

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K18240

研究課題名(和文)Dent病の発症機序解明を目指した細胞内小胞輸送におけるエズリンの役割の解析

研究課題名(英文)Analysis for the functional roles of ezrin in the membrane trafficking

研究代表者

波多野 亮 (Hatano, Ryo)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：60521713

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)：本研究課題において、腎近位尿細管での溶質再吸収異常を引き起こす稀少疾患の一つであるDent病の発症に関わる可能性のある分子として細胞骨格系の足場タンパク質であるエズリンに関する研究を進めてきた。エズリンは近位尿細管の刷子縁膜に高発現しており、これまでにエズリンを欠損すると近位尿細管でのリン酸再吸収が抑制されることを見出していた。本研究において、新たにアミノ酸や糸球体濾過を受けた低分子タンパク質の近位尿細管での再吸収異常が見られることを見出した。Dent病の原因となるCLIC-5の局在の変化によるものとは限らず、小胞膜輸送に関わるCLICチャネルファミリーの局在異常に関わる可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、足場タンパク質エズリンが腎臓において溶質再吸収を調節するメカニズムの解明を試みた。エズリンを欠損する事によってDent病の様な腎臓での栄養再吸収障害が生じる事が判明した。尿細管におけるタンパク質の発現、局在解析から、必ずしもDent病の原因遺伝子であるCLIC-5の細胞内局在を直接制御するのではなく、CLICチャネルの局在を制御する事によって細胞内輸送を制御している事が示唆され、本研究成果はDent病を含む近位尿細管再吸収異常を伴う疾患の発症メカニズムの解明に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the pathophysiological roles of ezrin, a cytoskeletal actin binding protein, in Dent's disease, which is a disorder of proximal tubular solutes reabsorption. Ezrin is abundantly expressed in the proximal tubules and localizes the brush border membrane with several kinds of transporters. We previously reported that ezrin knockdown mice showed the hypophosphatemia and hyperphosphaturia due to mistargeting of phosphate transporters in the proximal tubules. In the present study, we newly identified that reabsorption of other solutes including amino acids, and low molecular weight protein, in the proximal tubules were also impaired. Abnormal subcellular localization of CLIC family proteins rather than CLC5, encoded by CLCN5 gene responsible for Dent's disease, is likely to be associated to the impaired membrane trafficking of multiple transporters in the ezrin knockdown mice.

研究分野：腎臓生理学

キーワード：足場タンパク質 細胞内トラフィックング トランスポーター Fanconi症候群

1. 研究開始当初の背景

(1) 足場タンパク質エズリンの機能と上皮細胞機能

エズリン(遺伝子名: *villin-2*)はERM(ezrin-radixin-moesin)タンパク質ファミリーに属し、アクチン細胞骨格との結合能を有するアダプタータンパク質である。通常は形質膜直下に集積し、細胞膜タンパク質をアクチン細胞骨格に繋留することで、それらのタンパク質の膜局在安定性維持に関わっているものと考えられている。エズリンにはその他の機能として、アクチン細胞骨格の再構成の制御にも関わる事が知られており、低分子量 G タンパク質 Rho の制御因子の一つである Rho-GDI (Rho-GDP dissociation inhibitor)と相互作用する事で、Rho GTPase の活性を制御することが報告されている。このように、細胞内において様々な機能を有しているものと考えられてきたが、我々の研究において、生体内では発現する細胞により異なる機能を果たしている事が判明してきている。生体内におけるエズリンの役割について、エズリンノックダウン(*Vil2^{kd/kd}*)マウスを用いて解析を進めてきたが、主に上皮細胞においては、トランスポーターなどの膜タンパク質の局在や機能制御に関わることをこれまでに報告している(Hatano R *et al. Kidney International*. (2013) 83(1):41-9. doi: 10.1038/ki.2012.308、*Hepatology* (2015) 61(5):1660-71. doi: 10.1002/hep.27565.)。 *Vil2^{kd/kd}* マウスは成長障害と離乳期前後の高い致死率を示す事が報告されていた(Tamura *et al. Journal of Cell Biology* (2005) 169(1):21-8)。成長障害を示す一つの理由として、腎近位尿細管でのリン酸再吸収障害と十二指腸におけるカルシウム吸収異常によって引き起こされる骨代謝異常が考えられたが、リン酸とカルシウムの吸収障害だけでは十分な説明がつかず他の異常が関わっていることが想定された。以前にエズリンのノックアウトマウスを用いた研究では小腸の絨毛構造の形態異常を生じることが報告されていたが、*Vil2^{kd/kd}* マウスでは腸の構造に明らかな異常は認められていない。更に、我々のグループでは腸管の機能的な異常が *Vil2^{kd/kd}* マウスで生じている可能性についても検討を行った。*Vil2^{kd/kd}* マウスの腸管の粘膜上皮細胞から刷子縁膜画分(brush border membrane fraction)を調整し、質量分析計を用いたプロテオーム解析により膜タンパク質の網羅的な発現解析を実施した (Biomed Res. 2016;37(2):127-39. doi: 10.2220/biomedres.37.127.)。その結果、エズリンと結合しうる足場タンパク質の一つであることが知られる NHERF1(Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor 1)、ナトリウム依存性のモノカルボン酸輸送体 SMCT1 などに発現の低下は認められたが、栄養障害、発育不全の明確な原因となりうる異常を見出す事はできなかった。このような点から、全身の栄養調節のホメオスタシスにおいて腸管以外の臓器が関与する可能性が強く示唆されており、前述のように腎近位尿細管でのリン酸再吸収異常を見出していることから、*Vil2^{kd/kd}* マウスでは様々な栄養素の再吸収異常が腎臓において生じている可能性が考えられた。

