

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03556

研究課題名(和文)サルコペニアの発症・進展の分子病態の解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文)Elucidation of the molecular pathogenesis of sarcopenia and development of novel therapeutic strategies

研究代表者

頼 建光 (Rai, Tatemitsu)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：80334431

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：WNKシグナル系の新規機能について、この系がTNFを介して慢性腎臓病(CKD)における塩分感受性亢進の発症に関係しているという新知見が得られた。また、尿中カリウム排泄におけるNa-Cl共輸送体の新たな制御機構も明らかにした。

CKDにおけるエネルギー代謝異常の分子機構については、AMPKを介したエネルギー不全感知障害が存在することを明らかにし、AMP非依存性にAMPK活性化を行うことがCKDを改善させる新規治療法となる可能性があることを見出した。

さらにCKD患者の大規模コホートの臨床研究で、患者の入院時の機能状態の低下は院内死亡率、入院期間、コストを有意に増加させることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マウスCKDモデルを用いて、CKDにおける塩分感受性亢進のメカニズムの一端を解明、WNKキナーゼとTNFがCKDにおける塩分感受性亢進と免疫機構を繋ぐ鍵分子であることを初めて示すことに成功した。このようにWNKシグナルの新規機能を明らかにすることができた。

また、CKDにおけるエネルギー代謝異常の分子機構については、AMPKを介したエネルギー不全感知障害が存在することを明らかにし、CKDにおけるサルコペニア発症に繋がるエネルギー代謝障害についての新たな知見を得ることができたと同時に、AMPK活性化によるCKDの新規治療法の可能性についても見出すことができた。

研究成果の概要(英文)：As for novel function of the WNK signalling system, this system was found to be involved in the pathogenesis of increased salt sensitivity in chronic kidney disease (CKD) via TNF. A novel regulatory mechanism of Na-Cl co-transporters in urinary potassium excretion was also revealed.

Regarding the molecular mechanism of abnormal energy metabolism in CKD, we found that there is an AMPK-mediated energy-deficiency sensing defect and that AMPK activation in an AMP-independent manner may be a novel therapy to ameliorate CKD.

Furthermore, a clinical study of a large cohort of patients with CKD showed that a reduction in patients' functional status on admission significantly increased in-hospital mortality, length of stay and costs.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：WNKキナーゼ

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎えた本邦では、慢性疾患の増加に伴いサルコペニアへの注目が高まっている。サルコペニアとは 1989 年に Rosenberg が提案した疾患概念で、進行性および全身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群である。加齢に伴う一次性(加齢性)サルコペニアの他に、活動・疾患・栄養に関連する(二次性)サルコペニアがあるが、高齢者その双方においてハイリスク群である。高齢者の筋力低下や廃用への予防対策は、社会福祉的資源が有限であるという観点からも喫緊の課題である。しかしながら、サルコペニアの発症・進展に関わる病態解明は未だ不十分であり、運動や食事療法などの非特異的な本尊療法以外にサルコペニアに有効な特異的治療法はいまだ確立していない。

我々は、生体内で体液恒常性維持に重要な役割を果たす WNK (with-no-lysine) キナーゼシグナルの解析を通じ、WNK とサルコペニアの関わりの可能性に着目した。WNK キナーゼはもともと遺伝性高血圧疾患である偽性低アルドステロン症 II 型 (PHAII) の原因遺伝子として同定されたものであり、哺乳類の WNK アイソフォーム 1-4 のうち WNK1・WNK4 は食事の塩分やカリウム、ホルモンなど様々な刺激によって修飾を受けながら、腎臓での塩分出納並びに血管トーン調整を介して生理的な血圧調整に関わる事を我々は報告してきた。WNK キナーゼは SPAK / OSR1 キナーゼを基質とし、WNK - SPAK / OSR1 - SLC12a リン酸化シグナル伝達系を形成する (Yang SS et al. *Cell Metab* 5:331-344 2007, Wakabayashi M et al. *Cell Rep.* 3:858-68 2013)。

