

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08199

研究課題名(和文) ミトコンドリア特異的機能改善薬による新規腎疾患治療法の開発

研究課題名(英文) Development of new therapeutics for kidney diseases by mitochondria homing drug

研究代表者

鈴木 健弘 (Suzuki, Takehiro)

東北大学・医工学研究科・特任准教授

研究者番号：50396438

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ATP産生と同時に酸化ストレスを産生するミトコンドリアの機能異常によるミトコンドリア病は確立した治療法のない難病である。我々はミトコンドリア病患者細胞でATP産生を増加させて酸化ストレスを減少し、細胞の生存率を改善するミトコンドリア特異的機能改善薬 MA-5を開発した。MA-5はミトコンドリアの構造と機能維持するミトコンドリア内膜蛋白質のMitofilinと結合してATP合成酵素の重合化を促進することでATP増加と酸化ストレス減少効果を発揮し、ミトコンドリア病マウスの寿命を延長しと心臓と腎臓のミトコンドリア機能を改善しと急性腎障害モデルマウスで腎障害を改善した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ATP産生と同時に酸化ストレスを発生するミトコンドリアの異常は難治性疾患のミトコンドリア病だけでなく、大量のエネルギーを必要とする臓器の難治性疾患であるパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、心不全・心筋症、慢性腎臓病・急性腎障害の原因ともなる。申請者らが開発した新規ミトコンドリア病治療薬MA-5はミトコンドリア病患者細胞の生存率を改善し、細胞内ATPを増加しながらも、酸化ストレスは減少させ、ミトコンドリア病モデルマウスの心臓と腎臓のミトコンドリア機能を改善して寿命を延長し、マウスの虚血、抗癌剤、造影剤による急性腎障害を改善するため、より広い難治性疾患の治療薬となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Mitochondrial dysfunction causes various mitochondrial diseases, kidney injuries and cardiomyopathy. Intracellular ATP depletion and the increasing mitochondria-derived reactive oxygen species (mitROS) are considered as major pathophysiologic mechanisms of disease progression in mitochondrial abnormalities. Recently we reported mitochondria homing drug, mitochonic acid-5 (MA-5) increased intracellular ATP, decreased mitochondrial ROS and improved cell survivals of fibroblasts from mitochondrial disease patients by binding mitochondrial protein Mitofilin and promoting oligomerization of ATP synthases. MA-5 improved mitochondrial respiratory function in kidney and heart of mitochondrial disease model mice (mitomice). MA-5 also improved the renal function and tubular cell injuries in murine renal ischemia reperfusion, cisplatin induced nephropathy and contrast medium induced nephropathy models.

研究分野：腎臓内科

キーワード：ミトコンドリア ミトフィリン 酸化ストレス ミトコンドリア病 急性腎障害 慢性腎臓病

1. 研究開始当初の背景

(1) 急性腎障害(AKI)の発症と慢性腎臓病(CKD)の進行は末期腎不全/透析導入の原因となり、心血管疾患の高率な合併により患者の高い死亡率と高額な医療費が世界的な課題である。AKIは腎臓の虚血や腎毒性物質により惹起される急性尿細管障害が主要な病態であるが、有効な治療法は確立されていない。AKIとCKDでは尿細管障害によるアポトーシス誘導と細胞脱落・細胞萎縮や機能障害により機能的尿細管喪失を介して腎機能が低下する。

多様な輸送と代謝を担う尿細管上皮は活発なミトコンドリア代謝に依存しておりAKIにおいてはミトコンドリア機能傷害はミトコンドリア由来ROS(mtROS)蓄積とアポトーシスシグナルにより尿細管細胞死を起こす。糖尿病性腎症に代表されるCKDに置いても尿細管のミトコンドリア機能低下と不良ミトコンドリアの蓄積が尿細管萎縮・脱落や慢性炎症による尿細管間質線維化が進行して、それらがさらにCKD進行を促進する悪循環を形成する。