(2) 近位尿細管溶質再吸収障害と Fanconi 症候群

腎臓での溶質再吸収は尿細管セグメントによって大きく異なるが、栄養素の主たる再吸収は近位尿細管で行われる。糸球体により、低分子化合物は血液から原尿中へと濾過されることとなるが、アミノ酸やグルコースのような生体にとって必要不可欠な栄養物質はほぼ 100% 近い形で近位尿細管での再吸収を受ける。近位尿細管ではそれぞれの基質に対応する多種多様な輸送体分子を発現している。エズリンは NHERF1 のような足場タンパク質と相互作用し、細胞膜表面における膜タンパク質の局在の安定性に寄与するものと考えられているが、NHERF1 の欠損マウスではリン酸輸送に異常は見られるものの *Vil2^{kd/kd}* マウスのような成長遅滞は示さないことから NHERF1 に依存しない経路が栄養再吸収に影響を及ぼしている可能性が考えられた。一方、「Fanconi 症候群」と呼ばれる、腎近位尿細管での様々な溶質再吸収異常によって引き起こされる疾患が知られている。Fanconi 症候群は「遺伝性」と「薬剤性」のものに大きく分けられるが、遺伝性の Fanconi 症候群としてはシスチン尿症や Dent 病、Lowe 症候群などが知られ、関連する遺伝子として b⁰+AT(シスチン尿症)のような膜輸送体分子をコードするものや、細胞内小胞輸送に関わると考えられている CIC5 (Dent 病)や OCRL1 (Lowe 症候群)が報告されている。前者は膜輸送体の直接的な機能の欠失が原因となるが、Dent 病や Lowe 症候群は細胞内小胞輸送に異常を来し、様々な膜輸送体分子の管腔膜発現が低下する事によってもたらされるものであると考えられている。しかし、これらの疾患の発症に CIC5 や OCRL1 の遺伝子異常がどのように関わっているかという点については十分に解明されていないのが現状である。

(3) エズリンの欠損による細胞内小胞輸送機能異常の可能性

我々は、これまで上皮細胞におけるエズリンの役割として個々の輸送体と細胞膜表面で相互作用し、その膜局在安定性を制御しているものと考えてきた。しかし、様々な実験結果からエズリンが上皮細胞において細胞内小胞のメンブレントラフィッキングの制御に関係している可能性が想定された。*Vil2^{kd/kd}* マウスの解析において、組織染色によりエズリンと相互作用する膜輸送体分子の細胞内局在を調べると、腎近位尿細管ではリン酸輸送体である NaPi2a が細胞内小胞内に蓄積している像が見られている(Hatano R *et al. Kidney International*. (2013) 83(1):41-9. doi: 10.1038/ki.2012.308)。肝内胆管細胞においても、Cl⁻輸送体である CFTR が類似した細胞内の局在を示す事も報告している(*Hepatology* (2015) 61(5):1660-71. doi: 10.1002/hep.27565.)。また、近年エズリンを含む ERM (ezrin, radixin, moesin)ファミリータンパク質がエンドソームの成熟化などに関わる事なども *in vitro* での研究でも示唆されており、細胞内小胞輸送の制御に何らかの役割を

