

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08720

研究課題名(和文)ポドサイト機能維持におけるCa<sup>2+</sup>活性化型陽イオンチャネルTRPM4の役割

研究課題名(英文)Function of TRPM4 on podocyte

研究代表者

内許 玉楓 (Uchimoto, Kaede)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：00529472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：蛋白尿の発症を防ぐ最終バリアである腎系球体上皮細胞(ポドサイト)の機能維持における一価陽イオンチャネルTRPM4の役割を解析した。TRPM4は多くのポドサイト傷害に重要な役割を果たすCa<sup>2+</sup>チャネルTRPC6の上流の調節因子であると考えられた。TRPM4の機能喪失がTRPC6の発現を促進すること、TRPC6の著明な発現変化がまだ見られないポドサイト初期傷害ですでに、TRPM4の発現が低下していることを見出した。TRPM4の発現低下がポドサイト傷害誘導のinitiation eventとしての役割を果たしていると考えられる。TRPM4はポドサイト傷害を感知する早期マーカーとして有望である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

蛋白尿は、腎系球体障害を示す臨床所見であるだけでなく、蛋白尿自体が尿細管障害を誘導し、腎不全へと進行させる悪化因子であると考えられている。腎系球体上皮細胞(ポドサイト)は、蛋白尿の発症を防ぐ最終バリアとして機能している。本研究は、TRPM4がポドサイトの機能維持に重要な役割を果たし、TRPM4の発現低下がポドサイト傷害に関与していることを見出した。TRPM4の発現低下の抑制作用を有する薬剤、化合物がポドサイトの傷害を防ぐ薬物として有効であると考えられる。また、TRPM4はポドサイト傷害を感知する早期診断マーカーとして有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We previously identified TRPM4 as a molecule downregulated in PAN nephropathy, a mimic of MCNS (minimal change nephrotic syndrome). TRPM4 is a monovalent cation channel, which facilitates Na<sup>+</sup> influx and consequently suppresses Ca<sup>2+</sup> influx. However, the function of TRPM4 in podocyte is unclear. TRPC6 is a Ca<sup>2+</sup> channel and increase in its activity plays a critical role in several types of podocyte injury. In this study, it was suggested that TRPM4 is an upstream regulator of TRPC6. Functional loss of TRPM4 promoted TRPC6 expression. TRPM4 was downregulated in the early phase of podocyte injury induced by adriamycin that is capable of inducing FSGS (focal segmental glomerulosclerosis)-like podocyte injury by injection into rats. At this time point, alterations in podocyte functional molecules and TRPC6 were not detected yet. It is conceivable that downregulation of TRPM4 is a critical initiation event leading to podocyte injury. TRPM4 could be an early marker to detect podocyte injury.

研究分野：腎分子病態学

キーワード：ポドサイト Ca<sup>2+</sup>活性化型陽イオンチャネル TRPM4 TRPC6

## 1. 研究開始当初の背景

我が国に慢性腎不全による血液透析患者数は 33 万人を超え、また腎不全の予備軍と考えられている慢性腎臓病患者数は 1330 万人 (成人のおよそ 8 人に 1 人) と報告されている。腎不全に至る原疾患として重要なのは糸球体疾患である。蛋白尿は、糸球体障害を示す臨床所見であるだけでなく、蛋白尿自体が尿細管障害を誘導し、腎不全へと進行させる悪化因子であることが明らかになっている。糸球体上皮細胞 (ポドサイト) は血漿蛋白が原尿中へ漏出するのを防ぐ最終バリアとしての機能を果たしている。ポドサイトは足突起と呼ばれる特徴的な突起を有しており、足突起間にはスリット膜と呼ばれる高度に分化した細胞間接着装置が存在している。研究代表者らは、正常と各種病態モデル糸球体における発現解析を行い、蛋白尿発症時、発現低下する分子群を同定し、機能解析を進めてきた。TRPM4 (transient receptor potential melastatin 4) はこの分子群の 1 つの分子として報告した (Miyachi et al. *J Am Soc Nephrol*. 2006)。TRPM4 は TRP チャンネルに属する一価陽イオンチャンネルで細胞外から細胞質内への  $\text{Na}^+$  の流入を促進させ、結果的に  $\text{Ca}^{2+}$  流入を減少させる機能を持っている。しかし、ポドサイトにおける TRPM4 の機能は検討されていなかった。TRPC6 (家族性巣状分節性糸球体硬化症の原因分子の 1 つ) は TRP チャンネルに属する  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルで、その活性増加がポドサイト傷害に関わっていると報告されているが、TRPM4 と TRPC6 の関係性は不明であった。