糸球体濾過の選択的バリア機能を担う糸球体上皮細胞(podocyte)も豊富なミトコンドリアでATPを産生してその特殊な細胞構造と機能を維持する。

さらに治療抵抗性ネフローゼ症候群患者にミトコンドリアでの生体エネルギー産生(ATP合成)の過程で行われる酸化リン酸化(OXPHOS)の電子担体であるCoenzyme Qの合成酵素の変異が多数報告されている(*PDDS2, COQ2, COQ6, ADCK4, Int J Biochem Cell Biol*; 45:2109, 2013)。ミトコンドリアDNA(mtDNA)の変異(A3243G, tRNA^{LEU}mut)を持つミトコンドリア病のMELASでも尿細管障害(Fanconi症候群)や糸球体上皮細胞障害と治療抵抗性ネフローゼを伴う巣状糸球体硬化症(FSGS)などの腎疾患が合併する(*Nat Rev Nephrol*; 12:267, 2016)。

(2) 我々はミトコンドリア内膜の蛋白質 mitofilin に結合することで高いミトコドリア特異性を持ち、ATP合成酵素の重合化を促進してミトコンドリア病患者細胞のミトコンドリアにおいて、mtROSを減少させながらATP産生を増加させて細胞の生存率を改善する新規のミトコドリア特異的機能改善薬 MA-5を開発した(図1. 図2. 図3. 図4 Suzuki T. *Tohoku J Exp Med*; 236:225-232:2015.2015. Suzuki T. *J Am Soc nephrol*; 27:1925-1932, 2016. Matushashi T. *EBioMedicine*; 20:27-38, 2017.)

図1 ミトコンドリア病治療薬 MA-5

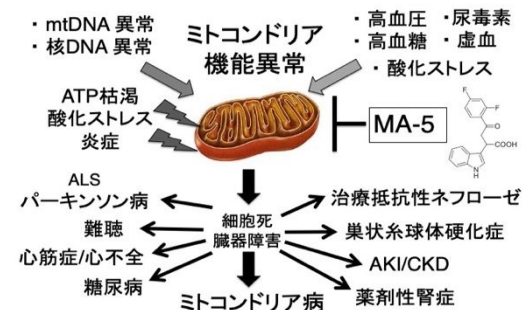


図2

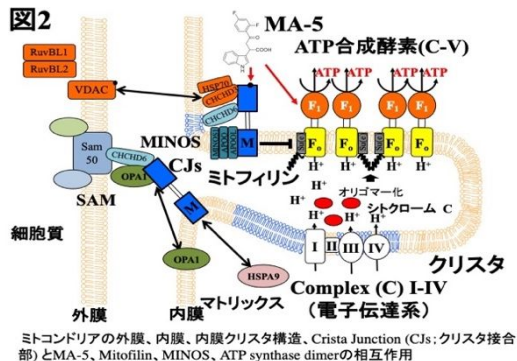


図3 MA-5はミトフィリンと結合し ATP合成酵素の重合を促進して、ATPを作る

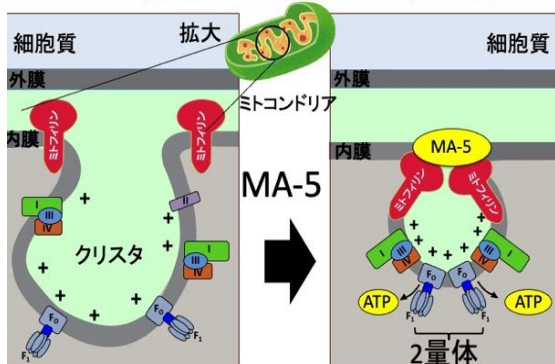
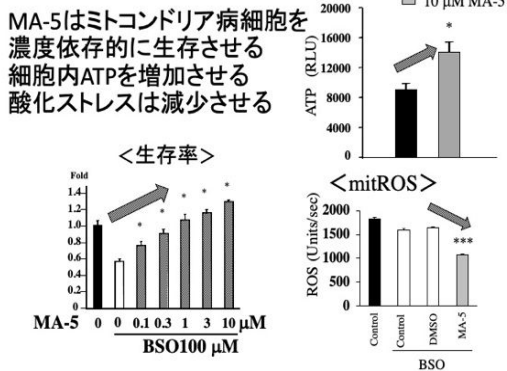


