

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08226

研究課題名(和文) HCaRG/COMMD5は腎尿細管上皮バリアー機構を増強し急性腎障害を改善する

研究課題名(英文) HCaRG/COMMD5 prevents acute kidney injury by maintaining renal tubular epithelial barrier function.

研究代表者

松田 裕之(MATSUDA, Hiroyuki)

日本大学・医学部・助教

研究者番号：10646037

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)：日本における生活習慣病患者は、延べ9000万人以上と言われ、心血管系臓器障害だけでなく、腎臓障害を引き起こす。我が国の血液透析患者数は増加の一途をたどり、進行性腎臓障害はいまだ十分な予防・治療を行うことができていない疾患である。Hypertension-related, calcium-regulated gene (HCaRG/COMMD5)は、障害を受けた腎尿細管の修復を促進するだけでなく、急性腎障害において、尿細管上皮細胞間の構造を強固にすることで尿細管上皮バリアを維持し、上皮細胞の受ける酸化ストレスを軽減し、リソソーム分解系の障害を抑制することにより腎保護に働くことが推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上皮細胞は、生体内の内部環境と外部環境を隔て、生体の恒常性を維持する役割を担っている。現在、皮膚や消化管などの上皮細胞間バリア機構について多くの報告がされているが、腎臓についてはまだ少ない。HCaRGは、細胞間接着因子であるE-cadherinを増加させ、尿細管上皮細胞の細胞間構造の形成を促す遺伝子である。今回、HCaRGによる上皮細胞間バリア増強作用により、薬剤性急性腎障害による尿細管上皮細胞の細胞死や組織障害が抑制され、腎機能が保護されることが明らかになった。今後、HCaRGを標的とした新たな腎臓病の治療法や予防法へと応用でき、透析導入患者を減らし、医療費の削減へ繋がると期待される。

研究成果の概要(英文)：Hypertension-related, calcium-regulated gene (HCaRG/COMMD5) is highly expressed in renal proximal tubules and accelerates tubular repair by facilitating re-differentiation of injured tubular cells. In this study, we demonstrated that the renal tubular epithelial barrier function was maintained by HCaRG via increasing E-cadherin expression and/or facilitating its reutilization even when epithelial cells were exposed to cisplatin and hydrogen peroxide. Consequently, mitochondrial dysfunction was mitigated and the autophagic-lysosomal system was enhanced in injured renal epithelial cells. In the cisplatin-induced acute kidney injury (AKI), HCaRG overexpression in renal tubules of mice prevented renal dysfunction, and reduced apoptosis and interstitial morphological damages. These data suggest that HCaRG prevents AKI by the maintaining of a renal tubular epithelial barrier function and by enhancing intracellular degradation systems.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：HCaRG COMMD5 急性腎障害 尿細管上皮バリア E-cadherin ミトコンドリア リソソーム分解系

1. 研究開始当初の背景

日本における高血圧症、糖尿病、脂質異常症患者を合わせると、延べ 9000 万人以上と言われ、これらの生活習慣病は心血管系臓器障害のみならず、腎臓障害を引き起こすことが知られている。我が国の血液透析患者数は 2017 年に 33 万人を超えて増加の一途をたどり、進行性腎臓障害はいまだ十分な予防・治療を行うことができていないアンメット・メディカル・ニーズ疾患である。また、生活習慣病の患者は 2~4 倍も腎臓癌のリスクが高く、腎臓癌の危険因子であることが報告されている。

Hypertension-related, Calcium-regulated gene (HCaRG/COMMD5)は、2000 年に初めて報告された遺伝子で、腎臓の近位尿細管に強く発現している。培養細胞において HCaRG は、デスモゾーム様の強固な細胞間構造の形成を促す ①。HCaRG 高発現遺伝子改変マウスを用いて作製した腎虚血再還流モデルの実験では、HCaRG は p21 の発現誘導を介して、障害を受け脱分化した尿細管上皮細胞の間葉上皮移行を促し、尿細管の修復を促進し、腎臓癌後の生存率を 2.5 倍改善させた ②。この HCaRG による間葉上皮移行促進作用に着目し、癌細胞と正常細胞で HCaRG の発現を比べたところ、癌細胞で HCaRG の発現が低下していることが分かった。次に、腎臓癌患者の病理標本を用いて HCaRG の発現を解析したところ、腎臓癌だけでなく、手術時の腫瘍径が大きい患者群の正常尿細管でも HCaRG が低下しており、正常尿細管の HCaRG レベルが高いほど 5 年生存率が良いことが分かった。また、HCaRG を腎臓癌細胞に高発現させたところ、癌細胞の分化が促され、細胞周期が抑制され、細胞死が誘導された。この HCaRG 高発現癌細胞を野生型マウスの皮下に移植したところ、腫瘍増大や腫瘍血管新生が抑制された。メカニズム的には、正常尿細管上皮細胞から分泌された HCaRG が、腎臓癌細胞の ErbB 受容体の発現を抑制し、腫瘍細胞の生存・増殖の主要伝達経路である MAPK や PI3K/AKT シグナルの活性を抑制していることが明らかになった ③。