## 2. 研究の目的

本研究は、(1) TRPM4 の腎臓の各分画、ポドサイトにおける発現と局在、および発生期糸球体における発現動態、(2) TRPM4 のポドサイトにおける分子型、(3) TRPM4 と TRPC6 の関係性、(4) ネフローゼ症候群モデルにおける TRPM4 の発現動態、(5) 培養ポドサイト傷害モデルにおける TRPM4 の発現動態を解析することにより、TRPM4 のポドサイトにおける機能を解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 腎臓における TRPM4 の発現と局在、発生期糸球体における発現動態の解析

① 正常ラットの腎組織、培養ポドサイトを用いて、RT-PCR、免疫蛍光染色法、免疫電子顕微鏡法により、腎臓の各分画 (髄質、皮質、糸球体) 及びマウス培養ポドサイトにおける TRPM4 の発現と局在を解析した。

② 発生各時期の糸球体が観察される出生直後の新生仔ラット腎材料を用いて、TRPM4 とポドサイトスリット膜の主要構成分子 Nephrin の二重免疫蛍光法により、発生期の各時期の糸球体における TRPM4 の発現動態を解析した。

### (2) ポドサイトにおける TRPM4 の分子型の発現解析

① TRPM4 は、チャンネル機能を持つ TRPM4b (全長の variant)、チャンネル機能を持たない TRPM4a (exon 3/4 double 欠損 variant) の主な 2 種のバリエーションを含め、多様な分子型が存在していることが報告されているが、分子型の詳細はまだ解明されていない。本研究は、ラット糸球体における TRPM4b、TRPM4a の発現を RT-PCR により検討した。また、TRPM4 exon 3-5 領域に新たな variant の存在を示唆する所見が得られたため、この領域にある variant の欠損部位の詳細をさらに検討した。

② TRPM4 の exon 17-18 領域は細胞外部と細胞膜貫通ドメインを有するため、チャンネル機能に重要な役割を果たしている。本研究は、ラット糸球体、マウス及びヒト培養ポドサイトにおけるこの領域に存在する variant の発現を RT-PCR により検討した。

### (3) TRPM4 と TRPC6 の関係性の解析

① siRNA を用いて TRPM4 の発現をノックダウンしたヒト培養ポドサイトにおける TRPC6 の発現、TRPC6 をノックダウンしたポドサイトにおける TRPM4 の発現を RT-PCR により検討した。

② TRPM4 チャンネルの機能阻害剤 9-Phenanthrol (9-Phen) で処理した (最終濃度 10  $\mu\text{mol/L}$ 、16 時間処理) ポドサイトにおける TRPC6 の発現を RT-PCR により検討した。

### (4) ネフローゼ症候群モデルにおける TRPM4 の発現動態の解析

微小変化型ネフローゼ症候群 (minimal change nephrotic syndrome, MCNS) モデルである PAN (Puromycin aminonucleoside) 腎症ラットを作製 (100 mg/kg B.W. を単回尾静脈内注射) し、蛋白尿のピーク時 (病態誘導後 10 日目) に糸球体における TRPM4 の発現と局在を real-time RT-PCR、二重免疫蛍光法により検討した。

