI 予防を目的としたメガリン拮抗療法の確立へ向けての諸課題の検討
 - (3)- 造影剤腎症における意義の解明
 - (3)- 新規メガリン拮抗薬のスクリーニング系の開発

3．研究の方法

- (1) 尿中メガリンの排泄機序と診断的意義の解明

尿を超遠心し、その上清を SDS-ポリアクリルアミド電気泳動によって展開し、メガリン相当バンドを回収した。それをトリプシン処理して、質量分析法を用いて解析することで、その中に含まれる A-メガリン(細胞外領域切断型)の切断領域を検討した。C 末の断端の配列を決定するために、C-terminomics の手法を用いて解析を行った。さらに、マウスの尿中メガリン定量用サンドイッチ ELISA を用いて、各種マウスモデルで測定を行い、メガリンの腎発現、細胞内輸送、リガンド取り込み能との比較を行った。また、CKD 患者の尿中 A-メガリン、C-メガリンの測定値と腎機能やビタミン D 代謝の関連について横断的・縦断的解析を行った。

- (2) CKD の発症・進展予防を目的としたメガリン抑制療法の確立へ向けての諸課題の検討
 - (2)- 腎内レニン-Ang 系に対する影響

liquid chromatography (LC)/tandem mass spectrometry (MS)-based multiple reaction monitoring-high resolution (MRM-HR) 法を用いてアンジオテンシン(Ang)ペプチド(Ang I、Ang II、Ang-(1-7)、Ang-(1-9))の新規定量法を開発し、タモキシフェン投与による薬剤誘導性腎特異的コンディショナルメガリン K0 マウスおよびその対照マウスの血液・腎・尿で測定した。リコンビナントアンジオテンシノーゲン(AGT)を作成し、上記マウスへの投与実験を行った。さらに水晶発振子マイクロバランス法、表面プラズモン共鳴法を用いてメガリンと Ang ペプチド、ACE、ACE2、Ang-II 受容体ブロッカー(ロサルタン、バルサルタン)の結合性を検証した。

- (2)- 近位尿細管の部位別のメガリン抑制効果

上記の腎特異的コンディショナルメガリン K0 マウスを用いて、タモキシフェンの投与回数を調節することにより、メガリンを近位尿細管の上流(S1-S2)あるいは全域(S1-S3)でノックアウトするマウスを作成した。

- (3) AKI 予防を目的としたメガリン拮抗療法の確立へ向けての諸課題の検討
 - (3)- 造影剤腎症における意義の解明

ヨード系造影剤とメガリンの結合性、およびその結合がシラスタチンによって阻害されることを *in vitro* の系で検討した。さらに野生型マウスに投与した造影剤(ヨード)の腎臓における集積を電子線マイクロアナライザー(EPMA)で検出する方法を確立し、その取り込みがシラスタチン投与により抑制されるか検討した。さらに野生型マウスに単腎摘・虚血再還流処置をしたうえで造影剤を投与し、造影剤腎症モデルを作成した。その腎症もシラスタチン投与によって軽

減するか検証を行った。

(3)- 新規メガリン拮抗薬のスクリーニング系の開発

メガリンの立体構造を、クライオ電子顕微鏡を用いて解析し、メガリンリガンドである腎読性薬剤との結合様式の解明を試み、それによって新たなメガリン拮抗薬の *in silico* 設計を行うこととした。

4. 研究成果

(1) 尿中メガリンの排泄機序と診断的意義の解明

質量分析法を用いて、尿中 A-メガリン(細胞外領域切断型)の切断領域を同定した。C-terminomics は解析途上である。マウスの尿中メガリン定量用サンドイッチ ELISA を用いて、各種マウスモデルで測定を行い、尿中メガリンがメガリンの腎発現、細胞内輸送、リガンド取り込み能と関連することが示唆された。CKD 患者の尿中 A-メガリン、C-メガリンの測定値がその後の腎機能低下やビタミン D 代謝と関連することを明らかにした(論文発表済、一部論文準備中)。