これらの知見より、生活習慣病患者の腎臓は、慢性的なストレスに曝されており、腎臓癌や腎臓病などの腎臓病リスクが高まるのは、急性腎臓障害などによる過度な尿細管障害で尿細管上皮細胞が脱落し、尿細管上皮細胞で産生・分泌される HCaRG の低下した場合に、腎尿細管上皮バリア機構が破綻し、急性腎臓障害から慢性腎臓病に進展し、一部の障害細胞の癌細胞化が起こるのではないかという仮説を立てた。

2. 研究の目的

上皮細胞は、生体内の内部環境と外部環境を隔て、それぞれの内部環境を仕切り、生体の恒常性を維持する役割を担っている。現在、皮膚や消化管などの上皮細胞間における上皮細胞間バリア機構や、物質透過制御メカニズムについて多くの報告がされているが、腎臓における尿細管上皮細胞間バリアについてはまだ少ない。また、尿細管のストレスを反映するマーカーとして L-FABP が保険診療の適応となっているが、腎予後のバイオマーカーとして尿蛋白やクレアチニン・クリアランスに代わる指標はない。

これまでに、HCaRG が急性腎臓障害後の尿細管上皮細胞の間葉上皮移行を促進し、修復を促進することや、腎臓癌細胞の分化を促進し、癌の増殖を抑制することを報告してきた。HCaRG は、尿細管上皮細胞において、細胞間接着因子である E-cadherin を増加させ、細胞の分化と細胞間構造の形成を促す可能性を持った遺伝子である。HCaRG の持つ尿細管上皮バリアの増強作用を介した腎保護メカニズムを明らかにすることができれば、薬剤性腎臓障害、敗血症性腎臓障害や造影剤による腎臓障害等の急性腎臓障害の治療や予防に貢献でき、透析導入患者を減らし、医療費の削減へ繋がると期待される。そこで本研究では、(1) HCaRG の腎尿細管上皮バリアの増強メカニズムを検討し、HCaRG の腎保護効果を明らかにするための基礎研究を行い、(2) HCaRG が腎予後を評価するためのバイオマーカーとして有用であるかを検討すること、(3) 分解耐性膜透過性 HCaRG 合成タンパクを利用した新しい腎臓病の治療への臨床応用に展開するための基盤研究を行うこと、を目的とした。

3. 研究の方法

(1-i) HCaRG の尿細管上皮バリア増強作用による細胞保護メカニズムの解明

siRNA を用いて HCaRG を抑制したヒト尿細管上皮細胞に、シスプラチンの曝露を行い、HCaRG を遺伝子導入したマウス尿細管上皮細胞には、過酸化水素を用いた酸化ストレスを与え、これらの細胞のアポトーシスや生存率について評価した。細胞障害時の細胞内環境や細胞間構造の変化を検討する目的で、電子顕微鏡を用いた観察を行い、物質透過性を調整する細胞間バリア機能を、トランスウェル内で培養した上皮細胞シートの電気抵抗指数を用いて評価した。また、細胞死(アポトーシス)や炎症、細胞生存(オートファジー)に関わるシグナル伝達機構や、E-cadherin などの細胞間構造の構成タンパクの発現変化を、Real-time PCR や Western blot 法を用いて検討した。

