

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15996

研究課題名(和文)FKBP12の腎系球体上皮細胞における機能の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the FKBP12 function in glomerular epithelial cells

研究代表者

安田 英紀(Yasuda, Hidenori)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：00806490

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：FKBP12の腎臓における発現と機能、タクロリムス(Tac)のFKBP12の機能に与える影響を解析した。FKBP12が系球体に豊富に発現し、系球体内では系球体上皮細胞(ポドサイト)に限局して発現する事を示した。ポドサイトでFKBP12はアクチン関連蛋白質の14-3-3、シナプトポディンと相互作用する事を示した。ポドサイト傷害ではFKBP12の発現が低下し、アクチン関連蛋白質複合体の相互作用の崩壊によってアクチン線維の再構成が引き起こされる事を示した。TacはFKBP12とアクチン関連蛋白質の相互作用を増強し、アクチン細胞骨格のFKBP12を保持する事でポドサイト傷害を軽減する事を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫抑制剤として広く使われるタクロリムス(Tac)はネフローゼ症候群でT細胞非依存的に蛋白尿抑制効果を示す事が報告されているが、詳細な薬効機序は明らかでなかった。FKBP12はTacの結合蛋白質として同定された。FKBP12はTacに非依存的に生理的な細胞内シグナル調節因子としての機能も持つが、FKBP12の腎臓における発現と機能、TacのFKBP12の機能に与える影響は不明だった。本研究で、FKBP12のポドサイトにおける発現と相互作用分子を同定し、アクチン細胞骨格の維持における機能を解明した。また、TacのFKBP12の機能維持を介した蛋白尿抑制効果の新規薬効機序を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：FKBP12 was identified as a binding protein of tacrolimus (Tac). In this study, we investigated the expression and the role of FKBP12 in podocytes and analyzed the effect of Tac on FKBP12 in podocytes. We observed that FKBP12 is highly expressed in glomeruli, and the FKBP12 in glomeruli is restricted in podocytes. FKBP12 interacted with the actin-associated proteins 14-3-3 and synaptopodin (Synp) in podocytes. In injured podocyte, FKBP12 was downregulated, and the consequent disruption of the linkages of FKBP12 with 14-3-3 and Synp resulted in deranged F-actin structure. Tac enhanced the interactions of FKBP12 with 14-3-3 and Synp and suppressed the decrease of FKBP12. Tac treatment suppressed the decrease of process formation in podocyte injury by restoring FKBP12 at actin cytoskeleton. These observations suggested that FKBP12 at actin cytoskeleton participates in the maintenance of process, and Tac treatment ameliorates podocyte injury by restoring FKBP12 at actin cytoskeleton.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：ネフローゼ症候群 FKBP12 系球体上皮細胞 タクロリムス カルシニューリン阻害剤 アクチン細胞骨格

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

腎臓の濾過単位である糸球体の毛細血管壁は、血漿蛋白質の尿中漏出を防ぐ障壁として機能している。この糸球体血管壁は内皮細胞、糸球体基底膜 (GBM)、糸球体上皮細胞 (ポドサイト) によって構成され、ポドサイトは GBM を外側から覆う、複雑に噛み合った足突起構造によって特徴づけられる終末分化細胞である。ポドサイトの足突起構造はアクチン線維によって構成され、糸球体血管壁の構造維持に不可欠な役割を担う。持続的なポドサイトの傷害はアクチン細胞骨格の再構成、足突起の消失とそれに続く蛋白尿を引き起こす。また、ポドサイトの傷害は、腎不全の原疾患の大部分を占める糸球体疾患に共通する特徴の一つである。そのため、ポドサイトの保護は腎不全に伴うネフローゼ症候群の進行を防ぐ為に重要な治療戦略となる。

カルシニューリン阻害剤 (CNIs) に分類されるタクロリムスとシクロスポリン A は免疫抑制剤として広く使われている。CNIs は、T 細胞でカルシニューリンの基質である NFAT の活性化を抑制する事で炎症性サイトカイン分泌を減少させ、免疫抑制効果を示す。CNIs はネフローゼ症候群で T 細胞非依存的に蛋白尿抑制効果を示す事が報告されているが、その詳細な薬効機序は明らかにされていなかった。タクロリムスとシクロスポリン A はそれぞれ FKBP12 と cyclophilinA (CyPA) に結合して薬理活性を獲得するため、これらの薬剤の効果は FKBP12 と CyPA の機能に関連すると考えられる。FKBP12 と CyPA はペプチジルプロリルイソメラーゼ活性を持ち、タクロリムスとシクロスポリン A に非依存的に細胞内シグナル調節因子としても機能する事が知られている。しかし、腎臓における FKBP12 の発現と局在、生理的機能は不明で、FKBP12 がタクロリムスのポドサイト保護効果にどのように関与するかは明らかにされていなかった。

