

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08645

研究課題名（和文）糖尿病腎症のエネルギー代謝を司るROCK2シグナルの機構解明と治療標的化戦略

研究課題名（英文）ROCK2-induced metabolic rewiring in diabetic kidney disease

研究代表者

的場 圭一郎 (Matoba, Keiichiro)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20459647

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：腎系球体上皮特異的ROCK2欠損マウス（PR2KO）で糖尿病腎症モデルを独自に作製し、ROCK2アイソフォーム特異的な機能解析を実施した。野生型マウスと比較して、PR2KOではSTZ投与や高脂肪食、db/dbマウスで誘導される尿アルブミン値増加と腎肥大、糸球体メサンギウム領域の拡大が抑制された。RNA-Seqによる遺伝子発現プロファイリングでは、ROCK2欠損糸球体上皮で代謝やPPARシグナルに関わる経路が大きく変化していた。特に、ROCK2はPPARの発現抑制を介して糸球体上皮の細胞死を誘導することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病腎症は糖尿病患者の生命予後を規定する血管併発症であり、生活の質を維持するためにも病態の進行抑制が求められる。本研究から、ROCK2が腎エネルギー代謝と腎症の進行を制御する重要なシグナル分子であることが明らかになり、ROCK2を標的とした創薬と腎症に対する新たな治療戦略確立へ向けた大きな第一歩となった。ROCK2は糖尿病腎症のみならず、悪性腫瘍や中枢神経疾患など、広範な疾病の病態に関与しており、本研究をさらに発展させることで、「細胞内シグナル伝達異常」という観点から様々な疾患の病因解明、診断、創薬に向けたシーズ探索が可能となる。

研究成果の概要（英文）：Podocyte loss is a common feature of diabetic nephropathy. We described that podocyte Rho associated coiled-coil containing protein kinase 2 (ROCK2) is activated in rodent models and patients with diabetes. Podocyte-specific ROCK2 deletion mice were resistant to albuminuria, glomerular fibrosis, and podocyte loss in multiple animal models of diabetes. RNA-sequencing of ROCK2-ablated podocytes provided evidence indicating ROCK2 as a critical regulator of cellular metabolism. In particular, ROCK2 serves as a suppressor of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), which negatively regulate the transcription of genes involved in fatty acid oxidation and consequently induce podocyte death. Our data suggest ROCK2 as an essential regulator of podocyte energy homeostasis.

研究分野：糖尿病学

キーワード：糖尿病 糖尿病腎症 糖尿病性腎症 慢性腎臓病 糸球体上皮細胞 ROCK ROCK2 PPAR

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。

1. 研究開始当初の背景

糖尿病腎症は慢性透析の導入原因疾患として最多である。糖尿病腎症から慢性透析に移行した患者の生存率は著しく不良であり、多くの患者が主に心血管疾患によって死亡する。腎症の状態解明と新たな治療法の確立は、患者の生命予後確保のみならず、医療経済的側面からも重要である。2018年の厚生労働省腎疾患対策検討会では、今後10年間で年間新規透析導入患者数を10%減少させるという成果目標も設定されている。

2. 研究の目的

Rho-kinase (ROCK) は低分子量G蛋白Rhoの下流分子であり、細胞の形態や伸縮性を制御している。我々はこれまでに、ROCKが糖尿病の腎組織で活性化されており、ROCKシグナルの阻害が齧歯類における糖尿病腎症の進展を抑制することを報告してきた。しかし、ROCK1、ROCK2という二つのアイソフォームがどのように腎症の病態を制御するかは不明であった。本研究では、腎組織に発現するROCK2アイソフォームに着目し、ROCK2の病態的、治療的意義を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

腎糸球体上皮特異的ROCK2欠損マウス (PR2KO) で腎症モデルを独自に作製し、ROCK2のアイソフォーム特異的な機能解析を実施した。また、腎症を有する患者腎組織においてROCK2活性を評価し、ROCK2阻害作用を有する薬剤の腎保護効果を検証する小規模観察研究を行った。