図4



MA-5 は虚血再灌流腎症と抗癌剤のシスプラチンによるシスプラチン腎症の2つ異なる AKI モデルでも腎機能と急性尿細管壊死の改善を認めた(図 5 Suzuki T. *J Am Soc Nephrol*/ 2016)。さらにミトコンドリア病マウス(Mitomice, ミトコンドリア病/MELAS の mtDNA 変異)への長期投与でも心臓と腎臓のミトコンドリア呼吸機能を改善し短命なモデルマウスの寿命延長効果を認めた(図 6. Suzuki T. *J Am Soc Nephrol*/ 2016)

(3)MA-5 は mtROS を減少させながら細胞内 ATP 産生を維持し、ミトコンドリア機能異常によるアポトーシス・細胞死を抑制することから、ミトコンドリア機能障害が主要な原因・傷害機序となる、AKI (腎虚血やシスプラチンなどの薬剤性腎障害による急性尿細管障害)や糸球体上皮細胞障害によるネフローゼ症候群や FSGS、及び CKD 進行に対して有効な新規ミトコンドリア特異的腎疾患治療薬となる可能性があった(図 1)。

2. 研究の目的

本研究の目的はミトコンドリア機能異常症に対する新規のミトコンドリア特異的治療薬 MA-5 により、ミトコンドリア機能異常を伴う腎疾患の新規治療法を確立することである。

3. 研究の方法

(1)培養細胞モデル

グルタチオン合成酵素阻害薬の(L-buthionine-(S,R)-sulfoximine : BSO)による酸化ストレス誘導細胞死モデルはミトコンドリア病モデルとして治療薬のスクリーニングに用られ、これまでミトコンドリア病患者細胞での MA-5 治療効果を検討してきた。正常人及び FSGS 患者由来の糸球体上皮細胞株 : HUPECs(Human Urine derived Podocyte-like Epithelial Cells)(*Am J Physiol*;298:F557,2010)を NIDDK/NIH の Dr.Kopp JB より供与されており、BSO や尿毒素のインドキシル硫酸による酸化ストレス/ミトコンドリア障害誘導モデルでの検討を行う。

ヒト尿細管上皮由来 HK2 細胞は造影剤やシスプラチンの添加でミトコンドリア機能障害と酸化ストレスによる細胞障害を起こす薬剤性腎障害の培養細胞モデルとして使用する。

MA-5 の細胞保護効果の検討は生存率(WST-8 assay)、細胞傷害(LDH 活性 assay)、細胞内 ATP 定量、細胞質 ROS とミトコンドリア ROS の測定、培養液中 GDF-15 測定(ミトコンドリア病のバイオマーカー)で評価する。

ミトコンドリア呼吸機能の改善効果は細胞外フラックスアナライザー(Seahorse)を用いて好氣的ミトコンドリア呼吸と解糖系呼吸(嫌氣的非ミトコンドリア呼吸)を計測して評価する。

ミトコンドリア患者培養細胞や培養細胞疾患モデルの障害ミトコンドリアで認められる形態や Mitochondrial Dynamics の異常に対する MA-5 の治療効果は、MitRed 染色用いた高解像度共焦点蛍光顕微鏡によるミトコンドリア形態(面積、ネットワーク構造)の定量評価、Time Laps による経時的動態変化(Mitochondrial dynamics)の定量評価、電顕標本での超微細形態の定量評価などにより検討する。

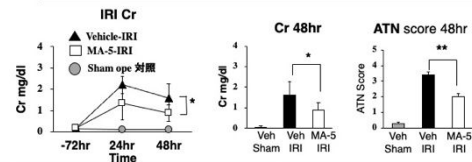
(2) 疾患動物モデル

MA-5 による腎保護効果の評価をマウス虚血再灌流モデル、シスプラチンモデル、mitDNA 欠損モデル(Mitomice:ミトコンドリア病モデルマウス)、造影剤腎症モデルで行い各種腎疾患での有効性と *in vivo*でのメカニズムの検討を行う。

造影剤腎症モデルは急性モデルでの初期検討で MA-5 の保護効果を確認しており、

今後は造影剤連日投与による CKD モデルの検討と予防を目的とした投与方法/量の検討を行う。高血圧性腎傷害・心不全でも虚血とミトコンドリア機能障害が認められるため、疾患モデルと