近年、WNK1 は全身に広く発現し、血圧調節作用以外にも、免疫細胞やオートファジーの制御などの生体の恒常性維持に重要な腎外作用が報告されている。WNK1 の両アリル欠失が致死的である事はその重要性を裏付ける。我々は、骨格筋に存在する SLC12a 輸送体 Na - K - 2Cl 共輸送体 1 (NKCC1) の制御因子である WNK キナーゼアイソフォームのうち、骨格筋では WNK1 の発現が優位であることを踏まえ、NKCC1 が筋形成を促進し、その阻害剤ループ利尿薬がマウスの骨格筋再生を抑制することを報告した (Mandai S et al. *Sci Rep.* 7:46369, 2017)。また、骨格筋 WNK1 が筋委縮関連遺伝子 (atrogene) の主要転写因子 forkheadbox protein O isoform 4 (FOXO4) の機能調節を介して、骨格筋細胞の肥大を制御することを発見した (Mandai S et al. *Sci Rep.* 8:9101, 2018)。さらに 300 人規模の慢性腎臓病 (CKD) 患者の臨床研究を行い、ループ利尿薬がサルコペニアのリスク因子である事をヒトのデータを用いて示し、この系の臨床的重要性を検証した (Ishikawa S et al. *PLoS One.* 13:e0192990, 2018)。

2. 研究の目的

WNK キナーゼ による骨格筋形成と肥大の生理的制御機構の解明

3. 研究の方法

- (1) 基礎研究：WNK シグナル系の新規制御因子、基質の同定と新規機能の解明
- (2) 基礎研究：CKD におけるエネルギー代謝異常の分子機構とサルコペニア発症機序の解明
- (3) 臨床研究：CKD 患者のコホートをを用いたサルコペニアのリスクと予後の関係

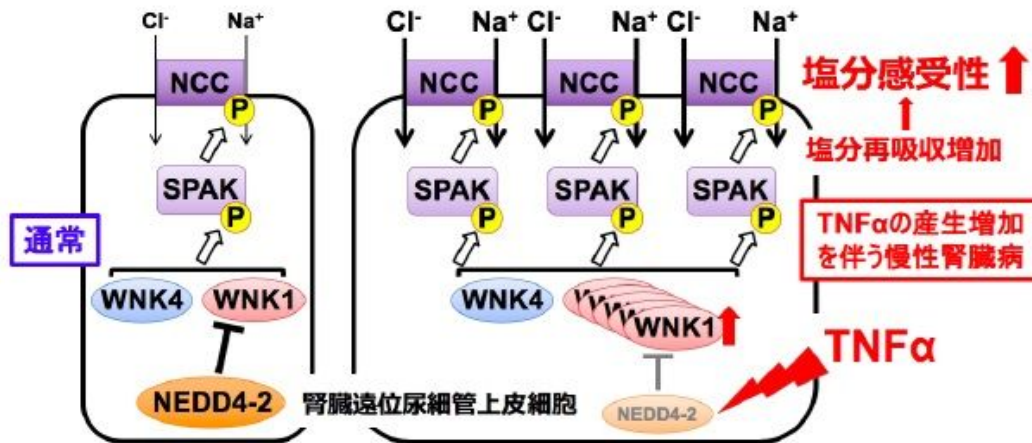
4. 研究成果

- (1) 基礎研究：WNK シグナル系の新規制御因子、基質の同定と新規機能の解明

慢性腎臓病(CKD)での塩分感受性亢進発症メカニズムにおけるWNKキナーゼの役割

マウスCKDモデルにおいて、腎臓でのWNK1蛋白の増加と下流のSPAK、NCCのリン酸化亢

進がみられ、塩分感受性高血圧を呈していた。腎臓mRNA発現を検討した結果、TNF α がWNK1の蛋白量を制御していると考えられた。培養尿細管細胞にTNF α を負荷したところ、WNK1の分解酵素であるNEDD4-2が減少し、WNK1蛋白が増加した。さらに、AANモデルではTNF α 阻害薬エタネルセプトが遠位尿細管においてNEDD4-2の減少を抑制し、WNKシグナルの亢進を抑制した。このことから、TNF α は腎のWNKシグナルを亢進させ、WNKキナーゼがCKDにおける塩分感受性亢進と免疫機構を繋ぐ鍵分子であることが初めて示された(図1)。



