

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03379

研究課題名(和文)革新的Renal Precision Medicine 基盤構築への挑戦

研究課題名(英文) Establishment of research platform for the development of renal precision medicine

研究代表者

甲斐 広文 (Kai, Hirofumi)

熊本大学・大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター・教授

研究者番号：30194658

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：ASは、腎系球体基底膜を構成するType IV collagenの遺伝子変異により発症する遺伝性腎疾患である。我々は、独自に a345 (IV) の機能(細胞内三量体形成・細胞外分泌)を HTS 評価できる創薬プラットフォームを活用し、本研究では、ASのPrecision Medicineの実現に向けて、(1) Type IV collagen a345の三量体化に基づく遺伝型・表現型の相関解析、(2) 新規Type IV collagen a5 変異モデルマウスの作製、(3) 新規Type IV collagen分泌促進薬X・Yが作用するcollagen変異体の同定に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、Split NanoLucによる 345(IV)三量体評価系が患者重症度の解釈や病理性変異の同定に重要なエビデンスを提供しうることを明らかにした。また、本研究で作製した Exon41マウスが 345(IV)三量体の異常と腎障害を評価可能な新規Alport症候群モデルマウスとなることが示された。さらに、変異型コラーゲンの三量体分泌を促進する化合物の作用が発揮しうる変異体の種類を同定することに成功した。本研究の成果は、遺伝性疾患のプレシジョン・メディシンを推進するための先駆的な成果である。

研究成果の概要(英文)：Alport syndrome is a hereditary glomerulonephritis that results from the disruption of collagen 345(IV) heterotrimerization caused by mutation in COL4A3, COL4A4 or COL4A5 genes. Many clinical studies have elucidated the correlation between genotype and phenotype, but there is still much ambiguity and insufficiency. (1) The result of cell-based 345(IV) heterotrimer formation assay was largely correlated with clinical genotype-phenotype. These trimerization assessments provide additional phenotypic considerations and may help to distinguish between pathogenic and nonpathogenic mutations. (2) Mouse models of Col4a5 Exon41 deletion, but not Col4a5 G1244D (missense mutation), exhibited renal phenotype like Alport syndrome. (3) The typeIV collagen secretion-promoting effect of compounds X and Y has mutant specificity.

研究分野：薬理学

キーワード：アルポート症候群 型コラーゲン 創薬

1. 研究開始当初の背景

近年のゲノム解析技術のめざましい進歩により、疾患関連遺伝子の網羅的解析が可能となり、遺伝子情報に基づいた“Precision Medicine”の機運は様々な疾患で高まっている。遺伝性腎疾患の分野においても、次世代シーケンサーによる遺伝子解析が普及し、原因遺伝子変異の同定による正確な診断と新たな疾患分類が精力的に行われている。従来は重複した組織病理学的分類がなされていた糸球体腎炎の患者を対象に、大規模な遺伝子解析研究が行われ、アルポート症候群 (Alport syndrome: AS) の原因遺伝子 Type IV collagen (COL4A3, COL4A4, COL4A5) の変異が高頻度で同定されてきている。着々と変異情報が蓄積される一方、変異ごとの病態分子機序は不明な部分が多く、変異に基づく病態表現型の予測や変異体の特徴に応じた治療薬開発はほとんど進んでいない。

AS は、腎糸球体基底膜 (Glomerular basement membrane: GBM) を構成する Type IV collagen の遺伝子変異により発症する遺伝性腎疾患である。重症例では 10 代後半から 20 代に末期腎不全を余儀なくされることから、本邦でも難病に指定される重篤な疾患である。本疾患に対しては、根本的な治療法は存在しない。一般的に、レニン・アンジオテンシン系阻害薬 (ACE 阻害剤、ARB) による腎支持療法が行われるが、病態進行の遅延には限界があり、例外なく末期腎不全に至る。臨床研究において COL4A5 ($\alpha 5$ (IV)) が GBM に僅かなりとも存在する場合は軽症であること (Hashimura et al., *Kidney Int.* 2014)、基礎研究において COL4A3 欠損マウスの生後に COL4A3 を発現誘導させると病態が改善すること (Lin X et al., *J Am Soc Nephrol.* 2014) が明らかにされている。一方で、AS の病因となる COL4A3/COL4A4/COL4A5 ($\alpha 345$ (IV)) 三量体に関する分子基盤の解明および治療薬開発は進展していないが、これらの研究の機運は国際的に格段に高まってきている。上記の研究状況から、我々は AS の原因である「Type IV collagen : $\alpha 345$ (IV) を正常化すること」が本疾患の根本治療になり得ると想定し、独自に $\alpha 345$ (IV) の機能 (細胞内三量体形成・細胞外分泌) を HTS 評価できる創薬プラットフォームの構築に成功した (Omachi et al, *Cell Chemical Biol.* 2018)。