(1-ii) 急性腎臓障害モデル動物を用いた生体内における HCaRG の腎保護作用の解明

腎尿細管特異的ヒト HCaRG 高発現遺伝子改変マウスを用いて、薬剤性急性腎臓障害モデルで

あるシスプラチン腎症モデルを作製し、HcCaRG の腎機能保護作用とそのメカニズムについて検討した。尿細管間質の障害度を5段階に分けて経時的に評価した。また、タイト結合やアドヘレンス結合などの細胞間構造の構成タンパクの発現変化を、Western blot 法にて評価した。次に、近位尿細管特異的 HcCaRG コンディショナルノックアウトマウスを作製し、急性腎障害モデルにおける HcCaRG の腎尿細管バリア増強作用を介した腎保護効果の再検証を試みた。

(2) 新規バイオマーカーとしての HcCaRG の有用性の検討

腎機能の予後を予測できるバイオマーカーとして現在、尿蛋白やクレアチニン・クリアランスに代わる指標はない。そこで、シスプラチン腎症モデルマウスの血清を用い、ELISA 法により HcCaRG の濃度を測定し、腎臓内の HcCaRG レベルや腎機能、病理組織像との関連性を検討しようと試みた。また、腎機能障害を認めた患者の血液中の HcCaRG を測定し、腎障害の進展度や予後との関係を統計学的に解析しようと試みた。

(3) 分解耐性膜透過性 HcCaRG タンパクを用いた新規腎障害治療薬の開発

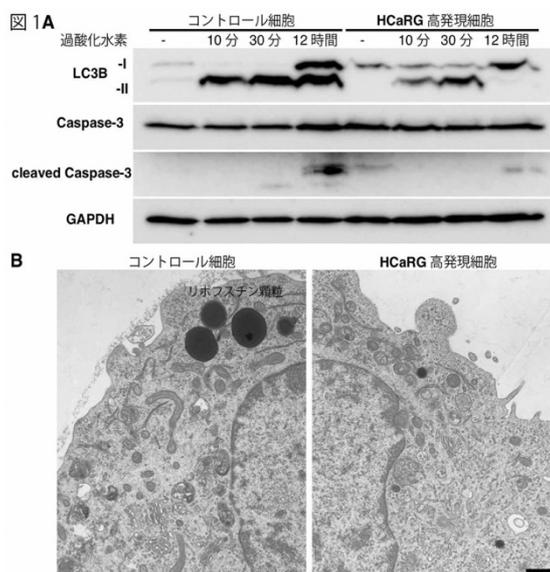
最近、細胞内タンパク質安定化タグ(Stabilon)や、細胞膜透過性タグを用いて、細胞内で安定的に発現可能なタンパク質の合成ができるようになってきた。本研究では、これらのタグを結合させた分解耐性膜透過性 HcCaRG タンパクを合成し、生理活性を検討し、急性腎障害モデルのマウスに経静脈的に投与し、腎機能保護効果や組織障害度の改善効果を検討しようと試みた。

4. 研究成果

(1) HcCaRG の尿細管上皮バリア増強作用を介した腎保護効果及び、分解耐性膜透過性 HcCaRG タンパク質の可能性

これまでに、HcCaRG が、障害により脱分化した尿細管上皮細胞の再分化を促し、尿細管の修復を促進し、虚血再還流障害後の腎機能低下や生存率を回復させることを報告した^②。また、HcCaRG は、細胞膜受容体のリサイクリングをコントロールし、腎癌細胞の増殖を抑制し、癌幹細胞性を低下させることが分かってきた^④、^⑤。本研究では、まず培養ヒト近位尿細管上皮細胞株細胞を用いて、シスプラチン曝露下における HcCaRG の細胞保護メカニズムを検討した。siRNA を用いて、HcCaRG の発現を抑制したところ、シスプラチン曝露後のアポトーシスが増加し、細胞生存率が低下していた。また、細胞間構造の構成タンパクの発現変化を、Western blot 法を用いて検討したところ、アドヘレンス結合の構成タンパクである E-cadherin の発現が低下しており、タイト結合を電気抵抗指数を用いて測定したところ、電気抵抗は低下していた。HcCaRG による E-cadherin の発現調整メカニズムを検討したところ、HcCaRG はシスプラチン曝露下の培養細胞において、p21 の転写因子である FoxO タンパクのリン酸化を抑制し、FoxO の核外移行を阻害することで、E-cadherin の転写因子である p21 の発現を誘導し、E-cadherin の発現調整を行っている可能性が示唆された。薬剤性腎障害を含む急性腎障害では、近位尿細管細胞においてミトコンドリア障害が起き、細胞内の酸化ストレスが増大し、細胞死を引き起こすことが知られている。そこで、培養マウス尿細管上皮細胞株細胞に HcCaRG を高発現させ、シスプラチン曝露下における活性酸素種(ROS)産生量、ミトコンドリア膜電位の変化とミトコンドリア依存的 ATP 産生量の変化を評価した。HcCaRG 高発現細胞では、コントロール細胞に比べ、ROS 産生量は抑制され、ATP 産生量は保たれており、ミトコンドリアの障害が軽減されていることが分かった。以上の結果から、近位尿細管細胞における HcCaRG は、p21 を介して E-cadherin の発現を誘導し、細胞間構造を強固にし、シスプラチンによる酸化ストレスに対して細胞保護的に働き、ミトコンドリア障害を軽減していると考えられ、急性腎障害の予防や治療に役立つ可能性が示唆された。

