

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07455

研究課題名(和文)尿中ミトコンドリアタンパク質に着目した糖尿病性腎症の早期診断法の開発

研究課題名(英文)Development of the early diagnostic method for diabetic nephropathy focusing on urinary mitochondrial protein

研究代表者

石井 直仁 (ISHII, Naohito)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号：80212819

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病性腎症の早期診断マーカーとしての尿中ミトコンドリアタンパク質排泄メカニズムの検証と尿中ミトコンドリアタンパク質による診断法の確立を目指した。腎症発症前の糖尿病ラットの腎臓において酸化ストレスは、腎皮質ミトコンドリアに損傷を与え、ミトコンドリアタンパク質を排出し、損傷ミトコンドリア分解・除去システムであるマイトファジーは、近位尿細管部位に優位に誘導され、ミトコンドリア品質管理の脂肪酸代謝は、脂肪酸輸送体アシルカルニチンは高値を、6脂肪酸から3脂肪酸(抗酸化および血管保護)への脂肪酸代謝シフトが示された。

本成果から、当大学研究倫理審査委員会の承認を得、臨床実験を始めることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎症発症前糖尿病ラットの腎臓でミトコンドリアは酸化ストレス障害を受けており、損傷ミトコンドリア蓄積は、腎機能障害の原因となる可能性があるため分解・除去しなければならない。この分解・除去機構であるマイトファジーは、近位尿細管優位に誘導されミトコンドリアタンパク質が尿中に排泄されることを示した。近位尿細管は再吸収・排泄機能を担い多くのエネルギーが必要とされ、エネルギー産生をするミトコンドリア機能と腎臓機能は密接な関係がある。ミトコンドリア機能低下は腎症の発症・進展させ、ミトコンドリア機能評価は腎機能評価に繋がる。

尿中ミトコンドリアタンパク質排泄測定による糖尿病性腎症の早期診断法が確立できる。

研究成果の概要(英文)：We aimed to verify the excretion mechanism of urinary mitochondrial protein as an early diagnostic marker for diabetic nephropathy and to establish a diagnostic method using urinary mitochondrial protein. (1) Oxidative stress during the normoalbuminuric stage of type 1 diabetes mellitus damages renal cortical mitochondria and excretes mitochondrial proteins in the urine. (2) Mitophagy (selective autophagy), a system for degrading and removing damaged mitochondria, are preferentially induced in proximal tubular cells. (3) Fatty acid metabolism in mitochondrial quality control mechanisms showed high levels of the fatty acid transporter acylcarnitine and increased fatty acid metabolism with a shift toward 3 Fatty acids (antioxidant & vasoprotective) relative to 6 Fatty acids.

From these results, urinary excretion of mitochondrial proteins that may represent early diagnostic markers for diabetic nephropathy, and (4) we were able to start clinical experiments.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：糖尿病性腎症 糖尿病性腎症診断法 尿中ミトコンドリアタンパク質 酸化ストレス ニトロ化タンパク質 ミトコンドリア マイトファジー 脂肪酸代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腎症発症前の糖尿病ラット(尿中タンパク質正常、糸球体濾過量(GFR)正常あるいは高値)の腎皮質において、細胞障害因子のパーオキシナイトライト(ONOO^-)が、タンパク質中のチロシン残基を特異的にニトロ化(3-ニトロチロシン生成: 3-NT)することを明らかにした(Ishii N, Clin Sci 2013, Clin Biochem 2006, J Am Soc Nephrol 2001)。3-NTは、酸化ストレス障害のバイオマーカーとして有用と考えられた。また、同糖尿病ラットの腎皮質において、ニトロ化タンパク質のプロテオーム解析を行ったところ ACO、GLUD、ALDHが同定された。興味深いことに、これらはミトコンドリア由来のタンパク質であった(Ishii N, Clin Sci 2013)。ミトコンドリアには酸化ストレスの防御機構として、 O_2 を消去する抗酸化機能(Mn-スーパーオキシドジスムターゼ; SOD)に加え、機能不全のミトコンドリアを選択的に分解・除去するマイトファジーというオルガネラの品質管理機構が備わっており、この機構には、microtubule-associated protein light chain 3(LC3-), p62, PTEN induced putative kinase 1(PINK1), BCL2/adenovirus E1B 19kDa protein-interacting protein 3(BNIP3)が関わる (Kubli D, Circ Res 2012)。