図5 虚血再灌流(IRI) Cr, 急性尿細管壊死(ATN)スコア



シスプラチン腎症(CIN) BUN, 急性尿細管壊死(ATN)スコア

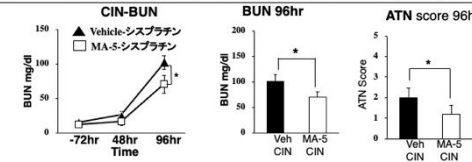
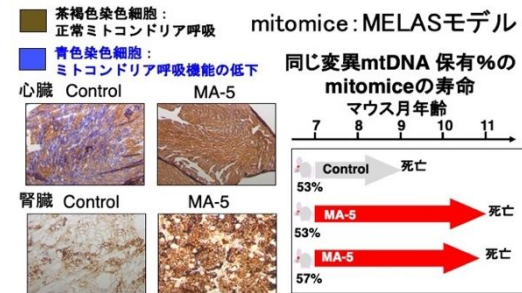


図6 MA-5はミトコンドリア病マウスの心臓・腎臓のミトコンドリア呼吸を復活させ寿命を延長する



高血圧性腎傷害・心不全でも虚血とミトコンドリア機能障害が認められるため、疾患モデルと

して DOCA-Salt 高血圧マウスモデルでの検討を行う(*Curr Hypertens Rep*;19:32,2017)。

臓器障害保護効果の評価として腎臓は腎機能(BUN,Cr)、組織評価(PAS, EM 染色による細胞壊死、線維化評価と AKI マーカーの KIM-1 染色)、尿細管上皮再生は細胞周期マーカー-Ki67 の免疫染色、糸球体上皮(Podocyte)の評価は podocin, nephrin, WT-1 などの糸球体上皮細胞の分化マーカーで行う。尿中バイオマーカーとして尿アルブミンと尿中 NGAL(AKI マーカー)を用いる。

疾患モデルの臓器ミトコンドリア機能障害に対する治療効果は、心腎組織ミトコンドリア呼吸能：チトクロム C Oxidase 活性染色(C-IV の酵素活性)、心臓・腎臓組織中 ATP 定量、電顕によるミトコンドリア形態(クリスタ構造の定量評価)を行う。

疾患モデルで MA-5 が改善するミトコンドリア機能の機序を明らかとするため、1)Mitochondrial Dynamics を制御する fission (Drp1)と fusion(Mfn2,Opa1)の遺伝子/蛋白質発現、2)mitochondrial biogenesis をつかさどる転写因子 PGC1, SIRT1,NRF1,Tfam の遺伝子/蛋白質発現、3)Mitophagy は LC3-I, LC3-II,p62 の Western blot を評価する。

4. 研究成果

(1)急性腎障害モデルとミトコンドリア病モデル

MA-5 はミトコンドリア内膜の蛋白質 mitofilin に結合することで高いミトコドリア特異性を持ち、ATP 合成酵素の重合化を促進してミトコンドリア病患者細胞のミトコンドリアにおいて、ミトコンドリア ROS を減少させながら ATP 産生を増加させて細胞の生存率を改善する(図 3,図 4, Suzuki T. *Tohoku J Exp Med(TJEM)*; 236 :225-232,2015, Suzuki T. *J Am Soc Nephrol (JASN)*; 27:1925-1932,2016)。

MA-5 は AKI モデルであるマウス虚血再灌流モデルとシスプラチン腎症モデルでも、50mg/kg 体重/日の経口投与で腎機能(血清 CR,BUN)と急性尿細管壊死(ATN)の改善を認め(図 5. Suzuki T. *JASN* 2016)、ミトコンドリア病マウス(Mitomice,ミトコンドリア病/MELAS のミトコンドリア DNA 変異)への長期投与でも心臓と腎臓のミトコンドリア呼吸機能を改善し短命なモデルマウスの寿命延長効果を認めた(図 6. Suzuki T. *JASN* 2016)

(2)MA-5 のミトコドリア膜局在

ミトコンドリアは内膜と外膜の二重膜構造を持ち、内膜がくびれてクリスタ構造を形成し、クリスタ構造の根元の部分が crista junctions (CJs)である。酸化リン酸の駆動力となる内膜を介したプロトン濃度勾配を作り出す呼吸鎖電子伝達系蛋白質複合体 Complex(C) ~ と ATP 合成酵素(ATP synthase,C-)、ATP/ADP キャリアーなどの ATP 合成蛋白質群がクリスタに集積することで効率的に ATP が合成される(図 2)。

