

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03672

研究課題名(和文)慢性腎臓病によるエネルギー感知障害の分子病態解明と治療法開発

研究課題名(英文)Elucidation of molecular pathogenesis and development of novel therapeutic strategy of energy-sensing failure of AMPK in chronic kidney disease

研究代表者

蘇原 映誠(SOHARA, Eisei)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：90510355

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)：CKDにおけるUremic conditionにおいて、AMPKを中心としたエネルギー恒常性維持機構が、腎臓を含む全身臓器でどのように破綻しているかを解明した。我々はAMPKサブユニットのAMP感知が生理的に制御されていること、さらにそれがキナーゼXによるAMPKリン酸化によるものであることをはじめて発見した。またCKDにおけるキナーゼX発現の低下は、AMPKのAMP感知不全を引き起こし、これが更なるエネルギー不全状態を生み、CKD増悪の悪循環に繋がることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回我々が発見したAMPKのAMP感知不全の分子メカニズムは、CKDにおけるエネルギー恒常性破綻の一端を解明したものであり、これを慢性腎臓病の新しい治療標的にすることにより、腎臓自身の予後を改善するとともに、臓器連関も改善し、心血管病やサルコペニアなど、慢性腎臓病の合併症の治療にも結びつくと考えられた。透析をはじめとした慢性腎臓病の患者数を減らし、さらには医療費削減にもつながる研究と考えられる意義深いものであった。

研究成果の概要(英文)：AMP-activated protein kinase (AMPK) is a central kinase in energy homeostasis. AMP-induced AMPK activation is impaired in the kidneys in chronic kidney disease (CKD). In this study, we uncovered a possible role of a kinaseX, which is markedly down-regulated in CKD, in the regulation of AMP sensing by AMPK.

研究分野：腎臓内科

キーワード：慢性腎臓病 エネルギー恒常性

1. 研究開始当初の背景

腎臓は全身の体液恒常性維持の中心臓器であり、尿毒素の排泄に加えて、水電解質や各種溶質の出納調節を行う。これらの輸送体制御系を介して活発なイオン・溶質の能動輸送を行うため、腎臓は心臓に次ぐエネルギー消費率を持つ臓器である。最近、我々はCKDにおいて細胞のエネルギー恒常性維持機構の中心であるAMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)が尿毒素やアシドーシスによってエネルギー不全(AMP上昇などによるATP/AMP比の低下)を正しく感知できなくなること、このエネルギー不全感知障害が腎臓だけでなく臓器を超えて心臓や骨格筋でも惹起され、結果としてエネルギー不全状態に陥ることを明らかにした(Kidney Int. 2019)。

2. 研究の目的

我々の研究の目的はCKDにおけるUremic conditionにおいて、AMPKを中心としたエネルギー恒常性維持機構が、腎臓を含む全身臓器でどのように破綻しているかを解明することである。本研究の重要分子の一つであるAMPKはエネルギー恒常性維持機構のマスターレギュレーターでありCKDにおける腎臓での異常は示唆されていたが、その機序は不明のままであった。AMPKはエネルギー不全(ATP/AMP比の低下)をAMPとの結合によって感知して活性化し、エネルギー産生を促す。我々もCKDにおける尿毒素代謝物やアシドーシスなどによるAMPKのAMPへの反応性低下、それが腎臓だけでなく心臓や骨格筋でも起きることを報告した(Kidney Int. 2019)。AMPKシグナルの機能低下は心臓の虚血への脆弱性や骨格筋萎縮をもたらすことが報告されており、詳細な分子機序を検討し、改善を目指すことは新規治療戦略をもたらす創造的な研究となる。

3. 研究の方法

(1)我々はまず腎臓に着目し、AMPKのリン酸化がAMP感受性を制御しているという仮説のもと、その上流のキナーゼの同定をおこなった。

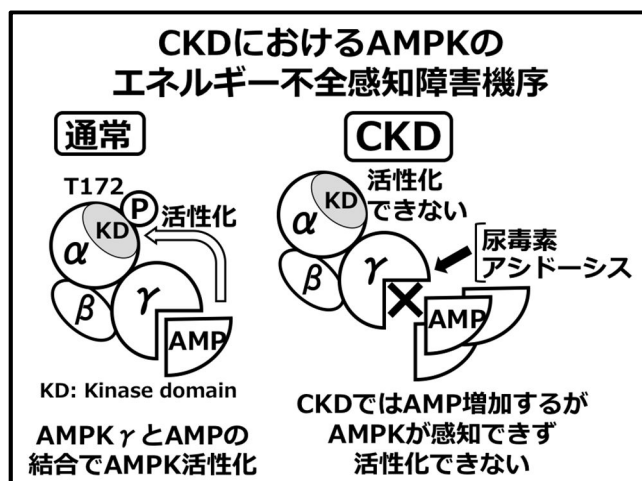
(2)さらには、そのキナーゼのノックアウトマウスを用いながら、腎臓などの組織AMP感受性を検証した。