### 2. 研究の目的

慢性腎臓病の多くの糸球体疾患の起点となるポドサイト傷害における FKBP12 の機能の役割を解明し、FKBP12 の機能に対するタクロリムスの効果を明らかにする事を目的とした。具体的には、腎臓における FKBP12 と CyPA の発現と局在を明らかにする事、ポドサイトにおける FKBP12 の局在と機能を明らかにする事、実験的ネフローゼ症候群モデルの糸球体における FKBP12 の発現変化を明らかにする事、実験的ネフローゼ症候群モデルの FKBP12 発現に対するタクロリムス治療の影響を明らかにする事、ポドサイトにおける FKBP12 の局在と機能に対するタクロリムスの効果を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

**(1) 各臓器と腎臓内における FKBP12 と CyPA の発現分布の解析:** 各臓器と腎臓内における発現分布を明らかにする為に、正常ラットの各臓器と腎臓、腎皮質、腎髄質、単離糸球体における mRNA 発現の解析を行った。

**(2) FKBP12 の特異的抗体の作製:** FKBP12 の糸球体内での蛋白質レベルでの発現と局在を明らかにする為に、FKBP12 の特異的抗体の作製を行った。

**(3) 糸球体における FKBP12 と CyPA の局在の解析:** 糸球体における局在を明らかにする為に、正常ラットの糸球体で各細胞 (内皮細胞、メサンギウム細胞、ポドサイト) のマーカー分子との二重染色を行った。また、ポドサイト内における局在を明らかにする為に、頂部マーカー (podocalyxin)、基底部マーカー (integrin  $\alpha 3$ )、スリット膜マーカー (nephrin)、足突起マーカー (synaptopodin) との二重染色を行った。更に、ヒト培養ポドサイトで、段階的に可溶化した lysate を用いたウエスタンブロット (WB) によって細胞内分布を解析し、F-actin との二重染色によってポドサイトにおける詳細な局在の解析を行った。

**(4) FKBP12 とアクチン関連蛋白質との相互作用の同定:** 培養ポドサイトの lysate を用いた actin binding assay によって F-actin との相互作用の検討を行った。また、正常ラットの糸球体で FKBP12 とアクチン関連蛋白質の 14-3-3 $\beta$ 、synaptopodin の二重染色を行い、これらの分子の局在を検討した。培養ポドサイトと HEK 細胞への発現系で、14-3-3、synaptopodin との相互作用を免疫沈降法 (IP) によって解析した。FKBP12 と synaptopodin の HEK 細胞での過剰発現と、FKBP12 と synaptopodin を発現させた HEK 細胞での内因性 14-3-3 のノックダウンによって、FKBP12 と 14-3-3、synaptopodin の詳細な分子間相互作用の解析を行った。

**(5) 培養ポドサイトにおける FKBP12 の機能の解析:** 培養ポドサイトで温度変化によって分化を誘導し、未分化型と分化型での FKBP12 と CyPA の mRNA 発現を解析した。培養ポドサイトで siRNA によるノックダウン (KD) を行い、細胞形態とアクチン細胞骨格への影響を解析した。更に、培養ポドサイトで相互作用分子に対する FKBP12 KD の影響の解析を行った。

**(6) ポドサイト傷害モデルにおける FKBP12 と CyPA の発現解析:** スリット膜特異的傷害モデル (抗ネフリン抗体誘導腎症)、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) モデル、巣状糸球体硬化症 (FSGS) モデルの糸球体における発現変化の解析を行った。更に、アドリアマイシン (ADR) 添加によって傷害を誘導した培養ポドサイトにおける発現変化の解析を行った。

**(7) ポドサイト傷害モデルにおけるタクロリムス治療の FKBP12 の発現と機能への影響の解析:** 巣状糸球体硬化症 (FSGS) モデルの糸球体の FKBP12 発現とポドサイト傷害に対するタクロリムス治療の影響の解析を行った。また、ADR を添加した培養ポドサイトの FKBP12 発現、細胞形態、アクチン細胞骨格の構造に対するタクロリムス添加の影響の解析を行った。正常な培養ポドサ