(2) CKD の発症・進展予防を目的としたメガリン抑制療法の確立へ向けての諸課題の検討

(2)- 腎内レニン-Ang 系に対する影響

上記腎特異的コンディショナルメガリン KO マウス [*megalin* (*lox/lox*); *Ndr1-CreER^{T2}*] およびその対照マウス [*megalin* (*lox/lox*); *Cre(-)*] の血液・腎・尿で LC/MS-based MRM-HR 法を用いて Ang ペプチドを測定することにより、それらの Ang ペプチドは近位尿管腔内で産生され、メガリンを介して近位尿管細胞(PCT cell)に取り込まれることを明らかにした。さらにメガリンは ACE、ACE2 の発現を調節するとともにそれらの分泌型の再吸収も行うことを明らかにした。分泌型 ACE2 は新型コロナウイルスのエンドサイトーシスを介した細胞感染にも関係することが知られている。メガリンは同ウイルスのスパイクタンパク質とは異なる部位に結合することから、同ウイルスと分泌型 ACE2 の複合体の細胞取り込みに関与する可能性がある。さらに私たちはロサルタン、バルサルタンがメガリンに結合すること、ロサルタンは Ang-II のメガリン結合に拮抗することが分かった。また、メガリンは AGT から産生される Ang-II を介した ERK1/2 のシグナリングによる Na^+ -H⁺ exchanger3(NHE3) の活性化にも関与することを明らかにした。これらのことからメガリンは腎内レニン-Ang 系の調節に関わり、新たな治療ターゲットになりうるということが分かった(論文投稿中)(図 2)。

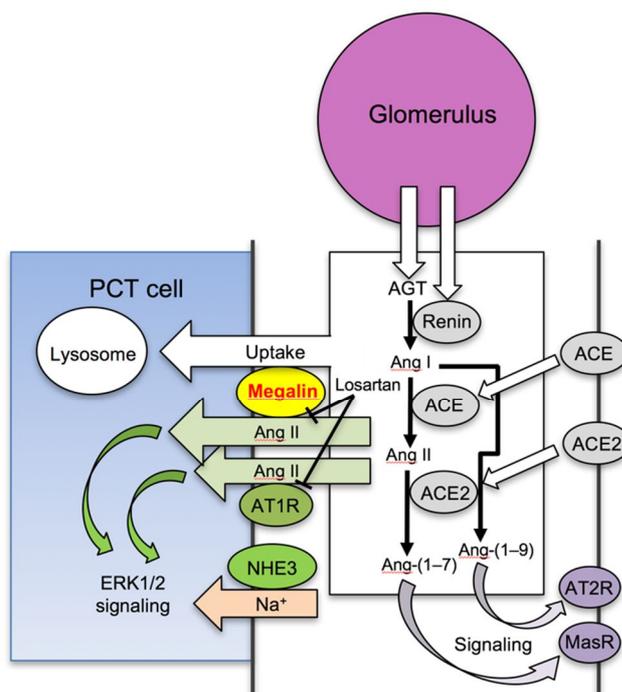


図2 メガリンを介する腎内レニン-アンジオテンシン系の調節
本文参照。

(2)- 近位尿管の部位別のメガリン抑制効果

近位尿管の上流および全長でメガリンを KO したモデルにおいて、長期飼育後、血液・尿・腎組織の回収し解析を行った。

(3) AKI 予防を目的としたメガリン拮抗療法の確立へ向けての諸課題の検討

(3)- 造影剤腎症における意義の解明

ヨード系造影剤がメガリンに結合するとともに、その結合がシラスタチンによって阻害されることを明らかにした。さらに野生型マウスに投与した造影剤(ヨード)の腎取り込みがシラスタチン投与により抑制することを明らかにした。さらに造影剤腎症もシラスタチン投与によって軽減することを証明した(特許取得、論文準備中)。さらに造影剤腎症を引き起こすキャリアのリコンビナントタンパク質を作製し、造影剤との結合様式について検討を行い、シラスタチンの阻害効果を明らかにした(特許出願)。シスプラチン腎症におけるメガリン拮抗療法の効果について論文を発表した。

