

令和 2 年 4 月 21 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05114

研究課題名(和文) 病原性アルブミンを基軸とした腎-多臓器連関の病態生理解明と新規包括的治療法の探索

研究課題名(英文) Treatment strategy based on the pathophysiology of renal-multi-organ axis induced by pathogenic albumin

研究代表者

渡邊 博志 (Watanabe, Hiroshi)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・准教授

研究者番号：70398220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：慢性腎臓病進行に伴う腎-遠隔臓器連関の病態進展因子としてアルブミン分子の多様性(結合内因性物質(尿毒素、脂肪酸)、翻訳後修飾)に着目し、悪玉となる液性因子の絞り込みを行った。すなわち、尿毒症物質による1)骨格筋萎縮の分子機構と2)治療戦略、3)二次性副甲状腺機能亢進症(SHPT)が誘発する高尿酸血症の分子機構、4)SHPTにおけるCYP3A発現抑制の分子機構、5)腎の脂肪酸変動に伴う尿細管細胞障害の分子機構について検討を行い、遠隔臓器連関に関わる悪玉液性因子として、インドキシル硫酸、副甲状腺ホルモン、酸化アルブミンを同定した。また、その分子機構に基づいた治療標的を提案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性腎臓病(CKD)の場合、死亡や要介護状態の原因となる心血管疾患(CVD)や筋力低下(サルコペニア)・骨萎縮を合併しやすいが、既存の治療方法ではその進行を抑制できず、新たな治療戦略の構築が希求されている。本申請課題は、悪玉となる液性因子の探索と、それを基軸とした新規CKD個別化診断・治療戦略の道を拓く循環型のトランスレーション研究である。本研究成果はCKDを基軸とした多臓器連関に対する早期診断・治療に繋がるため、臨床的、社会的意義と波及効果は非常に高く、医療経済の観点からも緊急性は高いと思われる。

研究成果の概要(英文)：We focused on the diversity of albumin molecules as a disease-progressing factor of the chronic kidney disease. We investigated 1) the molecular mechanism of skeletal muscle atrophy induced by uremic substances and 2) its therapeutic strategy, 3) the molecular mechanism of secondary hyperparathyroidism (SHPT)-induced hyperuricemia, and 4) the inhibition of CYP3A expression in SHPT, and 5) the molecular mechanism of renal tubular injury associated with renal fatty acid fluctuations, then found that indoxyl sulfate, parathyroid hormone and oxidized albumin were identified as negative humoral factors in chronic kidney disease. We also proposed a therapeutic target based on their molecular mechanism.

研究分野：医療薬学、医療薬剤学

キーワード：アルブミン 尿毒症物質 酸化ストレス 筋萎縮 尿酸 CYP3A 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

長寿高齢化社会に入り慢性腎臓病(CKD)患者が急増している。CKD の場合、腎病態の進行に伴い、死因の第一位である心血管疾患(CVD)に加え、要介護状態の危険因子である筋力低下(サルコペニア)・骨萎縮等、複数の遠隔臓器との連関(腎-多臓器連関)が治療成績の向上に対する大きな障壁となっている。そのため、1) CKD に伴う透析導入の抑制、2) CVD やサルコペニア・骨萎縮発症の早期予測・診断、3) それらを予防・治療するための新規治療戦略の構築、の3点がヘルスケアの観点から希求されている。この腎臓を基軸とする遠隔臓器障害には、臓器間のコミュニケーションを司る液性因子の存在が指摘されているものの、未だ不明な点が多く、これが新規診断用マーカーや治療法開発のボトルネックとなっている。

2. 研究の目的

本研究では、CKD 進行に伴う腎-遠隔臓器連関の新たな病態進展因子としてアルブミン分子の多様性(結合内因性物質(尿毒素、脂肪酸)、翻訳後修飾)に着目し、CKD 患者の血清アルブミン分子の多様性を切り口に、CKD、CVD 及びサルコペニアの臨床データとの連関解析を行い、悪玉である液性因子を絞り込み、その病態進展の予測・診断マーカーとしての可能性を検証する。また、細胞及び動物実験において、悪玉液性因子による腎、血管及び筋肉障害の系統的精査を行うことでCKD 病態生理機序を解明し、それを基盤として包括的治療法の探索を試みる。

3. 研究の方法

CKD 患者の血清中尿毒症物質濃度は HPLC を用いて測定した。尿毒症物質による筋肉障害の分子機構については、マウス筋芽細胞 (C2C12 細胞) 並びに尿毒症物質負荷マウス、5/6 腎臓摘出 CKD マウスを用いた。副甲状腺ホルモンと血清尿酸値との関係について、ヒト臨床試験並びに動物・細胞実験により解析を行った。酸化型アルブミンによる尿細管障害の分子機構については、ヒト尿細管上皮細胞株 (HK-2 細胞) 及び腎障害モデルマウスを用いた。