(3)ノックアウトマウスの慢性腎臓病モデルを検討し、組織内エネルギー状態とともに、腎機能や腎臓の線維化の評価を行った。

4. 研究成果

AMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)はエネルギー恒常性維持の中心的キナーゼである。以前に我々は慢性腎臓病(CKD)ではAMPKのAMP感受性低下のため、エネルギー不全状態(AMP/ATP比の上昇)でもAMPKが活性化できずにエネルギー状態が改善せず、CKD増悪の悪循環とCKDの臓器連関を来すことを報告した。しかし、AMPKのAMP感知の生理的制御は全く未知であり、当然、CKDにおける破綻の分子機序は不明であった。今回我々はキナーゼX(論文リバイス中)によるAMPKのリン酸化を介したAMPKのAMP結合の制御機構と、そのCKDにおける破綻の分子機序を発見した。

キナーゼXがAMPKの結合蛋白であることを発見し、検討を加えると、CKDマウスの腎臓ではキナーゼXの発現・活性が低下していた。さらにキナーゼXノックアウトマウスの腎臓ではCKDと同様にAMPKのAMP感受性の低下を認めたことから、キナーゼXがAMPKのAMP感知に関わると考えた。我々はキナーゼXによるAMPK 1のリン酸化部位に注目し、同部位の変異体解析によって、このリン酸化がAMP感知を介したAMPK活性化に必要であることを発見した。キナーゼXノックアウトマウスの腎臓組織では、CKDマウスの腎臓と同じようにAMP/ATP比の増高を認め、エネルギー不全状態であった。その一方で、同組織内のAMPK 1のリン酸化は低下を認め、同時に



同時に

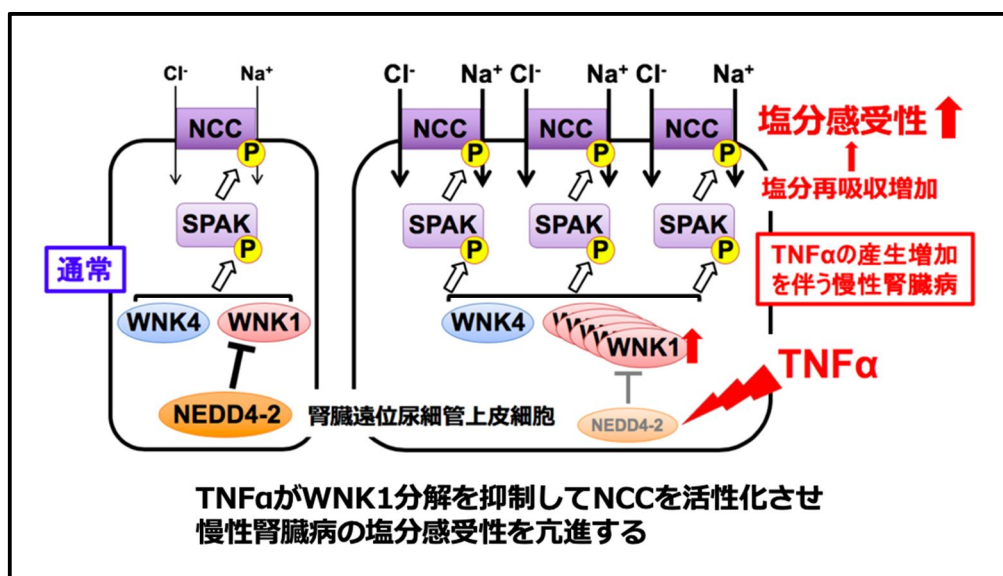
AMPK のキナーゼ活性も低下していたことから、生体内においても AMPK 1 リン酸化が AMP 感知に関わり、エネルギー恒常性を制御していると考えられた。蛍光 AMP と AMPK 1 の結合アッセイにより、このキナーゼ X によるリン酸化を受けた AMPK 1 は AMP との結合を増強しており、親和性を制御していることが明らかになった。すなわち、このキナーゼ X による AMPK 1 リン酸化が AMP 感受性を上げることで、AMP 感知による AMPK の活性に繋がる事を発見した。立体構造解析を行うと、このリン酸化部位は AMPK の AMP 結合部位の裏打ちをしていた。先述の通りキナーゼ X ノックアウトマウスの腎臓では野生型より AMP/ATP 比の上昇を示したが、キナーゼ X ノックアウトマウスを CKD モデルにしたところ、AMP/ATP 比は更に上昇しエネルギー不全が増悪したにもかかわらず、AMPK の活性は低下し、腎機能と線維化の更なる増悪を認めた。今回我々は AMPK サブユニットの AMP 感知が生理的に制御されていること、さらにそれがキナーゼ X による AMPK リン酸化によるものであることをはじめて発見した。また CKD におけるキナーゼ X 発現の低下は、AMPK の AMP 感知不全を引き起こし、これが更なるエネルギー不全状態を生み、CKD 増悪の悪循環に繋がることを見出した。これらは CKD におけるエネルギー恒常性破綻の一端を解明したものであった（論文リバイス中）。