(3)- 新規メガリン拮抗薬のスクリーニング系の開発

クライオ電子顕微鏡を用いてメガリンの立体構造を明らかにした(論文準備中)。これにより、メガリンと腎読性薬剤との結合様式や、新たなメガリン拮抗薬の *in silico* 設計を行うための基盤が確立した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Nakatani S, Nakatani A, Ishimura E, Toi N, Tsuda A, Mori K, Emoto M, Hirayama Y, Saito A, Inaba M	4. 巻 43
2. 論文標題 Urinary Iron Excretion is Associated with Urinary Full-Length Megalin and Renal Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney Blood Press Res	6. 最初と最後の頁 458-470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000488470.	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 桑原頌治, 細島康宏, 蒲澤秀門, 悴田亮平, 斎藤亮彦	4. 巻 31
2. 論文標題 メガリンをターゲットとした腎臓病の診断・治療法の開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腎と骨代謝	6. 最初と最後の頁 53-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.19020/KB.0000000098	査読の有無 無
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 山内壮作, 木全貴久, 北尾哲也, 木野仁郎, 駿田竹紫, 辻章志, 金子一成, 斎藤亮彦	4. 巻 27
2. 論文標題 腎障害の尿中バイオマーカー: メガリンの可能性を中心に.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本小児泌尿器科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 8-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 細島康宏, 蒲澤秀門, 桑原頌治, 斎藤亮彦	4. 巻 28
2. 論文標題 腎疾患におけるエクソソームバイオマーカー	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CLINICAL CALCIUM	6. 最初と最後の頁 252-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20837/4201802252	査読の有無 無
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 Toi N, Inaba M, Ishimura E, Tsugawa N, Imanishi Y, Emoto M, Hirayama Y, Nakatani S, Saito A, Yamada S	4. 巻 9
2. 論文標題 Significance of urinary C-megalin excretion in vitamin D metabolism in pre-dialysis CKD patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2207-2207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-38613-8.	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 Koizumi M, Ueda K, Niimura F, Nishiyama A, Yanagita M, Saito A, Pastan I, Fujita T, Fukagawa M, Matsusaka T	4. 巻 74
2. 論文標題 Podocyte Injury Augments Intrarenal Ang II (Angiotensin II) Generation and Sodium Retention in a Megalin-Dependent Manner	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 509-517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12352.	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 Toba K, Hosojima M, Kabasawa H, Kuwahara S, Murayama T, Yamamoto-Kabasawa K, Kaseda R, Wada E, Watanabe R, Tanabe N, Suzuki Y, Narita I, Saito A	4. 巻 20
2. 論文標題 Higher estimated net endogenous acid production with lower intake of fruits and vegetables based on a dietary survey is associated with the progression of chronic kidney disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Nephrol	6. 最初と最後の頁 421-421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-019-1591-8.	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 Higuchi Y, Hosojima M, Kabasawa H, Kuwahara S, Goto S, Toba K, Kaseda R, Tanaka T, Kitamura N, Takihara H, Okuda S, Taniguchi M, Arai H, Narita I, Saito A	4. 巻 11
2. 論文標題 Rice Endosperm Protein Administration to Juvenile Mice Regulates Gut Microbiota and Suppresses the Development of High-Fat Diet-Induced Obesity and Related Disorders in Adulthood	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 E2919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11122919.	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 Shoji S, Hosojima M, Kabasawa H, Kondo R, Miura S, Watanabe S, Aoki N, Kaseda R, Kuwahara S, Tanabe N, Hirayama Y, Narita I, Kikuchi T, Kagamu H, Saito A: Correlation of prechemotherapy urinary megalin ectodomain (A-megalin) levels with the development of cisplatin-induced nephrotoxicity	4. 巻 19