興味深いことに、本評価系は、通常は容易に予測できない、Type IV collagen 変異体ごとの細胞内や分泌の挙動を模擬する可能性を秘めている。このことは、臨床報告のある患者変異の多くの $\alpha 345$ (IV) 機能喪失を反映しうることを意味しており、今後、本法を活用することで、遺伝子変異毎の重症度を予測するという、AS 診断法のパラダイムシフトに直結する成果創出が期待された。

一方、我々は、本評価系を用いて熊本大学で独自に作成した天然物 (微生物, 植物) エキスライブラリスクリーニング (G1244D $\alpha 5$ (IV)) を行った結果、ヒットエキスに共通して存在する成分として化合物 X を同定した。また、その誘導体化合物 Y・Z が、化合物 X と同様に、変異 $\alpha 3/4/5$ (IV) 三量体分泌作用を有することが明らかになった。しかしながら、これらの化合物が作用する変異体として同定できたものは、G1244D $\alpha 5$ (IV) のみであり、他に多く存在する病原性変異体に対しても作用するか否かは不明である。

2. 研究の目的

世界の類例のない、新たな「Bench to Clinic」アプローチによって、アルポート症候群 (AS) 患者の変異に基づく重症度診断と原因タンパク質 $\alpha 345$ (IV) を標的とする極めて斬新な創薬への展開を目指すことを究極の目的とし、本研究では AS の Precision Medicine の実現に向けて、(1) Type IV collagen $\alpha 345$ の三量体化に基づく遺伝型・表現型の相関解析、(2) 新規 Type IV collagen $\alpha 5$ 変異モデルマウスの作製、および、(3) 我々が独自に見出した Type IV collagen 分泌促進能を有する治療薬候補物質 X・Y が作用する Type IV collagen 変異体の同定、を目標として、種々の検討を行う。

3. 研究の方法

3-1 Type IV collagen $\alpha 345$ の三量体化に基づく遺伝型・表現型の相関解析

これまでに数百種類の Alport 症候群の原因変異が報告され、変異によって病態の重症度が異なることがわかっている。しかし、実際の原因タンパク質 $\alpha 345$ (IV) の三量体形成能と病態重症度の相関は不明であった。そこで本研究では、split NanoLuc による細胞ベースの $\alpha 345$ (IV) 三量体評価系を用いて、病態重症度の異なる $\alpha 5$ (IV) の 9 変異と非病原性と思われる SNPs 1 変異 (G953V) について三量体の評価を行う。

3-2 新規 Type IV collagen $\alpha 5$ 変異モデルマウスの作製

Alport 症候群の多くは、Type IV collagen $\alpha 345$ の三量体形成の異常により発症するが、従来の病態解析や治療薬探索には、原因タンパク質を欠失させたマウスモデルが汎用されてきた。そのため、 $\alpha 345$ (IV) 変異体による病態形成機序やそれらを標的とした治療薬開発はほとんど行われていない。そこで、新たに $\alpha 5$ (IV) 変異体の発現を有するモデルマウス (C57BL/6J マウス) の作製を行う。 $\alpha 5$ (IV)においてミスセンス変異を挿入した G1244D マウス、および Exon41 を欠損 (C3790G>A 変異患者で生じる exon skip を模擬) させた Δ Exon41 マウスの 2 種類を樹立し、病態解析を行う。

3-3 我々が独自に見出した Type IV collagen 分泌促進能を有する治療薬候補物質 X・Y が作用する Type IV collagen 変異体の同定

我々は、Type IV collagen 分泌促進能を有する治療薬候補物質 X・Y を同定した。しかしながら、これらの化合物が作用する変異体として同定できたものは、G1244D $\alpha 5$ (IV) のみであり、他に多く存在する病原性変異体に対しても作用するか否かは不明である。そこで、本研究では、化合物 X・Y が他の変異体に対しても普遍的に効果を示すのかを確認すべく、複数の $\alpha 5$ (IV) 変異体をそれぞれ一過性に導入した三量体評価系において化合物 X・Y の薬効を評価する。

4. 研究成果

4-1 Type IV collagen $\alpha 345$ の三量体化に基づく遺伝型・表現型の相関解析

Type IV collagen の N 末端側は 7S domain とよばれ、ヘテロ三量体化の終末領域である。したがって、N 末端 tag を用いた三量体の評価は、より生理的な三量体の状態を反映する可能性がある。そこで、split Nanoluc fragment (SmBiT, LgBiT) を $\alpha 3$ (IV), $\alpha 5$ (IV) 変異体の N 末端に付加し、C 末端 tag 付加した検討を行った。