さらに詳細な HcCaRG によるミトコンドリアの保護メカニズムを明らかにする目的で、オートファジーに着目し、検討した。過酸化水素により一過性の酸化ストレスを加えられた HcCaRG 高発現細胞では、シスプラチン処理と同様に、コントロール細胞に比べ有意な細胞生存率の改善を認め、ATP 産生量といったミトコンドリア機能の指標も改善されていた。オートファジーの進行を関連タンパクである LC3B を用いて観察したところ、HcCaRG 高発現細胞では、処理後 30 分をピークに 12 時間後にはオートファジーは収束し、アポトーシスのマーカーである Caspase-3 の活性化も抑制されていた(図 1A)。コントロール細胞では、HcCaRG 高発現細胞に比べ、細胞内の酸化ストレスが増加し、持続したオートファジーが過酸化水素処理後 12 時間後においても観察され、細胞死

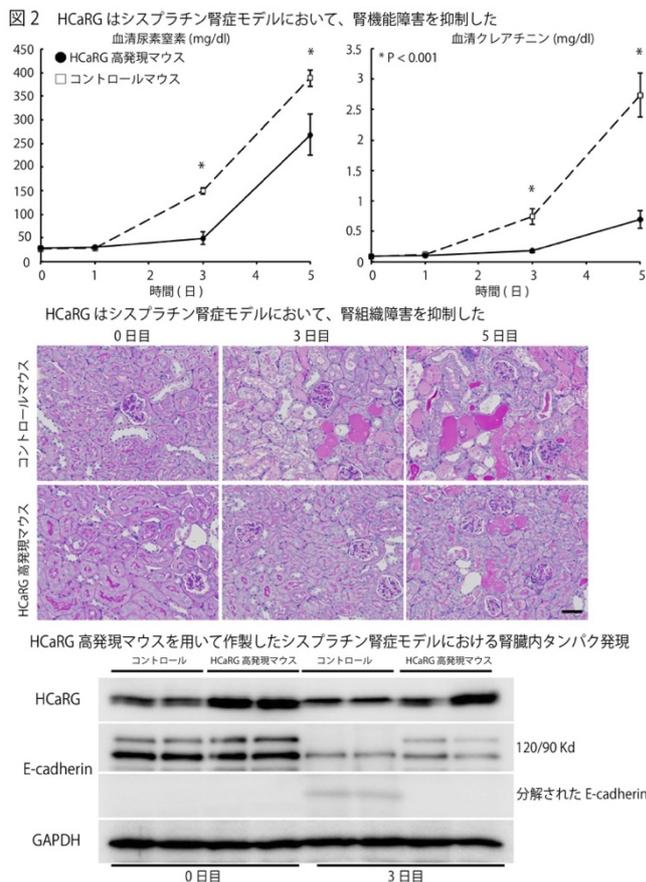


が誘導されていた。また、過酸化水素処理後のミトコンドリアの形態とリソソームの活性を観察したところ、HcArG 高発現細胞では過酸化水素処理直後にマイトファジーが観察され、ミトコンドリアの分裂とリソソームの活性化は、12 時間後にはいずれも収束していたが、コントロール細胞では、マイトファジーの活性化は弱く、ミトコンドリアの分裂は12時間後においても観察された。また、過酸化水素処理12時間後のコントロール細胞では、巨大なリボフスチン顆粒を認め、オートリソソームの分解が低下していることが分かった(図1B)。最後に、コントロール細胞の受ける酸化ストレスを軽減させると、HcArG 高発現細胞と同様に、オートファジーの持続は観察されなかった。以上の結果から、尿細管上皮細胞が、強い酸化ストレスを受けると、ミトコンドリアが障害され、過剰なオートファジー負荷により、リソソーム分解系が障害され、細胞死が誘導されると考えられた。HcArG は、細胞間構造を強固にし、尿細管上皮細胞のミトコンドリアが受ける酸化ストレスを軽減し、リソソーム分解系を回復することで、速やかに損傷ミトコンドリアを除去し、細胞を保護しているのではないかと推測した。

HcArG は、アクチンや Rab5 と相互作用を持っていることを報告しているが④、HcArG の相互因子や受容体の存在など、まだ明らかになっていない点が多い。HcArG の関わる新たな伝達経路を明らかにする目的で、HcArG の相互因子の探索を行った。分解耐性化タグを結合させた2種類の HcArG タンパク発現プラスミドを作製し、ヒト胎児腎癌細胞株細胞に遺伝子導入した。