果たしているものと考えられた。以上のような点から、エズリンの欠損マウスにおいて見られる成長遅滞には腎近位尿細管における溶質再吸収異常が関わっている可能性が考えられるとともに、このメカニズムの解析により Dent 病を含む Fanconi 症候群の発症機序の解明に繋がる可能性が考えられる。

2. 研究の目的

エズリンは主に上皮細胞に発現するアダプタータンパク質であり、様々なタンパク質との相互作用が報告されているが、生体内でのエズリンの生理的機能について明らかにされたものは限られている。これまでに生体内でエズリンが腎近位尿細管のリン酸再吸収や肝内胆管の重碳酸イオン分泌に関わる膜輸送体分子の局在や活性制御において重要な役割を果たす事を報告したが、新たに腎近位尿細管においてエズリンがリン酸以外にも様々な溶質再吸収を制御する重要な役割を担う可能性がエズリン欠損マウスの解析によって明らかになりつつある。本研究では様々な溶質再吸収障害を伴う遺伝性疾患 Dent 病の発症とエズリンの機能の関わりを明らかにし、エズリンがメンブレントラフィック制御に果たす役割や疾患の発症メカニズムの解明に結びつけることを目的として研究を実施した。

3. 研究の方法

(1) 前述のエズリンノックダウンマウス(*Vil2^{kd/kd}* マウス)を用いて、エズリンの欠損が近位尿細管での溶質再吸収に及ぼす影響について解析を実施する。代謝ケージを用いて野生型および *Vil2^{kd/kd}* マウスを飼育し、1日あたりの尿量の測定、尿の採取を行う。採取した尿、血液を用いて尿中および血漿中の糖、アミノ酸、低分子量タンパク質などの濃度を測定し、生体内における栄養バランスについて評価を行う。また、近位尿細管での低分子量タンパク質の再吸収機能を評価するために、FITC 標識したアルブミンおよび β_2 -microglobulin の静脈内投与を行い、近位尿細管での再吸収について共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察する。

(2) エズリンは腎系球体の足細胞にも高発現しており、エズリンの欠損が系球体機能にも影響を及ぼす可能性があることから *Vil2^{kd/kd}* マウス系球体における各種タンパク質の局在について検討を行い、系球体機能について解析を行った。系球体足細胞株 E11 を用いて各種 *in vitro* 実験を行うとともに、マウスより系球体を単離し、Rho-GTPase 活性測定を行った。

(3) *Vil2^{kd/kd}* マウスの腎組織を採取して腎皮質から BBMV 画分を $MgCl_2$ 沈殿法により精製し、LC-MS/MS を用いたプロテオーム解析を実施する。これにより、近位尿細管の刷子縁膜における様々な膜輸送体分子の発現レベルを比較解析する。更にその解析結果をもとに、western blot による発現レベル解析、Rho-GTPase 活性測定を実施した。

4. 研究成果

(1) *Vil2^{kd/kd}* マウスにおける系球体機能についての解析

代謝ケージを用いて野生型マウス、*Vil2^{kd/kd}* マウスの尿解析を行った。飲水量や食事摂取量には明らかな違いは認められておらず、*Vil2^{kd/kd}* マウスにおいて摂食障害などは生じていないことを確認した。尿量についても明らかな違いは認められなかったが、*Vil2^{kd/kd}* マウスでは野生型マウスに比べて多尿傾向にあった。

