

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03673

研究課題名(和文)脳腎連関：シナプス関連分子を標的とした新規蛋白尿抑制治療薬の開発

研究課題名(英文) Novel therapy for nephrotic syndrome targeting synapse associated molecules in podocyte

研究代表者

河内 裕 (Kawachi, Hiroshi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：60242400

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)：SV2B、Neurexin、Ephrin-Bなどのシナプス関連分子が、ポドサイトに発現しており、その機能低下が蛋白尿発症に関与していることを示した。ポドサイトに主に発現しているNeurexinは神経組織で発現が見られない分子型であるNeurexin 1 SS4(+)で、Nephrin、CD2APと結合しスリット膜構成分子群の発現、局在の維持に関与していること、Ephrin-B1は NHERF2、Ezrinを介して細胞骨格と連結しており、この連結がスリット膜の安定性維持に重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、これら分子群は蛋白尿に対する新規治療の標的となることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性腎臓病は、新たな国民病と位置づけられている。慢性腎臓病を進行させる悪化因子である“蛋白尿”の発症機序の解明、新規治療法の開発は喫緊の課題である。蛋白尿は腎糸球体上皮細胞(ポドサイト)の細胞間接着装置であるスリット膜のバリア機能の低下により発症することが示されてきたが、本研究は、ポドサイトと同じ終末分化細胞である神経細胞の細胞間装置であるシナプスの機能分子であるSV2B、Neurexin、Ephrin-B1などの分子がスリット膜のバリア機能維持に重要な役割を果たしており、これらの分子は蛋白尿の治療標的となることを示した。本研究で得られた成果は新規治療薬開発に貢献すると考える。

研究成果の概要(英文)：It was demonstrated that synapse associated molecules, SV2B, Neurexin, Ephrin-B1 were expressed in podocyte, and dysfunction of these molecules lead proteinuria. The present study revealed that a unique variant of Neurexin (Neurexin 1a, splice site #4(+)) was expressed in podocyte and interacted with nephrin and CD2AP, critical molecules of slit diaphragm. The interactions played a key role in maintaining the barrier function of slit diaphragm. Ephrin-B, a transmembrane protein was connected to cytoskeletal actin via NHERF2 and Ezrin. The linkage is essential for maintaining barrier function of slit diaphragm. These synapse-associated molecules could be targets for a novel therapy.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：ポドサイト スリット膜 シナプス関連分子 Neurexin Ephrin 蛋白尿 ネフローゼ症候群 慢性腎臓病

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、スリット膜が、血漿蛋白が尿中に漏れ出るのを防ぐ最終バリアとしての役割を果たしていることを世界に先駆けて明らかにし、その後の一連の研究で、シナプス小胞分子である SV2B 並びにその関連分子である Neurexin、Ephrin-B1 などの分子群がポドサイトに発現しており、スリット膜のバリア機能維持に重要な役割を果たしていること、シナプス関連分子の機能低下により蛋白尿が発症することを明らかにしてきた。しかし、Neurexin、Ephrin-B1 のポドサイトにおける機能、蛋白尿発症における役割の詳細は不明な部分が多く、これら分子群の治療標的としての有用性の検討はなされていなかった。

2. 研究の目的

シナプス関連分子である Neurexin、Ephrin-B1 並びにその関連分子の蛋白尿発症における役割を解明し、蛋白尿と神経疾患とに共通する病態発症機序を解明すること、さらに同分子群を標的とした蛋白尿抑制の新規治療薬、ネフローゼ症候群の新規診断法開発に向けた基盤研究を進めることを目的とした。

3. 研究の方法

(I) Neurexin (Neurexin 1 α) のポドサイトにおける機能解析

(1) Neurexin 1 α KOマウスを用いた解析

① 病的蛋白尿、ポドサイトの形態変化の有無、程度を検討した。②スリット膜機能分子 (ネフリン、NEPH1、ポドシン、CD2AP)、その他ポドサイト機能分子 (Synaptopodin, Podoplanin) GBMの機能分子 (Laminin) などの発現、局在を解析した。

(2) Neurexin 1 α 結合分子の同定

糸球体可溶化材料、ならびにHEK293細胞を用いた強制発現系を用いてNeurexin 1 α 結合分子の同定を行った。

(II) Ephrin-B1 のポドサイトでの機能解析、診断マーカー、治療標的としての有用性の検討

(1) RNAseq 法でのポドサイト特異的 Ephrin-B1 KO マウス糸球体で発現が変化している分子の探索を進め、Ephrin-B1 の細胞質部での関連分子を同定した。