腎症発症前の糖尿病ラットの腎皮質において、マイトファジーの誘導(LC3- 、PINK1 発現亢進)と尿中プロテオーム解析によりミトコンドリアタンパク質の ATP synthase subunit S(ATP5S), adenylate kinase 2(AK2), O_2 -dependent coproporphyrinogen-oxidase(*Cpox*), elongation factor Tu(TUFM)が尿中に排泄(同定)されることを示した(Ishii N, ASN 2017, 日本ミトコンドリア学会 2017)。腎症発症前の糖尿病の腎臓において損傷ミトコンドリアの分解・除去が誘導され、尿中にミトコンドリアタンパク質(ペプチド)が排泄されることが示唆された。このことから、尿中ミトコンドリアタンパク質は、糖尿病性腎症の早期診断マーカーになる可能性がある。診断法開発の一環として尿中ミトコンドリアタンパク質の排泄メカニズムを明らかにしなければいけない。

現在、腎症の診断指標として「尿中タンパク質測定」と「糸球体濾過量(GFR)」が用いられているが、尿中タンパク質陽性で GFR 正常の糖尿病患者では、既に腎症が発症している。腎症が進行し腎不全へ至ると透析療法導入され、10 年生存率は約 40%と芳しくない(わが国の慢性透析両方の現状 日本透析学会)。従って、現在の腎機能の指標である「尿中タンパク質」と「GFR」が正常な「腎症発症前の糖尿病」での腎症診断法の確立が時勢の急務と考える。

糖尿病ラットの腎臓で酸化ストレスによりミトコンドリア障害を受けること(Ishii N, Clin Sci 2013)、糖尿病を原疾患とする腎不全患者において血清 3-NT は高値を示し、透析療法導入により血清 3-NT 値は改善することが示された (Ishii N, Clin Chem 2008, 2008 National Academy of Clinical Biochemistry Distinguished Abstract Awards 受賞, USA)。腎臓、特に近位尿細管細胞は、再吸収・分泌・排泄機能を担い、多くのエネルギーが必要とされることから、エネルギー産生をするミトコンドリア機能と腎臓機能は密接な関係がある。従って、ミトコンドリア機能は、糖尿病性腎症の一端を担っており、ミトコンドリア機能評価は、腎機能評価に繋がると考える。現在、「尿中にミトコンドリアタンパク質が排泄される」という概念は浸透されておらず報告もわずかであり(Whitaker R, Toxicol Sci 2015)新規の試みである。

腎症発症前の糖尿病の腎臓における損傷ミトコンドリアの選択的分解機マイトファジー

研究は、糖尿病性腎症メカニズムの解明、早期診断法や治療法の開発へ進展させ、延いては糖尿病性腎症予防へのプロセスが完成できると考える。

2 . 研究の目的

本研究の目的は、ミトファジーが関わる尿中ミトコンドリアタンパク質の排泄メカニズムを明らかにし、糖尿病性腎症の早期診断法を確立することである。

3 . 研究の方法

(1) 腎症発症前の糖尿病ラット実験

1) 腎症発症前の糖尿病ラット作製と腎保護薬テルミサルタン(TLM, 酸化ストレス抑制)処理

ストレプトゾトシン(STZ, 65 mg/kg 体重、1 型糖尿病)により惹起 2 週間の糖尿病 (Ichihara A, J Clin Invest 2004)。 STZ ラット, STZ ラットに TLM(10 mg/kg 体重/日, 2 週間経口投与)処理, 各々対照(Sham, Sham+TLM)の 4 群で検証した(各群 5 匹)。血糖, 血圧, 飲水量, 尿量, クレアチニン, 微量, アルブミンを測定した。