さらに、以下の報告も行った。

・WNK、SPAK キナーゼはリン酸化カスケードを形成し、遠位尿細管の Na-Cl 共輸送体 (NCC) の活性化を介して塩分排出量を正に制御している。WNK-SPAK-NCC シグナルの過剰亢進は、メタリックック症候群やカリウム摂取不足に伴う塩分感受性高血圧発症に寄与しているが、慢性腎臓病 (CKD) の塩分感受性高血圧への関与は不明であった。また免疫機構による塩分感受性の制御が近年報告されているが、炎症や免疫シグナルによる WNK シグナル制御は報告がない。本研究ではこの 2 点について CKD マウスモデルを用いて検討した。

我々はまずアリストロキア酸腎症 (AAN) モデルの腎臓遠位尿細管において WNK1 蛋白発現が増加し、それに伴い下流の SPAK、NCC のリン酸化が亢進していることを確認した。WNK1-SPAK-NCC シグナルの亢進は高塩食負荷した後も抑制されず、AAN マウスは塩分感受性高血圧を呈した。これらの変化は SPAK 欠損マウスでは認められず、NCC 活性化、塩分感受性高血圧は WNK1-SPAK シグナルの亢進によるものであった。次に WNK シグナルを他の CKD モデルでも評価したところ、WNK1 蛋白の増加はアデニン腎症でも観察された一方、5/6 腎摘モデルでは認めなかった。WNK1 蛋白増加に関わる因子の探索のため 3 種類の CKD モデル腎臓の mRNA 発現を炎症性サイトカインに注目して比較したところ、TNF が WNK1 の蛋白発現を制御する可能性が示唆された。事実、フィルター上で培養した mpkDCT 細胞に TNF を 5 日間負荷したところ、WNK1 分解を担う E3 リガーゼである NEDD4-2 が転写、蛋白レベルで減少し、WNK1 蛋白が増加していた。さらに、TNF 阻害薬エタネルセプトが AAN モデルの遠位尿細管において減少した NEDD4-2 の転写、蛋白発現を回復させ、WNK1-SPAK-NCC シグナルの亢進を抑制した。

TNF は腎の WNK1-SPAK-NCC シグナルを亢進させ、CKD の塩分感受性高血圧に関与していた。さらに本研究は、WNK シグナルが腎臓内の炎症/免疫シグナルと塩分感受性をつないでいることを初めて明らかにした (Furusho T, et al. *Kidney Int.* 2020)。



・以前より種々の病態に脂肪酸代謝酵素が深く関係することが知られているが、慢性腎臓病 (CKD) における役割は不明であった。脂肪酸代謝酵素のうち、炎症や動脈硬化との関連が報告されている ALOX15 に注目し CKD における役割を検証した。[方法]野生型及び *alox15* ^{-/-} マウスに対して 5/6 腎摘を施行し、血液及び腎臓サンプルを解析した。また、リポドミクスを用いて脂肪酸プロファイルを解析した。KO マウスで変化が見られた代謝物を腎臓培養細胞に投与し、腎線維化や上皮間葉転換への影響を調べた。[結果] 5/6 腎摘モデルの腎臓において ALOX15 の mRNA と