4. 研究成果

1) 尿毒症物質による骨格筋萎縮作用とその分子機構解析

尿毒症物質の骨格筋萎縮作用とその分子機構について検討すべく、C2C12 細胞及び尿毒症物質負荷マウスを用いて検討した。まず、C2C12 細胞の増殖及び分化 (筋管形成) に及ぼす血清タンパク結合型アニオン性尿毒症物質 (インドキシル硫酸、インドール酢酸、パラクレジル硫酸、馬尿酸、キヌレン酸及び 3-カルボキシ-4-メチル-5-プロピル-2-フランプロパン酸) の影響について検討した。尿毒症物質の中でもインドキシル硫酸 (IS) が C2C12 細胞の増殖と分化を抑制することが明らかとなり、その作用は CKD 病態時に観察される血漿中濃度において濃度依存的に認められた。IS は C2C12 細胞における細胞内活性酸素種 (ROS) 及び炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-6 及び TGF- β) の発現を上昇させ、さらに、筋萎縮因子である atrogen-1 及び myostatin の発現を上昇させた。この IS による作用は、有機アニオントランスポーター (OAT) 阻害剤のプロベネシド、NADPH oxidase 阻害剤の DPI、抗酸化剤のアスコルビン酸及び芳香族炭化水素受容体 (AhR) 阻害剤である CH-223191 によって抑制された。一方、IS は筋分化に関わる MyoD、Myogenin の発現並びに Akt リン酸化には影響を与えなかった。分化後の筋管細胞においても、IS は同様の作用を示した。上記 *in vitro* の結果を検証すべく、IS 負荷 1/2 腎臓摘出マウスを用いた *in vivo* 実験を行った。IS 投与 1 時間後において筋肉内 IS 濃度を評価したところ、有意な上昇が観察された。抗 IS 抗体を用いた免疫染色並びに DHE 染色の結果から、筋組織の IS 分布領域にスーパーオキシドの産生が観察された。本マウスでは、血漿中 TNF- α の上昇と、骨格筋中の TNF- α 、IL-6 及び TGF- β の発現亢進が認められた。また、骨格筋における筋萎縮因子である atrogen-1 と myostatin 発現の上昇が認められたものの、その際、筋分化因子の MyoD、myogenin 並びに Akt リン酸化の変動は観察されなかった。これら *in vivo* で得られた結果は、C2C12 細胞を用いた *in vitro* の結果とよく一致していた。

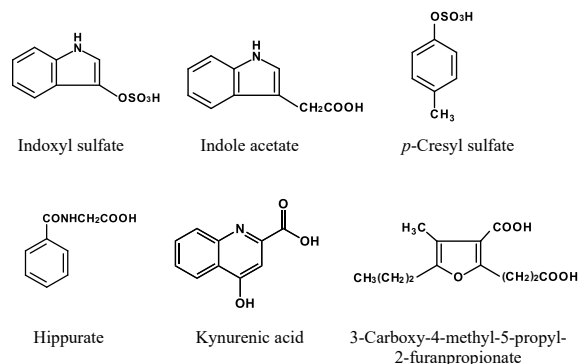


図 血清タンパク質結合型アニオン性尿毒症物質

細胞内活性酸素種 (ROS) 及び炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-6 及び TGF- β) の発現を上昇させ、さらに、筋萎縮因子である atrogen-1 及び myostatin の発現を上昇させた。この IS による作用は、有機アニオントランスポーター (OAT) 阻害剤のプロベネシド、NADPH oxidase 阻害剤の DPI、抗酸化剤のアスコルビン酸及び芳香族炭化水素受容体 (AhR) 阻害剤である CH-223191 によって抑制された。一方、IS は筋分化に関わる MyoD、Myogenin の発現並びに Akt リン酸化には影響を与えなかった。分化後の筋管細胞においても、IS は同様の作用を示した。上記 *in vitro* の結果を検証すべく、IS 負荷 1/2 腎臓摘出マウスを用いた *in vivo* 実験を行った。IS 投与 1 時間