イトに対するタクロリムス添加のFKBP12の発現と局在、細胞形態とアクチン細胞骨格への影響を解析した。HEK細胞への発現系で、タクロリムス添加のFKBP12と14-3-3、synaptopodinの相互作用とリン酸化状態への影響の解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 各臓器と腎臓内におけるFKBP12とCyPAの発現分布の解析。

大脳を含む各臓器でFKBP12とCyPAのmRNA発現が確認された。CyPA mRNAは糸球体、皮質、髄質で同等に発現し、腎臓全体に広く発現する事を示した。これに対し、腎臓全体におけるFKBP12発現はCyPAに比べて低いが、腎臓内でFKBP12 mRNAは皮質、髄質に比べて糸球体に豊富に発現する事を明らかにした(図1)。

##### (2) FKBP12の特異的抗体の作製。

FKBP12特異的なペプチドでウサギを免疫し、FKBP12の特異的抗体を作製した。作製した抗体がラットの糸球体の免疫染色(IF)、WBでFKBP12を特異的に検出する事を確認した。また、HEK細胞に発現させたヒトのFKBP12をWBで特異的に検出する事を確認した。

##### (3) 糸球体におけるFKBP12とCyPAの局在の解析。

糸球体でCyPAはポドサイトとメサンギウム細胞の一部に発現するのに対し、FKBP12はポドサイトに限局して発現する事を明らかにした。ポドサイトでCyPAは頂部(podocalyxin)、基底部(integrin  $\alpha$ 3)、スリット膜(nephrin)、足突起(synaptopodin)マーカーと一部で共局在を示し、細胞全体に広く発現する事を示した。これに対し、FKBP12は足突起マーカーと大部分で共局在を示し、主に足突起に局在する事を明らかにした。培養ポドサイトにおける細胞内分布の解析では、CyPAは細胞縁(F1)と細胞質(F2)分画に同等に発現するのに対して、FKBP12はF1に比べてF2分画に多く発現し、アクチン関連蛋白質の14-3-3と類似した細胞内分布を示す事を明らかにした。更に、培養ポドサイトにおけるF-actinとの二重染色によって、FKBP12は細胞質から細胞突起に向かいアクチン細胞骨格近傍に発現する事を明らかにした(図2)。

##### (4) FKBP12とアクチン関連蛋白質の相互作用の同定。

培養ポドサイトのlysateを用いたactin binding assayによってFKBP12は14-3-3と同様にF-actinと相互作用する事を示した。糸球体のIFでFKBP12がアクチン細胞骨格の維持において機能する14-3-3 $\beta$ 、synaptopodinと共局在する事を明らかにした。また、培養ポドサイトとHEK細胞への発現系を用いたIPによって、FKBP12が14-3-3、synaptopodinと相互作用する事を明らかにした(図3)。更に、FKBP12とsynaptopodinを導入したHEK細胞で、内因性14-3-3 $\beta$ をノックダウンしても、FKBP12とsynaptopodinの相互作用が維持されている事を示し、FKBP12とsynaptopodinの相互作用が14-3-3に非依存的である事を明らかにした。また、HEK細胞の発現系でFKBP12と14-3-3の相互作用がsynaptopodinの過剰発現によって変化せず、同様にsynaptopodinと14-3-3の相互作用もFKBP12の過剰発現によって変化しない事を示し、FKBP12とsynaptopodinが非競合的に14-3-3 $\beta$ に結合する事を明らかにした。

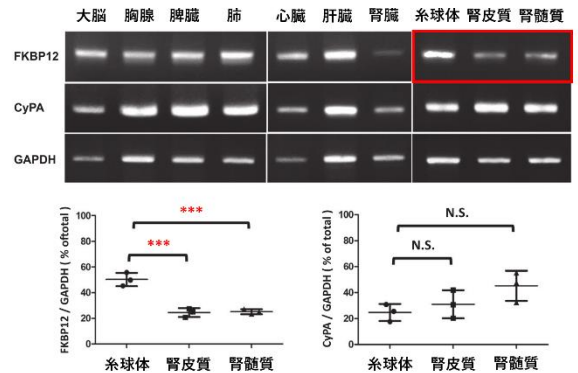


図1. 各臓器と腎臓内におけるFKBP12とCyPAのmRNA発現。CyPAは腎臓全体に発現したが、腎臓内でFKBP12は皮質、髄質に比べて糸球体に豊富に発現した。