前述のように、エズリンは腎臓においては系球体の足細胞と近位尿細管に高発現しているため、エズリンの欠損が系球体機能に及ぼす機能について確認しておく必要がある。代謝ケージにて採取した尿を用いて、尿中タンパク質漏出がないかどうかを尿の SDS-PAGE、CBB 染色により確認を行なったが、*Vil2^{kd/kd}* マウスではアルブミンのような高分子量タンパク質の尿中への漏出は認められなかった。尿中のアルブミン/クレアチニン比についても野生型マウスに比べて *Vil2^{kd/kd}* マウスで有意に低いことが判明しており、*Vil2^{kd/kd}* マウスではアルブミン尿中排泄が抑制されるほどタイトに足突起によるフィルターが形成されている可能性が考えられる。電子顕微鏡像からも系球体足細胞の足突起形成には異常が認められず、通常状態では系球体足細胞の構造・機能的異常は認められないものと考えられた。エズリンと関連のあることが報告されている各種タンパク質(CLIC5、podocalyxin、podocin、NHERF2、RhoGDI α)についても免疫蛍光染色により、局在の確認を行ったが、どちらに関しても明らかな異常は認められなかった。単離系球体を用いた western blot および RNA 解析においても上記のタンパク質、遺伝子レベルでの発現変動は認められなかった。

興味深いことに、*Vil2^{kd/kd}* マウスはアドリアマイシンや LPS の投与により系球体足細胞に傷害を誘発させても野生型マウスのような足細胞の形態異常や尿中へのタンパク質漏出が見られなかった。野生型マウスでは傷害を誘発すると Rho-GTPase である Rac1 活性が有意に上昇したが、*Vil2^{kd/kd}* マウスではその上昇は軽度であり、RhoA 活性が高いことが Rho GTPase activity assay により判明した。このことは足細胞傷害時に足突起の消失に関わる Rac1 の活性化にエズリンが関わることを示しており、エズリンを欠損することで抑制されたものと考えられる。従って、エズリンを欠損する事は系球体機能の急激な悪化を防ぐことに一役を担っているものと思われる。

これらの結果から *Vil2^{kd/kd}* マウスでは近位尿細管の機能に影響を及ぼすような糸球体の機能異常は通常状態で見られないものと考えられた。(Hatano R *et al.* Sci Rep. 2018 8(1):4512. doi: 10.1038/s41598-018-22846-0.)

(2) 近位尿細管における低分子量タンパク質再吸収機能に関する解析

Vil2^{kd/kd} マウスにおける尿細管再吸収機能の解析にあたり、近位尿細管でのタンパク質再吸収への影響について検討を行った。高分子量(約 60kDa)のアルブミンは足突起によって形成される濾過バリアを通過することができないが、30kDa 以下の低分子量タンパク質は糸球体を濾過される。しかし、この大部分は近位尿細管での受容体介在性エンドサイトーシスによって再吸収を受けることが知られている。Dent 病を含む Fanconi 症候群ではこの機能も傷害を受けるため、尿中に低分子量タンパク質が漏出することが知られている。そこで、低分子量タンパク質である β_2 -microglobulin について尿中排泄量について調べたところ野生型マウスに比べて有意に高いことが判明した。一方で、アルブミンについては野生型よりも *Vil2^{kd/kd}* マウスで尿中濃度が低かった。この結果は、*Vil2^{kd/kd}* マウスの近位尿細管で低分子量タンパク質の再吸収機能不全が生じていることを示している。更に詳細に確認するために、FITC(Fluorescein isothiocyanate)標識アルブミンおよび FITC 標識 β_2 -microglobulin を静脈内に単回投与し、近位尿細管への再吸収を組織切片にて確認した。上記の結果と同様に、*Vil2^{kd/kd}* マウスの近位尿細管では FITC 標識タンパク質の取り込みが少なく、受容体介在性エンドサイトーシスに異常をきたしていることが示唆された。