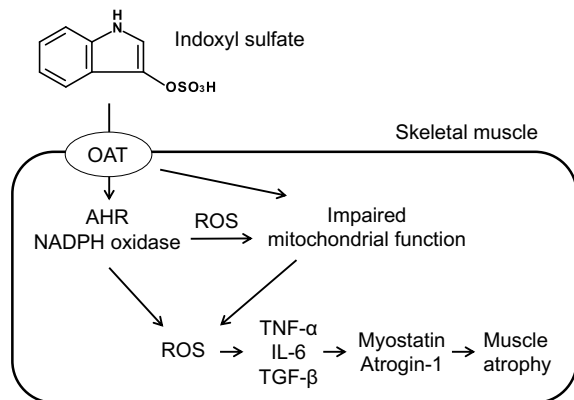


図 ISが誘発する筋萎縮の分子機構

2) CKD に伴う骨格筋萎縮及び運動機能低下に対する治療戦略

5/6 腎臓摘出 CKD マウスを用いて、CKD に伴う骨格筋萎縮及び運動機能低下に対する治療戦略に関する検討を試みた。CKD マウスでは sham 群に比べて、腎機能の低下とともに骨格筋及び体重減少が観察された。AST-120 (球状活性炭)、カルニチン及びテネリグリプチンの投与は腎機能に有意な影響を与えることなく、骨格筋重量及び体重減少を抑制した。AST-120 の投与により、CKD マウスの血漿中及び骨格筋中の IS 蓄積が顕著に抑制された。また、AST-120、カルニチン及びテネリグリプチンは CKD マウスで上昇した血漿中 TNF- α 並びに骨格筋における myostatin 及び atrogen-1 発現を有意に減少させ、骨格筋でのリン酸化 Akt の減少を回復させた。さらに、トレッドミル試験の結果、CKD マウスでは運動機能が有意に低下していた。一方、AST-120、カルニチン及びテネリグリプチンの投与は、sham 群と同程度まで運動機能を回復させた。この時、CKD マウスで観察された骨格筋におけるミトコンドリア合成に関わる PGC-1 α の減少と、ミトコンドリア分解に関わるオートファジーの亢進は、AST-120、カルニチン及びテネリグリプチン投与により抑制された。また、CKD マウスの骨格筋では、ミトコンドリアに富み持久力に関わる遅筋線維の明らかな減少が観察されたものの、AST-120、カルニチン及びテネリグリプチン投与は、遅筋線維の減少を抑制した。C2C12 細胞を用いた検討において、IS は PGC-1 α 発現の抑制とオートファジーを誘導することで骨格筋中ミトコンドリアを減少させることが示唆された。また、IS は C2C12 細胞のミトコンドリア断片化を誘導することが明らかとなった。

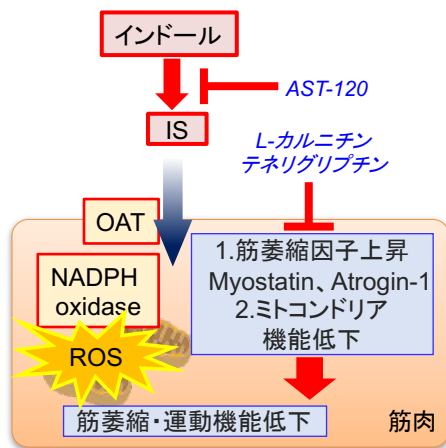


図 ISが誘発する筋萎縮に対する治療介入

3) 二次性副甲状腺機能亢進症が誘発する高尿酸血症の分子機序解明

5/6 腎臓摘出ラットに高リン食を給餌することで二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) ラットを作成し、1) Sham 群、2) SHPT 群および 3) PTH 分泌抑制作用を持つシナカルセト投与群 (SHPT+シナカルセト群) の 3 群に分けて検討を行った。SHPT 群では血清 PTH の顕著な上昇に加え、低カルシウムおよび高リン血症を示した。一方、シナカルセト投与は、血清 PTH の上昇を有意に抑制し、低カルシウムおよび高リン血症を改善した。SHPT 群において肝 CYP3A2 および小腸 CYP3A2 と ABCG2 タンパク質発現の有意な減少が観察された。一方、SHPT+シナカルセト群では、これらタンパク質の発現減少が抑制された。