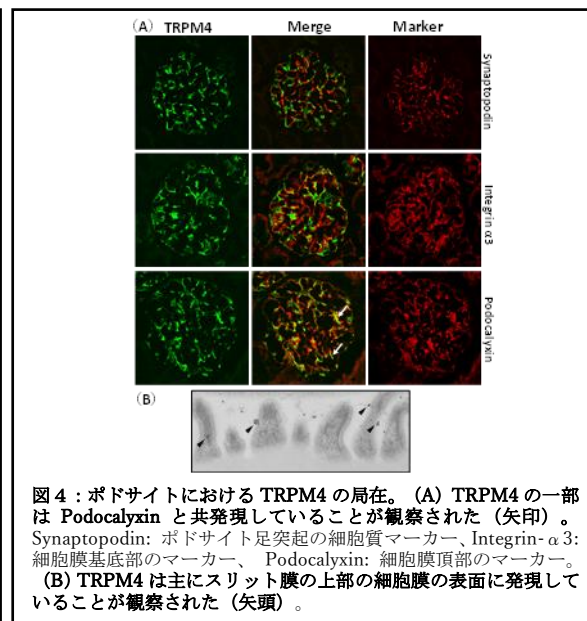
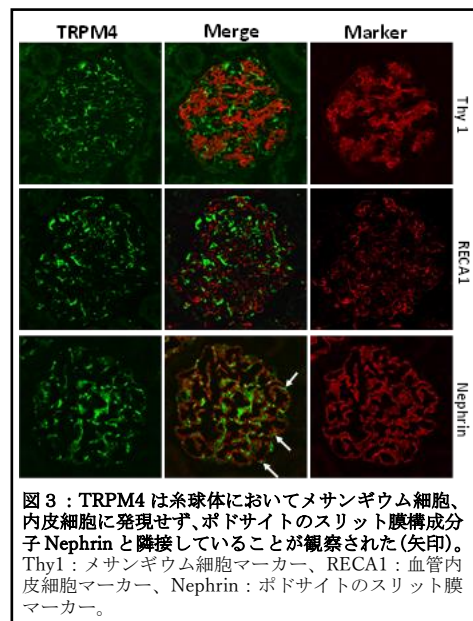
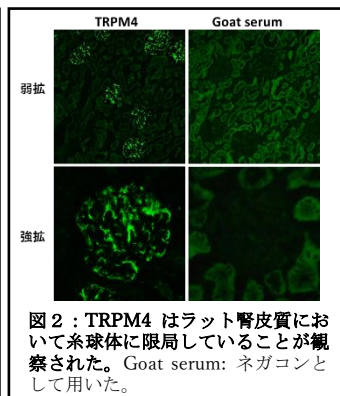
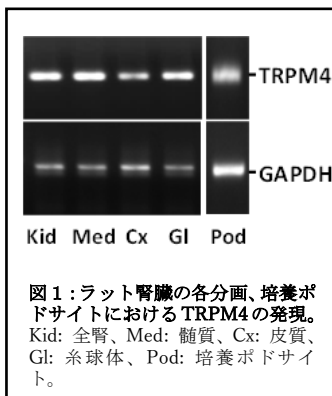
### (5) 培養ポドサイト傷害モデルにおける TRPM4 の発現動態の解析

アドリアマイシン (ADR) は、ラットに静注することにより家族性巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 様のポドサイト傷害を誘導することができる薬剤である。本研究は、アドリアマイシンにより誘導されるヒト培養ポドサイト傷害モデル (最終濃度 5  $\mu\text{g/mL}$ 、14 時間処理) を作製し、TRPM4、TRPC6、ポドサイト機能分子 Nephrin、Podocin の発現動態を RT-PCR により解析した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 腎臓における TRPM4 の発現と局在、発生期糸球体における発現動態

TRPM4 は腎臓の各分画に発現し、皮質では糸球体に主に発現していること、培養ポドサイトにも発現していることを RT-PCR により示した (図 1)。次に、免疫蛍光染色法により発現解析を行い、TRPM4 は皮質では糸球体に局限していることを明らかにした (図 2)。さらに、TRPM4 と糸球体の細胞マーカー分子 (Thy 1: メサンギウム細胞、RECA1: 内皮細胞、Nephrin: ポドサイト) との二重免疫蛍光染色の所見により、TRPM4 は糸球体においてメサンギウム細胞、内皮細胞ではなく、ポドサイトに局在することを明らかにした (図 3)。また、TRPM4 とポドサイトの細胞内局在のマーカー分子との二重免疫蛍光染色の所見により、