(図1) TNF α はWNK-SPAK-NCCシグナルを活性化させCKDの塩分感受性高血圧の発症に関わる

(Furusho T et al. *Kidney Int* 97:713 2020)

NCX1を介したNCCの脱リン酸化と尿中カリウム排泄機構

WNKシグナル系の最終効果器であるNa-Cl共輸送体(NCC)について、K負荷急性期の尿中K排泄制御にはカルシニューリン(CaN)によるNCCの脱リン酸化が重要であることを報告したが、その詳細な分子機構は未だ不明であった。NCCとCaNを強制発現させた培養細胞およびマウスを用いて、K負荷後のNCCのリン酸化、細胞内Ca濃度([Ca²⁺]_i)、尿中K排泄の評価を行った。培養細胞において特異的阻害剤SEA0400でNa/Ca交換輸送体(NCX1)を阻害すると、高K時のNCC脱リン酸化と[Ca²⁺]_iの上昇は抑制された。マウスでもSEA0400投与で、高KによるNCCの脱リン酸化は抑制され、尿中K排泄も抑制された。このことから、高Kによる脱分極でリバースモードとなったNCX1からCaが細胞内へ流入することが、CaNによるNCCの脱リン酸化および尿中K排泄に関わると考えられた(Shoda et al. *PLoS One* 15:e0235360 2020)。

WNK1によるマクロファージでのLPS誘導性サイトカイン産生抑制機構

WNKキナーゼは生体内の塩分制御のみならず、細胞周期の制御や細胞の分化においても重要な役割を担っている。マクロファージにおいてWNK1がLPS誘導性の免疫応答をどのように修飾するかを検討した。方法として、shWNK1とWNK1ヘテロノックアウトマウスを用いて、LPS誘導性のサイトカイン産生に対するWNK1silencingの効果を検討した。その結果、WNK1silencingによりLPS誘導性のサイトカイン産生が増加し、炎症性マクロファージのマーカーであるNOS2の発現が増加することを発見した。さらにWNK1ヘテロノックアウトマウスにおいてはLPS腹腔内投与により誘導される血中のサイトカインが増加することを示した。このことからWNK1はマクロファージにおいてLPS誘導性サイトカイン産生を抑制することが明らかになった(Arai Y et al. *Biochem Biophys Res Commun* 533:1290 2020)。

(2) 基礎研究：CKDにおけるエネルギー代謝異常の分子機構とサルコペニア発症機序の解明

Protein kinase A (PKA) 活性と白色脂肪におけるエネルギー代謝について

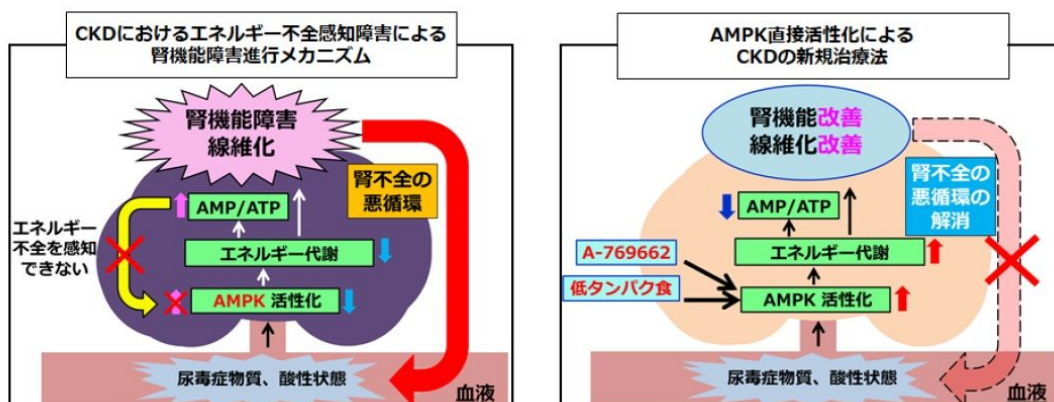
PKA活性は cAMP と A kinase anchoring proteins (AKAPs) で制御される。先行研究で AKAPs-PKA 結合阻害薬が腎臓で PKAを活性化し抗利尿作用を発揮すると報告したが、腎臓で効果に乏しい化合物X がマウス白色脂肪で PKA を活性化した。白色脂肪は通常エネルギー貯蔵の場として働くが、ベージュ化することによりエネルギー消費を亢進する。化合物 X は短期投与によりマウス白色脂肪でベージュ化の指標である UCP-1発現を誘導し、長期投与によって高脂肪食負荷マウスで血中の遊離脂肪酸を低下させて体重増加を抑制した。PKA 活性化がエネルギー代謝への介入の有用な標的となり、化合物 X が慢性腎臓病 (CKD) におけるエネルギー代謝異常の治療薬となる可能性を示した。