2) 腎皮質 3-NT 測定による酸化ストレスの確認

化学発光検出器を用いた高速液体クロマトグラフィー分析法(現有機器)で 3-NT 生成と TLM 処理による生成抑制を確認した (Ishii N, Clin Biochem 2006)。

3) ミトコンドリア機能の確認

各ラット腎皮質ミトコンドの融合・分裂に関わるタンパク質(融合:Mfn2, 分裂:Drp1, Zorzano A, J Biochem Cell Biol 2009)の発現をウエスタンブロット(WB)法にて確認した。

4) ミトファジーの確認

各ラット腎皮質においけるミトファジーをミトファジー関連タンパク質 (LC3, p62, PINK1, BNIP3) のタンパク質発現 (WB 法) と腎組織免疫染色にて確認した。

ミトファジー関連タンパク質の免疫組織化学染色スコアリング (Histo-score) を行った。スコアリング評価方法は 染色強度 (intensity、0, 1+, 2+, 3+)、染色分布割合 (ratio、0, 1+: < 30%, 2+: 30-50%, 3+: 50-70%, 4+: > 70%)とし、 と を掛け合わせた Histo-score を用いた。

5)ミトコンドリア品質管理機構としての脂肪酸代謝の確認

腎症発症前糖尿病ラットの血漿と腎皮質において、ミトコンドリアの脂肪酸輸送体カルニチン・アシルカルニチン (酵素サイクリング法、Clin. Chem. 40:817-821,1994) と必須脂肪酸 3/ 6 比 (3 脂肪酸: -リノレン酸、エイコサペンタエン酸 (EPA) 、ドコサヘキサエン酸 (DHA)) 6 脂肪酸: リノール酸、アラキドン酸 (AA)) ガスクロマトグラフィー法) について検討した。

(2) 臨床研究

本学「研究倫理審査委員会」への申請

研究対象者を「慢性腎臓病(CKD)診療ガイドライン 2018」(日本腎臓学会：<https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf>)により4群に分類し、共同実験施設にて検体採取を行う。

糖尿病患者(空腹時血糖値：120mg/dL, ヘモグロビン(Hb)A1c：6.5%)は、尿アルブミン(尿Alb/尿クレアチニン(Cr)比)と推定糸球体濾過量(eGFR)にて分類した。

分類

糖尿病患者で腎機能正常群(20-50名)

Alb/Cr比：30 mg/gCr未満 eGFR：60 mL/分/1.73 m²

糖尿病患者で腎機能軽度～中等度低下群(20-50名)

Alb/Cr比：30～299 mg/gCr eGFR：45～59 mL/分/1.73 m²

糖尿病患者で腎機能中等度～高度低下群(20-50名)

Alb/Cr比：300 mg/gCr eGFR：30～44 mL/分/1.73 m²

非糖尿病患者で腎機能正常群(20-50名)

Alb/Cr比：30 mg/gCr未満 eGFR：60 mL/分/1.73 m²

腎機能の良い指標とされている m-ALB, GFR, 2-MG, NAG, L-FABP, NGAL, IL-18, KIM-1 (Hsu C, Kidney Int 2017)の比較を行う。

4. 研究成果

(1) 腎症発症前の糖尿病ラット

1) 腎症発症前の糖尿病ラットの確認

糖尿病のSTZ群では、糖尿病初期の特徴である、腎臓の肥大、口渇、多尿を示した。また、GFRの上昇、すなわち、糖尿病初期に見られるハイパーフィルトレーション(糸球体過剰濾過)が示された。

STZ+TLM群では、「酸化ストレス抑制」と「腎臓の保護作用」を示すTLM処理により、血糖値に変化はなかったが、腎臓の肥大を軽減した(p<0.05 vs. STZ)。

尿中アルブミン排泄とNAGは、各群に有意差はなかった。また、腎皮質での酸化ストレス障害の指標である3-NT生成において、STZ群はSham群と比較して、約2倍高値を示した。この3-NT亢進は、TLM処理(STZ+TLM)により抑制された(p<0.05 vs. STZ)。