TRPM4 はポドサイト足突起の細胞質マーカー Synaptopodin、基底部マーカー Integrin  $\alpha 3$  と共発現せず、スリット膜分子 Nephrin と隣接し、一部の TRPM4 は頂部の Podocalyxin と共発現していることが観察された (図 3、4 A)。免疫電子顕微鏡所見により、TRPM4 は主にスリット膜の上部の細胞膜の表面に発現していることを明らかにした (図 4 B)。

次に、発生期糸球体における TRPM4 の発現解析を行った。TRPM4 は Nephrin がまだ発現していない S 字管期初期にすでに発現しており、Nephrin が初めて発現する字管期後期に、一部の TRPM4 がポドサイト前駆細胞の基底部の Nephrin と共発現していることが観察された。初期と後期の毛細血管形成期において TRPM4 は主にポドサイト前駆細胞の基底部で Nephrin と共発現していること、頂部で一部発現していることが観察された (図 5)。これらの所見から、TRPM4 は Nephrin が初めて発現する時期から Nephrin とともに共発現しており、スリット膜の形成に関与していると考えられる。

##### (2) ポドサイトにおける TRPM4 の分子型の発現

TRPM4 は、チャネル機能を持つ TRPM4b (全長の variant)、チャネル機能を持たない TRPM4a (exon 3/4 double 欠損 variant) の主な 2 種のバリエーションを含め、多様な分子型が存在していることが報告されているが、分子型の詳細は解明されていない。本研究は、TRPM4 がポドサイトに発

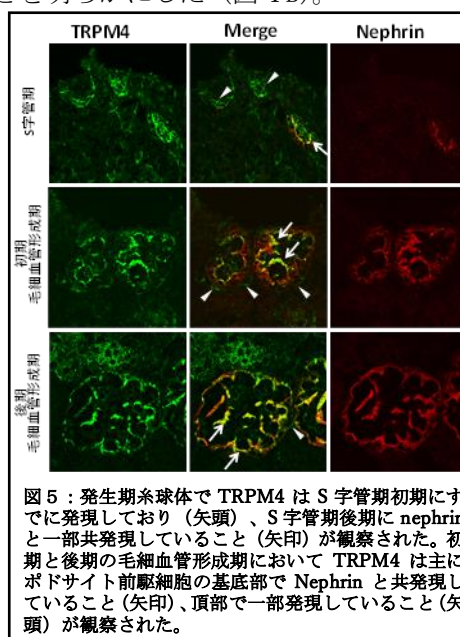


図 5 : 発生期糸球体で TRPM4 は S 字管期初期にすでに発現しており (矢頭)、S 字管期後期に nephrin と一部共発現していること (矢印) が観察された。初期と後期の毛細血管形成期において TRPM4 は主にポドサイト前駆細胞の基底部で Nephrin と共発現していること (矢印)、頂部で一部発現していること (矢頭) が観察された。

現していることを示したので、TRPM4 のポドサイトにおける分子型の検討を行った。

まず、ポドサイトにおける TRPM4 の主な 2 種の variant である TRPM4b と TRPM4a の発現の有無を検討した。上記 (1) の検討で、TRPM4 が糸球体ではポドサイトに局限していることが明らかになったため、ラット単離糸球体材料を用いた検討を行った。その結果、ポドサイトでは TRPM4b、TRPM4a とともに発現していることを示した (図 6A、プライマー①、②; 6B、左、中)。さらに、TRPM4b と TRPM4a を示すバンドの間に、複数のバンドが検出されたため、exon 3 から 5 までの領域中に新たな variant が存在していることが示唆された (図 6B、左)。この領域中の variant を探索するため、mRNA シーケンスのターゲット領域を狭めてさらなる検討を行い、exon 4 領域に欠損のある新規の variant が発現していることを見出した (図 6A、プライマー③、④、⑤; 6B、右)。

次に、TRPM4 の exon 17-18 領域中の分子型をマウス及びヒト培養ポドサイト、ラット糸球体を用いて検討した。exon 17-18 は TRPM4 の細胞外部と細胞膜貫通ドメインが含まれており、チャネル機能を果たすための重要な領域である。マウス大脳では exon 17 欠損なしの variant のみが観察されたのに対して、マウス培養ポドサイトでは exon 17 欠損なしの主な variant 以外に exon 17 部分欠損 variant も発現していることが示された (図 7A、プライマー①; 7B、上段、Lane 1、2)。ラット糸球体では、大脳に比べて exon 17 欠損なしの variant が多く発現していること、異なる exon 17 部分欠損 variant が発現していることが示された (Lane 3、4)。ヒト培養ポドサイトでは、マウスとラット組織と異なって、主に exon 17 部分欠損の variant が発現していることが示された (Lane 5)。これらの結果から、TRPM4 の分子型は多様性を有し、動物種により異なって発現していると考えられる。