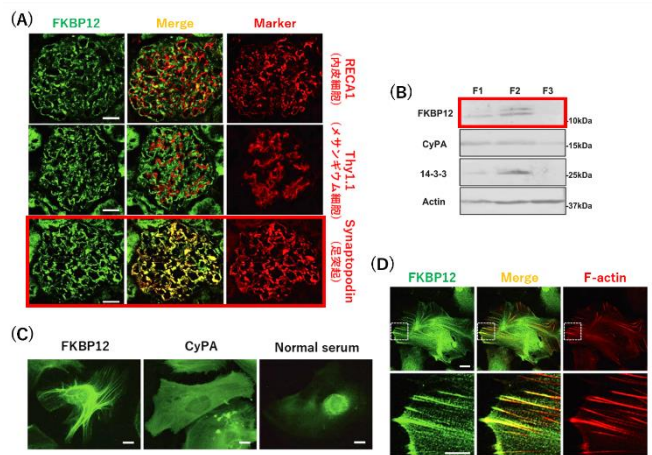


図2. 糸球体におけるFKBP12の局在。(A) FKBP12は糸球体内ではポドサイト限局して発現し、ポドサイトの足突起に局在した。(B)培養ポドサイトでFKBP12はアクチン関連蛋白質14-3-3と類似した細胞内分布を示した。(C, D)培養ポドサイトでFKBP12は細胞質に線維状に発現し、F-actinと共局在を示した。

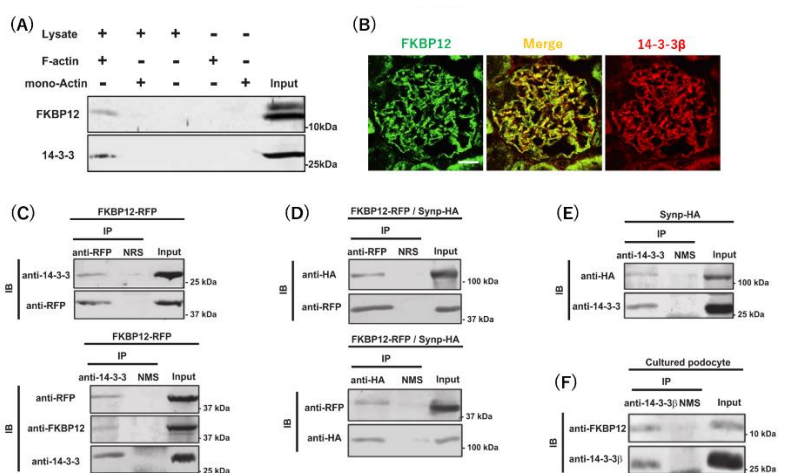


図3. FKBP12とアクチン関連蛋白質14-3-3、synaptopodinの相互作用。(A) FKBP12は14-3-3と同様にF-actinと相互作用を示した。(B)糸球体でFKBP12は14-3-3 $\beta$ と共局在を示した。(C) HEK細胞の発現系でFKBP12は14-3-3と相互作用を示した。(D) HEK細胞の発現系でFKBP12はsynaptopodinと相互作用を示した。(E) HEK細胞の発現系で14-3-3はsynaptopodinと相互作用を示した。(F) 培養ポドサイトでFKBP12は14-3-3 $\beta$ と相互作用を示した。



(5) 培養ポドサイトにおけるFKBP12の機能の解析。

未分化型に比べて分化型の培養ポドサイトでFKBP12の発現は増加するが、CyPAの発現に変化は見られない事を示した。siRNAによってFKBP12をノックダウンした培養ポドサイトでは、F-actinの染色性と細胞突起形成が低下する事を明らかにした(図4)。更に、FKBP12をノックダウンした培養ポドサイトでは、FKBP12と結合している脱リン酸化状態の14-3-3βの発現が低下する事を明らかにした。

(6) ポドサイト傷害モデルにおけるFKBP12とCyPAの発現解析。

まず、スリット膜特異的の傷害モデルの糸球体でFKBP12発現は病態誘導初期に低下するが、病態ピーク時には回復する事を示した。次に、MCNSとFSGSモデルの糸球体ではFKBP12発現は病態ピーク時に低下する事を明らかにした。これに対し、CyPA発現はFSGSモデルの糸球体でも病態ピーク時に変化しない事を示した。