不飽和脂肪酸 (PUFA) の関与について

CKDのエネルギー代謝における PUFA 代謝酵素と代謝物の役割につき、CKD モデルマウスを作成し、CKD におけるそれらの役割を検証した。C57BL/6J マウスに対して 5/6 腎摘による CKD モデルを作成し、CKD 腎における PUFA 代謝酵素の増減を qPCR で解析した。CKD において発現量が変化した代謝酵素に関してはその遺伝子改変マウスを用いて CKD モデルを作成し、フェノタイプを解析した。CKD の腎臓において主要な PUFA 代謝酵素のうち Alox15 がコントロール群と比して変化しており、mRNA・蛋白レベル共に増加していた。Alox15 KO マウスの CKD モデルを作成すると、野生型と比して血清 Cre の低下及び腎線維化の抑制を認めた。Alox15がCKDに置けるエネルギー代謝障害に関与している可能性が示唆された (Takahashi N et al. *Clin Exp Nephrol* 25:445 2021)。

CKDにおけるAMPKを介したエネルギー不全感知障害

CKDでは、細胞内エネルギーセンサーである5'-アデノシンリン酸 (AMP) 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) が不活性化することが知られているが、AMPKの調節異常のメカニズムは不明であった。CKDのマウスモデルにおいて、メタボローム解析を行ったところ、腎臓ではAMPとATPの比率が高いにもかかわらず、AMPKの活性化が低下していることが確認された：このことは、AMPKがエネルギー不全を感知していないことを示唆している。同様のAMPKの不活性化は、CKDマウスの心臓と骨格筋でも認められた。いくつかの尿毒症性因子が、in vitroおよびin vivoで腎組織におけるAMPKを不活性化することが示された。AMP感知機構をバイパスする特異的AMPK活性化物質A-769662は、CKDマウスの腎臓の線維化を改善し、エネルギー状態を改善した。さらに、低タンパク食はAMP感知機構とは無関係にAMPKを活性化し、エネルギー代謝と腎線維化の改善につながることを示された。これらの結果から、AMPを感知できないことが、エネルギー枯渇とCKD進行の悪循環の根底にある重要なメカニズムであり、AMPKを直接活性化することが、CKDの新規治療アプローチになる可能性が示された(図2)。



(図2) 通常はAMP上昇によるエネルギー不全状態をAMPKが感知してエネルギー状態を改善するが、CKDでは尿毒症物質などの影響によりAMPKのAMPへの感受性が低下し、腎機能障害が進行する。AMP非依存性にAMPK活性化を行う薬剤や低タンパク食が腎機能障害を改善させる新規治療法となる可能性がある。

(Kikuchi H et al. *Kidney Int* 95:723 2019)