また、ヒト TRPM4 は、exon 17 欠損 (exon 17 の 2nd bp から exon 18 の 1st bp まで) の variant を有することが既に報告されているため、特異的プライマーを用いた検討を行い、この variant が主にヒトポドサイトに発現していることを示した (図 7A、プライマー②; 7C、右の Lane)。TRPM4b はヒトの心臓組織における主な variant であることがすでに報告されている。これに対して、上記の検討で示した exon 17 欠損 variant は、ポドサイトで発現しているユニークな variant であると考えられる。

### (3) TRPM4 と TRPC6 の関係性

TRPM4 と同じく TRP チャネルに属する  $Ca^{2+}$  チャネル TRPC6 がポドサイトスリット膜近傍の細胞膜表面に局在し、TRPC6 の gain-of-function の遺伝子異常が、家族性巣状糸球体硬化症発症の原因となっていることが報告されている。angiotensin II によるポドサイト傷害において、下流での TRPC6 を介した  $Ca^{2+}$  シグナルの重要性が明らかになっている。一方で、TRPM4 は一価陽イオンチャネルで細胞外から細胞質内への  $Na^{+}$  の流入を促進させ、結果的に  $Ca^{2+}$  流入を低下させる機能を持っている。上述の検討結果は、TRPM4 もスリット膜と隣

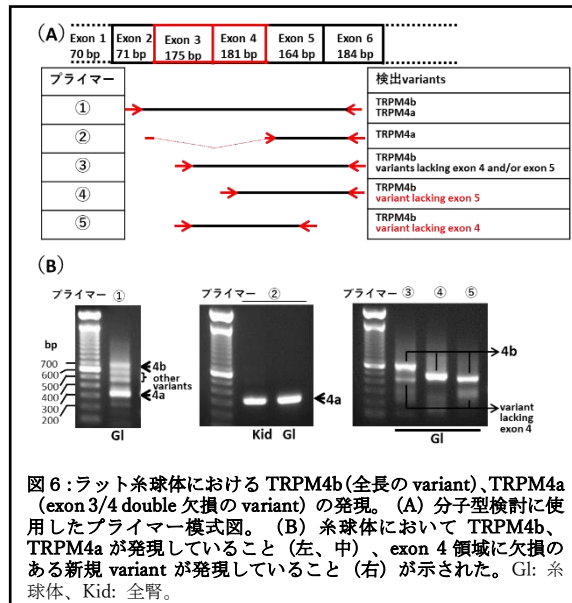


図 6 : ラット糸球体における TRPM4b (全長の variant)、TRPM4a (exon 3/4 double 欠損の variant) の発現。(A) 分子型検討に使用したプライマー模式図。(B) 糸球体において TRPM4b、TRPM4a が発現していること (左、中)、exon 4 領域に欠損のある新規 variant が発現していること (右) が示された。Gl: 糸球体、Kid: 全腎。