2. 論文標題 Correlation of prechemotherapy urinary megalin ectodomain (A-megalin) levels with the development of cisplatin-induced nephrotoxicity: a prospective observational study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 1170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-6398-2.	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 斎藤亮彦	4. 巻 828
2. 論文標題 腎障害性物質の「入り口」分子メガリンをターゲットにした腎臓病のトランスレーショナルリサーチ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 新潟県医師会報	6. 最初と最後の頁 2-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Arita M, Watanabe S, Aoki N, Kuwahara S, Suzuki R, Goto S, Abe Y, Takahashi M, Sato M, Hokari S, Ohtsubo A, Shoji S, Nozaki K, Ichikawa K, Kondo R, Hayashi M, Ohshima Y, Kabasawa H, Hosojima M, Koya T, Saito A, Kikuchi	4. 巻 11
2. 論文標題 Combination therapy of cisplatin with cilastatin enables an increased dose of cisplatin, enhancing its antitumor effect by suppression of nephrotoxicity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80853-6.	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26件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 斎藤亮彦
2. 発表標題 メガリンを標的としたCKD/DKDの診断と治療
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤亮彦
2. 発表標題 メガリンをターゲットとした診断・治療法の開発
3. 学会等名 第31回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤亮彦
2. 発表標題 メガリンを標的とした腎臓病の新しい診断・治療法の開発
3. 学会等名 第54回日本小児腎臓病学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯田倫理，桑原頌治，細島康宏，石川友美，後藤佐和子，蒲澤秀門，悴田亮平，鈴木芳樹，成田一衛，齋藤亮彦
2. 発表標題 SGLT2阻害薬ダパグリフロジンの腎近位尿細管細胞における血糖値非依存的なメガリン発現抑制作用
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉澤優太，桑原頌治，細島康宏，蒲澤秀門，悴田亮平，宇賀村大亮，後藤佐和子，飯田倫理，鈴木芳樹，成田一衛，齋藤亮彦
2. 発表標題 Bardoxolone methylによる腎近位尿細管のメガリン調節機能の検討
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斎藤亮彦
2. 発表標題 腎・心保護を目指した糖尿病治療:SGLT2阻害剤およびメガリン研究に関連して
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Goto S, Yoshida Y, Hosojima M, Kuwahara S, Kabasawa H, Kaseda R, Suzuki Y, Narita I, Saito A
2. 発表標題 Investigation of the role of megalin in the renal RAS by LC/MS-based multiple-reaction monitoring quantification of angiotensin peptides
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iida T, Kuwahara S, Hosojima M, Ishikawa T, Goto S, Kabasawa H, Kaseda R, Suzuki Y, Narita I, Saito A
2. 発表標題 Inhibition of sodium glucose transporter 2 with dapagliflozin downregulates megalin expression in proximal tubular epithelial cells
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshizawa Y, Kuwahara S, Hosojima M, Kabasawa H, Kaseda R, Ugamura D, Goto S, Iida T, Suzuki Y, Narita I, Saito A
2. 発表標題 In vitro analysis of the regulation of megalin expression by bardoxolone methyl in proximal tubular epithelial cells
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斎藤亮彦
2. 発表標題 近位尿細管エンドサイトーシス受容体メガリンをターゲットとした腎臓病の新しい診断・予防・治療戦略
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑原頌治, 斎藤亮彦
2. 発表標題 メガリンを介するシスプラチン腎症の発症機序とその予防戦略
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 都井律和, 山田真介, 石村栄治, 津川尚子, 平山吉朗, 仲谷慎也, 森克人, 斎藤亮彦, 稲葉雅明
2. 発表標題 保存期CKD患者における尿中メガリン排泄とビタミンD代謝の関連
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 蒲澤秀門, 飯田倫理, 細島康宏, 桑原頌治, 成田一衛, 斎藤亮彦
2. 発表標題 尿中A-メガリンはシスプラチン腎症の発症予測マーカーとなりうる
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Goto S, Yoshida Y, Hosojima M, Kuwahara S, Iida T, Kabasawa H, Kaseda R, Narita I, Saito A
2. 発表標題 The role of Megalin in the Regulation of Renal RAS: Investigation Using LC/MS-Based Multiple-Reaction Monitoring Quantification of Angiotensin Peptides