また、ADR添加によって傷害を誘導した培養ポドサイトでnephrin mRNA発現、F-actinの染色性、細胞突起形成が低下する事を示し、この傷害された培養ポドサイトでCyPA発現は変化しないが、FKBP12発現は低下する事を明らかにした(図5)。

(7) ポドサイト傷害モデルにおけるFKBP12の発現と機能に対するタクロリムスの影響の解析。

FSGSモデルの糸球体におけるFKBP12発現の低下はタクロリムス投与によって軽減され、nephrin、podocin発現の低下も軽減される事を明らかにした。また、ADR添加によって傷害を誘導した培養ポドサイトのFKBP12発現の低下はタクロリムス添加によって軽減され、細胞突起のF-actinのFKBP12発現が保持される事をIFで明らかにした。タクロリムス

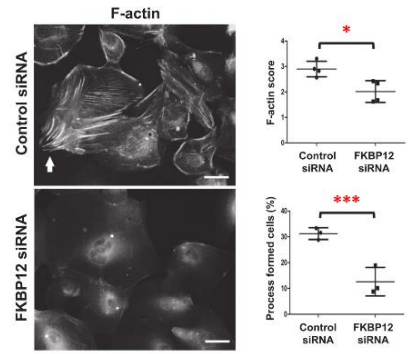


図4. 培養ポドサイトにおけるFKBP12ノックダウンの影響。FKBP12をノックダウンした培養ポドサイトではF-actinの染色性と細胞突起形成(矢印)が低下した。

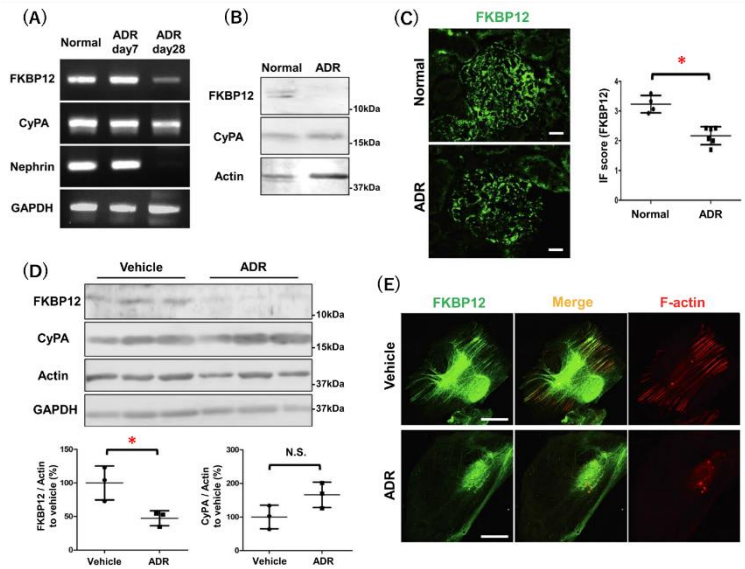


図5. ポドサイト傷害モデルにおけるFKBP12発現。(A-C) アドリアマイシン(ADR)腎症(FSGSモデル)の糸球体でFKBP12発現は低下した。(D,E) ADR添加の培養ポドサイトでFKBP12発現は低下した。