蛋白レベルは著明に増加し、mRNA 発現の増加は近位尿管に強く認められた。5/6 腎摘モデルにおいて alox15 KO マウスは、血清 Cre 値及び組織中の NGAL・1 型コラーゲンの発現量が有意に低かった。また、KO マウスで増加を認めた PGD2 は NRK52E 細胞や HK2 細胞の線維化や上皮間葉転換を抑制した。[総括]alox15 KO マウスの CKD モデルでは野生型と比して腎機能の改善及び線維化の抑制を認めた。この表現型には PGD2 の増加が関与している可能性があった。(Takahashi N, et al. Clin Exp Nephrol. 2021)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Fujimaru Takuya, Kawanishi Kunio, Mori Takayasu, Rai Tatemitsu, Hoshino Junichi, Ubara Yoshifumi, Miyazaki Mariko, Nagata Michio, Uchida Shinichi, Sohara Eisei	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 In press
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 In press
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 Kumagai Asako, Takeda Satoru, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Iijima Hiroshi, Itakura Astuo, Koya Daisuke, Kanasaki Keizo	4. 巻 In press
2. 論文標題 Dietary Magnesium Insufficiency Induces Salt-Sensitive Hypertension in Mice Associated With Reduced Kidney Catechol-O-Methyl Transferase Activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	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) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16377	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 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 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 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 Sekine Akinari, Hoshino Junichi, Fujimaru Takuya, Suwabe Tatsuya, Mizuno Hiroki, Kawada Masahiro, Hiramatsu Rikako, Hasegawa Eiko, Yamanouchi Masayuki, Hayami Noriko, Mandai Shintaro, Chiga Motoko, Kikuchi Hiroaki, Ando Fumiaki, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Sawa Naoki, Takaichi Kenmei, Ubara Yoshifumi	4. 巻 51
2. 論文標題 Genetics May Predict Effectiveness of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Nephrology	6. 最初と最後の頁 745 ~ 751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000509817	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 0235360 ~ 0235360
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 Fujimaru Takuya, Sohara Eisei	4. 巻 5
2. 論文標題 Copy Number Variation: A?New Genetic Form of?Polycystic Kidney and Liver Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 575 ~ 576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2020.03.007	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 Furusho Taisuke, Uchida Shinichi, Sohara Eisei	4. 巻 43
2. 論文標題 The WNK signaling pathway and salt-sensitive hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 733 ~ 743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-020-0437-x	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 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 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 Fujimaru Takuya, Sohara Eisei	4. 巻 5
2. 論文標題 Copy Number Variation: A New Genetic Form of Polycystic Kidney and Liver Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 575 ~ 576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2020.03.007	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 Furusho Taisuke, Uchida Shinichi, Sohara Eisei	4. 巻 in press
2. 論文標題 The WNK signaling pathway and salt-sensitive hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	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) 10.1038/s41440-020-0437-x	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 Mishima Eikan, Mori Takayasu, Nakajima Yoko, Toyohara Takafumi, Kikuchi Koichi, Oikawa Yoshitsugu, Matsushashi Tetsuro, Maeda Yasuhiro, Suzuki Takehiro, Kudo Masataka, Ito Sadayoshi, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Abe Takaaki	4. 巻 in press
2. 論文標題 HPRT-related hyperuricemia with a novel p.V35M mutation in HPRT1 presenting familial juvenile gout	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	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) 10.1007/s13730-020-00459-9	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 Chinen Takashi, Saeki Eiji, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Akimoto Tetsu	4. 巻 14
2. 論文標題 A case of Gitelman syndrome: our experience with a patient treated in clinical practice on a local island	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Rural Medicine	6. 最初と最後の頁 258 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2185/jrm.3014	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 Furuto Yoshitaka, Kawamura Mariko, Namikawa Akio, Takahashi Hiroko, Shibuya Yuko, Mori Takayasu, Sohara Eisei	4. 巻 20
2. 論文標題 Non-urate transporter 1, non-glucose transporter member 9-related renal hypouricemia and acute renal failure accompanied by hyperbilirubinemia after anaerobic exercise: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-019-1618-1	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, Iimori 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 Sakoh Takashi, Sekine Akinari, Mori Takayasu, Mizuno Hiroki, Kawada Masahiro, Hiramatsu Rikako, Hasegawa Eiko, Hayami Noriko, Yamanouchi Masayuki, Suwabe Tatsuya, Sawa Naoki, Ubara Yoshifumi, Fujimaru Takuya, Sohara Eisei, Shinichi Uchida, Hoshino Junichi, Takaichi Kenmei	4. 巻 7