その結果、細胞内において、G230C の発光が有意に減少し、G953V 以外の全ての変異体が有意な発光の増加を示した (図 1 A)。一方、細胞外においては、G953V と G1143S を除く全ての変異体で発光が減少し、特に G230C、G869R、G1000V、G1030S、G1140V、G1149V は顕著な減少 (<60%RLU) であった (図 1 B)。細胞内三量体形成率と細胞外分泌率のプロットにおいて、SNPs と思われる G953V は野生型とほぼ同等であり、軽症変異 (G509R、G805R、G1143S) は右に逸れるものの比較的野生型に近い傾向を示した。他方で、重症変異の一つである G230C は左下にプロットされ、分泌ではなく、細胞内での三量体の形成自体が障害されることが示された。また、G230C 以外の重症変異と一部の軽症変異体 (G1000V、G1030S) は野生型から離れた位置にプロットされた (図 1 C)。野生型における細胞内の三量体残存率は約 20%と低く、N 末端まで形成の進んだ三量体の多くは分泌されることが示唆されたが、一部の軽症変異体 (G1000V、G1030S) と G230C 以外の重症変異体 (G869R、G1140V、G1149V) の細胞内三量体残存率は依然として高く、三量体形成が N 末端まで進んだとしてもその不完全さ故に細胞外への分泌が抑制されることが示唆された (図 1 D)。

以上の結果、重症変異は $\alpha 345$ (IV) の細胞内三量体形成または細胞外分泌が著しく低下したのに対し、軽症変異のほとんどはわずかな細胞外分泌低下に留まっていた。したがって、臨床の重症度の大部分は $\alpha 345$ (IV) 三量体形成・分泌能により規定されることが明らかになった。他方、SNPs である G953V 変異では三量体の変化がみられなかったことから、本評価系を用いた非病原性・病原性の区別が可能であると考えられた (図 2)。本成果より、Split NanoLuc による $\alpha 345$ (IV) 三量体評価系が患者重症度の解釈や病原性変異の同定に重要なエビデンスを提供しうることを明らかにした。

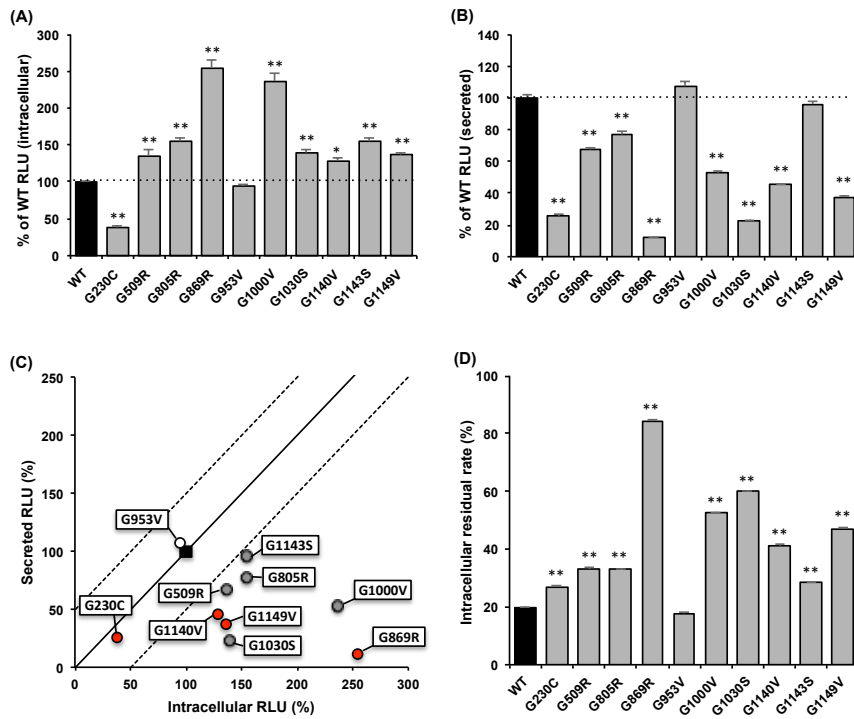


図 1. α345(IV) trimer assay of clinical α5(IV) mutants with N-terminal tag

(A and B) Luminescence was measured in the cells (A) or media (B) in HEK293T cells transiently expressing α3, α4, and C-terminal-tagged α5(IV) wild type (WT) or the indicated mutant. Error bars are the mean ± SE (n = 4). *P<0.01, **P<0.001 vs. WT (Tukey-Kramer test). (C) Scatterplot of the % RLU of intracellular (A) / secreted (B) from cells expressing WT or mutant α5 chain. Solid line: Y = X; dotted line: Y = X + 50, Y = X - 50. Black square, WT; White circle, Possibly of SNPs; Gray circles α5(IV) mutants with mild pathology; Red circles, α5(IV) mutants with severe pathology. (D) Intracellular residual rate calculated from the measured value of RLU of intracellular / (intracellular + secreted) from cells expressing WT or mutant α5(IV) chain. Error bars indicate the mean ± SE (n = 4). *P<0.01, **P<0.001 vs. WT (Tukey-Kramer test).