4. 研究成果

高脂肪食負荷マウス (HFD) と db/db マウス、ストレプトゾトシン (STZ) 投与マウスの腎組織では、正常対照マウスと比較してROCK2発現が増加しており (図1A)、単離糸球体におけるROCK2の発現量は尿アルブミン値 (ACR) の増加と相関していた (図1B)。ヒトの腎組織でもROCK2は糸球体上皮細胞を含む糸球体に分布し、腎症ではその発現量が増加することから (図1C)、腎症における糸球体上皮細胞障害にROCK2が関与することが示唆された。

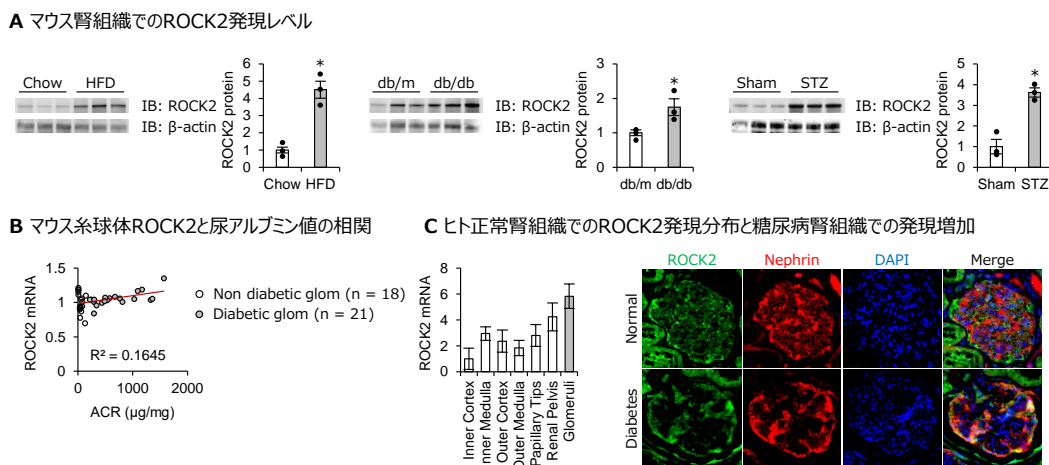


図1. 糖尿病腎症では糸球体上皮ROCK2が増加する

そこで、糸球体上皮 ROCK2 の役割を明らかにするため、ROCK2 flox/flox マウスと podocin-Cre マウスの交配により、糸球体上皮特異的 ROCK2 欠損マウス (PR2KO) を独自に作製し (図 2A)、糸球体における ROCK2 欠損を確認した (図 2B)。野生型マウス (WT) と比較した際、PR2KO では高脂肪食で増加する尿アルブミン値と腎の肥大 (図 2C)、糸球体メサンギウム領域拡大 (図 2D) が有意に抑制された。

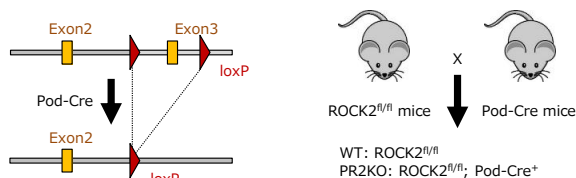
RNA-Seq による遺伝子発現解析では、ROCK2 欠損糸球体上皮で代謝や PPAR シグナルに関わる経路が顕著に変化していた。また、糖尿病腎症の病態形成に関わる TGF-β は糸球体上皮細胞の細胞死を誘導したが、ROCK2 欠損によって細胞死は抑制された。ROCK2 欠損糸球体上皮では TGF-β による脂肪酸代謝酵素の抑制が改善し、これらを制御する PPARα の発現上昇が見られた。こ

の結果と一致して、マウス糸球体の ROCK2 の発現レベルは PPAR α 発現レベルと負に相関していた。従って、ROCK2 は PPAR α の発現抑制を介して糸球体上皮の細胞死を惹起すると想定された。