この遺伝子導入された細胞のタンパク質を用いて免疫沈降と質量分析を行ったところ、HcArG の結合タンパクの候補として、新たに23のタンパク質が同定された。その中には HcArG 以外の COMMD ファミリーや、細胞内輸送に関わるタンパク複合体、遺伝子制御に関わる核内分子などが含まれていた。そこで、E-cadherin の細胞内リサイクリングに関わるタンパク複合体に注目し検討したところ、シスプラチン曝露後の培養尿細管上皮細胞において、HcArG の抑制によりそれらのタンパク複合体の発現が抑制されることが明らかになった。

次に、疾患モデル動物を用いて、HcArG の腎保護作用について検討した。近位尿細管にヒト HcArG を高発現させた HcArG 高発現遺伝子改変マウスを用いて、シスプラチンを腹腔内投与した薬剤性急性腎障害モデルを作製し、腎機能や腎組織障害を評価した。コントロールの野生型マウスでは、シスプラチン投与3日後に血清尿素窒素、クレアチニンは著明に上昇し、尿細管および間質の障害を認めた(図2)。HcArG 高発現マウスでは、コントロールマウスに比べ有意に腎機能の低下を抑制し、組織学的にも尿細管障害が軽減されており、急性腎障害の発症を遅らせ、軽減させる効果があることが明らかになった。また、培養細胞を用いた実験と同様に、シスプラチン投与はマウスの尿細管上皮細胞の

アポトーシスを誘導したが、HcArG 高発現マウスでは、コントロールマウスに比べ有意にミトコンドリア障害や酸化ストレス、アポトーシスが減少していた。尿細管障害の程度を各尿細管のセグメントマーカーを用いて検証したところ、コントロールマウスでは、近位尿細管障害を早期に検出するためのバイオマーカーである kidney injury molecule-1 (KIM-1) は著しく上昇し、近位尿細管マーカーである Aquaporin-1 の発現は低下していた。さらに、尿細管全体の障害マーカーである Osteopontin、近位および遠位尿細管障害マーカーである Clusterin も、シスプラチン投与により著しく発現が亢進していた。一方で、HcArG 高発現マウスでは、KIM-1 の上昇を認めるものの、その上昇はコントロールマウスに比べ軽度で、Osteopontin や Clusterin の上昇も軽微であった。コントロールマウスでは、近位尿細管のみならず遠位尿細管から集合管まで広範囲に障害が及んだと考えられるが、HcArG 高発現マウスでは近位尿細管の障害が軽減され、障害も限局されていると考えられた。細胞間構造の構成タンパクである E-cadherin や β -catenin は、コントロールマウスにおい