これらの結果から、STZ群は、「酸化ストレスが亢進している腎症発症前の糖尿病ラット群」であることが確認できた。

2) 腎皮質のミトコンドリア機能の確認(ミトコンドリアダイナミクス：融合・分裂)

各群間において融合を示す腎皮質 Mfn2 発現に差はなかった。分裂を示す腎皮質の Drp1 発現は、STZ 群で高値を示した(p<0.05 vs. Sham)。糖尿病でのミトコンドリア分裂亢進が示された。

3) マイトファジーの確認

腎皮質の WB 法による確認

損傷したミトコンドリアは、オートファゴソームという膜で覆われ、リソソームと融合し、ミトコンドリアが分解・除去される(マイトファジー)。ミトコンドリアが分解・除去であるマイトファジーには2つの機構、ミトコンドリアの膜電位に依存し PINK、p62、LC3 が関わり、ミトコンドリアの膜電位に依存しない BNIP3 LC2 が関わる。

STZ群の腎皮質において、細胞質型のLC3- は、4群間に有意差はなかったが、膜結合型

のLC3- は、STZ群においてSham群の約1.5倍高値を示し ($p < 0.05$ vs. Sham) この上昇はTLM処理 (STZ+TLM) により、コントロールほどではないが抑制された ($p < 0.05$ vs. STZ)。また、LC3- / 比も同様であった。腎皮質 p62発現は、4群間に差はなかった。腎皮質PINK1発現は、STZ群においてSham群の約1.5倍高値を示し ($p < 0.05$ vs. Sham) この上昇はTLM処理により、コントロールほどではないが抑制された ($p < 0.05$ vs. STZ)。腎皮質BNIP3 monomer発現は、STZ群においてSham群の約1.5倍高値を示し ($p < 0.05$ vs. Sham) この上昇はTLM処理に (STZ+TLM) より、コントロールほどではありませんが抑制された ($p < 0.05$ vs. STZ)。しかしながら、ミトファジーに係わるBNIP3 dimer発現は、4群間に差はなかった。

これらの結果から、腎症発症前の糖尿病の腎皮質において、ミトコンドリアの膜電位に関連するミトファジーの亢進が示された。

腎組織免疫染色による確認

ミトファジー関連タンパク質の局在を確認するため、腎臓の免疫組織化学染色しスコーピングを行った。全群の糸球体において、ミトファジー関連タンパク質発現は見られず、STZ 群では近位尿細管部位に LC3、PINK1、BNIP3、の発現が著明であった。遠位尿細管は近位尿細管と比較して低値傾であった。

STZ 群の近位尿細管優位にミトファジーが誘導されることが示された。

4) ミトコンドリア品質管理機構としての脂肪酸代謝の確認

腎皮質と血漿の脂肪酸輸送体カルニチン・アシルカルニチンの確認
腎皮質と血漿の総カルニチンに群間で差はなかった。腎皮質と血漿のアシルカルニチンにおいて、STZ 群は Sham 群より約 2 倍高値を示した ($p < 0.05$ vs. Sham)。STZ 群の腎皮質アシルカルニチンは LM 処理 (STZ+TLM) により、より増加した ($p < 0.05$ vs. STZ)。

腎皮質ミトコンドリア内への脂肪酸運搬が増加していることが示された。

腎皮質と血漿の脂肪酸の確認

STZ 群の腎皮質 -リノレン酸(3 脂肪酸)は Sham 群と比較して、約 2 倍高値を示し ($p < 0.05$ vs. Sham) TLM 処理により低下した ($p < 0.05$ vs. STZ)。血漿の 3 脂肪酸と 6 脂肪酸は群間に差はなかった。

3/ 6 脂肪酸比は、腎皮質で STZ 群において高値となり ($p < 0.05$ vs. Sham) TLM 処理により抑制された ($p < 0.05$ vs. STZ)。血漿では群間に差はなかった。