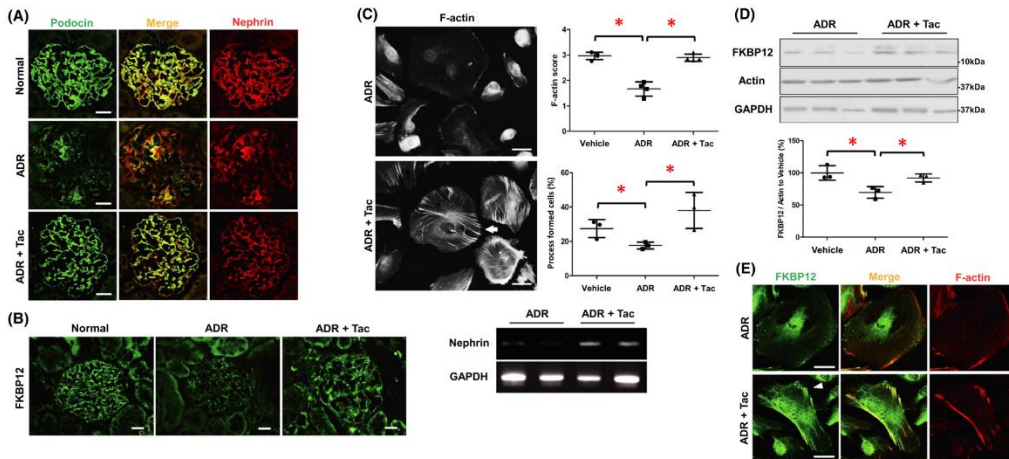


図6. ポドサイト傷害モデルにおけるFKBP12発現に対するタクロリムスの影響。

(A) FSGSモデルの糸球体におけるnephrin、podocin発現の低下はタクロリムス投与によって軽減された。(B) FSGSモデルの糸球体におけるFKBP12発現の低下はタクロリムス投与によって軽減された。(C) ADR添加の培養ポドサイトにおけるF-actinの染色性、細胞突起形成(矢印)、nephrin mRNA発現の低下はタクロリムス添加によって軽減された。(D) ADR添加の培養ポドサイトにおけるFKBP12発現の低下はタクロリムス添加によって軽減された。(E) タクロリムスを添加した傷害ポドサイトでは細胞突起のF-actinのFKBP12が保持されていた(矢頭)。

添加によって傷害されたポドサイトのnephrin mRNA発現は軽減され、F-actinの染色性、細胞突起形成の低下が回復する事を示した(図6)。

更に、正常な培養ポドサイトへのタクロリムス添加はFKBP12と14-3-3 $\beta$ をF2分画からF1分画に移行させ、細胞突起のF-actin近傍のFKBP12発現を増加させる事を明らかにした。タクロリムスを添加した正常な培養ポドサイトではF-actinの染色性に変化は見られないが、細胞突起を形成する細胞数が増加する事を示した。FKBP12とsynaptopodinを導入したHEK細胞へのタクロリムス添加は、synaptopodinと内因性14-3-3のリン酸化状態を変化させず、FKBP12と14-3-3、synaptopodinの相互作用を増強する事を明らかにした(図7)。

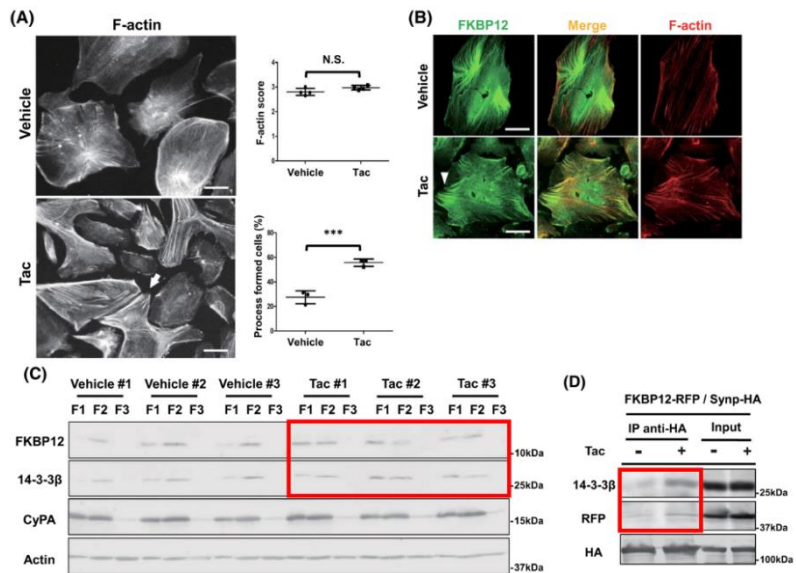


図7. 正常な培養ポドサイトのFKBP12の局在と機能に対するタクロリムスの影響。(A) 正常なポドサイトに対するタクロリムス添加は細胞突起形成を増加させた(矢印)。(B) 正常なポドサイトに対するタクロリムス添加は細胞突起のF-actinのFKBP12を増加させた(矢頭)。(C) 正常なポドサイトに対するタクロリムス添加はFKBP12と14-3-3 $\beta$ の細胞内分布を変化させた。(D) FKBP12とsynaptopodinを導入したHEK細胞へのタクロリムス添加はFKBP12と14-3-3 $\beta$ 、synaptopodinの相互作用を増強させた。