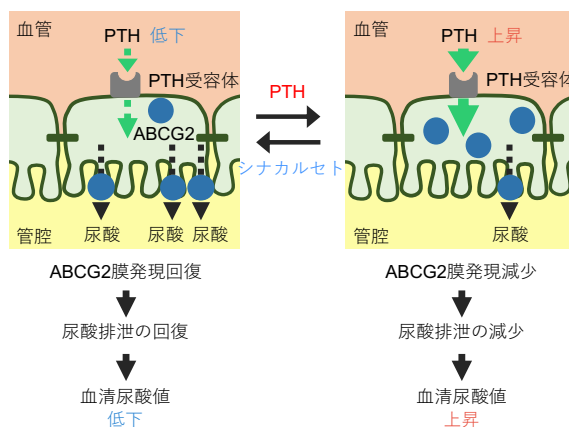


図 PTHによるABCG2の細胞膜発現抑制と尿酸排泄低下作用

ここで得られた SHPT ラットにおける ABCG2 の発現減少と、SHPT 患者で報告されてきた高尿酸血症との関連を明らかにすることを目的として以下の検討を行った。まず、SHPT ラットでは健常ラットに比べて、血清 PTH と血清尿酸値が有意に上昇していた。その際、尿酸の腎クリアランス低下と小腸排泄の低下が観察された。また、腎臓と小腸における ABCG2 の膜発現量が低下していた。これらの現象は、PTH 分泌抑制作用を持つシナカルセト投与により抑制された。興味深いことに、血清 PTH と尿酸値の間には有意な正の相関性が認められた。従って、PTH は ABCG2 の発現を抑制することで、血清尿酸値上昇に関与する可能性が示された。次に、ヒト腸管上皮細胞株 Caco-2 細胞を用いて ABCG2 の発現に及ぼす PTH の影響を検討した結果、活性型 PTH (1-34) は ABCG2 の mRNA レベルには変化を与えずに、ABCG2 の細胞膜発現量を有意に減少させた。この作用は PTH 受容体に結合しない不活性型 PTH (13-34) では観察されなかった。さらに、PI3K 阻害剤である wortmannin および膜透過性 cAMP 誘導体である 8-Br-cAMP は Akt のリン酸化を抑制し、引き続いて ABCG2 の細胞膜発現を減少させた。また、protein phosphatase 2A を阻害することで Akt のリン酸化を増加させるオカダ酸処置は、PTH により誘導された ABCG2 の細胞膜発現の減少を抑制した。これらの結果から、PTH による ABCG2 の細胞膜発現制御には、PTH 受容体の活性化に引き続く、cAMP-PP2A-Akt シグナル経路を介した転写後調節機構が重要な役割を果たしていることが示唆された。最後に SHPT 患者を対象とした観察研究による検討を行ったところ、シナカルセト投与により血清中 PTH 濃度と尿酸値が有意に減少し、

両者の間には有意な正の相関性が認められた。臨床試験の結果は上述した SHPT ラットの検討結果と良く一致していた。

4) SHPT における CYP3A 発現抑制の分子機構

ラット由来初代培養肝細胞および Caco-2 細胞に PTH (1-34) を添加したところ、CYP3A2 および CYP3A4 タンパク質発現量の有意な減少が観察された。この結果は3)で示したSHPTラットを用いた検討を支持する結果であった。さらに、Caco-2 細胞を用いた検討において、PTH (1-34) の6時間のインキュベーションは CYP3A4 mRNA 発現を減少させたが、PTH 受容体に結合しない不活性型である PTH (13-34) は影響を及ぼさなかった。したがって、PTH(1-34)はPTH受容体を介してCYP3A4の発現を抑制することが示唆された。また、8-Br-cAMPがCYP3A4 mRNA 発現を有意に減少させたことに加え、PTHによるCYP3A4 mRNA 発現減少作用は、PI3K、NF- κ B、PKC および PKA 阻害剤により抑制された。すなわち、PTHによるCYP3A4のmRNA発現抑制には、PTH受容体を介した細胞内cAMPの上昇に伴うPI3K-Akt、NF- κ B、PKCおよびPKAシグナル経路の複数のシグナル経路が関与している可能性が示された。