6 脂肪酸から 3 脂肪酸(抗酸化および血管保護)への脂肪酸代謝シフトが示された。

(2) 臨床研究

これまでの研究成果を基に本学「研究倫理審査委員会」へ、研究対象者を「慢性腎臓病 (CKD) 診療ガイドライン 2018」(日本腎臓学会)により 4 群に分類し、共同実験施設での検体採取を行う申請が承認された。共同実験施設や本研究室の新型コロナウイルス感染症拡大防止対策に伴い、当初の計画通りに検体採取や分析ができなかった。今後も臨床研究を継続する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kurosaki Y, Imoto I, Kawakami F, Ouchi M, Morita A, Yokoba M, Takenaka T, Ichikawa T, Katagiri M, Nielsen R, Ishii N	4. 巻 477
2. 論文標題 In vitro study on effect of bardoxolone methyl on cisplatin-induced cellular senescence in human proximal tubular cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biochemistry	6. 最初と最後の頁 689-699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/ s11010-021-04295-y	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 Takenaka T, Hasan A, Marumo T, Kobori H, Inoue T, Miyazaki T, Suzuki H, Nishiyama A, Ishii N, Hayashi M	4. 巻 39
2. 論文標題 Klotho supplementation attenuates blood pressure and albuminuria in murine model of IgA nephropathy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1567-1576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000002845	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 Takenaka T, Kobori H, Inoue T, Miyasaki T, Suzuki H, Nishiyama H, Ishii N, Hayashi M	4. 巻 318
2. 論文標題 Klotho supplementation ameliorates blood pressure and renal function in DBA/2-psy mice, a model of polycystic kidney disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Physiol Renal Physiol	6. 最初と最後の頁 F557-F564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00299.2019.	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 Takenaka T, Inoue T, Miyazaki T, Kobori H, Nishiyama A, Ishii N, Hayashi M, Suzuki H	4. 巻 225
2. 論文標題 Klotho protein supplementation reduces blood pressure and renal hypertrophy in db/db mice, a model of type2 diabetes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Physiologica	6. 最初と最後の頁 e13190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apha.13190,2019	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 Takenaka T, Inoue T, Miyazaki T, Kobori H, Nishiyama A, Ishii N, Hayashi M, Suzuki H	4. 巻 72
2. 論文標題 Klotho ameliorates medullary fibrosis and pressure natriuresis in hypertensive rat kidneys	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1151-1159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11176.	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43件(うち招待講演 1件/うち国際学会 12件)