電子伝達系から発生する mtROS は抗酸化システム(SOD2,GSH,UCP2 など)で除去され CJs は電子担体のチトクロム C をクリスタ内に隔離することで電子伝達を促進し、チトクロム C の細胞質漏出による apoptosis signal を防ぐ。このため、ATP 合成酵素の重合化は ATP 合成蛋白質群の集約による協奏効果とクリスタの維持により ATP 産生を促進して細胞を生存させる(図 3,図 7)。

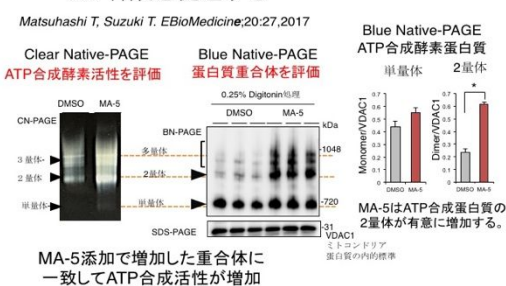
我々は MA-5 がミトコドリア内膜クリスタ構造の crista junctions(CJs) に存在する MINOS (mitochondrial inner membrane organizing system)の構成蛋白質でミトコドリアの機能と形態維持に必須の蛋白質である mitofilin に結合することを MA-5 結合ビーズによる結合蛋白質の単離/解析と mitofilin 組換え蛋白質と MA-5 との結合実験で明らかとした。さらに MA-5 がミトコドリア内膜に局在することを、MA-5 蛍光標識体による培養細胞の共焦点蛍光顕微鏡観察で確認した(Suzuki T. *JASN* 2016)。

(3)ミトコドリア形態異常の改善

ミトコドリア患者培養細胞ではミトコドリアは細断化して正常なミトコドリアの形態や Dynamics を失うことでも機能障害を来す。申請者らは MA-5 の投与により、ミトコドリア病患者細胞のミトコドリア細断化と Dynamics の異常が改善することを電子顕微鏡と高解像度共焦点蛍光顕微鏡の Time laps で定量的に評価して報告した (*EBioMedicine* 2017)

(4) ATP 合成酵素重合化による ATP 合成促進作用

図7 MA-5はATP合成酵素の重合化を促進し、2量体、多量体を増加させ ATP合成を促進する



ミトコンドリアでの ATP 合成酵素の活性と蛋白質相互作用への MA-5 作用を明らかとするため、ウシ心臓からの単離ミトコンドリアを用いて、蛋白質を変性させずにその重合体や酵素活性を評価できる電気泳動法である Blue-Native-PAGE 法と Clear-Native-PAGE 法を用いた検討を行った。

MA-5 添加によりミトコンドリア内膜に存在する ATP 合成酵素はその単量体の重合化が促進されて、2 量体から多量体が増加し、ATP 合成活性が増加することが明らかとなった。

(図 7. Matsuhashi T, Suzuki T. EBioMedicine;20: 27-38, 2017)

(5)造影剤性腎症

臨床での X 線造影検査で用いられる造影剤の副作用として起こる造影剤腎症は最も頻度の高い薬剤性腎障害の 1 つであるが、その治療法は確立されていない。

造影剤投与後の腎虚血と尿細管上皮細胞への直接毒性があり、ミトコンドリア障害がその病態機序にあるとされている。

まず、ヒト尿細管上皮由来培養細胞 HK-2 に臨床で用いられる低浸透圧・非イオン性の代表的な造影剤、Iohexol, Iopamidol の細胞障害作用を評価するため、浸透圧コントロールとしての mannitol, 現在は副作用頻度が高いため使用されない高浸透圧性造影剤の diatrizoate を比較対照として、実際に検査時に尿細管暴露される濃度に相当濃度で各造影剤を培地に添加後 24 時間の細胞生存率(WST-8 活性)と細胞膜障害(LDH 活性)で評価したところ、いずれの造影剤も有意な細胞障害を示した。これに MA-5 10 μM 濃度を同時に添加すると有意な細胞保護効果を示した(図 8)。