(3) 臨床研究：CKD患者のコホートをを用いたサルコペニアのリスクと予後の関係

慢性腎臓病（CKD）は、透析導入前後、特に高齢者において日常生活動作（ADL）に大きな影響を及ぼす。しかし、入院時の機能状態が透析患者の転帰に及ぼす影響については十分に理解されていない。そこで、日本における全入院患者を対象として通常測定されるADL障害数が透析患者の入院転帰に及ぼす影響を検討した。入院管理請求データベースを用いて、2012年から2014年にかけて65歳以上の慢性透析を受けた患者104,557例の入院を対象とした。主要アウトカムは院内全死因死亡率（ロジスティック回帰モデルを用いて評価）、副次アウトカムは在院日数と医療費とした。その結果、参加者の平均年齢は74.0±6.2歳、平均体格指数（BMI）は21.8±3.9であった。参加者の31%が、入院時においてADLの基本5項目（食事、移乗、排泄、着替え、入浴）のうち1つ以上の介助を必要とし、3.5%（n=3,701）が入院後に死亡した。交絡因子を調整した後、ADL障害が1、2、3、4、5個の場合の死亡のオッズ比（OR）（95%信頼区間）は、完全自立に対してそれぞれ1.43（1.19-1.70）、2.04（1.71-2.45）、2.58（2.19-3.04）、3.74（3.35-4.17）、6.83（6.29-7.41）であった。ADL障害の数の増加は、より長い入院期間と費用とも関連していた。年齢、入院時の機能状態、BMIによるリスク層別化では、75歳以上の痩せた患者で重度のADL障害がある場合、75歳未満でBMIが中程度で入院時にADL障害がない場合と比較して、最大リスクが15.5高いことが示された。以上より、入院時の機能状態の低下は、院内死亡率、入院期間、コストを有意に増加させることが示された（Mandai S et al. *JMA J* 6:404 2023）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15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 Takahashi Naohiro, Kikuchi Hiroaki, Usui Ayaka, Furusho Taisuke, Fujimaru Takuya, Fujiki Tamami, Yanagi Tomoki, Matsuura Yoshiaki, Asano Kenichi, Yamamoto Kouhei, Ando Fumiaki, Susa Koichiro, Mandai Shintaro, Mori Takayasu, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi, Arita Makoto, Sohara Eisei	4. 巻 25
2. 論文標題 Deletion of Alox15 improves kidney dysfunction and inhibits fibrosis by increased PGD2 in the kidney	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 445 ~ 455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-021-02021-y	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 Fujimaru T, Rai T et al	4. 巻 6
2. 論文標題 Genetic Background and Clinicopathologic Features of Adult-onset Nephronophthisis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 1346 ~ 1354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2021.02.005	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 Nanamatsu Azuma, Mori Takayasu, Ando Fumiaki, Furusho Taisuke, Mandai Shintaro, Susa Koichiro, Sohara Eisei, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi	4. 巻 77
2. 論文標題 Vasopressin Induces Urinary Uromodulin Secretion By Activating PKA (Protein Kinase A)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1953 ~ 1963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17127	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 Mandai Shintaro, Ando Fumiaki, Mori Takayasu, Susa Koichiro, Iimori Soichiro, Naito Shotaro, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Fushimi Kiyohide, Rai Tatemitsu	4. 巻 16
2. 論文標題 Burden of kidney disease on the discrepancy between reasons for hospital admission and death: An observational cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0258846 ~ 0258846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0258846	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 Yuta, Susa Koichiro, Yanagi Tomoki, Hiraoka Yuichi, Suzuki Takefumi, Mori Takayasu, Ando Fumiaki, Mandai Shintaro, Fujiki Tamami, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi, Sohara Eisei	4. 巻 58
2. 論文標題 Generation of NPHP1 knockout human pluripotent stem cells by a practical biallelic gene deletion strategy using CRISPR/Cas9 and ssODN	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal	6. 最初と最後の頁 85 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11626-022-00655-0	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 Mori Takayasu, Chiga Motoko, Fujimaru Takuya, Kawamoto Ryosuke, Mandai Shintaro, Nanamatsu Azuma, Nomura Naohiro, Ando Fumiaki, Susa Koichiro, Sohara Eisei, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi	4. 巻 42