(2) 同定した分子の性状、分子機能を検討するため、病態での発現解析、免疫沈降法を用いた既知機能分子との相互作用の解析、培養ポドサイトを用いたノックダウン系での解析を行い、Ephrin-B1 と細胞質部の関連分子、細胞骨格関連分子との結合、細胞内へのシグナル伝達機構の解明を進めた。

(3) 臨床応用に向けた取り組みとして、ネフローゼ症候群の予後鑑別、病勢理解につながる新規診断法の開発のための標的分子としての Ephrin-B1 の有用性についての検討を行う。各種ネフローゼ病態モデル腎組織、尿材料での発現を経時的に解析し、病態との関連についての検討を行った。

4. 研究成果

(I) Neurexin (Neurexin 1 α) のポドサイトにおける機能解析

Neurexin は各種分子型が存在するが、ポドサイトに発現しているのは神経組織で発現型と異なる Neurexin1 α (Splicing site 4(+)) であることを確認した。また、SV2B KO マウスの糸球体で Neurexin1 α の発現が著明に低下していることを観察した、この観察は Neurexin1 α が SV2B 関連分子であることを示唆している。本研究では、Neurexin1 α KO マウスを確立し、腎、その他臓器における表現型の解析を進めた。ヘテロマウス同士の交配で得られた Neurexin1 α KO マウスは約 10% で出生率が低いことを観察した。また、得られた KO マウスは野生型マウスと比較して有意に小さく体重が低いことが観察された。

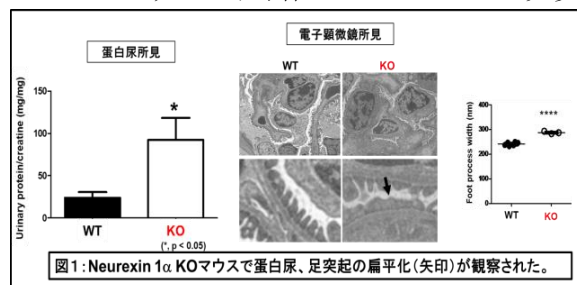


図1: Neurexin 1 α KOマウスで蛋白尿、足突起の扁平化(矢印)が観察された。

KO マウスは野生型マウスに比べ有意な蛋白尿を示し、ポドサイトでは足突起の扁平化が観察された (図1)。また、スリット膜機能分子である Nephrin、Podocin、CD2AP の染色強度が低下していることが観察された (図2)。一方で、NEPH1、ZO-1 染色の明確な変化は観察されなかった。

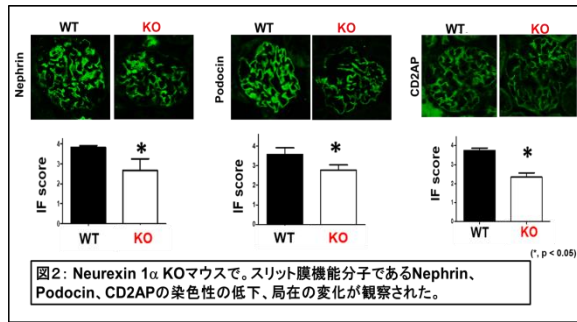


図2: Neurexin 1α KOマウスで、スリット膜機能分子であるNephrin、Podocin、CD2APの染色性の低下、局在の変化が観察された。

次に、Neurexin1α とスリット膜機能分子との相互作用についての検討を行い、Neurexin1α は CD2AP だけでなく Nephrin とも親和性を持つことを可溶性糸球体材料、HEK293 細胞強制発現系での検討で明らかにした (図3)。

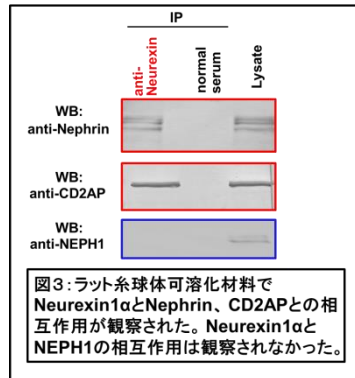


図3: ラット糸球体可溶性材料で Neurexin1α と Nephrin、CD2AP との相互作用が観察された。Neurexin1α と NEPH1 の相互作用は観察されなかった。