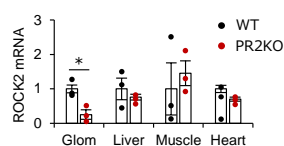
以上のような齧歯類における検討を踏まえ、次にヒトにおける ROCK2 の役割を検討した。本検討では、ROCK2 の基質である myosin phosphatase targeting subunit 1 (MYPT1) のリン酸化抗体を用いて、正常および糖尿病の患者腎組織で免疫染色による検討を行った。その結果、正常腎に比較して、糖尿病の腎組織では ROCK2 の活性上昇が示唆された。ROCK2 の活性化因子として、ブドウ糖やアンジオテンシン 2、炎症性サイトカインが知られており、糖尿病やインスリン抵抗性の状態で増加するこれらの因子が ROCK2 活性化を引き起こすものと考えられた。

糖尿病腎症における ROCK2 活性化の意義を解明するため、23,241 名の糖尿病症例データベースから ROCK2 阻害作用を有する塩酸ファスジルが投与された 15 症例を抽出し、投与前後の腎パラメーターを比較することで腎保護効果を検証した。その結果、塩酸ファスジル投与後では尿蛋白が有意に減少することが明らかになった。ROCK2 は糸球体上皮細胞のみならず、メサンギウム細胞の炎症や線維化にも関与することが分かっており、ROCK2 は糖尿病腎症に対する有効な治療標的と考えられた。