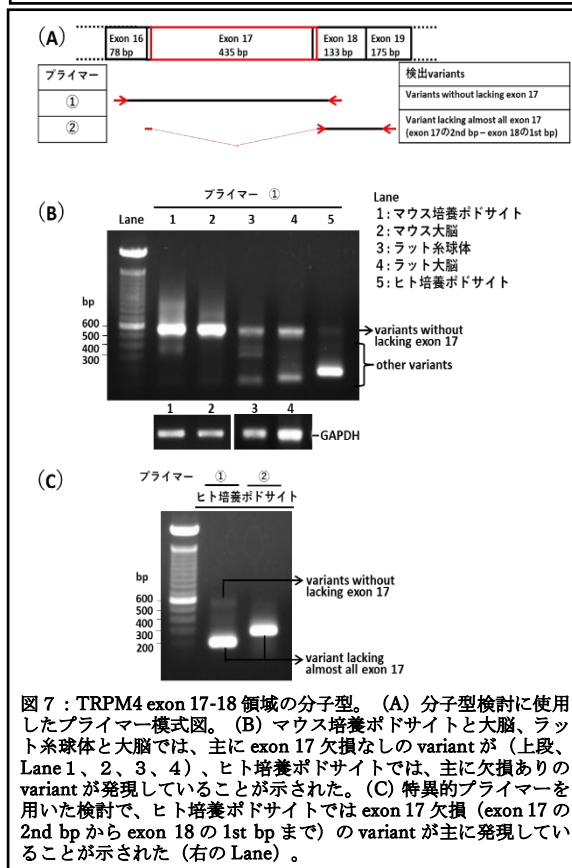


図 7 : TRPM4 exon 17-18 領域の分子型。(A) 分子型検討に使用したプライマー模式図。(B) マウス培養ポドサイトと大脳、ラット糸球体と大脳では、主に exon 17 欠損なしの variant が (上段、Lane 1、2、3、4)、ヒト培養ポドサイトでは、主に欠損ありの variant が発現していることが示された。(C) 特異的プライマーを用いた検討で、ヒト培養ポドサイトでは exon 17 欠損 (exon 17 の 2nd bp から exon 18 の 1st bp まで) の variant が主に発現していることが示された (右の Lane)。



接していることを示し、TRPM4 と TRPC6 との関連性を示唆した。

次に、ヒト培養ポドサイトを用いた siRNA によるノックダウン系での検討を行い、TRPM4 と TRPC6 の関係性を解析した。TRPM4 の発現をノックダウンしたポドサイトでは、TRPC6 の発現が変化していることが観察された (図 8A)。一方で、TRPC6 の発現をノックダウンしたポドサイトでは、TRPM4 の発現変化が観察されなかった (図 8B)。これらの所見から、TRPM4 は TRPC6 の発現を制御しているのに対して、TRPC6 は TRPM4 の発現制御に関与していないことが示され、TRPM4 は TRPC6 の上流の調節因子であると考えられる。

さらに、ポドサイトで TRPM4 チャネルの機能阻害剤 9-Phenanthrol (9-Phen) を用いた検討を行い、9-Phen 処理により TRPC6 の発現が増加していることを観察した (図 9)。この結果から、TRPM4 のチャネル機能喪失が TRPC6 の発現を促進すると考えられる。

#### (4) 蛋白尿病態における TRPM4 の発現動態

微小変化型ネフローゼ症候群モデル PAN 腎症ラットを用いて、蛋白尿を呈する病態における TRPM4 の発現動態を解析した。蛋白尿ピーク時 (病態誘導後 10 日目) では糸球体における TRPM4 の発現が低下していることを示した (図 10A)。この時、TRPM4 の局在が変化し、ポドサイトの細胞膜頂部の Podocalyxin との共発現が増加していることを観察した (図 10B、矢印)。これらの結果から、ポドサイトにおける TRPM4 の発現低下、局在変化は蛋白尿発症に関与していると考えられる。

#### (5) ポドサイト傷害における TRPM4 の発現動態

TRPM4 のポドサイトにおける機能を解析するために、アドリアマイシン (ADR) により誘導されるポドサイト傷害モデルを用いた検討を行い、傷害誘導後 14 時間ですでに TRPM4 の発現が低下していることを観察した (図 11)。この時、細胞の形態の変化、Nephrin、Podocin などポドサイト機能分子、TRPC6 の発現変化はまだ見られなかった。この結果から、TRPM4 の発現低下がポドサイト傷害誘導の initiation event としての役割を果たしていると考えられる。

本研究は、TRPM4 がポドサイトの機能維持に重要な役割を果たし、TRPM4 の発現低下がポドサイト傷害に関与していることを見出した。TRPM4 の発現低下の抑制作用を有する薬剤、化合物がポドサイトの傷害を防ぐ薬物として有効であると考えられる。また、TRPM4 はポドサイト傷害を感知する早期診断マーカーとして有用であると考えられる。