以上の結果から、FKBP12が腎臓で糸球体に豊富に発現し、ポドサイトに限局して発現する事を示した。また、ポドサイトでFKBP12はアクチン細胞骨格近傍に発現し、アクチン関連蛋白質の14-3-3、synaptopodinと相互作用してアクチン線維と細胞突起形成の維持に機能する事を明らかにした。傷害されたポドサイトでFKBP12の発現は低下し、それに続く14-3-3発現の低下、アクチン関連蛋白質の相互作用の崩壊がアクチン線維の再構成を引き起こす事を明らかにした。また、タクロリムスはリン酸化非依存的にFKBP12と14-3-3、synaptopodinの相互作用を増強し、細胞突起のアクチン細胞骨格のFKBP12を保持する事でポドサイト傷害を軽減する事を明らかにした(図8)。本研究で、タクロリムスの結合分子であるFKBP12のポドサイトにおける局在と相互作用分子を同定し、FKBP12のアクチン細胞骨格の維持における機能を解明した。また、タクロリムスのFKBP12の機能維持を介した蛋白尿抑制効果の新たな薬効機序を示した。

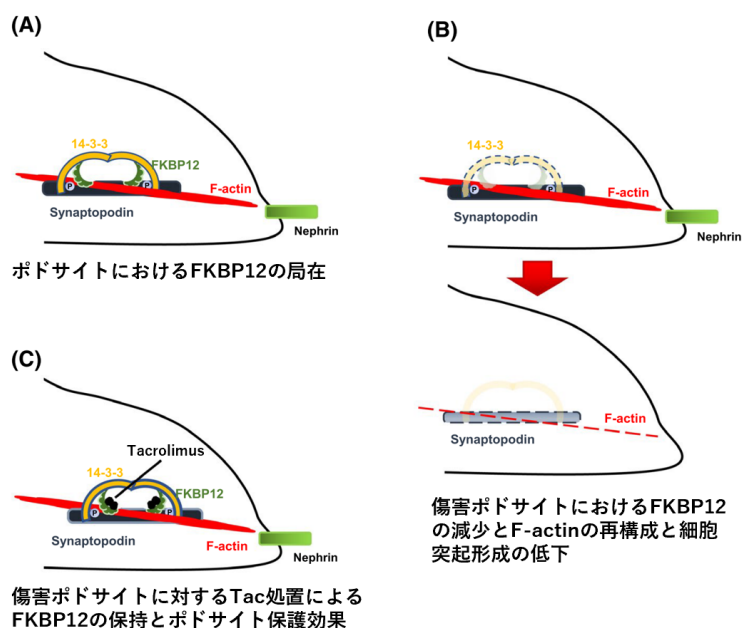


図8. タクロリムスのポドサイト保護効果のメカニズム。(A) FKBP12はポドサイトのアクチン細胞骨格近傍でアクチン関連蛋白質14-3-3、シナプトポディンと相互作用し、アクチン細胞骨格の維持に機能する。(B) 傷害されたポドサイトでFKBP12の発現が低下し、それに続くFKBP12と14-3-3、シナプトポディンの相互作用の崩壊がアクチン細胞骨格の再構成を引き起こす。(C) タクロリムスはFKBP12と14-3-3、シナプトポディンの相互作用を増強し、アクチン細胞骨格のFKBP12を保持する事でポドサイト傷害を軽減する。