(3) 近位尿細管における栄養素再吸収に関する解析

Vil2^{kd/kd} マウスではこれまでに近位尿細管でのリン酸再吸収機能の低下が起こることを報告しているが、他の基質の再吸収については十分な検討は行われていない。血漿中アミノ酸濃度および尿中のアミノ酸排泄量を測定した。その結果、アルギニンやトリプトファンを含むいくつかのアミノ酸において *Vil2^{kd/kd}* マウスで血漿中の濃度の有意な低下を認めた。また、尿中のアミノ酸濃度について HPLC によって測定を行ったところ、アラニン、セリン、スレオニン、グルタミン、グルタミン酸、リジン、アルギニン、シスチンなど広い範囲のアミノ酸の尿中漏出が見られることが判明した。また、*Vil2^{kd/kd}* マウスは尿中のグルコース排泄量に有意な違いは見られなかったが、野生型マウスに比べて随時血糖が有意に低かった。このことから、少なくとも近位尿細管におけるアミノ酸の再吸収には異常が見られるものと考えられた。

そこで、それぞれのマウス腎皮質から BBMV を調製して、LC-MS/MS による網羅的なプロテオーム解析を実施した。解析は以前に小腸の BBM で解析した方法(Biomed Res. 2016;37(2):127-39. doi: 10.2220/biomedres.37.127.)と同様の手法によって実施した。45 種類の SLC(solute carrier)ファミリーのトランスポーターを同定した。エズリンは 18%の低下が確認され、NHERF1、PDZK1 などの相互作用する足場タンパク質にも有意な発現低下が見られた。SLC ファミリーのトランスポーターで統計的に有意差は見られなかったが、有意傾向の見られる(0.05 < p < 0.1)トランスポーターとして Sodium/glucose cotransporter 1、Sodium/myo-inositol cotransporter 2、Sodium/calcium exchanger 1、Solute carrier family 22 member 4、Solute carrier family 22 member 5 などを見出した。その他にもアミノ酸トランスポーターである B⁰AT3、XT3 は共に野生型に比べて 30%程度の発現低下を示しており、これらの発現の低下がアミノ酸尿症の原因となっている可能性が考えられた。

また、興味深いことに *Vil2^{kd/kd}* マウスの BBMV では CLIC(chloride intracellular channel protein) 1 および CLIC4 発現が有意に低下していた(それぞれ 30%程度の減少)。CLIC1、CLIC4 について western blot 解析を行ったところ、これらの発現は 10%程度まで低下していることを確認している。小腸の解析においても CLIC5 という異なるファミリータンパク質の発現が低下していることを報告しており、この CLIC との相互作用が尿細管でのエズリンの機能と大きく関わる可能性が考えられた。近年、CLIC4 のノックアウトマウスで尿細管におけるエンドサイトーシスやリサイクリングエンドソームの形成に異常が生じること報告されている(Chou SY *et al.* Nat Commun. 2016;7: 10412. doi: 10.1038/ncomms10412.)。これまでにエズリンと CLIC ファミリータンパク質の相互作用については胎盤や糸球体足細胞などでも報告されてきた。CLIC ファミリータンパク質は Cl⁻チャンネル様の活性を持つ分子であることが示唆されているが、明らかな細胞膜貫通ドメインを有しておらず、その機能については不明な点が多い。Dent 病の原因遺伝子である CIC5 は細胞内小胞に局在する Cl⁻チャンネルであり、小胞内 pH の調節を通じて、細胞内小胞の成熟や輸送を制御しているものと考えられており、Cl⁻イオン輸送の異常によって様々な膜輸送タンパク質の細胞膜へのターゲティングの異常が Dent 病に見られる溶質再吸収異常の原因となっている可能性が考えられる。エズリンは CIC-5 と NHERF を介して相互作用することも示唆されているが(Hryciw DH *et al.* J Biol Chem (2006) 281: 16068–16077.)。 *Vil2^{kd/kd}* マウスの BBMV においても CIC-5 発現の減少は見られたが、顕著な変化ではなく、*Vil2^{kd/kd}* マウスにおける Dent 病様症状の直接的な原因ではない事が予想され、CLIC1 や CLIC4 の細胞内小胞への動員を通じてその活性を調節している可能性が考えられる。

<引用文献>

Hatano R *et al.* *Kidney International.* (2013) 83(1):41-9. doi: 10.1038/ki.2012.308