そこで動物モデル実験として臨床で用いられる造影剤の Iohexol を 2g iode/kg 体重で静注投与した片腎摘マウスの急性造影剤腎症モデルに MA-5 を 50mg/kg 体重/日で経口投与してから 24 時間の評価では、腎機能と尿細管病理所見の改善傾向と尿中 AKI マーカーの NGAL の有意な減少を認めた(図 9)。

次に慢性期の造影剤腎症による腎障害のモデルとして 10 週齢以降に高脂肪食を開始して 72 週齢まで 60 週以上の長期高脂肪食付加により高度の病的肥満(体重 45-50g)と耐糖能異常を発症した高年齢マウスを用いてさらに片腎摘を施行後、10 日後に造影剤の Iohexol を 3g iode/kg/日で 5 日間連続腹腔投与するモデルを作製した。MA-5 は 50mg/kg 体重/日もしくは溶媒の滅菌水を造影剤投与開始と同時に 1 日 1 回 5 日間連続で投与した。その結果、急性モデルと比較しても著明な腎機能悪化と尿中 N-GAL 上昇を呈し、MA-5 投与はこれらの腎障害を改善した(図 10)。

以上の研究成果から我々新規のミトコンドリア特異的な機能改善薬 MA-5 が虚血再灌流、シスプラチン腎症、造影剤腎症などの腎障害モデルに有効であることを示した。

今後は DOAC-SALT 高血圧モデルなどの高血圧性腎症・心不全モデルとネフローゼモデルへの有効性の検証が課題である(図 11)。

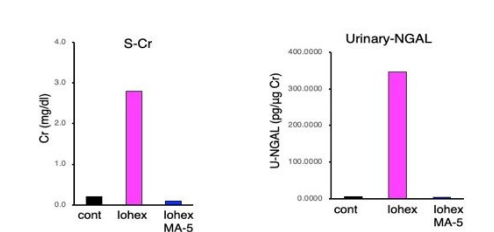
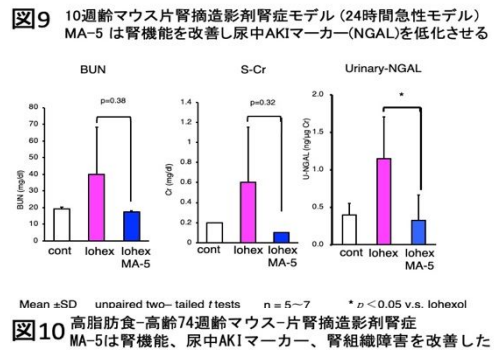
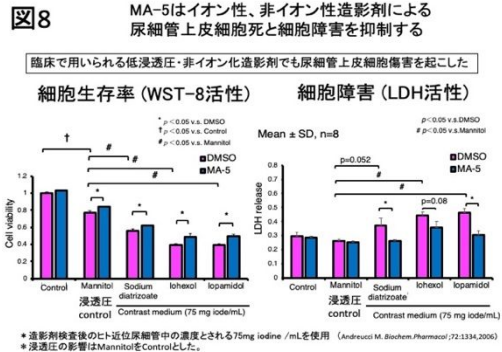
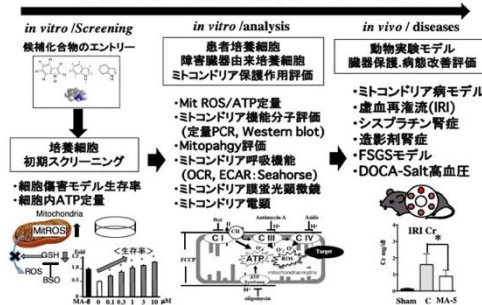