1. 発表者名 石井直仁, 黒崎祥史, 井本明美, 高橋博之, 菅生太郎, 横場正典, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人
2. 発表標題 腎症発症前糖尿病ラットの近位尿細管におけるmitophagy誘導による腎機能保護.
3. 学会等名 第33回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井直仁, 黒崎祥, 井本明美, 土筆智晶, 鈴木英明, 横場正典, 市川尊文, 片桐真人
2. 発表標題 腎症発症前糖尿病ラットにおける腎皮質のミトコンドリア品質管理メカニズムと脂肪酸代謝.
3. 学会等名 第69回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒崎祥史, Rikke Nielsen, Geraldine Mollet, 井本明美, 鈴木英明, 横場正典, 片桐真人, 市川尊文, 石井直仁
2. 発表標題 Magalin/cubilinを介した近位尿細管の過剰なタンパク質再吸収は細胞増殖および細胞老化を促進する.
3. 学会等名 第69回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishii N, Carmines PK, Kurosaki Y, Imoto A, Sugase T, Takahashi H, Yokoba M, Ichikawa T, Takenaka T, Katagiri M
2. 発表標題 Mitochondrial quality control mechanisms and fatty acid metabolism in renal cortex during the normoalbuminuric stage of diabetes mellitus.
3. 学会等名 Kidney Week 2022, American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishii N, Carmines PK, Kurosaki Y, Imoto A, Takahashi H, Suzuki H, Sugase T, Yokoba M, Ichikawa T, Takenaka T, Katagiri M
2. 発表標題 Protection of renal function by inducing mitophagy in the proximal tubule during the normoalbuminuric stage of diabetes mellitus.
3. 学会等名 The 17th Congress of Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Suzuki H, Kobayashi K, Kosuge Y, Imoto A, Kurosaki Y, Kitazume1 S, Ishii N, Ogawa K, Shimura H
2. 発表標題 Comparison of HSP72 and anti-HSP70 antibodies with thrombosis markers in patients with thrombosis.
3. 学会等名 The 17th Congress of Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒崎祥史, Rikke Nielsen, Geraldine Mollet, 大内基司, 森田亜州華, 井本明美, 鈴木英明, 市川尊文, 横場正典, 片桐真人, 竹中恒夫, 石井直仁
2. 発表標題 タンパク尿によるアルブミン負荷は近位尿細管における細胞増殖および細胞老化を促進する.
3. 学会等名 第62回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井本明美, 黒崎祥史, 鈴木英明, 竹中恒夫, 片桐真人, 石井直仁
2. 発表標題 近位尿細管上皮細胞の上皮性低下にはエピジェネティックな制御および酸化ストレスが関与する.
3. 学会等名 第62回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井直仁, 小寺義男, 高橋博之, 黒崎祥史, 井本明美, 菅生太郎, 土筆智晶, 鈴木英明, 横場正典, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人
2. 発表標題 腎症発症前糖尿病ラットにおけるマイトファジーによる腎近位尿細管保護と尿中ミトコンドリアタンパク質について.
3. 学会等名 日本プロテオーム学会2022年大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井直仁, 黒崎祥史, 井本明美, 高橋博之, 菅生太郎, 土筆智晶, 鈴木英明, 横場正典, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人
2. 発表標題 腎症発症前糖尿病ラットにおけるマイトファジー誘導による腎機能保護について.
3. 学会等名 第6回日本ワンヘルスサイエンス学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井本明美, 黒崎祥史, 西村由香里, 古田玲子, 川島麗, 鈴木英明, 石井直仁
2. 発表標題 グルコースとアルブミン負荷は近位尿細管上皮細胞内にミトコンドリアDNAを蓄積させる.
3. 学会等名 第6回日本ワンヘルスサイエンス学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kurosaki Y, Nielsen R, Ouchi M, Morit A, Imoto I, Kawakami F, Iizuka Y, Mollet G, Takafumi I, Yokoba M, Katagiri M, Takenaka T, Ishii N:
2. 発表標題 Fatty acid-associated albumin induces proliferation and senescence of proximal tubular cells.
3. 学会等名 59th ERA Congress Paris 2022 European Renal Association (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishii N, Carmines PK, Kurosaki Y, Imoto A, Takahashi H, Ikenaga H, Yokoba M, Ichikawa T, Takenaka T, Katagiri M
2. 発表標題 Mitophagy-related renal and proximal tubular protection during the normoalbuminuric stage of diabetes mellitus.