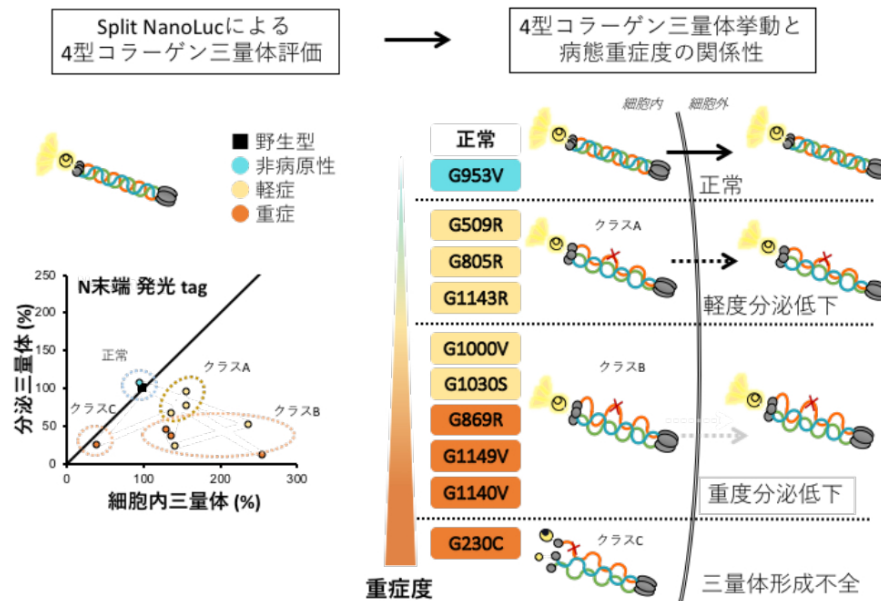


図 2. split NanoLuc® による細胞ベースの4型コラーゲン三量体評価系を用いて、病態重症度の異なる4型コラーゲンα5遺伝子の三量体の評価 (細胞内形成三量体、細胞外分泌三量体) と病態重症度の対応

4-2. 新規 Type IV collagen $\alpha 5$ 変異モデルマウスの作製と Col4a5 Exon41 欠損マウスの表現型解析

Δ Exon41 マウスの腎臓において、 $\alpha 5$ (IV)、 $\alpha 2$ (IV)、および Laminin の発現を評価した。その結果、 Δ Exon41 マウスでは、基底膜上の $\alpha 5$ (IV) 発現が消失し、代わりに $\alpha 2$ (IV) が GBM に広範に発現していた (図 3 A)。またこれまでの報告と一致して、正常時の糸球体では主にメサンギウム基質として存在する Laminin が Δ Exon41 マウスの GBM において異所性の発現増加を示すことを明らかにした (図 3 A)。さらに腎機能の評価を行ったところ、 Δ Exon41 マウスは進行性のタンパク尿を呈し (図 3 B)、10 週齢時においてすでに顕著な尿中アルブミン等の漏出がみられた (図 3 C)。

したがって、 Δ Exon41 マウスは、 $\alpha 5$ (IV) 変異体の三量体形成の異常により正常な GBM 形成が生じず、尿中へのアルブミンやタンパク質の漏出等の進行性の腎病態を呈することが明らかになった。