ては、コントロールマウスにおい

て分解され、その発現は低下していたが、HCaRG 高発現マウスでは、E-cadherin 及び、その細胞内輸送に関わるタンパク複合体の発現が保たれていた。

以上より、HCaRG の腎保護メカニズムとして、(1) 近位尿細管における HCaRG は、尿細管が障害またはストレスを受けた際に、E-cadherin を介して、尿細管上皮細胞間の接着を強固にすることで、尿細管上皮バリアを維持し、尿細管の障害を軽減している可能性と、(2) 尿細管上皮細胞がストレスを受けると、ミトコンドリア障害が惹起され、オートファジー・リソソーム分解系が障害され、リポフスチン顆粒が蓄積するために腎障害が進行すると考えられたが、HCaRG は、尿細管上皮細胞のミトコンドリアが受ける酸化ストレスを、尿細管上皮バリアを強固にすることで軽減し、オートファジー・リソソーム分解系を回復することで、速やかに損傷ミトコンドリアを除去し、腎臓を保護している可能性が考えられた。HCaRG の E-cadherin 発現制御メカニズムとしては、(1) p21 の誘導を介して、E-cadherin の発現誘導を行っている可能性と、(2) 細胞内輸送タンパクの相互作用により、E-cadherin のリサイクリングを促進している可能性が考えられた。現在、近位尿細管における HCaRG コンディショナルノックアウトマウスを作製しており、近位尿細管の HCaRG を特異的にノックダウンした際の、近位尿細管の上皮バリアや腎臓の組織障害に与える影響を検討する予定である。また、本研究において 2 種類の細胞透過性ヒト HCaRG タンパク発現プラスミドを構築した。今後、この合成タンパクの生理活性を確認し、新たな腎臓病の治療薬としての可能性を検討する。

(2) 新規バイオマーカーとしての HCaRG の有用性

これまでの先行研究において、腎細胞癌摘出手術を受けた患者の病理検体で HCaRG の発現を比較すると、正常尿細管と比べ、癌では HCaRG の発現が低下していた。また、正常尿細管で HCaRG の発現が高い患者群では、HCaRG の発現が低い患者群よりも腫瘍径が小さく、予後も良好であった ③。尿細管上皮細胞の培養液中には、HCaRG タンパクが分泌されており、この分泌された HCaRG タンパクが腎癌細胞の増殖や浸潤、スフェア形成など癌細胞の悪性の特徴を抑制する働きを持っていることが明らかになった ⑤。本研究では、腎障害モデルのマウスの血液や尿検体を用いて HCaRG を測定し、HCaRG と残腎機能の関係を明らかにしようと試みた。薬剤性急性腎障害モデルとして、シスプラチンを HCaRG 高発現遺伝子改変マウスに腹腔内投与し、腎障害の程度を確認した。シスプラチン投与 5 日後の血清クレアチニンは、HCaRG 高発現マウスで $0.70 \pm 0.34SD$ mg/dl、コントロールマウスで $2.73 \pm 0.96SD$ mg/dl と有意な低下が見られた (図 2)。腎組織中の HCaRG mRNA 及びタンパク発現は、尿細管上皮細胞の障害とともに低下していた。これらのマウスの血液・尿サンプルを回収し、ELISA 法を用いて、HCaRG タンパクの測定を試みた。しかし、急性腎障害後の 24 時間蓄尿で採取できた尿が 0.5 ml 以下と少なく、尿中 HCaRG タンパク測定のためには希釈する必要があり、本研究計画内では検出することができなかった。また、日本大学医学部附属板橋病院と研究協力施設において、急性腎障害の治療のため入院が必要であった患者や透析治療を受けている患者、腎癌摘出手術を受けた患者の同意を得、血清サンプルを収集した。今後、前述の腎障害モデルマウスの検体を用いて HCaRG の検出方法を確認し、ヒトの血液サンプル中の HCaRG タンパクの測定を行い、残腎機能や腎癌の予後予測因子としての有用性を検討する。