図 11 ミトコンドリア機能改善薬による腎疾患治療トランスレーショナルリサーチそしてヒトへ



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Mishima Eikan, Ichijo Mariko, Kawabe Takeshi, Kikuchi Koichi, Akiyama Yukako, Toyohara Takafumi, Suzuki Takehiro, Suzuki Chitose, Asao Atsuko, Ishii Naoto, Fukuda Shinji, Abe Takaaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Germ-Free Conditions Modulate Host Purine Metabolism, Exacerbating Adenine-Induced Kidney Damage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 547 ~ 547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins12090547	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 Oikawa Y, Izumi R, Koide M, Hagiwara Y, Kanzaki M, Suzuki N, Kikuchi K, Matsunashi T, Akiyama Y, Ichijo M, Watanabe S, Toyohara T, Suzuki T, Mishima E, Akiyama Y, Ogata Y, Suzuki C, Hayashi H, Kodama EN, Hayashi KI, Itoi E, Aoki M, Kure S, Abe T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Mitochondrial dysfunction underlying sporadic inclusion body myositis is ameliorated by the mitochondrial homing drug MA-5	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0231064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0231064	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 Kikuchi Koichi, Saigusa Daisuke, Kanemitsu Yoshitomi, Suzuki Takehiro, Toyohara Takafumi, Mishima Eikan, Shima Hisato, Akiyama Yasutoshi, Kopp Jeffrey B., Fukuda Shinji, Hozawa Atsushi, Yamamoto Masayuki, Ito Sadayoshi, Wada Jun, Tomioka Yoshihisa, Abe Takaaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09735-4	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 該当する

1. 著者名 Kanehara Keigo, Ohnuma Shinobu, Kanazawa Yoshitake, Sato Keisuke, Kokubo Shoji, Suzuki Hideyuki, Karasawa Hideaki, Suzuki Takehiro, Suzuki Chitose, Naitoh Takeshi, Unno Michiaki, Abe Takaaki	4. 巻 9
2. 論文標題 The indole compound MA-35 attenuates tumorigenesis in an inflammation-induced colon cancer model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48974-9	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 Nanto-Hara Fumika, Kanemitsu Yoshitomi, Fukuda Shinji, Kikuchi Koichi, Suzuki Takehiro,	4. 巻 35
2. 論文標題 The guanylate cyclase C agonist linaclootide ameliorates the gut?cardio?renal axis in an adenine-induced mouse model of chronic kidney disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 250-264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfz126	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 Mishima Eikan, Sato Emiko, Ito Junya, Yamada Ken-ichi, Suzuki Chitose, Oikawa Yoshitsugu, Matsuhashi Tetsuro, Kikuchi Koichi, Toyohara Takafumi, Suzuki Takehiro, Ito Sadayoshi, Nakagawa Kiyotaka, Abe Takaaki	4. 巻 31
2. 論文標題 Drugs Repurposed as Antiferroptosis Agents Suppress Organ Damage, Including AKI, by Functioning as Lipid Peroxyl Radical Scavengers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 280 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2019060570	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 Nakano Toshiaki, Katsuki Shunsuke, Suzuki Takehiro, Iwata Hiroshi, Barab?si Albert-L?szl?, Aster Jon C., Anderson Daniel G., Sharma Amitabh, Singh Sasha A., Aikawa Elena, Aikawa Masanori	4. 巻 139
2. 論文標題 Uremic Toxin Indoxyl Sulfate Promotes Proinflammatory Macrophage Activation Via the Interplay of OATP2B1 and D114-Notch Signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 78 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034588	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 Suzuki T, Abe T	4. 巻 94
2. 論文標題 Crossroads of metabolism and CKD	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 833 ~ 833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.07.011	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 -