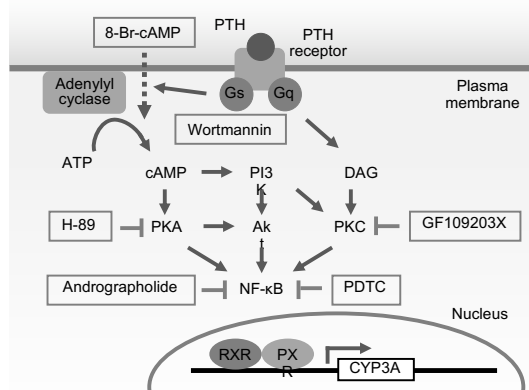


図 PTHによるCYP3A発現抑制の分子機構

5) 腎組織中の脂肪酸組成変動に伴う近位尿細管細胞障害の分子機構

腎組織中の脂肪酸組成変動と腎病態との関連を明らかにするために、シスプラチン腎症マウスを用いて検討した。その結果、腎障害マウスの腎組織において C16:0 の減少と C18:0 の上昇が観察され、その際、近位尿細管細胞において C16:0 から C18:0 への脂肪酸伸長の律速酵素である Elov16 の発現上昇が観察された。Elov16 の代謝産物である C18:0 は C16:0 と比較して、ヒト近位尿細管上皮細胞株(HK-2 細胞)における高い細胞障害性及び ER ストレス依存的なアポトーシス誘導因子である CHOP 発現を上昇させた。Elov16 を強制発現及びノックダウンした HK-2 細胞を用いた検討からも、Elov16 依存的な C18:0 による尿細管細胞障害を確認した。近位尿細管細胞において Elov16 の発現誘導因子として、アルブミン酸化物である AOPPs (advanced oxidation protein products)を同定した。実際に、AOPPs 負荷マウスの腎組織ではシスプラチン腎症同様に Elov16 発現及び C18:0 の上昇が観察され、近位尿細管細胞障害マーカーである KIM-1 発現と正の相関関係を示した。また、AOPPs による Elov16 誘導機序として mTORC1/SREBP1c 経路を明らかにした。5/6 腎臓摘出 CKD マウスにおいても腎組織中 Elov16 発現の上昇が観察され、本障害機序は慢性期にも寄与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Fujimura R, Watanabe H, Nishida K, Fujiwara Y, Koga T, Bi J, Imafuku T, Kobayashi K, Komori H, Miyahisa M, Maeda H, Tanaka M, Matsushita K, Wada T, Fukagawa M, Maruyama	4. 巻 in press
2. 論文標題 1-acid glycoprotein attenuates adriamycin-induced nephropathy via CD163 expressing macrophages induction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 in press
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 Nishida K, Watanabe H, Miyahisa M, Hiramoto Y, Nosaki H, Fujimura R, Maeda H, Otagiri M, and Maruyama M	4. 巻 in press
2. 論文標題 Systemic and sustained thio redoxin analogue prevents acute kidney injury and its-associated distant organ damage in renal ischemia reperfusion injury mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 in press
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 Ichimizu S, Watanabe H, Maeda H, Hamasaki K, Ikegami K, Chuang VTG, Kinoshita R, Nishida K, Shimizu T, Ishima Y, Ishida T, Seki T, Katsuki H, Futaki S, Otagiri M, Maruyama T	4. 巻 S0168-3659
2. 論文標題 Cell-penetrating mechanism of intracellular targeting albumin: Contribution of macropinocytosis induction and endosomal escape	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Control Release.	6. 最初と最後の頁 30174-30177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.jconrel.2020.03.022.	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 H, Enoki Y, Maruyama T.	4. 巻 42
2. 論文標題 Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Factors, Mechanisms, and Therapeutic Interventions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 1437-1445
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 Hirata K, Watanabe H, Toyoda M, Sugimoto R, Ikegami K, Imafuku T, Matsuzaka K, Ichimizu S, Maeda H, Uekihara S, Jingami S and Maruyama T	4. 巻 42
2. 論文標題 Effect of serum parathyroid hormone on tacrolimus therapy in kidney transplant patients: A possible biomarker for a tacrolimus dosage schedule	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 786-791
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 Bi J, Watanabe H, Fujimura R, Nishida K, Nakamura R, Oshiro S, Imafuku T, Komori H, Miyahisa M, Tanaka M, Matsushita K, Maruyama T	4. 巻 26
2. 論文標題 A downstream molecule of 1,25-dihydroxyvitamin D3, alpha-1-acid glycoprotein, protects against mouse model of renal fibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 17329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35339-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 -