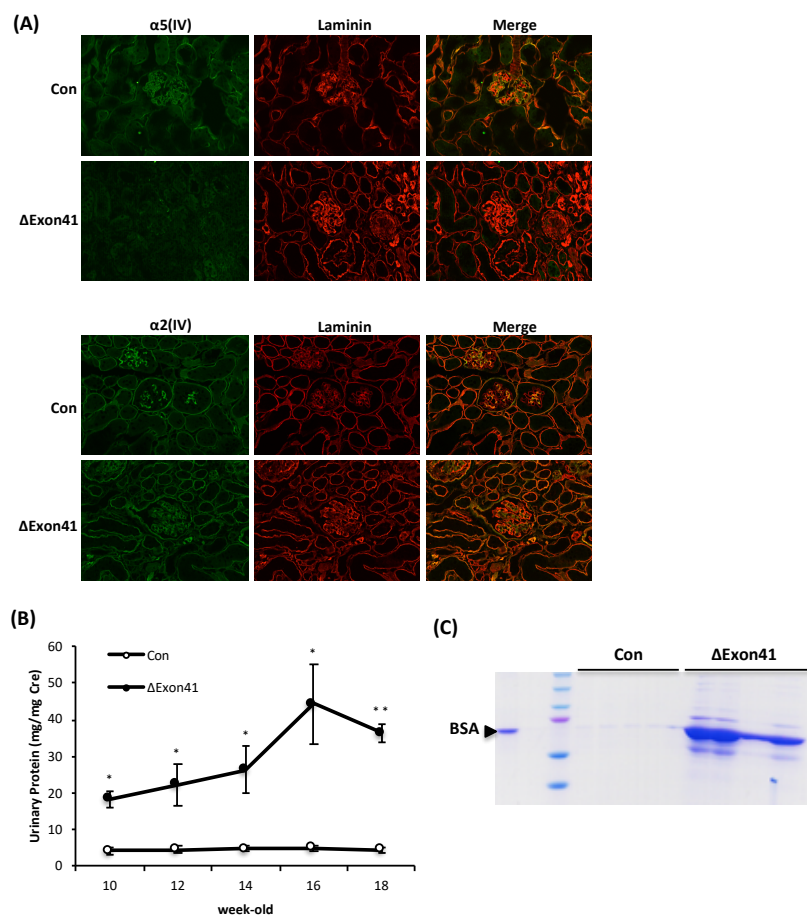


図 3 Pathology of *Col4a5* Exon41 deletion mouse model of Alport syndrome.

(A) Immunostaining for collagen $\alpha 5$, $\alpha 2$ (IV) (green) and laminin (red) in renal cortex of the 22-week-old *Col4a5*- Δ Exon41 and control mouse. (B) Proteinuria score of urine samples every two weeks of each mice. Proteinuria was normalized with creatinine concentration. Values are mean \pm S.E. (n = 4) *P<0.05, **P<0.1 versus control (Student's t-test). (C) CBB staining of polyacrylamide gel to detect leakage of albumin into urine (2 μ L) of 10-week-old mice.

4-3. 我々が独自に見出した Type IV collagen 分泌促進能を有する治療薬候補物質 X・Y が作用する Type IV collagen 変異体の同定

化合物 X・Y は、共に G1030S、G1107R、G1220D、G1241C、G1241V、G1244D、 Δ Exon41 (Exon41 の欠損) 変異体に対して有意な $\alpha 3/4/5$ (IV) 三量体分泌促進作用を示した。また化合物 X・Y が効果を示した変異体はすべて COL4A5 遺伝子の Exon41 周辺に存在する変異であることが明らかになった。このことから化合物 X・Y の変異 $\alpha 3/4/5$ (IV) 三量体分泌促進作用は領域特異的な薬効を持つことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Kondo Tatsuya, Miyakawa Nobukazu, Kitano Sayaka, Watanabe Takuro, Goto Rieko, Suico Mary Ann, Sato Miki, Takaki Yuki, Sakaguchi Masaji, Igata Motoyuki, Kawashima Junji, Motoshima Hiroyuki, Matsumura Takeshi, Kai Hirofumi, Araki Eiichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Activation of heat shock response improves biomarkers of NAFLD in patients with metabolic diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Connections	6. 最初と最後の頁 521 ~ 533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EC-21-0084	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 Kaseda Shota, Sannomiya Yuya, Horizon Jun, Kuwazuru Jun, Suico Mary Ann, Ogi Sayaka, Sasaki Ryoko, Sunamoto Hidetoshi, Fukiya Hirohiko, Nishiyama Hayato, Kamura Misato, Niinou Saki, Koyama Yuimi, Nara Futoshi, Shuto Tsuyoshi, Onuma Kazuhiro, Kai Hirofumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Novel Keap1-Nrf2 Protein-protein interaction inhibitor UBE-1099 Ameliorates Progressive Phenotype in Alport Syndrome mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34067/KID.0004572021	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 Omachi Kohei, Kai Hirofumi, Roberge Michel, Miner Jeffrey H.	4. 巻 25
2. 論文標題 NanoLuc reporters identify COL4A5 nonsense mutations susceptible to drug-induced stop codon readthrough	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103891 ~ 103891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.103891	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 Omachi Kohei, Kaseda Shota, Yokota Tsubasa, Kamura Misato, Teramoto Keisuke, Kuwazuru Jun, Kojima Haruka, Nohara Hirofumi, Koyama Kosuke, Ohtsuki Sumio, Misumi Shogo, Takeo Toru, Nakagata Naomi, Li Jian-Dong, Shuto Tsuyoshi, Suico Mary Ann, Miner Jeffrey H., Kai Hirofumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Metformin ameliorates the severity of experimental Alport syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86109-1	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 Sannomiya Yuya, Kaseda Shota, Kamura Misato, Yamamoto Hiroshi, Yamada Hiroyuki, Inamoto Masataka, Kuwazuru Jun, Niino Saki, Shuto Tsuyoshi, Suico Mary Ann, Kai Hirofumi	4. 巻 43