以上の検討結果は、Neurexin1α は、スリット膜の機能維持に重要な役割を果たしていること、治療標的として有用であることを示している。

(II) Ephrin-B1 のポドサイトでの機能解析、診断マーカー、治療標的としての有用性の検討

(1) Ephrin-B1 は細胞外部で Nephrin と

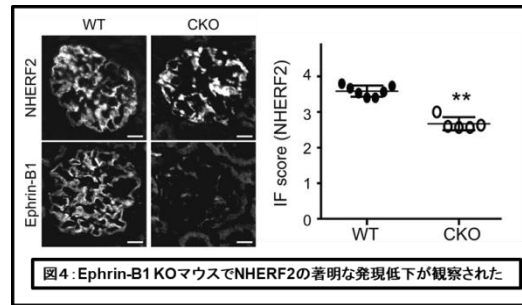


図4: Ephrin-B1 KOマウスでNHERF2の著明な発現低下が観察された。

結合していることを報告しているが、Ephrin-B1 の細胞質部での結合分子は不明であった。本研究では、Ephrin-B1 と細胞質部で結合する分子の探索のため、EphrinB1 KO マウスで発現が変化している分子を次世代シーケンサを用いて探索を行い、NHERF2 の発現が著明に低下していることを見出し、免疫染色での検討で EphrinB1 KO マウスのポドサイトでの NHERF2 の発現が著明に低下していることを確認した (図4)。この所見は、NHERF2 が EphrinB1 関連分子であることを示していると考え以下の検討を進めた。

(2) NHERF2 の分子性状、ポドサイトにおける機能、病態での役割についての検討を行った。免疫沈降法による検討で NHERF2 はその PDZ 領域で Ephrin-B1 の C 末部と結合していることを明らかにした (図5) また、NHERF2 は Ezrin を介して細胞骨格と連結していることを見出し Nephrin—Ephrin-B1—NHERF2—Ezrin—Actin の新たな分子連関機構の存在を明らかにした (図6)。さらに、培養ポドサイトを用いて siRNA を用いた NHERF2 のノックダウン系での検討を行い NHERF2 のポドサイトにおける役割、機能の解析を行った。

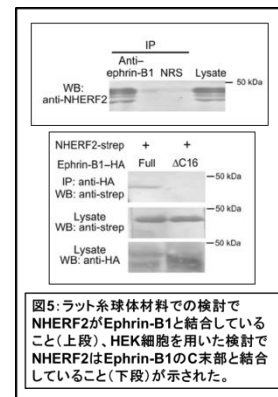


図5: ラット糸球体材料での検討で NHERF2 が Ephrin-B1 と結合していること (上段)、HEK細胞を用いた検討で NHERF2 は Ephrin-B1 の C 末部と結合していること (下段) が示された。

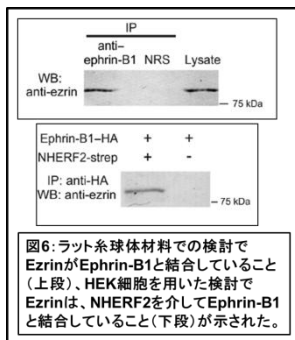
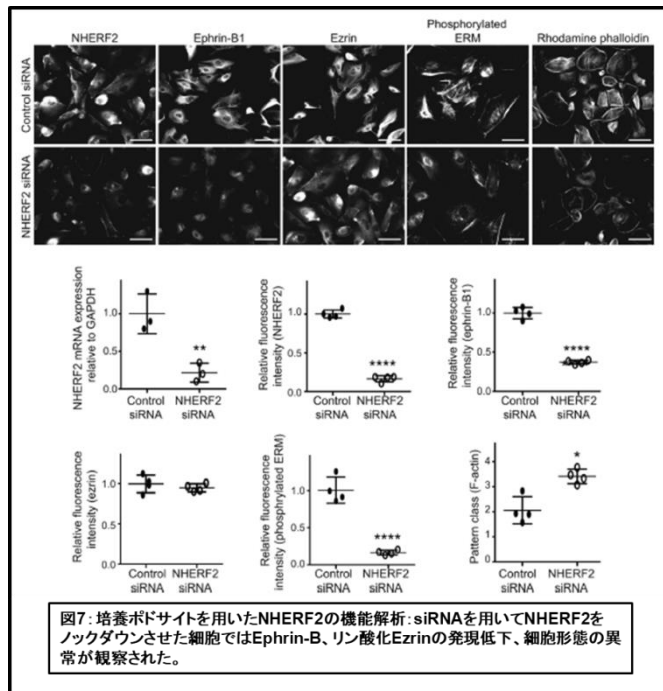