Hatano R *et al.* *Hepatology* (2015) 61(5):1660-71. doi: 10.1002/hep.27565.
Tamura *et al.* *Journal of Cell Biology* (2005) 169(1):21-8
Yoshida S *et al.* *Biomed Res.* 2016;37(2):127-39. doi: 10.2220/biomedres.37.127.
Chou SY *et al.* *Nat Commun.* 2016;7: 10412. doi: 10.1038/ncomms10412.
Hryciw DH *et al.* *J Biol Chem* 2006; 281: 16068–16077.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kawaguchi K, Yoshida S, Hatano R, Asano S.	4. 巻 40(4)
2. 論文標題 Pathophysiological Roles of Ezrin/Radixin/Moesin Proteins.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 381-390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b16-01011.	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 Moriyama Y, Hatano R, Moriyama S, Uehara S.	4. 巻 29
2. 論文標題 Vesicular polyamine transporter as a novel player in amine-mediated chemical transmission.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Biomembr	6. 最初と最後の頁 183208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamem.2020.183208.	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 Lee E, Miedzybrodzka EL, Zhang X, Hatano R, Miyamoto J, Kimura I, Fujimoto K, Uematsu S, Rodriguez-Cuenca S, Vidal-Puig A, Gribble FM, Reimann F, Miki T.	4. 巻 20(18)
2. 論文標題 Diet-Induced Obese Mice and Leptin-Deficient Lepob/ob Mice Exhibit Increased Circulating GIP Levels Produced by Different Mechanisms.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 E4448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20184448.	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 Ikeda Y, Morita SY, Hatano R, Tsuji T, Terada T.	4. 巻 1864(10)
2. 論文標題 Enhancing effect of taurohyodeoxycholate on ABCB4-mediated phospholipid efflux.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.	6. 最初と最後の頁 1495-1502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2019.06.001.	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 Kawaguchi K, Hatano R, Matsubara M, Asano S.	4. 巻 470(7)
2. 論文標題 Internalization of NKCC2 is impaired in thick ascending limb of Henle in moesin knockout mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pflugers Arch.	6. 最初と最後の頁 1055-1068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-018-2134-z.	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 川口 高德, 波多野 亮, 浅野 真司	4. 巻 43(5)
2. 論文標題 膜輸送タンパク質NKCC2のエンドサイトーシスにおける Moesin の制御機構	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 膜	6. 最初と最後の頁 199-205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.5360/membrane.43.199	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 Kawaguchi K, Hatano R, Matsubara M, Asano S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Internalization of NKCC2 is impaired in thick ascending limb of Henle in moesin knockout mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv- European Journal of Physiology	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) 10.1007/s00424-018-2134-z.	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 Hatano R, Takeda A, Abe Y, Kawaguchi K, Kazama I, Matsubara M, Asano S.	4. 巻 8(1):4512
2. 論文標題 Loss of ezrin expression reduced the susceptibility to the glomerular injury in mice.	5. 発行年 2018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/s41598-018-22846-0.	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 Li J, Hatano R, Xu S, Wan L, Yang L, Weinstein AM, Palmer L, Wang T.	4. 巻 312(2)
2. 論文標題 Gender difference in kidney electrolyte transport. I. Role of AT1a receptor in thiazide-sensitive Na ⁺ -Cl ⁻ cotransporter activity and expression in male and female mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Physiol Renal Physiol.	6. 最初と最後の頁 F505-F513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00087.2017.	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 該当する