<引用文献>

- ① Solban N, Jia HP, Richard S, Tremblay S, Hamet P, Tremblay J. (他 6 名) HCaRG, a novel calcium-regulated gene coding for a nuclear protein, is potentially involved in the regulation of cell proliferation. *J. Biol. Chem.* 275: 32234-32243, 2000.
- ② Matsuda H, Lavoie JL, Gaboury L, Hamet P, Tremblay J. HCaRG accelerates tubular repair after ischemic kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 22: 2077-2089, 2011.
- ③ Matsuda H, Ikeda J, Ogasawara M, Yamaguchi K, Endo M, Tremblay J. (他 10 名) HCaRG/COMMD5 inhibits ErbB receptor-driven renal cell carcinoma. *Oncotarget.* 8:69559-69576, 2017.
- ④ Champion CG, Zaoui K, Cossette S, Matsuda H, Hamet P, Tremblay J. (他 2 名) COMMD5/HCaRG Hooks Endosomes on Cytoskeleton and Coordinates EGFR Trafficking. *Cell Rep.* 24: 670-684, 2018.
- ⑤ Ikeda J, Matsuda H, Ogasawara M, Ishii Y, Yamaguchi K, Tremblay J. (他 6 名) COMMD5 inhibits malignant behavior of renal cancer cells. *Anticancer research.* 2021. In press.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ikeda Jin, Matsuda Hiroyuki, Ogasawara Maiko, Ishii Yukimoto, Yamaguchi Kenya, Takahashi Satoru, Fukuda Noboru, Masuhiro Yoshikazu, Endo Morito, Soma Masayoshi, Hamet Pavel, Tremblay Johanne	4. 巻 41
2. 論文標題 COMMD5 inhibites malignant behavior of renal cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	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） 10.21873/anticancerres.11xxx	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

1. 著者名 Campion Carole G, Kossay Zaoui, Verissimo Thomas, Cossette Suzanne, Matsuda Hiroyuki, Nicolas Solban, Hamet Pavel, Tremblay Johanne	4. 巻 24
2. 論文標題 COMMD5/HCaRG Hooks Endosomes on Cytoskeleton and Coordinates EGFR Trafficking.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 670-648
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2018.06.056.	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

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松田裕之, 小笠原茉衣子, 福田昇, 遠藤守人
2. 発表標題 薬剤性腎障害におけるCOMMD5の尿細管保護メカニズムの検討
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 小笠原茉衣子, 松田裕之, 遠藤守人, 福田昇
2. 発表標題 急性腎障害におけるCOMMD5のAutophagy制御メカニズムの検討
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 松田裕之, 小笠原茉衣子, 池田迅, 遠藤守人, 福田昇, Hamet Pavel, Tremblay Johanne
2. 発表標題 急性腎障害における高血圧関連遺伝子COMMD5/HCaRGの尿細管保護メカニズムの検討
3. 学会等名 第55回高血圧関連疾患モデル学会 第29回日本循環薬理学会 合同学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田迅, 松田裕之, 小笠原茉衣子, 遠藤守人, 福田昇, Hamet Pavel, Tremblay Johanne
2. 発表標題 高血圧関連遺伝子COMMD5/HCaRGは腎がん幹細胞の働きを抑制し、腫瘍増大や血管新生を抑制する
3. 学会等名 第55回高血圧関連疾患モデル学会 第29回日本循環薬理学会 合同学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小笠原茉衣子, 松田裕之, 福田昇, Hamet Pavel, Tremblay Johanne
2. 発表標題 高血圧関連遺伝子COMMD5/HCaRGのAutophagy制御を介した尿細管保護作用の検討
3. 学会等名 第55回高血圧関連疾患モデル学会 第29回日本循環薬理学会 合同学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田裕之, 池田迅, 小笠原茉衣子, 矢内充, 福田昇, 相馬正義, Hamet Pavel, Tremblay Johanne
2. 発表標題 HCaRGはRenal tubular epithelial cell barrier機能を増強し急性腎障害を予防する.
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 小笠原茉衣子, 池田迅, 矢内充, 遠藤守人, 福田昇, 松田裕之, Hamet Pavel, Tremblay Johanne
2. 発表標題 高血圧関連遺伝子COMMD5のオートファジーを介した腎尿管保護作用についての検討.
3. 学会等名 第54回高血圧関連疾患モデル学会学術総会
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
研究協力者	トレンブレイ ジョアンヌ (TREMBLAY Johanne)	モントリオール大学・医学部・教授	
研究協力者	池田 迅 (IKEDA Jin)	日本大学・医学部・助教 (32665)	
研究協力者	小笠原 茉衣子 (OGASAWARA Maiko)	日本大学・医学部・大学院生 (32665)	
研究協力者	遠藤 守人 (ENDO Morito)	八戸学院大学・健康医療学部・教授 (31105)	
研究協力者	舛廣 善和 (MASUHIRO Yoshikazu)	日本大学・生物資源科学部・准教授 (32665)	

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			
カナダ	モントリオール大学			