図6: ラット糸球体材料での検討で Ezrin が Ephrin-B1 と結合していること (上段)、HEK細胞を用いた検討で Ezrin は、NHERF2 を介して Ephrin-B1 と結合していること (下段) が示された。

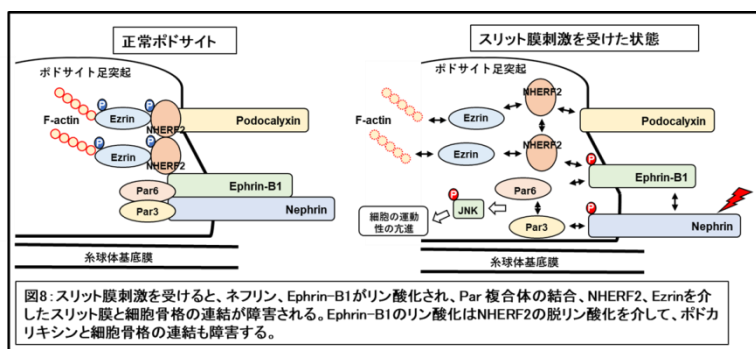
NHERF2 をノックダウンした細胞は、突起形成が低下し、Rhodamine-Phalloidin で検出される F-アクチン染色所見が変化することを観察した。また、NHERF2 がノックダウンされた細胞では、Ephrin-B1、リン酸化 Ezrin の染色性が著明に低下していることを観察した。これらの観察は Nephrin—Ephrin-B1—NHERF2—Ezrin—Actin 連関がポドサイトの形態維持、スリット膜の機能維持に重要な役割を果たしていることを示している。次にポドサイト障害時の Nephrin—Ephrin-B1—NHERF2—Ezrin の変化を解析した。スリット膜障害により引き起こされるネフローゼ症候群モデルにおいて、蛋白尿発症時、Nephrin、Ephrin-B1、NHERF2、リン酸化

Ezrin の発現、局在が変化していることを観察した。また二重染色免疫蛍光法での検討で、これら分子が乖離していることを観察した。また HEK 細胞での発現系での解析で、Nephrin が刺激を受けると、Nephrin だけでなく Ephrin-B1 も同時にリン酸化し、正常時にリン酸化している NHERF2、Ezrin は脱リン酸化し、これらの分子間の結合力が消失することを観察した。これらの観察は Nephrin—Ephrin-B1—NHERF2—Ezrin—Actin 連関の乖離が病態発症の重要な initiation event であることを示している。一連の検討で、NHERF2 はスリット膜が感知した刺激を細胞膜頂部に伝える役割も有していることを明らかにした。これはスリット膜刺激が細胞頂部に伝わる経路についての最初の報告である。一連の研究成果は AmJ Pathol 誌 (Fukusumi Y, et al 191:1209-1226) にて報告した。また、Ephrin-B1 と



細胞質で結合する分子として Par6 を同定した。Par6 は、細胞極性の形成に重要な役割を果たしている Par polarity complex を構成する分子で、同じく構成分子で Par6 と結合している Par3 は Nephrin と結合していることを明らかにした。病態時、Ephrin-B1—Par6, Nephrin—Par3 の結合がともに乖離することを観察した。これらの研究成果は、AmJ Pathol 誌 (Takamura S, et al 190:333-346) に報告した。本研究で、スリット膜の機能維持機構、スリット膜障害発症の引き金を引く変化について多くの新たな知見をえることができた。今回の検討で明らかになった知見を 図 8 にまとめた。

(3) 臨床応用に向けた研究を進め、SV2B を中心としたシナプス関連分子が尿マーカーとなることを明らかにし、2019 年に特許出願したが、本研究において関連分子を含めた所見の検討を進め、2020 年に特許取得した(特許第 6770741 号)。また、Ephrin-B1 は病態初期から