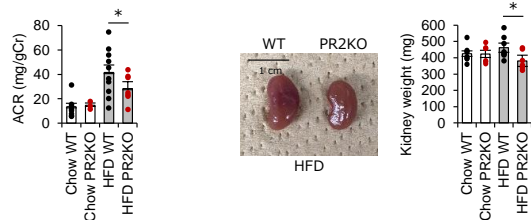
A 糸球体上皮特異的 ROCK2 欠損マウス (PR2KO) の作製



B 糸球体上皮特異的 ROCK2 欠損の確認



C PR2KOでの尿アルブミン値と腎重量



D PR2KOでの糸球体硬化

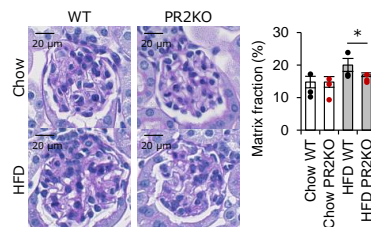


図2. 糸球体上皮特異的ROCK2欠損マウス (PR2KO) では糖尿病腎症の進展が抑制される

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11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 Nagai Y, Matoba K, Yako H, Ohashi S, Sekiguchi K, Mitsuyoshi E, Sango K, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R.	4. 巻 649
2. 論文標題 Rho-kinase inhibitor restores glomerular fatty acid metabolism in diabetic kidney disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 32-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.01.088	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 Nagai Y, Matoba K, Takeda Y, Yako H, Akamine T, Sekiguchi K, Kanazawa Y, Yokota T, Sango K, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R.	4. 巻 102
2. 論文標題 Rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 1 regulates development of diabetic kidney disease via modulation of fatty acid metabolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney Int	6. 最初と最後の頁 536-545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2022.04.021	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 Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Sekiguchi K, Ukichi R, Takahashi H, Aizawa D, Ikegami M, Tachibana T, Kawanami D, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R.	4. 巻 5
2. 論文標題 ROCK2-induced metabolic rewiring in diabetic podocytopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03300-4	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 Matoba K	4. 巻 2419
2. 論文標題 Monitoring leukocyte migration during atherosclerosis in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 475-479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1924-7_28	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 Matoba K, Sekiguchi K, Nagai Y, Takeda Y, Takahashi H, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R.	4. 巻 12
2. 論文標題 Renal ROCK activation and its pharmacological inhibition in patients with diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Pharmacol	6. 最初と最後の頁 738121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.738121	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 Omura Y, Murakami K, Matoba K, Nishimura R, Sasaki S.	4. 巻 32
2. 論文標題 Effects of individualized dietary advice compared with conventional dietary advice for adults with type 2 diabetes: A randomized controlled trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutr Metab Cardiovasc Dis	6. 最初と最後の頁 1035-1044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.numecd.2021.11.006	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 Sweet DR, Vasudevan NT, Fan L, Booth CE, Keerthy KS, Liao X, Vinayachandran V, Takami Y, Tugal D, Sharma N, Cha ER, Zhang L, Qing Y, Gers SL, Fu C, Wynshaw-Boris A, Sangwung P, Nayak L, Holvoet P, Matoba K, Lu Y, Zhou G, Jain MK.	4. 巻 11
2. 論文標題 Myeloid Kruppel-like factor 2 is a critical regulator of metabolic inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19760-3	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 Zhou L, Lapping S, Liao X, Lu Y, Zhou G, Matoba K, Vasudevan N, Wang L, Nayak L.	4. 巻 15
2. 論文標題 The thromboprotective effect of traditional Chinese medicine Tongji 2 granules is dependent on anti-inflammatory activity by suppression of NF- B pathways	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0241607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0241607. eCollection 2020	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 Matoba K*, Takeda Y, Nagai Y, Sekiguchi K, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R.	4. 巻 11
2. 論文標題 The physiology, pathology, and therapeutic interventions for ROCK isoforms in diabetic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 585633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2020.585633. eCollection 2020	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 Matoba K*, Takeda Y, Nagai Y, Kanazawa Y, Kawanami D, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R.	4. 巻 3
2. 論文標題 ROCK inhibition may stop diabetic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JMA Journal	6. 最初と最後の頁 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31662/jmaj.2020-0014	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 Takeda Y, Matoba K*, Sekiguchi K, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R.	4. 巻 8
2. 論文標題 Endothelial dysfunction in diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines8070182	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29件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 的場 圭一郎
2. 発表標題 腎系球体硬化を制御するROCKシグナルの機能解明と糖尿病性腎症治療薬シーズの探索 (研究奨励賞受賞講演)
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 的場 圭一郎
2. 発表標題 ROCKシグナルによる腎糸球体硬化の進展機構 (シンポジウム)
3. 学会等名 第66回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 的場 圭一郎
2. 発表標題 糖尿病腎症の新規治療法確立へ向けたROCKシグナル機構の解明 (Young Investigator Award受賞講演)
3. 学会等名 第37回日本糖尿病合併症学会・第28回日本糖尿病眼学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永井 洋介, 的場 圭一郎, 関口 賢介, 竹田 裕介, 赤嶺 友代, 金澤 康, 横田 太持, 八子 英司, 三五 一憲, 川浪 大治, 宇都宮 一典, 西村 理明.
2. 発表標題 ROCK1の遺伝的欠損および薬理的阻害は腎糸球体の脂質エネルギー代謝機構を改善させる
3. 学会等名 第37回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川浪 大治, 高士 祐一, 前田 泰孝, 的場 圭一郎, 豊川 恭子, 小田 直樹, 永井 洋介, 竹田 裕介, 宇都宮 一典, 南 昌江, 西村 理明.