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Hatano R, Kawaguchi K, Miki T, Asano S
2. 発表標題 Ezrin Regulates Multiple Solutes Reabsorption via the Regulation of Membrane Protein Localization in the Proximal Tubules
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 波多野亮, 高山実樹子, 川口高德, 福富俊之, 木村徹, 櫻井裕之, 三木 隆司, 浅野真司
2. 発表標題 腎近位尿管溶質再吸収制御におけるエズリンの新たな役割について
3. 学会等名 第249回生理学会東京談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 波多野亮, 高山実樹子, 川口高德, 福富俊之, 木村徹, 櫻井裕之, 李恩 瑛, 三木隆司, 浅野真司
2. 発表標題 エズリンの腎近位尿管における膜タンパク質の局在制御と溶質再吸収調節機構
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 波多野亮, 高山実樹子, 川口高德, 福富俊之, 木村徹, 櫻井裕之, 三木隆 司, 浅野真司
2. 発表標題 足場タンパク質エズリンの腎近位尿細管再吸収機能制御について
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 波多野亮, 高山実樹子, 川口高德, 木村徹, 福富俊之, 櫻井裕之, 三木 隆司, 浅野 真司
2. 発表標題 足場タンパク質エズリンの腎近位尿細管膜輸送機能制御における役割
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 波多野亮, 高山実樹子, 川口高德, 木村徹, 福富俊之, 櫻井裕之, 三木 隆司, 浅野 真司
2. 発表標題 足場タンパク質エズリンの腎近位尿細管再吸収機能制御について
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Hatano, Mikiko Takayama, Kotoku Kawaguchi, Toru Kimura, Toshiyuki Fukutomi, Hiroyuki Sakurai, Takashi Miki, Shinji Asano
2. 発表標題 Loss of ezrin causes impaired proximal tubular solute reabsorption in the kidney
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kotoku Kawaguchi, Ryo Hatano, Shinji Asano
2. 発表標題 Endocytosis of NKCC2 is impaired in renal tubule in moesin knockout mice.
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 波多野亮、浅野真司
2. 発表標題 糸球体足細胞足突起の形態制御における足場タンパク質エズリンの役割
3. 学会等名 日本膜学会第39年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 波多野亮、浅野真司
2. 発表標題 腎近位尿細管の溶質輸送機能制御における足場タンパク質エズリンの役割について
3. 学会等名 トランスポーター研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 波多野亮、武田愛、阿部有希子、浅野真司
2. 発表標題 腎糸球体足細胞の足突起形成におけるエズリンの役割についての検討
3. 学会等名 第67回 日本薬学会 近畿支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 波多野亮、浅野真司
2. 発表標題 腎系球体足細胞の足突起形成におけるエズリンの役割
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hatano R, Kawaguchi K, Asano S.
2. 発表標題 Ezrin plays important roles in the regulation of foot process morphology in the glomerular podocytes
3. 学会等名 American Society of Nephrology annual meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 波多野亮
2. 発表標題 腎上皮膜輸送機能制御における足場タンパク質エズリンの役割について
3. 学会等名 2017年度 生理学研究所研究会「体内環境の維持機構における上皮膜輸送の多角的・統合的理解」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 波多野亮、武田愛、阿部有希子、浅野真司
2. 発表標題 腎系球体足細胞の足突起形成におけるエズリンの役割
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 波多野亮、高山実樹子、川口高德、福富俊之、木村徹、櫻井裕之、浅野真司
2. 発表標題 足場タンパク質エズリンによる腎近位尿管膜輸送機能の制御
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川口高德、波多野亮、浅野真司
2. 発表標題 MoesinによるNKCC2のエンドサイトーシスと電解質再吸収における役割の解明
3. 学会等名 第64回 日本生化学会 近畿支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川口高德、波多野亮、浅野真司
2. 発表標題 MoesinによるNKCC2のエンドサイトーシスと電解質再吸収における役割の解明
3. 学会等名 第67回 日本薬学会 近畿支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川口高德、波多野亮、浅野真司
2. 発表標題 MoesinによるNKCC2のエンドサイトーシスと電解質再吸収における役割の解明
3. 学会等名 日本生理学会第110回 近畿生理学談話会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡崎與徳、中村絢香、波多野亮、浅野真司
2. 発表標題 マウス培養ミクログリアにおけるATRAの効果
3. 学会等名 日本生理学会第110回 近畿生理学談話会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川口高德、波多野亮、浅野真司
2. 発表標題 Moesin によるNKCC2のエンドサイトーシスと電解質再吸収における役割の解明
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡崎與徳、波多野亮、松本洋亮、浅野真司
2. 発表標題 初代培養ミクログリアにおけるモエシンの機能検討
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川口高德、波多野亮、浅野真司
2. 発表標題 Moesinノックアウトマウスにおける尿細管でのNKCC2のエンドサイトーシスの解析
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡崎與徳、波多野亮、松本洋亮、浅野真司
2. 発表標題 マウス初代培養ミクログリアにおけるアクチン結合タンパク質モエシンの病態生理学的な役割
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
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
--	---------------------------	-----------------------	----