2. 論文標題 A familial case of pseudohypoaldosteronism type II (PHA2) with a novel mutation (D564N) in the acidic motif in WNK4	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 e705 ~ e705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.705	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 Tanaka Tatsuhiko, Oki Eishin, Mori Takayasu, Tsuruga Kazushi, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Tanaka Hiroshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Complete clinical resolution of a Japanese family with renal pseudohypoaldosteronism type 1 due to a novel NR3C2 mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 489 ~ 490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13391	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 Sekine Akinari, Fujimaru Takuya, Hoshino Junichi, Suwabe Tatsuya, Oguro Masahiko, Mizuno Hiroki, Kawada Masahiro, Sumida Keiichi, Hiramatsu Rikako, Hasegawa Eiko, Yamanouchi Masayuki, Hayami Noriko, Chiga Motoko, Mori Takayasu, Sohara Eisei, Uchida Shinichi, Sawa Naoki, Takaichi Kenmei, Ubara Yoshifumi	4. 巻 49
2. 論文標題 Genotype-Clinical Correlations in Polycystic Kidney Disease with No Apparent Family History	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Nephrology	6. 最初と最後の頁 233 ~ 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000497444	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 菊池寛昭, 蘇原映誠	4. 巻 269
2. 論文標題 慢性腎臓病におけるエネルギー枯渇の感知障害	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 934-939
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 菊池寛昭, 蘇原映誠	4. 巻 86
2. 論文標題 慢性腎臓病におけるエネルギー不全状態の解明とその治療の探索	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 629-633
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 正田若菜, 蘇原映誠	4. 巻 26
2. 論文標題 遺伝性高血圧から Precision Medicine を考える	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 血圧	6. 最初と最後の頁 21-24
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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 蘇原映誠
2. 発表標題 慢性腎臓病における塩分感受性亢進と免疫機構によるWNKシグナル制御
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 蘇原映誠
2. 発表標題 遺伝学の発展がもたらす遺伝性腎疾患診療の新戦略
3. 学会等名 第99回神奈川腎研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 EISEI SOHARA
2. 発表標題 Whole exome data in rare disease gene discovery
3. 学会等名 International Society of Nephrology, World Congress of Nephrology 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 EISEI SOHARA
2. 発表標題 Failure to sense energy depletion in chronic kidney disease
3. 学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古莊泰佑, 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, 安藤史頭, 銭谷慕子, 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 森崇寧, 藤丸拓也, 蘇原映誠, 内田信一
2. 発表標題 次世代シーケンサーによる腎臓病網羅的遺伝子診断パネルの構築-網羅的遺伝子解析の重要性
3. 学会等名 第 62 回日本腎臓学会学術総会 (招待講演)
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 蘇原映誠
2. 発表標題 Primary Cilia の生理的機能と嚢胞性腎疾患
3. 学会等名 第 62 回日本腎臓学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eisei Sohara
2. 発表標題 WNK signaling in salt-sensitive hypertension and electrolyte disorder
3. 学会等名 JSN/ASN Joint Symposium, The 62nd Annual Meeting of the Japanese Society of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019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, 菊地寛昭, 安藤史顕, 森雄太郎, 野村 尚弘, 岡戸丈和, 頼 建光, 長田道夫, 内田 信一
2. 発表標題 腎生検にて NPHP-MCKD complex と診断された 成人症例の遺伝的背景
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 蘇原映誠, 桑原道雄, 安藤史顕, 森崇寧, 頼建光, 佐々木成, 内田信一
2. 発表標題 常染色体優性腎性尿崩症症例の解析と遺 伝性腎疾患患者層別化の重要性
3. 学会等名 第 49 回日本腎臓学会東部学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 蘇原映誠, 藤丸拓也, 森崇寧, 内田 信一
2. 発表標題 遺伝学の発展がもたらす遺伝性腎疾患診療の新戦略
3. 学会等名 第 49 回日本腎 臓学会西部学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuya Fujimaru, Takayasu Mori, Michio Nagata, Shintaro Mandai, Motoko Chiga, Hiroaki Kikuchi, Fumiaki Ando, Yutaro Mori, Koichiro Susa, Kiyoshi Isobe, Soichiro Iimori, Naohiro Nomura, Shotaro Naito, Tomokazu Okado, Tatemitsu Rai, Shinichi Uchida, Eisei Sohara
2. 発表標題 Tubular basement membrane duplication and cell interposition are distinctive histological findings in the adult patients genetically diagnosed with NPHP-RCs
3. 学会等名 ASN Kidney Week (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 ASN Kidney Week (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sohara Eisei
2. 発表標題 Failure to sense energy depletion in chronic kidney disease
3. 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 蘇原映誠
2. 発表標題 慢性腎臓病におけるエネルギー不全感知障害
3. 学会等名 第 10 回 腎不全研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京医科歯科大学 腎臓内科 ホームページ
<https://tmd-kid.jp>

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