2. 論文標題 Phenotypic differences of mutation negative cases in Gitelman syndrome clinically diagnosed in adulthood	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 300 ~ 309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.24159	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 Arai Yohei, Asano Kenichi, Mandai Shintaro, Ando Fumiaki, Susa Koichiro, Mori Takayasu, Nomura Naohiro, Rai Tatemitsu, Tanaka Masato, Uchida Shinichi, Sohara Eisei	4. 巻 533
2. 論文標題 WNK1-TAK1 signaling suppresses lipopolysaccharide-induced cytokine production and classical activation in macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1290 ~ 1297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.10.007	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 Shoda Wakana, Nomura Naohiro, Ando Fumiaki, Tagashira Hideaki, Iwamoto Takahiro, Ohta Akihito, Isobe Kiyoshi, Mori Takayasu, Susa Koichiro, Sohara Eisei, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Sodium-calcium exchanger 1 is the key molecule for urinary potassium excretion against acute hyperkalemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0235360-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0235360	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 Furusho Taisuke, Sohara Eisei, Mandai Shintaro, Kikuchi Hiroaki, Takahashi Naohiro, Fujimaru Takuya, Hashimoto Hiroko, Arai Yohei, Ando Fumiaki, Zeniya Moko, Mori Takayasu, Susa Koichiro, Isobe Kiyoshi, Nomura Naohiro, Yamamoto Kohei, Okado Tomokazu, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi	4. 巻 97
2. 論文標題 Renal TNF activates the WNK phosphorylation cascade and contributes to salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 713 ~ 727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.11.021	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 Mandai Shintaro, Sato Hidehiko, Imori Soichiro, Naito Shotaro, Tanaka Haruna, Ando Fumiaki, Susa Koichiro, Isobe Kiyoshi, Mori Takayasu, Nomura Naohiro, Sohara Eisei, Okado Tomokazu, Uchida Shinichi, Fushimi Kiyohide, Rai Tatemitsu	4. 巻 130
2. 論文標題 Nationwide in-hospital mortality following major fractures among hemodialysis patients and the general population: An observational cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115122 ~ 115122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2019.115122	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 Matsuura Yoshiaki, Nomura Naohiro, Shoda Wakana, Mori Takayasu, Isobe Kiyoshi, Susa Koichiro, Ando Fumiaki, Sohara Eisei, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi	4. 巻 517
2. 論文標題 Tacrolimus ameliorates the phenotypes of type 4 Bartter syndrome model mice through activation of sodium-potassium-2 chloride cotransporter and sodium-chloride cotransporter	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 364 ~ 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.07.086	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 Fujiki Tamami, Ando Fumiaki, Murakami Kana, Isobe Kiyoshi, Mori Takayasu, Susa Koichiro, Nomura Naohiro, Sohara Eisei, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Tolvaptan activates the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway through PERK phosphorylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9245-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-45539-8	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 Hiroaki, Sasaki Emi, Nomura Naohiro, Mori Takayasu, Minamishima Yoji Andrew, Yoshizaki Yuki, Takahashi Naohiro, Furusho Taisuke, Arai Yohei, Mandai Shintaro, Yamashita Takahiro, Ando Fumiaki, Maejima Yasuhiro, Isobe Kiyoshi, Okado Tomokazu, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi, Sohara Eisei	4. 巻 95