2. 論文標題 The role of discoidin domain receptor 2 in the renal dysfunction of alport syndrome mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Renal Failure	6. 最初と最後の頁 510 ~ 519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/0886022X.2021.1896548	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 Shulman Cole, Liang Emerald, Kamura Misato, Udwan Khalil, Yao Tony, Cattran Daniel, Reich Heather, Hladunewich Michelle, Pei York, Savige Judy, Paterson Andrew D., Suico Mary Ann, Kai Hirofumi, Barua Moumita	4. 巻 3
2. 論文標題 Type IV Collagen Variants in CKD: Performance of Computational Predictions for Identifying Pathogenic Variants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney Medicine	6. 最初と最後の頁 257 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xkme.2020.12.007	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 Nozu Kandai, Takaoka Yutaka, Kai Hirofumi, Takasato Minoru, Yabuuchi Kensuke, Yamamura Tomohiko, Horinouchi Tomoko, Sakakibara Nana, Ninchoji Takeshi, Nagano China, Iijima Kazumoto	4. 巻 39
2. 論文標題 Genetic background, recent advances in molecular biology, and development of novel therapy in Alport syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 402 ~ 413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23876/j.krcp.20.111	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 Teramoto Keisuke, Tsurekawa Yu, Suico Mary Ann, Kaseda Shota, Omachi Kohei, Yokota Tsubasa, Kamura Misato, Piruzyan Mariam, Kondo Tatsuya, Shuto Tsuyoshi, Araki Eiichi, Kai Hirofumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Mild electrical stimulation with heat shock attenuates renal pathology in adriamycin-induced nephrotic syndrome mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75761-8	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 YamamuraT, HorinouchiT, AdachiT, TerakawaM, TakaokaY, OmachiK, TakasatoM, TakaishiK, ShojiT, OnishiY, KanazawaY, KoizumiM, TomonoY, SuganoA, ShonoA, MinamikawaS, NaganoC, SakakibaraN, IshikoS, AotoY, KamuraM, HaritaY, MiuraK, KandaS, MorisadaN, RossantiR, JuanMY, NozuY, MatsuoM, KaiH, IijimaK, NozuK.	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of an exon skipping therapy for X-linked Alport syndrome with truncating variants in COL4A5	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-16605-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 該当する