1. 著者名 Watanabe H, Maruyama T	4. 巻 22
2. 論文標題 Role of parathyroid hormone in regulating transporter and metabolizing enzyme function	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 251-254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.1111/1744-9987.12686	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 渡邊博志、丸山徹	4. 巻 4
2. 論文標題 尿毒症物質	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 透析患者の検査値の読み方 改訂第4版	6. 最初と最後の頁 221-223
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 無
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 渡邊博志	4. 巻 13
2. 論文標題 尿毒症物質パラクレジル硫酸によるNADPH oxidase活性化を介した尿細管および血管障害作用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腎とフリーラジカル 第13集	6. 最初と最後の頁 64-66
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 無
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 Enoki Y, Watanabe H, Arake R, Fujimura R, Ishiodori K, Imafuku K, Nishida K, Sugimoto R, Nagao S, Miyamura S, Ishima Y, Tanaka M, Matsushita K, Komaba H, Fukagawa M, Otagiri M, Maruyama T	4. 巻 8
2. 論文標題 Potential therapeutic interventions for chronic kidney disease-associated sarcopenia via indoxyl sulfate-induced mitochondrial dysfunction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Cachexia Sarcopenia Muscle	6. 最初と最後の頁 735-747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.12202	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 Sugimoto R, Watanabe H, Ikegami K, Enoki Y, Imafuku T, Sakaguchi Y, Murata M, Nishida K, Miyamura M, Ishima Y, Tanaka M, Matsushita K, Komaba H, Fukagawa M, Otagiri M, Toru Maruyama	4. 巻 91
2. 論文標題 The down-regulation of ABCG2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Kidney Int	6. 最初と最後の頁 658-670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2016.09.041	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 H, Imafuku T, Otagiri M, Maruyama T	4. 巻 969
2. 論文標題 Clinical implications associated with the posttranslational modification-induced functional impairment of albumin in oxidative stress related disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Pharm Sci	6. 最初と最後の頁 18-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2017.03.002	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 Sugimoto R, Watanabe H, Ikegami K, Enoki Y, Imafuku T, Sakaguchi Y, Murata M, Nishida K, Miyamura M, Ishima Y, Tanaka M, Matsushita K, Komaba H, Fukagawa M, Otagiri M, Toru Maruyama	4. 巻 91
2. 論文標題 The down-regulation of ABCG2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Kidney Int	6. 最初と最後の頁 658-670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2016.09.041	査読の有無 無
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 Shibata A, Ishima Y, Ikeda M, Sato H, Imafuku T, Chuang VT, Ouchi Y, Abe T, Watanabe H, Ishida T, Otagiri M, Maruyama T	4. 巻 479
2. 論文標題 Human serum albumin hydropersulfide is a potent reactive oxygen species scavenger in oxidative stress conditions such as chronic kidney disease	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 578-583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.09.113	査読の有無 無
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 Enoki Y, Watanabe H, Arake R, Sugimoto R, Imafuku T, Tominaga Y, Ishima Y, Kotani S, Nakajima M, Tanaka M, Matsushita K, Fukagawa M, Otagiri M, Maruyama T	4. 巻 6
2. 論文標題 Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogin-1	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 32084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep32084	査読の有無 無
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 Tanaka M, Miyamura S, Imafuku T, Tominaga Y, Maeda H, Anraku M, Yamasaki K, Kadowaki D, Ishima Y, Watanabe H, Okuda T, Itoh K, Matsushita K, Fukagawa M, Otagiri M, Maruyama T	4. 巻 39
2. 論文標題 Effect of a Ferric Citrate Formulation, a Phosphate Binder, on Oxidative Stress in Chronic Kidney Diseases-Mineral and Bone Disorder Patients Receiving Hemodialysis: A Pilot Study	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1000-1006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b15-01021	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 Yamamoto E, Hirata Y, Tokitsu T, Kusaka H, Tabata N, Tsujita K, Yamamuro M, Kaikita K, Watanabe H, Hokimoto S, Maruyama T, Ogawa H	4. 巻 3
2. 論文標題 The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 53-59
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 Miyamura S, Imafuku T, Anraku M, Taguchi K, Yamasaki K, Tominaga Y, Maeda H, Ishima Y, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T	4. 巻 105
2. 論文標題 Comparison of Posttranslational Modification and the Functional Impairment of Human Serum Albumin in Commercial Preparations	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Pharm Sci	6. 最初と最後の頁 1043-1049
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33件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 平元 勇斗、渡邊 博志、西田 健人、ビー ジュン、藤村 留衣、前田 仁志、椋木 歩、竹尾 透、中潟 直己、深川 雅史、丸山 徹
2. 発表標題 腎虚血再灌流障害における急性相反応物質 1-酸性糖蛋白質の病態生理学的役割に関する検討
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 中村遼太、Bi Jing、渡邊博志、今福匡司、藤村留衣、大城俊、西田健人、丸山徹
2. 発表標題 合成レチノイン酸タミバロテンによる腎線維化抑制作用
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 今福匡司、渡邊博志、佐藤崇雄、田中元子、松下和孝、深川雅史、丸山徹
2. 発表標題 酸化修飾アルブミンが誘発する腎組織中脂肪酸組成の変動と尿細管障害の分子機構
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 加藤大雅、渡邊博志、今福匡司、田中元子、松下和孝、丸山徹
2. 発表標題 CKD誘発筋萎縮病態における蛋白質過酸化物質AOPPの関与
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊博志、加藤大雅、今福匡司、田中元子、松下和孝、丸山徹
2. 発表標題 CKD誘発骨格筋萎縮における蛋白質過酸化物質AOPPの役割