2. 論文標題 Failure to sense energy depletion may be a novel therapeutic target in chronic kidney disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 123 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.08.030	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 Matsuki Hisazumi, Genma Taku, Mandai Shintaro, Fujiki Tamami, Mori Yutaro, Ando Fumiaki, Mori Takayasu, Susa Koichiro, Iimori Soichiro, Naito Shotaro, Sohara Eisei, Rai Tatemitsu, Fushimi Kiyohide, Uchida Shinichi	4. 巻 80
2. 論文標題 National Trends in Mortality and Urgent Dialysis after Acute Hypertension in Japan From 2010 Through 2019	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 2591 ~ 2600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21880	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 Mandai S, Koide T, Fujiki T, Mori Y, Ando F, Susa K, Mori T, Iimori S, Naito S, Sohara E, Uchida S, Fushimi K, Rai T	4. 巻 6
2. 論文標題 Association of Admission Functional Status and Body Mass Index with Mortality in Patients Receiving Chronic Dialysis: A Nationwide Observational Cohort Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JMA Journal	6. 最初と最後の頁 404 ~ 413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31662/jmaj.2022-0188	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26件(うち招待講演 0件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 藤木珠美, 安藤史顕, 萬代新太郎, 須佐紘一郎, 森崇寧, 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 PKA活性化薬は白色脂肪のベージュ化を促進し、高脂肪食負荷マウスで体重増加を抑制する
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤丸拓也, 蘇原映誠, 川西邦夫, 森崇寧, 千賀宗子, 萬代新太郎, 安藤史頭, 須佐紘一郎, 飯盛聡一郎, 内藤省太郎, 頼建光, 長田道夫, 内田信一
2. 発表標題 尿細管基底膜の厚い二重化は、成人ネフロン癆の遺伝学的診断根拠となり得る
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河本 亮介, 森 崇寧, 安藤 史頭, 萬代 新太郎, 須佐 紘一郎, 蘇原 映誠, 頼 建光, 内田 信一
2. 発表標題 遺伝性腎臓病が疑われた症例において嚢胞性腎疾患を除く約半数にCOL4A3遺伝子群の希少変異を認めた
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 七松 東, 森 崇寧, 安藤 史頭, 古荘 泰佑, 萬代 新太郎, 須佐 紘一郎, 蘇原 映誠, 頼 建光, 内田 信一
2. 発表標題 バゾプレシンはPKA活性化を介してuromodulin尿中分泌を促進する
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋直宏, 蘇原映誠, 有田誠, 菊池寛昭, 安藤史頭, 須佐紘一郎, 萬代新太郎, 森崇寧, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 Alox15 knock-outマウスは、腎臓におけるPGD2の増加を介してCKDの腎障害及び線維化を改善する
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋直宏、蘇原映誠、有田誠、菊池寛昭、安藤史顕、磯部清志、須佐紘一郎、萬代新太郎、森崇寧、頼建光、内田信一
2. 発表標題 Alox15 KO マウスはCKD の腎障害及び線維化に抵抗性を示す
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 七松東、森崇寧、安藤史顕、萬代新太郎、磯部清志、須佐紘一郎、蘇原映誠、頼建光、内田信一
2. 発表標題 PKA は hepsin の活性に影響し uromodulin の細胞外分泌を促進する
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森崇寧、千賀宗子、藤丸拓也、萬代新太郎、蘇原映誠、頼建光、内田信一
2. 発表標題 Gitelman 症候群と臨床診断された成人患者の遺伝的背景と変異 陰性例における表現系の検討
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤丸拓也、蘇原映誠、森崇寧、萬代新太郎、千賀宗子、菊池寛昭、安藤史顕、森雄太郎、岡戸丈和、頼建光、川西邦夫、内田信一
2. 発表標題 腎生検にてネフロン瘻が疑われた成人症例における臨床・病理 所見と遺伝的背景の関係
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤木珠美, 安藤史顕, 萬代新太郎, 磯部清志, 須佐紘一郎, 森崇寧, 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 PKA活性化薬は高脂肪食負荷マウスにおいて熱産生を亢進し体重増加を抑制する