3. 学会等名 American Society of Nephrology Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iida T, Kuwahara S, Hosojima M, Tanaka-Ishikawa T, Wada E, Kabasawa H, Goto S, Ugamura D, Yoshizawa Y, Kaseda R, Narita I, Saito A
2. 発表標題 Sodium Glucose Transporter 2 inhibition With Dapagliflozin Downregulates Megalin in Proximal Convolted Tubules for Renoprotection
3. 学会等名 American Society of Nephrology Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細島康宏, 蒲澤秀門, 桑原頌治, 齋藤亮彦
2. 発表標題 近位尿細管エンドサイトーシス受容体メガリンを標的とした新しい診断・予防・治療戦略
3. 学会等名 第30回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤佐和子, 細島康宏, 桑原頌治, 蒲澤秀門, 俣田亮平, 鈴木芳樹, 成田一衛, 吉田豊, 齋藤亮彦
2. 発表標題 LC/MCによるアンジオテンシンペプチドの定量法を用いた腎内RAS調節におけるメガリンの役割の検証
3. 学会等名 第30回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浦澤秀門, 細島康宏, 後藤佐和子, 悴田亮平, 齋藤亮彦, 成田一衛
2. 発表標題 メガリンを介した抗癌化学療法による腎障害の対策
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浦澤佳子, 細島康宏, 伊藤由美, 黒澤寛之, 平山吉朗, 齋藤亮彦, 成田一衛
2. 発表標題 メタボリックシンドロームと尿バイオマーカーの関連について
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Arita M, Watanabe S, Aoki N, Takahashi M, Shoji S, Nozaki K, Ichikawa K, Kondo R, Kuwahara S, Tanaka J, Koya T, Saito A, Kikuchi T
2. 発表標題 Cilastatin suppresses cisplatin-induced nephrotoxicity and enables to increase the dose of cisplatin for cancer therapy
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto-Kabasawa K, Hosojima M, Ito Y, Kurosawa H, Kabasawa H, Hirayama Y, Nakamura K, Saito A, Tanaka J, Narita I
2. 発表標題 Association between urinary A-megalin and metabolic syndrome in Japanese adults
3. 学会等名 American Society of Nephrology Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋口裕樹, 細島康宏, 蒲澤秀門, 桑原頌治, 後藤佐和子, 悴田亮平, 伊藤彰, 荒生均, 成田一衛, 齋藤亮彦
2. 発表標題 幼少期における米胚乳タンパク質の摂取が成熟期の高脂肪食負荷による肥満および肥満関連腎症に及ぼす影響
3. 学会等名 第31回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 蒲澤佳子, 細島康宏, 伊藤由美, 蒲澤秀門, 黒澤寛之, 平山吉朗, 中村和利, 松島一雄, 成田一衛, 齋藤亮彦
2. 発表標題 メタボリックシンドロームと尿マーカーの関連：特にA-メガリンについて
3. 学会等名 第31回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 蒲澤秀門, 細島康宏, 悴田亮平, 田中友美, 樋口裕樹, 村山稔子, 桑原頌治, 鈴木芳樹, 成田一衛, 齋藤亮彦
2. 発表標題 2型糖尿病合併の有無がCKD患者の低たんぱく質食事療法に与える影響に関する検討
3. 学会等名 第31回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早福 莉那, 後藤佐和子, 細島康宏, 蒲澤秀門, 悴田亮平, 成田 一衛, 齋藤 亮彦
2. 発表標題 マウス尿中メガリン測定用サンドイッチELISAの開発とその応用
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 後藤佐和子、吉田 豊、細島 康宏、蒲澤 秀門、俣田 亮平、成田 一衛、齋藤 亮彦
2. 発表標題 メガリンを介する腎内レニン-アンジオテンシン(Ang)系(RAS)の動的均衡化制御機構
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 腎障害の抑制におけるシラスタチンの利用	発明者 齋藤亮彦, 後藤佐和子, 平山吉朗, 関根盛	権利者 新潟大学, デンカ株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/017963	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ヒト生体組織中のメガリン発現及び機能を評価する方法	発明者 齋藤亮彦, 細島康宏, 蒲澤秀門, 飯田倫理, 後藤佐和子, 他	権利者 新潟大学, デンカ株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-052329	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 造影剤腎症のコバラミンを用いた新規予防法の開発	発明者 齋藤亮彦, 後藤佐和子, 平山吉朗, 関根盛	権利者 新潟大学, デンカ株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-125095	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 腎障害の抑制におけるシラスタチンの利用	発明者 齋藤亮彦, 後藤佐和子, 平山吉朗, 関根盛	権利者 新潟大学, デンカ株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、特許第6548803号	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター 機能分子医学講座 https://www.med.niigata-u.ac.jp/amm/

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
研究 分 担 者	細島 康宏 (Hosojima Michihiro) (50464003)	新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授 (13101)	
研究 分 担 者	桑原 頌治 (Kawahara Shoji) (70645209)	新潟大学・医歯学総合研究科・特任助教 (13101)	

	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
研究 協 力 者	後藤 佐和子 (Goto Sawako)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関