3. 学会等名 Reasearch PlaNet 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中翔馬、渡邊博志、今福匡司、榎木裕紀、前田仁志、丸山徹
2. 発表標題 尿毒症物質が誘発する脂肪組織炎症の分子機構と治療戦略
3. 学会等名 第43回西日本薬剤学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Watanabe, Kento Nishida, Rui Fujimura, Toru Maruyama
2. 発表標題 Long-acting thioredoxin prevents AKI to CKD transition via its anti-oxidative and anti-inflammatory action
3. 学会等名 ASN kidney week2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rui Fujimura, Hiroshi Watanabe, Kento Nishida, Jing Bi, Toru Maruyama
2. 発表標題 Alpha-1 acid glycoprotein ameliorates hemolysis-induced renal oxidative stress via accelerating plasma free hemoglobin clearance through CD163 induction
3. 学会等名 ASN kidney week2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 翔馬、渡邊 博志、今福 匡司、榎木 裕紀、前田 仁志、丸山 徹
2. 発表標題 尿毒症物質により誘発される脂肪組織炎症-腎障害連関の分子機構解明
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 渡邊博志、杉本龍星、池上孝明、平田憲史郎、陣上祥子、田中元子、深川雅史、丸山徹
2. 発表標題 CKDとサルコペニア～要因、分子機構、治療介入～
3. 学会等名 第13回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊博志、平田憲史郎、杉本龍星、池上孝明、前田仁志、陣上祥子、深川雅史、丸山 徹
2. 発表標題 副甲状腺ホルモンによる肝臓及び小腸CYP3A発現抑制は腎移植患者における初回タクロリムス投与量の規定因子となる
3. 学会等名 第2回日本Uremic Toxin研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松坂幸太郎、藤田一星、渡邊博志、杉本龍星、池上孝明、前田仁志、丸山徹
2. 発表標題 副甲状腺ホルモン関連蛋白質は癌病態においてCYP3A発現を抑制する
3. 学会等名 第4回日本臨床薬理学会九州・沖縄地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今福匡司、渡邊博志、佐藤崇雄、田中元子、松下和孝、丸山徹
2. 発表標題 酸化ストレスが誘発する腎組織中脂肪酸の質的変動と腎病態との関連
3. 学会等名 第60回日本脂質生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今福匡司、渡邊博志、佐藤崇雄、田中元子、松下和孝、深川雅史、丸山徹
2. 発表標題 腎組織の脂肪酸代謝異常を基軸とした新規腎病態形成機序の解明
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 池上孝明、渡邊博志、杉本龍星、前田仁志、丸山徹
2. 発表標題 副甲状腺ホルモンによる肝臓及び小腸CYP3A発現抑制の分子機構解明と 腎移植患者におけるタクロリムス血中濃度との関連
3. 学会等名 九重セミナー 第42回西日本薬剤学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今福匡司、渡邊博志、佐藤 崇雄、田中元子、松下和孝、丸山 徹
2. 発表標題 腎組織中脂肪酸の質的変動から見出した新規腎障害メカニズム
3. 学会等名 第17回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ikegami K, Watanabe H, Sugimoto R, Maeda H, Maruyama T
2. 発表標題 Parathyroid hormone-related protein secreted from cancer tissues contributes to the down-regulation of CYP3A
3. 学会等名 日本薬物動態学会第33回年会 / MDO国際合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊博志、杉本龍星、池上孝明、平田憲史郎、陣上祥子、田中元子、深川雅史、丸山徹
2. 発表標題 肝腎および腸腎連関における副甲状腺ホルモンの関与と腎外クリアランス変動の分子機構
3. 学会等名 第40回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池上孝明、渡邊博志、杉本龍星、平田憲史郎、陣上祥子、田中元子、深川雅史、小田切優樹、丸山徹
2. 発表標題 副甲状腺ホルモンはcAMP/PI3K/PKC/PKA/NF- Bシグナル経路を介してシトクロームP450 3Aの発現低下に寄与する
3. 学会等名 日本薬物動態学会第32回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Watanabe, Ryusei Sugimoto, Masafumi Fukagawa and Toru Maruyama
2. 発表標題 Parathyroid hormone contributes to the down-regulation of cytochrome P450 3A through cAMP/PI3K/Akt signaling pathway in secondary hyperparathyroidism
3. 学会等名 Kidney Week-ASN 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊博志、田中元子、深川雅史、丸山徹
2. 発表標題 腎機能低下に伴う薬物動態の臨床的意義～副甲状腺ホルモンによる新たな制御機構～
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2017 第25回クリニカルファーマシーシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊博志、杉本龍星、池上孝明、田中元子、深川雅史、小田切優樹、丸山徹
2. 発表標題 副甲状腺ホルモンによるABCG2の発現抑制を介した尿酸蓄積機構
3. 学会等名 日本薬剤学会 第32回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊博志、榎木裕紀、田中元子、松下和孝、駒場大峰、深川雅史、丸山徹
2. 発表標題 尿毒素誘発骨格筋萎縮の分子機構を基盤した既存薬による治療戦略（口頭発表）
3. 学会等名 第1回日本CKD-MBD研究会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 丸山 徹、渡邊 博志、榎木 裕紀、荒毛 里歩、田中 元子、松下 和孝、深川 雅史
2. 発表標題 慢性腎臓病が誘発する骨格筋萎縮における尿毒素の関与とその分子機構（口頭発表）
3. 学会等名 第1回日本Uremic Toxin研究会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 池田 真由美、異島 優、渡邊 博志、石田 竜弘、小田切 優樹、丸山 徹
2. 発表標題 酸化ストレス早期発見に向けた血清パースルフィド定量の有用性評価（口頭発表） *優秀発表賞
3. 学会等名 第33回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 池田真由美、異島 優、渡邊博志、石田竜弘、小田切優樹、丸山 徹
2. 発表標題 新規酸化ストレス早期発見に向けた血清パースルフィド定量の有用性評価（口頭発表）
3. 学会等名 第38回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hiroshi Watanabe, Ryusei Sugimoto, Motoko Tanaka, Hirotaka Komaba, Masafumi Fukagawa and Toru Maruyama
2. 発表標題 Downregulation of ABCG2, a Urate Exporter, by Parathyroid Hormone Enhances Urate Accumulation in Secondary Hyperparathyroidism (ポスター発表)
3. 学会等名 第49回米国腎臓学会議 Kidney Week-ASN
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡邊博志、榎木裕紀、荒毛里歩、田中元子、松下和孝、深川雅史、丸山徹
2. 発表標題 慢性腎臓病が誘発する骨格筋萎縮における尿毒素の関与とその分子機構 (口頭発表) *最優秀演題賞
3. 学会等名 第3回日本サルコペニア・フレイル研究会研究発表会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hiroshi Watanabe, Yuki Enoki, Riho Arake, Motoko Tanaka, Kazutaka Matsushita, Masafumi Fukagawa and Toru Maruyama
2. 発表標題 Molecular mechanism of uremic toxin induced-skeletal muscle atrophy in chronic kidney disease (ポスター発表)
3. 学会等名 The 2nd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (ACFS)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡邊 博志、榎木 裕紀、荒毛 里歩、田中 元子、深川 雅史、小田切 優樹、丸山 徹
2. 発表標題 慢性腎臓病が誘発する骨格筋萎縮に対するAST-120の有効性評価
3. 学会等名 第31回日本薬物動態学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 杉本 龍星、渡邊 博志、異島 優、田中 元子、松下 和孝、駒場 大峰、深川 雅史、丸山 徹
2. 発表標題 副甲状腺ホルモンは尿酸排泄トランスポーターの発現抑制を介して尿酸の蓄積を促進する（口頭発表）
3. 学会等名 第59回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 荒毛 里歩、榎木 裕紀、渡邊 博志、異島 優、田中 元子、松下 和孝、深川 雅史、小田切 優樹、丸山 徹
2. 発表標題 CKD誘発骨格筋紹介に対するAST-120の有効性評価（口頭発表）
3. 学会等名 第59回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 今福 匡司、宮村 重幸、異島 優、渡邊 博志、吉田 陽、陣内 秀昭、丸山 徹
2. 発表標題 質量分析によるアルブミンの翻訳後修飾解析を基軸とした糖尿病患者の酸化ストレス評価（ポスター発表）
3. 学会等名 第59回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 Watanabe H, Enoki Y, Maruyama T	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 20
3. 書名 Molecular mechanism of muscle wasting in CKD. Recent advances of sarcopenia and frailty in CKD	