3. 学会等名 Kidney Week 2021, American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石井直仁, 黒崎祥史, 井本明美, 高橋博之, 池永秀樹, 土筆智晶, 小幡 進, 鈴木英明, 横場正典, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人
2. 発表標題 腎症発症前糖尿病ラットにおける近位尿細管のマイトファジー誘導による腎機能保護について.
3. 学会等名 第61回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒崎祥史, Rikke Nielsen, 大内基司, 森田亜州華, 井本明美, 川上文貴, 鈴木英明, 市川尊文, 横場正典, 片桐真人, 竹中恒夫, 石井直仁
2. 発表標題 近位尿細管において脂肪酸結合アルブミン負荷は過剰な細胞増殖を介して細胞老化を促進する.
3. 学会等名 第61回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木英明, 田近洋介, 小菅優子, 小林浩二, 黒崎祥史, 井本明美, 石井直仁, 青山直善, 志村浩己, 市川尊文
2. 発表標題 血栓内ヒートショックプロテイン72はヒト血小板の凝集を促進する.
3. 学会等名 第61回日本臨床化学学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒崎 祥史, 土筆智晶, 鈴木英明, 市川尊文, 片桐真人, 石井直仁
2. 発表標題 脂肪酸結合アルブミンはP KC活性化を介して近位尿細管上皮細胞の細胞増殖および細胞老化を誘導する.
3. 学会等名 第68回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木英明, 小菅優子, 小林浩二, 黒崎祥史, 石井直仁, 市川尊文, 志村浩己
2. 発表標題 ヒートショックプロテイン72はADPおよびコラーゲンによる血小板凝集を亢進させ血栓形成に関与する.
3. 学会等名 第68回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒崎祥史, Rikke Nielsen, 大内基司, 森田亜州華, 井本明美, 石井直仁
2. 発表標題 アルブミン負荷による尿管上皮細胞の増殖および細胞老化.
3. 学会等名 第19回氷川フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ishii N, Carmines PK, Kurosaki Y, Imoto A, Ikenaga H, Yokoba M, Ichikawa T, Takenaka T, Katagiri M
2. 発表標題 Mitochondrial quality control mechanisms in renal cortex during the normalalbuminuric stage of diabetes mellitus.
3. 学会等名 Kidney Week 2020, American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kurosaki Y, Ikarashi F, Imoto A, Kawakami F, Yakoba M, Takenaka T, Katagiri M, Ichikawa T, Nielsen R, Ishii N
2. 発表標題 Effect of regulated intramembrane proteolysis on megalin expression during oxidative stress exposure.
3. 学会等名 57th ERA-EDTA Congress, European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹中恒夫, 小堀浩幸, 井上勉, 宮崎 孝, 鈴木洋通, 西山 成, 石井直仁, 林松彦
2. 発表標題 クロト補充は多発性嚢胞腎モデルで血圧と腎機能を改善する.
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会, 日本腎臓学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石井直仁, 黒崎祥史, 井本明美, 池永秀樹, 土筆智晶, 小幡 進, 鈴木英明, 横場正典, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人
2. 発表標題 腎症発症前糖尿病ラットの腎皮質におけるミトコンドリア品質管理機構について.
3. 学会等名 第60回日本臨床化学会年次学術集会, 日本臨床化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	鈴木英明, 田近洋介, 小菅優子, 小林浩二, 黒崎祥史, 井本明美, 石井直仁, 青山直善, 志村浩己, 市川尊文
2. 発表標題	ヒト血小板はヒートショックプロテイン72より凝集が促進される.
3. 学会等名	第60回日本臨床化学会年次学術集会, 日本臨床化学会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	井本明美, 黒崎祥史, 竹中恒夫, 片桐真人, 石井直仁
2. 発表標題	グルコースとアルブミン負荷による近位尿細管上皮細胞の上皮性低下には小胞体ストレス応答が関与する.
3. 学会等名	第60回日本臨床化学会年次学術集会, 日本臨床化学会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	黒崎祥史, 井本明美, 森田垂州華, 大内基司, 川上文貴, 市川尊文, 横場正典, 片桐真人, 竹中恒夫, 石井直仁
2. 発表標題	近位尿細管上皮細胞においてバルトキソロンメチルはシスプラチン誘導細胞老化を改善する.
3. 学会等名	第60回日本臨床化学会年次学術集会, 日本臨床化学会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Ishii N, Carmines PK, Imoto A, Kurosaki Y, Ikenaga H, Yokoba M, Ichikawa T, Takenaka T, Katagiri M
2. 発表標題	Alterations in renal cortical mitochondrial dynamics and mitophagy during the normoalbuminuric stage of diabetes mellitus.
3. 学会等名	2019 AACC American Association for Clinical Chemistry (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Ishii N, Kurosaki Y, Imoto A, Kodera Y, Carmines PK, Takahashi H, Ikenaga H, Yokoba M, Ichikawa T, Takenaka T, Katagiri M