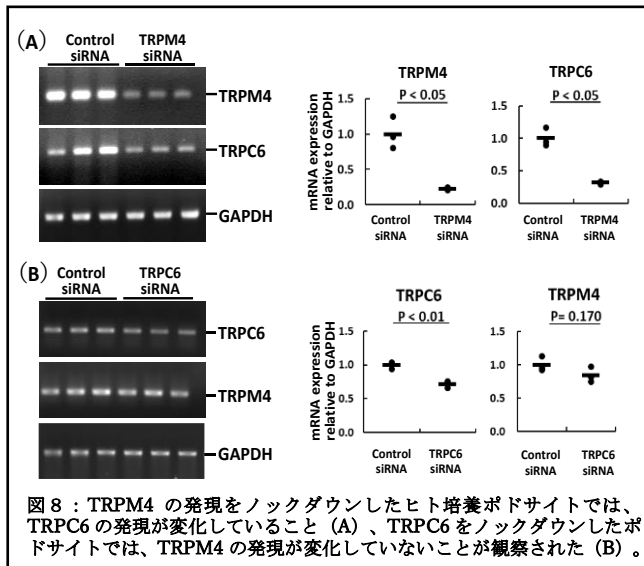


図 8 : TRPM4 の発現をノックダウンしたヒト培養ポドサイトでは、TRPC6 の発現が変化していること (A)、TRPC6 をノックダウンしたポドサイトでは、TRPM4 の発現が変化していないことが観察された (B)。

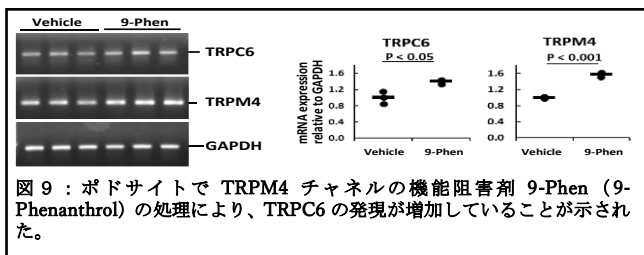


図 9 : ポドサイトで TRPM4 チャネルの機能阻害剤 9-Phen (9-Phenanthrol) の処理により、TRPC6 の発現が増加していることが示された。

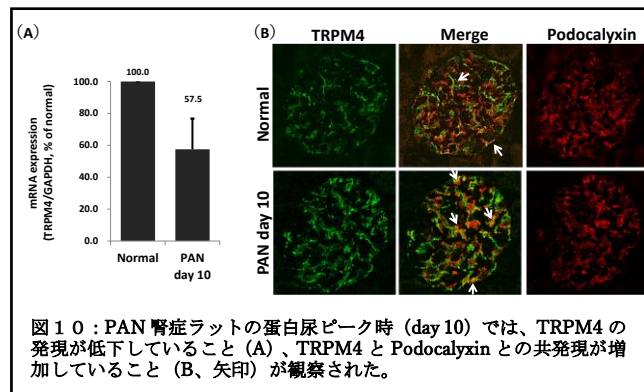


図 10 : PAN 腎症ラットの蛋白尿ピーク時 (day 10) では、TRPM4 の発現が低下していること (A)、TRPM4 と Podocalyxin との共発現が増加していること (B、矢印) が観察された。