2. 発表標題 糖尿病性腎症研究の最新知見 糖尿病性腎臓病の成因としての骨腎連関の意義とRho-kinaseの関与
3. 学会等名 第37回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹田 裕介, 的場 圭一郎, 浮地 里佳子, 関口 賢介, 永井 洋介, 赤嶺 友代, 金澤 康, 横田 太持, 宇都宮 一典, 西村 理明.
2. 発表標題 ROCK2による褐色化抑制を介した内臓脂肪蓄積機構
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浮地 里佳子, 高橋 由香里, 杉村 弥恵, 的場 圭一郎, 西村 理明, 加藤 総夫.
2. 発表標題 社会情動性-血糖制御連関を司る生物学的機構の解明
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 洋介, 的場 圭一郎, 八子 英司, 関口 賢介, 浮地 里佳子, 竹田 裕介, 赤嶺 友代, 金澤 康, 横田 太持, 三五 一憲, 川浪 大治, 宇都宮 一典, 西村 理明.
2. 発表標題 ROCK1による腎糸球体脂質エネルギー代謝機構
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 関口 賢介, 的場 圭一郎, 浮地 里佳子, 永井 洋介, 竹田 裕介, 赤嶺 友代, 金澤 康, 横田 太持, 宇都宮 一典, 西村 理明.
2. 発表標題 慢性腎臓病における腎尿管ROCK2の病態学的役割の検討
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 的場 圭一郎, 関口 賢介, 永井 洋介, 高橋 紘, 横田 太持, 宇都宮 一典, 西村 理明.
2. 発表標題 糖尿病腎症の腎組織におけるROCK活性化と治療意義
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 的場 圭一郎, 竹田 裕介, 赤嶺 友代, 永井 洋介, 浮地 里佳子, 関口 賢介, 金澤 康, 横田 太持, 宇都宮 一典, 西村 理明.
2. 発表標題 腎系球体ROCK2のエネルギー代謝異常を介した糖尿病腎症の進展機序
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井 洋介, 的場 圭一郎, 関口 賢介, 浮地 里佳子, 竹田 裕介, 赤嶺 友代, 金澤 康, 横田 太持, 八子 英司, 三五 一憲, 川浪 大治, 宇都宮 一典, 西村 理明.
2. 発表標題 ROCK1/AMPK axisによる脂肪酸の利用障害を介した糖尿病腎症進展機構
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関口 賢介, 的場 圭一郎, 浮地 里佳子, 永井 洋介, 竹田 裕介, 赤嶺 友代, 金澤 康, 横田 太持, 宇都宮 一典, 西村 理明.
2. 発表標題 腎尿細管ROCK2の慢性腎臓病における病態意義の検討
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹田 裕介, 的場 圭一郎, 浮地 里佳子, 関口 賢介, 永井 洋介, 赤嶺 友代, 金澤 康, 横田 太持, 宇都宮 一典, 西村 理明.
2. 発表標題 血管内皮ROCK2欠損は白色脂肪細胞の褐色化を介して糖・脂質代謝を改善する
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井 洋介, 的場 圭一郎, 関口 賢介, 浮地 里佳子, 竹田 裕介, 赤嶺 友代, 金澤 康, 横田 太持, 川浪 大治, 宇都宮 一典, 西村 理明.
2. 発表標題 ROCK1/AMPK axisを介した脂肪酸の利用障害による糖尿病性腎臓病進展機構
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹田 裕介, 的場 圭一郎, 浮地 里佳子, 関口 賢介, 永井 洋介, 赤嶺 友代, 金澤 康, 横田 太持, 宇都宮 一典, 西村 理明.
2. 発表標題 血管内皮ROCK2は白色脂肪細胞の褐色化抑制を介して糖・脂質代謝を制御する
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Akamine T, Kanazawa Y, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R.
2. 発表標題 ROCK2-mediated podocyte dysfunction in diabetic nephropathy
3. 学会等名 American Diabetes Association's 81st Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagai Y, Matoba K, Sekiguchi K, Ukichi R, Takeda Y, Akamine T, Kanzawa Y, Utsunomiya K, Nishimura R.
2. 発表標題 ROCK1/AMPK axis regulates the development of diabetic kidney disease via modulation of fatty acid metabolism
3. 学会等名 American Diabetes Association's 81st Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeda Y, Matoba K, Nagai Y, Ukichi R, Sekiguchi K, Akamine T, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R.
2. 発表標題 Inhibition of endothelial ROCK2 induces fat browning to improve metabolic dysfunction
3. 学会等名 American Diabetes Association's 81st Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Akamine T, Kanazawa Y, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R.
2. 発表標題 Renal distribution and expression analysis of ROCK isoforms in diabetic kidney disease
3. 学会等名 American Diabetes Association's 80th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeda Y, Matoba K, Kawanami D, Nagai Y, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R.
2. 発表標題 Ablation of endothelial ROCK2 promotes fat browning and improves metabolic dysfunction
3. 学会等名 American Diabetes Association's 80th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nagai Y, Matoba K, Takeda Y, Akamine T, Yokota T, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R.
2. 発表標題 ROCK1/AMPK axis regulates the development of diabetic kidney disease via modulation of fatty acid metabolism
3. 学会等名 American Diabetes Association's 80th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Akamine T, Kanazawa Y, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R.
2. 発表標題 Differential expression of ROCK isoforms in diabetic kidney disease
3. 学会等名 European Association for the Study of Diabetes 56th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeda Y, Matoba K, Kawanami D, Nagai Y, Kanazawa Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R.
2. 発表標題 Endothelial ROCK2 blockade promotes fat browning and improves metabolic dysfunction
3. 学会等名 European Association for the Study of Diabetes 56th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nagai Y, Matoba K, Takeda Y, Akamine T, Kanazawa Y, Yokota T, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R.
2. 発表標題 ROCK1/AMPK axis regulates the development of diabetic kidney disease via modulation of fatty acid utilization
3. 学会等名 European Association for the Study of Diabetes 56th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 的場 圭一郎, 竹田 裕介, 永井 洋介, 赤嶺 友代, 金澤 康, 川浪 大治, 横田 太持, 宇都宮 一典, 西村 理明.
2. 発表標題 腎系球体ROCK2の生理的機能と糖尿病腎症における病態意義
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹田 裕介, 的場 圭一郎, 永井 洋介, 金澤 康, 川浪 大治, 横田 太持, 宇都宮 一典, 西村 理明.
2. 発表標題 血管内皮ROCK2欠損は白色脂肪細胞の褐色化を介して糖・脂質代謝を改善する
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永井 洋介, 的場 圭一郎, 竹田 裕介, 赤嶺 友代, 横田 太持, 川浪 大治, 八子 英司, 三五 一憲, 宇都宮 一典, 西村 理明.
2. 発表標題 ROCK1/AMPK axisによる脂肪酸の利用障害を介した糖尿病腎症進展機構
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 的場 圭一郎
2. 発表標題 ポストSGLT2阻害薬時代の糖尿病性腎臓病の新規治療戦略 低分子量Gタンパク質シグナル異常と腎障害 (シンポジウム)
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計11件