1. 著者名 Mishima Eikan, Fukuda Shinji, Kanemitsu Yoshitomi, Suzuki Takehiro, Ito Sadayoshi, Soga Tomoyoshi, Tomioka Yoshihisa, Abe Takaaki	4. 巻 315
2. 論文標題 Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in a chronic kidney disease mouse model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F824 ~ F833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00314.2017	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 鈴木健弘、阿部高明	4. 巻 44
2. 論文標題 ミトコンドリア機能改善薬による新規腎臓疾患治療法の開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 543-545
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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 鈴木健弘
2. 発表標題 Investigation of the hypoxia regulation mechanisms of renal anemia using kidney-originated erythropoietin producing cells
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 小松弘香、鈴木健弘(共同演者)
2. 発表標題 遺伝的素因が疑われる巣状分節性糸球体硬化症の患者検体を用いたミトコンドリア機能解析
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 三島英換、鈴木健弘(共同演者)
2. 発表標題 既存薬スクリーニングによる抗フェロトーシス薬の同定と急性腎障害保護効果の検討
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 一條 真梨子、鈴木健弘(共同演者)
2. 発表標題 ケモカインレセプターCCR10阻害薬による腎不全抑制効果の検討
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 菊池晃一、鈴木健弘(共同演者)
2. 発表標題 腸内細菌由来のフェニル硫酸は糖尿病性腎臓病でのアルブミン尿増悪の原因物質かつ予測マーカーである
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 原-南都 文香、鈴木健弘、阿部高明
2. 発表標題 グラニル酸シクラーゼC受容体作動薬リナクルチドは慢性腎不全にともなう心血管疾患のリスクを緩和する
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 秋山 由雅子、鈴木健弘(共同演者)
2. 発表標題 胆汁酸トランスポーター阻害薬エロピキシバットによる腎保護作用の検討
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 鈴木健弘
2. 発表標題 ミトコンドリア病機能改善薬 mitochonic acid-5 (MA-5) の造影剤腎症治療効果
3. 学会等名 第23回心血管内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木健弘、菊池晃一(共同演者)
2. 発表標題 フェニル硫酸は糖尿病性腎症におけるアルブミン尿増悪の新たな原因物質である
3. 学会等名 第23回心血管内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木健弘、原-南都 文香(共同演者)
2. 発表標題 アニル酸シクラーゼC受容体作動薬リナクロチド血中TMAO値を低下させ慢性腎不全に伴う心血管疾患リスクを緩和する
3. 学会等名 第23回心血管内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木健弘
2. 発表標題 Mitochondria homing drug MA-5 protect against contrast induced acute kidney injury
3. 学会等名 ISN Frontiers Meetings on Kidney Disease & Cardiovascular Disease 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木健弘
2. 発表標題 新規ミトコンドリア病治療薬 mitochonic acid-5 (MA-5) の造影剤腎症治療効果
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三島英換、鈴木健弘(共同演者)
2. 発表標題 Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in CKD mouse
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 何 欣蓉、鈴木健弘(共同演者)
2. 発表標題 Alteration of gut microbiota by SGLT1 inhibitor may reduce uremic toxins in adenine-induced CKD mouse
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 何 欣蓉、鈴木健弘(共同演者)
2. 発表標題 SGLT1阻害による腸内細菌叢ならびに代謝物変化の解析
3. 学会等名 第2回 日本Uremic Toxin研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南都 文香、鈴木健弘(共同演者)
2. 発表標題 グアニル酸シクラーゼC受容体作動薬リナクロチドは腎不全に伴う腸内環境悪化を改善し 腎線維化を抑制する
3. 学会等名 第2回 日本Uremic Toxin研究会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 Takehiro Suuzuki, Takaaki Abe	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 23
3. 書名 Uremic Toxins and Organ Failure 'Review : Uremic Toxins and Gut Microbiome'	

1. 著者名 鈴木健弘、阿部高明	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカル ドゥ	5. 総ページ数 8
3. 書名 「遺伝子医学MOOK」35号 特集「ミトコンドリアと病気」「ミトコンドリア機能改善薬 MA-5によるミトコンドリア異常症の治療」	

1. 著者名 鈴木健弘、阿部高明	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカルレビュー	5. 総ページ数 6
3. 書名 Pharma Medica Vol.38 No.9 (増刊) 特集： 糖尿病性腎臓病(DKD) Basic & Clinical up-to-date 2020 ~進化するDKD 治療~「ミトコンドリアからDKDを制御する」	

1. 著者名 鈴木健弘、阿部高明（論文著者）、 柳 茂（編集）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 8
3. 書名 実験医学6月増刊号 特集「ミトコンドリアと疾患と老化」「ミトコンドリア機能改善薬 MA-5 によるミトコンドリア異常症治療」	

1. 著者名 鈴木健弘、阿部高明	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 541
3. 書名 「腎臓における物質輸送の分子機構」腎臓リハビリテーション 第2版	

1. 著者名 鈴木健弘、阿部高明	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 274
3. 書名 「酸化ストレスと腎障害」レドックス疾患学 実験医学Vol.36.No.5(増刊)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東北大学医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野 http://www.int2.med.tohoku.ac.jp/ 東北大学医学系研究科 若手研究者の独創的研究シーズの発展を目指した医学研究シーディング・プログラム</p>
--

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