尿中に漏出し、スリット膜障害に起因する病態把握のための重要な尿中診断マーカーとなることを明らかにし、特許出願した (PCT/JP2022/000138)。

今回の研究で得られた成果は、喫緊の課題である蛋白尿 (重度の蛋白尿を呈する

病態であるネフローゼ症候群) の新規治療法開発、ネフローゼ症候群の予後鑑別のための新規診断法の確立に貢献すると考えている。また、蛋白尿と神経疾患の発症に共通する分子基盤があることを明らかにした点は、臨床医学的側面だけでなく病理、病態学的側面においても意義が大きいと考えている。

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 Watanabe Syuhei, Zhang Ying, Fukusumi Yoshiyasu, Yasuda Hidenori, Takada Akira, Kazama Junichiro J., Kawachi Hiroshi	4. 巻 -
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 河内 裕	4. 巻 15
2. 論文標題 微小変化型ネフローゼ症候群におけるポドサイト障害	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 腎臓内科	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) なし	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 河内 裕	4. 巻 -
2. 論文標題 蛋白尿の分子メカニズム	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	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) なし	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 Zhang Ying, Fukusumi Yoshiyasu, Kayaba Mutsumi, Nakamura Takashi, Sakamoto Ryusuke, Ashizawa Naoki, Kawachi Hiroshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Xanthine oxidoreductase inhibitor topiroxostat ameliorates podocyte injury by inhibiting the reduction of nephrin and podoplanin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nefrologia (English Edition)	6. 最初と最後の頁 539~547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nefro.2021.11.007	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 -

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 Fukusumi Yoshiyasu、Yasuda Hidenori、Zhang Ying、Kawachi Hiroshi	4. 巻 191
2. 論文標題 Nephrin-Ephrin-B1-Na +/H + 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 Yoshiyasu Fukusumi、Veniamin Ivanov、Ying Zhang、Hidenori Yasuda、Hiroshi Kawachi	4. 巻 -
2. 論文標題 Downregulation of ephrin-B1 is a critical event of podocyte injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Nephrology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.36811/cjn.2021.110004	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 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 FASEB Journal	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) 10.1096/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 該当する

1. 著者名 Tanoue Akiko, Katayama Kan, Ito Yugo, Joh Kensuke, Toda Masaaki, Yasuma Taro, D' Alessandro-Gabazza Corina N., Kawachi Hiroshi, Yan Kunimasa, Ito Masaaki, Gabazza Esteban C., Tryggvason Karl, Dohi Kaoru	4. 巻 11
2. 論文標題 Podocyte-specific Crb2 knockout mice develop focal segmental glomerulosclerosis	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/s41598-021-00159-z	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 河内 裕	4. 巻 13
2. 論文標題 動物実験より腎病理を考察する 1) 実験モデルから考えた腎病理: ポドサイト研究からの腎病理	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腎臓内科	6. 最初と最後の頁 437 ~ 444
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 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 内許玉楓、河内 裕	4. 巻 91
2. 論文標題 プライマリーカルチャー樹立法	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 965 ~ 969
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 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 Hiroshi Kawachi , Yoshiyasu Fukusumi	4. 巻 24
2. 論文標題 New Insight Into Podocyte Slit Diaphragm, a Therapeutic Target of Proteinuria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol .	6. 最初と最後の頁 193 ~ 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01854-3	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 Takamura Sayuri、Fukusumi Yoshiyasu、Zhang Ying、Narita Ichiei、Kawachi Hiroshi	4. 巻 190
2. 論文標題 Partitioning-Defective-6?Ephrin-B1 Interaction Is Regulated by Nephrin-Mediated Signal and Is Crucial in Maintaining Slit Diaphragm of Podocyte	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 333 ~ 346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2019.10.015	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 Miyamoto Masakazu、Kuzuya Akira、Noda Yasuha、Ueda Sakiho、Asada-Utsugi Megumi、Ito Shinji、Fukusumi Yoshiyasu、Kawachi Hiroshi、Takahashi Ryosuke、Kinoshita Ayae	4. 巻 75
2. 論文標題 Synaptic Vesicle Protein 2B Negatively Regulates the Amyloidogenic Processing of A β as a Novel Interaction Partner of BACE1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 173 ~ 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-200071	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 Nemoto Yoshikazu、Kumagai Takanori、Ishizawa Kenichi、Miura Yutaka、Shiraishi Takeshi、Morimoto Chikayuki、Sakai Kazuhiro、Omizo Hiroki、Yamazaki Osamu、Tamura Yoshifuru、Fujigaki Yoshihide、Kawachi Hiroshi、Kuro-o Makoto、Uchida Shunya、Shibata Shigeru	4. 巻 9
2. 論文標題 Phosphate binding by sucroferric oxyhydroxide ameliorates renal injury in the remnant kidney model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-38389-3	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 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件)