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古荘泰佑, 蘇原映誠, 萬代新太郎, 菊池寛昭, 新井洋平, 安藤史顕, 錢谷慕子, 森崇寧, 須佐紘一郎, 磯部清志, 野村尚弘, 岡戸丈和, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 TNF は腎臓でのWNK1分解を抑制して塩分感受性を亢進させる
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 藤木珠美, 安藤史顕, 磯部清志, 須佐紘一郎, 森崇寧, 野村尚弘, 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 トルバプタンはPERKのリン酸化を介してNrf2/HO-1を活性化する
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 安藤史顕, 磯部清志, 森崇寧, 須佐紘一郎, 野村尚弘, 蘇原映誠, 頼建光, 内田信一
2. 発表標題 PKA活性化薬の開発と先天性腎性尿崩症治療への応用
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 正田若菜、野村尚弘、安藤史顕、田頭秀章、岩本隆宏、太田哲人、磯部清志、森崇寧、須佐紘一郎、蘇原映誠、頼建光、内田信一
2. 発表標題 NCX1を介したNCCの脱リン酸化と尿中カリウム排泄機構の解明
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 菊池寛昭、蘇原映誠、野村尚弘、森崇寧、頼建光、内田信一
2. 発表標題 低タンパク食はAMPKのAMP/ATP比感知障害改善を介して腎保護効果を発揮する
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 高橋直宏、菊池寛昭、有田誠、古荘泰佑、安藤史顕、磯部清志、須佐紘一郎、森崇寧、野村尚弘、頼建光、内田信一、蘇原映誠
2. 発表標題 3系脂肪酸合成酵素fat-1 トランスジェニックマウスは薬剤性CKDモデルに抵抗性である
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 萬代新太郎、佐藤英彦、飯盛聡一郎、内藤省太郎、田中春奈、安藤史顕、須佐紘一郎、磯部清志、森崇寧、野村尚弘、蘇原映誠、岡戸丈和、内田信一、伏見清秀、頼建光
2. 発表標題 骨折部位と死亡率の関連は透析患者と一般集団で異なる
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 Ando F, Yui N, Mandai S, Isobe K, Mori T, Susa K, Nomura N, Sohara E, Rai T, Uchida S.
2. 発表標題 Derivatives of FMP-API-1/27 Robustly Activate AQP2 Water Channels Independently of Vasopressin
3. 学会等名 American Society of Nephrology Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi N, Kikuchi H, Arita M, Ando F, Mandai S, Isobe K, Susa K, Mori T, Nomura N, Rai T, Uchida S, Sohara E.
2. 発表標題 12/15-Lipoxygenase Knockout Mice Exhibit a Resistance to Kidney Damage in CKD
3. 学会等名 American Society of Nephrology Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujiki T, Ando F, Mandai S, Isobe K, Susa K, Mori T, Nomura N, Sohara E, Rai T, Uchida S.
2. 発表標題 Tolvaptan and Bardoxolone Methyl Synergistically Activate the Nrf2/HO-1 Pathway
3. 学会等名 American Society of Nephrology Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Furusho T, Mandai S, Kikuchi H, Takahashi N, Fujimaru T, Hashimoto H, Arai Y, Ando F, Mori T, Susa K, Isobe K, Nomura N, Okado T, Rai T, Yamamoto K, Uchida S, Sohara E.
2. 発表標題 Renal TNF Activates WNK Phosphorylation Cascade and Contributes to Salt-Sensitive Hypertension in CKD
3. 学会等名 American Society of Nephrology Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuura Y, Nomura N, Shoda W, Sohara E, Rai Tatemitsu, Uchida S.
2. 発表標題 Tacrolimus Improved Symptoms of Type 4 Bartter Syndrome Model Mice
3. 学会等名 American Society of Nephrology Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古荘泰佑、蘇原映誠、萬代新太郎、菊池寛昭、高橋直宏、藤丸拓也、橋本博子、新井洋平、安藤史顕、錢谷慕子、森崇寧、須佐紘一郎、磯部清志、野村尚弘、岡戸丈和、頼建光、内田信一
2. 発表標題 TNF は腎臓でのWNK1分解を抑制し慢性腎臓病の塩分感受性を亢進させる
3. 学会等名 第30回バソプレシン研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kikuchi H, Sohara E, Nomura N, Mori T, Minamishima YA, Takahashi N, Furusho T, Ando F, Isobe K, Susa K, Rai T, Uchida S
2. 発表標題 AMPK activation bypassing AMP sensing mechanism is a novel therapeutic strategy for chronic kidney disease
3. 学会等名 第8回 Chronic Kidney Disease Frontier Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳 智貴、蘇原 映誠、菊池 寛昭、竹内 恒、須佐 紘一郎、藤木 珠美、森 雄太郎、安藤 史顕、萬代 新太郎、森 崇寧、本田 真也、鳥居 暁、清水 重臣、頼 建光、内田 信一
2. 発表標題 AMP感知機構をバイパスしたAMPK活性化によるCKDの新規治療戦略の発見
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 荒川春奈、阿部誠、頼建光、石光晃、藤乘嗣泰
2. 発表標題 当院における高齢血液透析導入患者の予後
3. 学会等名 第68回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

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