2. 発表標題 Analysis of mitochondrial proteins present in the urine during the normoalbuminuric stage of diabetes mellitus.
3. 学会等名 Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takenaka T, Kobori H, Inoue T, Ishii N, Hayashi M
2. 発表標題 Klotho protein supplementation retards renal injury in 5/6-nephrectomized rats
3. 学会等名 Kidney Week 2019 American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井直仁, 井本明美, 黒崎祥史, 池永秀樹, 土筆智晶, 小幡 進, 鈴木英明, 横場正典, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人
2. 発表標題 腎症発症前糖尿病ラットの腎皮質におけるミトコンドリアの融合・分裂とマイトファジーについて.
3. 学会等名 日本臨床化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒崎祥史, 井本明美, 横場正典, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人, 石井直仁
2. 発表標題 megalinの制御的膜内切断 (RIP) が酸化ストレスによるmegalin発現の変動に及ぼす影響.
3. 学会等名 日本臨床化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井本明美, 黒崎祥史, 竹中恒夫, 片桐真人, 石井直仁
2. 発表標題 近位尿細管上皮細胞において酸化ストレスはミトコンドリアDNAの蓄積を引き起こす.
3. 学会等名 日本臨床化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土筆智晶, 篠原亮太, 三浦芳典, 内田一弘, 石井直仁, 片桐真人, 狩野有作
2. 発表標題 インスリンアナログ製剤に対するインスリン測定キットの反応性比較について.
3. 学会等名 日本臨床化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹中恒夫, 小堀浩之, 井上 勉, 宮崎 孝, 鈴木洋通, 西山 成, 石井直仁, 林 松彦
2. 発表標題 遺伝的高血圧動物においてクロト蛋白補充は髄質繊維化を抑制し圧利尿を改善する.
3. 学会等名 日本腎臓学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒崎祥史, 井本明美, 川上文貴, 市川尊文, 横場正典, 片桐真人, 竹中恒夫, 石井直仁
2. 発表標題 糖尿病性腎症初期に酸化ストレスは近位尿細管におけるメガリン発現を上昇させる
3. 学会等名 北里バイオサイエンスフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井直仁
2. 発表標題 糖尿病における腎臓の酸化ストレスとミトコンドリアについて
3. 学会等名 第35回日本臨床化学会関東支部例会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takenaka T, Kobori H, Miyazaki T, Suzuki H, Nishiyama A, Ishii N, Hayashi M
2. 発表標題 Klotho supplementation attenuates blood pressure and cyst growth in mouse polycystic kidney disease
3. 学会等名 28th Annual Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection of the European Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小島 肇, 井本明美, 黒崎祥史, 小寺義男, 横場正典, 土筆智晶, 小幡 進, 鈴木英明, 市川尊文, 片桐真人, 石井直仁
2. 発表標題 腎症発症前糖尿病ラットにおける尿中ミトコンドリアタンパク質について
3. 学会等名 第31回北里バイオサイエンスフォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小島 肇, 池永秀樹, 小寺義男, 井本明美, 黒崎祥史, 土筆智晶, 小幡 進, 鈴木英明, 横場 正典, 市川尊文, 竹中恒夫, 片桐真人, 石井直仁
2. 発表標題 腎症発症前の糖尿病ラットにおけるミトコンドリアタンパク質の尿中排泄について
3. 学会等名 第58回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishii N, Carmines PK, Imoto A, Kurosaki Y, Ikenaga H, Ojima H, Yokoba M, Takenaka T, Katagiri M
2. 発表標題 Renal cortical mitochondrial dynamics and elimination during the normoalbuminuric stage of diabetes mellitus
3. 学会等名 Kidney Week 2018 American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井本明美, 黒崎祥史, Alexander Wolf, 西村由香里, 古田玲子, 片桐真人, 石井直仁
2. 発表標題 HK-2細胞におけるグルコースとアルブミン負荷により傷害されたミトコンドリアの蓄積について
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹中恒夫, 小堀浩之, 井上 勉, 宮崎 孝, 鈴木洋通, 西山 成, 石井直仁, 林 松彦
2. 発表標題 遺伝的高血圧動物においてクロト蛋白補充は髄質繊維化を抑制し圧利尿を改善する
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 竹中恒夫, 小堀浩幸, 井上 勉, 宮崎 孝, 鈴木洋通, 西山 成, 石井直仁, 林 松彦
2. 発表標題 遺伝的高血圧モデルでクロト蛋白補充は髄質の線維化と圧利尿を改善する
3. 学会等名 第7回臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	片桐 真人 (KATAGIRI Masato) (50152674)	北里大学・医療衛生学部・教授 (32607)	

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
---------	---------