1. 著者名 Oniki K, Kawakami T, Nakashima A, Miyata K, Watanabe T, Fujikawa H, Nakashima R, Nasu A, Eto Y, Takahashi N, Nohara H, Suico M.A., Kotani S, Obata Y, Seguchi Y, Saruwatari J, Imafuku T, Watanabe H, Maruyama T, Kai H, Shuto T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Melinjo seed extract increases adiponectin multimerization in physiological and pathological conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61148-2	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 Kamura M, Yamamura T, Omachi K, Suico MA, Nozu K, Kaseda S, Kuwazuru J, Shuto T, Iijima K, Kai H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Trimerization and genotype-phenotype correlation of COL4A5 mutants in Alport syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2020.01.008	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 Fujikawa H, Kawakami T, Nakashima R, Nasu A, Kamei S, Nohara H, Eto Y, Ueno-Shuto K, Takeo T, Nakagata N, Suico MA, Kai H, Shuto T.	4. 巻 4
2. 論文標題 Azithromycin inhibits constitutive airway epithelial sodium channel activation in vitro and modulates downstream pathogenesis in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 725-730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-01091	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 大町 紘平、Suico Mary Ann、首藤 剛、甲斐 広文	4. 巻 91
2. 論文標題 遺伝性腎炎アルポート症候群の原因タンパク質Type IV collagen 3 4 5の三量体形成を標的とした治療戦略	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 413 ~ 417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910413	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 Ueda M, Okada M, Mizuguchi M, Kluge-Beckerman B, Kanenawa K, Isoguchi A, Misumi Y, Tasaki M, Ueda A, Kanai A, Sasaki R, Masuda T, Inoue Y, Nomura T, Shinriki S, Shuto T, Kai H, Yamashita T, Matsui H, Benson MD, Ando Y.	4. 巻 294
2. 論文標題 A cell-based high-throughput screening method to directly examine transthyretin amyloid fibril formation at neutral pH	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 11259 ~ 11275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.007851	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 Nakashima R, Kamei S, Nohara H, Fujikawa H, Maruta K, Kawakami T, Eto Y, Takahashi N, Suico M.A., Takeo T, Nakagawa N, Kai H, Shuto T.	4. 巻 140
2. 論文標題 Auto-measure emphysematous parameters and pathophysiological gene expression profiles in experimental mouse models of acute and chronic obstructive pulmonary diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 113 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.01.011	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24件(うち招待講演 0件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 堀園 潤、加世田 将大、三宮 裕也、桑水流 淳、小木 彩矢佳、佐々木 亮子、砂本 秀利、吹屋 洋彦、西山 勇人、嘉村 美里、新納 咲紀、小山 結実、Mary Ann Suico、奈良 太、首藤 剛、大沼 和弘、甲斐 広文
2. 発表標題 遺伝性糸球体腎炎 Alport 症候群モデルマウスに対する可逆的 Keap1 阻害剤の腎保護効果
3. 学会等名 第12回 トランスポーター研究会 九州部会 オンライン学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀園 潤、加世田 将大、三宮 裕也、桑水流 淳、小木 彩矢佳、佐々木 亮子、砂本 秀利、吹屋 洋彦、西山 勇人、嘉村 美里、新納 咲紀、小山 結実、Mary Ann Suico、奈良 太、首藤 剛、大沼 和弘、甲斐 広文
2. 発表標題 遺伝性糸球体腎炎 Alport 症候群モデルマウスに対する可逆的 Keap1 阻害剤の腎保護効果
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会 オンライン学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加世田 将大、三宮 裕也、堀園 潤、桑水流 淳、Mary Ann Suico、小木 彩矢佳、佐々木 亮子、砂本 秀利、吹屋 洋彦、西山 勇人、嘉村 美里、奈良 太、首藤 剛、大沼 和弘、甲斐 広文
2. 発表標題 糸球体障害を呈する慢性腎臓病モデルマウスに対する Keap1-Nrf2 タンパク質間相互作用阻害薬の有効性
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三宮 裕也、加世田 将大、嘉村 美里、桑水流 淳、Suico Mary Ann、首藤 剛、甲斐 広文
2. 発表標題 遺伝性腎疾患Alport症候群におけるコラーゲン受容体DDR2の阻害による腎病態への影響についての基礎的検討
3. 学会等名 日本薬学会 第142回年会 オンライン学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuya Sannomiya, Shota Kaseda, Misato Kamura, Jun Kuwazuru, Saki, Niino, Tsuyoshi Shuto, Mary Ann Suico, Hirofumi Kai
2. 発表標題 The role of discoidin domain receptor 2 in the renal dysfunction of Alport syndrome mouse mode
3. 学会等名 The 23rd Korea-Japan Joint Seminar on Pharmacology (KJJSP) Online (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加世田 将大、三宮 裕也、桑水流 淳、小木 彩矢佳、佐々木 亮子、砂本 秀利、吹屋 洋彦、西山 勇人、嘉村 美里、新納 咲紀、堀園 潤、小山 結実、Suico Mary Ann、大沼 和弘、奈良 太、首藤 剛、甲斐 広文
2. 発表標題 可逆的Keap1阻害剤は遺伝性糸球体腎炎Alport症候群モデルマウスの腎病態を改善する
3. 学会等名 日本薬学会 第141回年会 オンライン学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑水流 淳、加世田 将大、三宮 裕也、新納 咲紀、堀園 潤、小山 結実、Marry Ann Suico、首藤 剛、甲斐 広文
2. 発表標題 遺伝性腎疾患Alport症候群の原因タンパク質を標的とした新規治療薬候補の同定及び薬効解析
3. 学会等名 日本薬学会 第141回年会 オンライン学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑水流 淳、加世田 将大、三宮 裕也、新納 咲紀、堀園 潤、小山 結実、Marry Ann Suico、首藤 剛、甲斐 広文
2. 発表標題 遺伝性腎疾患Alport症候群に対する新規作用機序を有する薬物の同定及び薬効解析