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 腎系球体における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 河内 裕
2. 発表標題 トビロキソスタットの腎系球体上皮細胞（ポドサイト）保護作用に関する 基礎研究
3. 学会等名 第55回日本痛風・尿酸核酸学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiyasu Fukusumi, Hidenori Yasuda, Ying Zhang, Hiroshi Kawachi
2. 発表標題 Containing Splice SiteNeurexin1a 4 Interacts with Nephrin and Contributes to Maintenance of the Integrity of Podocyte Slit Diaphragm
3. 学会等名 国際腎臓学会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hidenori Yasuda, Yoshiyasu Fukusumi, Ying Zhang, Hiroshi Kawachi.
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 第54回アメリカ腎臓学会総会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiyasu Fukusumi, Hidenori Yasuda, Ying Zhang, Hiroshi Kawachi
2. 発表標題 Containing Splice SiteNeurexin1a 4 Interacts with Nephrin and Contributes to Maintenance of the Integrity of Podocyte Slit Diaphragm
3. 学会等名 第54回アメリカ腎臓学会総会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河内 裕
2. 発表標題 トピロリックのポドサイト保護作用に関する基礎的研究
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
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 スプライスサイト4を持つNeurexin1 バリエ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 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 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關与する
3. 学会等名 第64回日本腎臟学会學術總會
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 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回日本腎臟学会學術總會
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 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回日本腎臟学会學術總會
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 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 Fukusumi Yoshiyasu, Zhang Ying, Yasuda Hidenori, Kawachi Hiroshi
2. 発表標題 NHERF2 Interacts with Ephrin-B1 at the Slit Diaphragm: NHERF2 Bridges Podocalyxin and Slit Diaphragm Components
3. 学会等名 第52回アメリカ腎臓学会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuda Hidenori, Fukusumi Yoshiyasu, Zhang Ying, Yasuda Hidenori, Kawachi Hiroshi
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 第52回アメリカ腎臓学会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Watanabe Syuhei, Zhang Ying, Yasuda Hidenori, Fukusumi Yoshiyasu, Kazama Junichiro James, Kawachi Hiroshi,
2. 発表標題 TLR3 Activation Contributes to Pathogenesis of Mesangial Proliferative Glomerulonephritis
3. 学会等名 第52回アメリカ腎臓学会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukusumi Yoshiyasu, Zhang Ying, Yasuda Hidenori, Kawachi Hiroshi
2. 発表標題 NHERF2 interacts with cytoplasmic domain of ephrin-B1 at the slit diaphragm of podocyte
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 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、張 瑩、福住好恭、河内 裕
2. 発表標題 メサング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、安田英紀、張 瑩、河内 裕
2. 発表標題 腎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回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 河内 裕 他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 株式会社エル・アイ・シー	5. 総ページ数 414
3. 書名 モデル動物の作製と利用 - 循環器疾患2021 <下巻>	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ネフローゼ症候群の診断を保持するためのマーカー及びその使用	発明者 河内 裕	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/000138	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 ネフローゼ症候群の予防薬又は治療薬をスクリーニングする方法	発明者 河内 裕	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、6770741	取得年 2020年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

新潟大学腎研究センター腎分子病態学分野 https://www.med.niigata-u.ac.jp/nim/welcomej.html 新潟大学 腎研究センター https://www.med.niigata-u.ac.jp/npa/index.html 新潟大学 医学部医学科 医歯学総合研究科 https://www.med.niigata-u.ac.jp/contents/activity/research/bunshi/index.html
--

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	葛谷 聡 (Kuzuya Akira) (30422950)	京都大学・医学研究科・准教授 (14301)	
研究分担者	福住 好恭 (Fukusumi Yoshiyasu) (20609242)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	
研究分担者	松井 克之 (Matsui Katsuyuki) (20256027)	帝京大学・医学部・教授 (32643)	
研究分担者	内許 玉楓 (Uchimoto Kaede) (00529472)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	安田 英紀 (Yasuda Hidenori) (00806490)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	

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