以上の研究成果は米国実験生物学会連合誌 The journal of the Federation of American Society for Experimental Biology (The FASEB journal) 誌 (Impact factor 5.19) に掲載された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yasuda Hidenori、Fukusumi Yoshiyasu、Ivanov Veniamin、Zhang Ying、Kawachi Hiroshi	4. 巻 35
2. 論文標題 Tacrolimus ameliorates podocyte injury by restoring FK506 binding protein 12 (FKBP12) at actin cytoskeleton	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of the Federation of American Society for Experimental Biology	6. 最初と最後の頁 e21983
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202101052R	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 Fukusumi Yoshiyasu、Yasuda Hidenori、Zhang Ying、Kawachi Hiroshi	4. 巻 191
2. 論文標題 Nephrin-Ephrin-B1-Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> Exchanger Regulatory Factor 2-Ezrin-Actin Axis Is Critical in Podocyte Injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 1209 ~ 1226
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajpath.2021.04.004	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 Ivanov Veniamin、Fukusumi Yoshiyasu、Zhang Ying、Yasuda Hidenori、Kitazawa Meiko、Kawachi Hiroshi	4. 巻 52
2. 論文標題 Synbindin Downregulation Participates in Slit Diaphragm Dysfunction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Nephrology	6. 最初と最後の頁 620 ~ 629
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000517975	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 Watanabe Syuhei、Zhang Ying、Fukusumi Yoshiyasu、Yasuda Hidenori、Takada Akira、Kazama Junichiro J.、Kawachi Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Th17 Cells Participate in Thy1.1 Glomerulonephritis Which Is Ameliorated by Tacrolimus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Nephrology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000524111	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 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 安田英紀、福住好恭、張瑩、河内裕
2. 発表標題 腎糸球体における14-3-3 isoformsの機能解析
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福住好恭、安田英紀、張瑩、河内裕
2. 発表標題 Ephrin-B1はPar-6-Cdc42結合を阻害しTJ形成の抑制、スリット膜維持に働く
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安田英紀、福住好恭、張瑩、河内裕
2. 発表標題 FKBP12は14-3-3、synaptopodinと結合し、ポドサイトのアクチン細胞骨格と細胞突起の維持に関与する
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福住好恭、安田英紀、張瑩、河内裕
2. 発表標題 NHERF2はスリット膜の分子複合体とポドサイト頂部の分子複合体を連結し、ポドサイトの細胞骨格を維持する
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福住好恭、安田英紀、張瑩、河内裕
2. 発表標題 スプライトサイト4を持つNeurexin1 バリアントはスリット膜構造の維持に重要な役割を果たす
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安田英紀、福住好恭、張瑩、河内裕
2. 発表標題 FKBP12 interacts with 14-3-3 and synaptopodin to maintain actin cytoskeleton and processes in podocytes
3. 学会等名 米国腎臓学会 Kidney Week 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福住好恭、安田英紀、張瑩、河内裕
2. 発表標題 Neurexin1 containing splace site 4 interacts with nephrin and contribute to maintenance of the integrity of podocyte slit diaphragm
3. 学会等名 米国腎臓学会 Kidney Week 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安田英紀、福住好恭、張瑩、河内裕
2. 発表標題 タクロリムスはアクチン細胞骨格のFKBP12を保持する事でポドサイト傷害を軽減する
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 福住好恭、安田英紀、張瑩、河内裕
2. 発表標題 PDZ蛋白質NHERF2はEphrin-B1とEzrinを連結させ、スリット膜機能維持に重要な役割を果たす
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 福住好恭、張瑩、安田英紀、河内裕
2. 発表標題 腎系球体疾患とスリット膜
3. 学会等名 第93回 日本生化学学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安田英紀、福住好恭、張瑩、河内裕
2. 発表標題 腎系球体におけるタクロリムス、シクロスポリンAの結合蛋白質の発現解析
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 渡辺秀平、安田英紀、福住好恭、張瑩、河内裕
2. 発表標題 メサンギウム増殖性腎炎におけるTh17細胞の関与について
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 福住好恭、張瑩、安田英紀、河内裕
2. 発表標題 系球体上皮細胞におけるJNKシグナルの役割
3. 学会等名 第92回日本生化学学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安田英紀、福住好恭、張瑩、河内裕
2. 発表標題 Tacrolimus ameliorates podocyte injury by restoring FK506 binding protein 12 (FKBP12) at actin cytoskeleton in injured podocyte
3. 学会等名 米国腎臓学会 Kidney Week 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福住好恭、張瑩、安田英紀、河内裕
2. 発表標題 NHERF2 interacts with Ephrin-B1 at slit diaphragm: NHERF2 bridges podocalyxin and slit diaphragm components
3. 学会等名 米国腎臓学会 Kidney Week 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺秀平、張瑩、安田英紀、福住好恭、風間順一郎、河内裕
2. 発表標題 TLR3 activation contributes to pathogenesis of mesangial proliferative glomerulonephritis
3. 学会等名 米国腎臓学会 Kidney Week 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安田英紀、福住好恭、張瑩、河内裕
2. 発表標題 ポドサイト傷害モデルにおけるFKBP12発現
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 福住好恭、張瑩、安田英紀、河内裕
2. 発表標題 Nephrin-binding ephrin-B1 at slit diaphragm controls podocyte functions through JNK pathway
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 高村紗由理、福住好恭、張瑩、安田英紀、成田一衛、河内裕
2. 発表標題 Interaction of the Par-complex with Ephrin-B1/Nephrin plays an essential role in podocyte
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
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
---------------------------	-----------------------	----

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