1. 著者名 渡邊博志、丸山徹	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 2
3. 書名 副甲状腺ホルモンによる高尿酸血症発症のメカニズム	

1. 著者名 丸山徹、渡邊博志、田中元子	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本メディカルセンター	5. 総ページ数 6
3. 書名 副甲状腺ホルモンの新しい標的臓器とその作用	

1. 著者名 Hiroshi Watanabe, Toru Maruyama	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 19
3. 書名 Albumin as a biomarker. Human serum albumin: Pharmaceutical and medical applications, edited by Masaki Otagiri	

1. 著者名 渡邊博志、丸山徹	4. 発行年 2016年
2. 出版社 月刊薬事	5. 総ページ数 5
3. 書名 タンパク結合率の臨床的な意義を教えてください。	

1. 著者名 田中元子、伊藤和子、奥田智子、今福匡史、渡邊博志、丸山徹、小泉賢洋、角田隆俊、深川雅史	4. 発行年 2016年
2. 出版社 医薬ジャーナル社	5. 総ページ数 3
3. 書名 CKD-MBDにおけるリン吸着薬の進歩と治療選択～リンと鉄の関連を含めて～ 最新透析医療 先端技術との融合	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 1 - 酸性糖タンパク質の血中濃度上昇をメカニズムとした慢性腎臓病治療薬	発明者 丸山徹、渡邊博志、 異島優、藤村留依、 小田切優樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2017-60239	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	小田切 優樹 (Otagiri Masaki) (80120145)	崇城大学・薬学部・特任教授 (37401)	
研究分担者	丸山 徹 (Maruyama Toru) (90423657)	熊本大学・大学院生命科学研究部・教授 (17401)	