3. 学会等名 第73回 日本薬理学会西南部会 オンライン学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 首藤 剛、Marry Ann Suico、Devkota Anjana、小澤 享子、三隅 将吾、岸本 直樹、河原 哲平、人羅 勇氣、塚本 佐知子、甲斐 広文、菊池 正彦
2. 発表標題 アンメットメディカルニーズの高い難治性疾患への挑戦 - ミッションに基づくアカデミア天然物創薬
3. 学会等名 第73回 日本薬理学会西南部会 オンライン学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桑水流 淳、加世田 将大、三宮 裕也、新納 咲紀、堀園 潤、小山 結実、Mary Ann Suico、首藤 剛、甲斐 広文
2. 発表標題 変異型コラーゲンの輸送・分泌を促進する遺伝性腎疾患Alport症候群の新規治療薬
3. 学会等名 第15回 トランスポーター研究会年会 オンライン学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 宜暉、藤川 春花、中嶋 竜之介、江藤 結花、那須 葵、Marry Ann Suico、甲斐 広文、首藤 剛
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患モデルに対する甲状腺ホルモン (T3) 経気管投与の影響
3. 学会等名 第11回 トランスポーター研究会九州部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 那須 葵、川上 太聖、藤川 春花、中嶋 竜之介、江藤 結花、野原 寛文、鬼木 健太郎、Mary Ann Suico、猿渡 淳二、甲斐 広文、首藤 剛
2. 発表標題 メリンジョ種子抽出物 (MSE) による慢性閉塞性肺疾患モデルマウスの肺病態抑制作用
3. 学会等名 第11回 トランスポーター研究会九州部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宮 裕也、加世田 将大、嘉村 美里、桑水流 淳、Mary Ann Suico、首藤 剛、甲斐 広文
2. 発表標題 Alport 症候群におけるコラーゲン受容体 discoidin domain receptor 2の機能解明に向けた基礎的検討
3. 学会等名 第72回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 那須 葵、川上 太聖、藤川 春花、中嶋 竜之介、江藤 結花、野原 寛文、鬼木 健太郎、Mary Ann Suico、猿渡 淳二、甲斐 広文、首藤 剛
2. 発表標題 メリンジョ種子抽出物 (MSE) による慢性閉塞性肺疾患モデルマウスの肺病態抑制作用
3. 学会等名 第72回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 宜暉、藤川 春花、中嶋 竜之介、江藤 結花、那須 葵、Marry Ann Suico、甲斐 広文、首藤 剛
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患モデルに対する甲状腺ホルモン (T3) 経気管投与の影響
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 宜暉、藤川 春花、中嶋 竜之介、江藤 結花、那須 葵、Marry Ann Suico、甲斐 広文、首藤 剛
2. 発表標題 COPDモデルマウスに対する甲状腺ホルモン経気管投与の影響
3. 学会等名 第83回日本呼吸器学会・日本結核病学会 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 九州支部 秋季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mary Ann Suico, Jun Kuwazuru, Kohei Omachi, Misato Kamura, Tsuyoshi Shuto, Hirofumi Kai
2. 発表標題 Drug discovery for Alport Syndrome by screening of natural products library
3. 学会等名 第19回次世代創薬研究者養成塾ポスターフェス2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木 亮子、寺西 ゆり子、帖佐 圭佑、植田 光晴、橋本 那美、山縣 章正、中野 義雄、福島 友太郎、小澤 享子、Mary Ann Suico、首藤 剛、安東 由喜雄、甲斐 広文
2. 発表標題 各種アミロイドーシスに対するアミロイドブレーカーの探索研究
3. 学会等名 第19回次世代創薬研究者養成塾ポスターフェス2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加世田 将大、大町 紘平、横田 翼、嘉村 美里、寺本 啓祐、小嶋 遥、桑水流 淳、大槻 純男、Mary Ann Suico、首藤 剛、甲斐 広文
2. 発表標題 遺伝性腎炎Alport症候群に対する代謝異常の改善を企図したmetforminの効果
3. 学会等名 第27回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 首藤 剛、亀井 竣輔、Mary Ann Suico、甲斐 広文
2. 発表標題 閉塞性肺疾患と亜鉛の意外な関係性～亜鉛トランスポーターの観点から
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryunosuke Nakashima, Hirofumi Nohara, Shunsuke Kamei, Haruka Fujikawa, Kasumi Maruta, Taisei Kawakami, Yuka Eto, Noriki Takahashi, Aoi Nasu, Mary-Ann Suico, Hirofumi Kai, Tsuyoshi Shuto
2. 発表標題 Therapeutic potential of metformin in novel COPD mouse model with diffuse-type emphysema
3. 学会等名 ASCB EMBO 2019 meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirofumi Kai, Mary Ann Suico, Tsuyoshi Shuto, Misato Kamura, Jun Kuwazuru, Haruka Kojima, Kohei Omachi
2. 発表標題 Recent progress on high throughput screening-based search for therapeutic reagents against Alport syndrom
3. 学会等名 The 2019 International workshop on Alport Syndrome Siena, Italy (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Misato Kamura
2. 発表標題 Development of a high-throughput screening system to evaluate nephrin expression on plasma membrane
3. 学会等名 American Society of Nephrology (ASN) kidney week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yu Tsurekawa
2. 発表標題 Mild electrical stimulation with heat shock attenuates the skin inflammation in mouse model of psoriasis
3. 学会等名 24th World Congress of Dermatology Milan 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 難治性遺伝性腎疾患アルポート症候群の根治療法のための薬剤	発明者 甲斐, 首藤, 刈アツ, 塚本, 三隅, 河原, 人羅, 加藤, 小谷, 荒木	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/034538	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 難治性遺伝性腎疾患アルポート症候群の根治療法のための薬剤	発明者 甲斐広文ら, 他7名	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-165583	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

遺伝性の難病腎炎「アルポート症候群」の遺伝子型から病気の重症度を予測するシステムの開発に成功！
<https://research-er.jp/articles/view/87078>

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	首藤 剛 (Shuto Tsuyoshi) (80333524)	熊本大学・大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学 研究センター・准教授 (17401)	
研究 分担者	スイコ メリー・アン・ソテン (Suico Mary Ann Soten) (20363525)	熊本大学・大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学 研究センター・助教 (17401)	

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