1. 著者名 的場 圭一郎, 西村 理明.	4. 発行年 2023年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 4
3. 書名 内分泌代謝・糖尿病内科領域専門医研修ガイドブック	

1. 著者名 的場 圭一郎, 西村 理明.	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医学出版	5. 総ページ数 4
3. 書名 月刊糖尿病	

1. 著者名 的場 圭一郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本機能性食品医用学会	5. 総ページ数 4
3. 書名 機能性食品と薬理栄養	

1. 著者名 的場 圭一郎, 宇都宮 一典.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 4
3. 書名 別冊CKD (慢性腎臓病)	

1. 著者名 的場 圭一郎, 宇都宮 一典.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 6
3. 書名 糖尿病性腎臓病の病態と治療	

1. 著者名 的場 圭一郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 5
3. 書名 臨床栄養・管理栄養士として知っておきたい! 「糖尿病診療ガイドライン2019」改定のポイント	

1. 著者名 的場 圭一郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 1
3. 書名 Diabetes Strategy・座談会 糖尿病の食事療法 ~新しいガイドラインの考え方~	

1. 著者名 的場 圭一郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本糖尿病合併症学会	5. 総ページ数 3
3. 書名 糖尿病合併症・糖尿病透析予防指導の在り方と課題 病期に応じた糖尿病性腎症の治療	

1. 著者名 的場 圭一郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 The Japan Medical Society	5. 総ページ数 6
3. 書名 JMS・Medical Frontline 未来からの提言	

1. 著者名 的場 圭一郎, 西村 理明.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 4
3. 書名 内科・いま知っておきたい! 内科最新トピックス	

1. 著者名 的場 圭一郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本機能性食品医用学会	5. 総ページ数 4
3. 書名 機能性食品と薬理栄養・糖尿病・代謝疾患と食事療法	

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap https://researchmap.jp/keiichiro.matoba
--

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