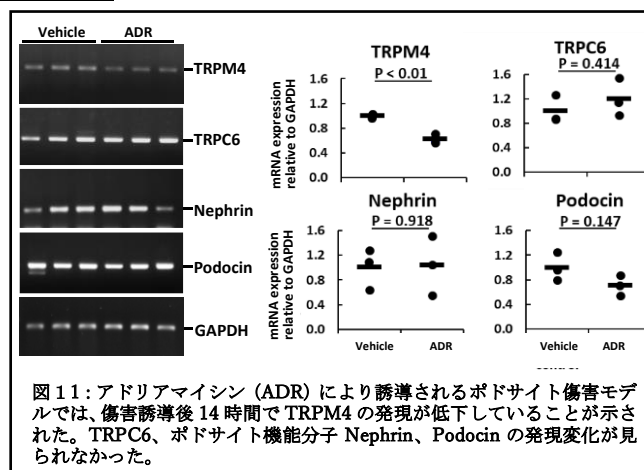


図 11 : アドリアマイシン (ADR) により誘導されるポドサイト傷害モデルでは、傷害誘導後 14 時間で TRPM4 の発現が低下していることが示された。TRPC6、ポドサイト機能分子 Nephrin、Podocin の発現変化が見られなかった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6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 Syuhei Watanabe, Ying Zhang, Yoshiyasu Fukusumi, Hidenori Yasuda, Akira Takada, Junichiro J Kazama, Hiroshi Kawachi	4. 巻 12
2. 論文標題 Th17 Cells Participate in Thy1.1 Glomerulonephritis Which Is Ameliorated by Tacrolimus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American journal of nephrology	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000524111	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 Hidenori Yasuda, Yoshiyasu Fukusumi, Veniamin Ivanov, Ying Zhang, Hiroshi Kawachi	4. 巻 35
2. 論文標題 Tacrolimus ameliorates podocyte injury by restoring FK506 binding protein 12 (FKBP12) at actin cytoskeleton	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FASEB journal	6. 最初と最後の頁 1-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202101052R	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 Veniamin Ivanov, Yoshiyasu Fukusumi, Ying Zhang, Hidenori Yasuda, Meiko Kitazawa, Hiroshi Kawachi	4. 巻 52
2. 論文標題 Synbindin Downregulation Participates in Slit Diaphragm Dysfunction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American journal of nephrology	6. 最初と最後の頁 620-629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000517975	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 Yoshiyasu Fukusumi, Hidenori Yasuda, Ying Zhang, Hiroshi Kawachi	4. 巻 191
2. 論文標題 Nephrin-Ephrin-B1-Na +/H + Exchanger Regulatory Factor 2-Ezrin-Actin Axis Is Critical in Podocyte Injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American journal of pathology	6. 最初と最後の頁 1209-1226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2021.04.004	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 Ying Zhang, Yoshiyasu Fukusumi, Mutsumi Kayaba, Takashi Nakamura, Ryusuke Sakamoto, Naoki Ashizawa, Hiroshi Kawachi	4. 巻 41
2. 論文標題 Xanthine oxidoreductase inhibitor topiroxostat ameliorates podocyte injury by inhibiting the reduction of nephrin and podoplanin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nefrologia	6. 最初と最後の頁 539-547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nefro.2020.10.011	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 内許玉楓、河内裕	4. 巻 91
2. 論文標題 プライマリーカルチャー樹立法	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 965-969
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 Sayuri Takamura, Yoshiyasu Fukusumi, Ying Zhang, Ichiei Narita, Hiroshi Kawachi	4. 巻 190
2. 論文標題 Partitioning-Defective-6-Ephrin-B1 Interaction Is Regulated by Nephrin-Mediated Signal and Is Crucial in Maintaining Slit Diaphragm of Podocyte	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 333-346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2019.10.015	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 -

〔学会発表〕 計19件(うち招待講演 1件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Yoshiyasu Fukusumi, Ying Zhang, Hidenori Yasuda, Hiroshi Kawachi
2. 発表標題 Nephrin-Ephrin-B1-Par6 complex is crucial for slit diaphragm in podocytes: Ephrin-B1 suppresses tight junction formation by interfering with Par-6-Cdc42 binding
3. 学会等名 アメリカ腎臓学会(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiyasu Fukusumi, Hidenori Yasuda, Ying Zhang, Hiroshi Kawachi
2. 発表標題 A unique variant of neurexin-1 containing the splicing site #1, 3, 4, 5 is expressed at slit diaphragm of glomerular podocyte and interacts with nephrin
3. 学会等名 国際腎臓学会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福住好恭、安田英紀、張瑩（内許玉楓）、河内裕
2. 発表標題 Ephrin-B1はPar-6-Cdc42結合と阻害しTJ形成の抑制、スリット膜維持に働く
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安田英紀、福住好恭、張瑩（内許玉楓）、河内裕
2. 発表標題 腎糸球体における14-3-3 isoformsの機能解析
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福住好恭、安田英紀、張瑩（内許玉楓）、河内裕
2. 発表標題 NHERF2はスリット膜の分子複合体とポドサイト頂部の分子複合体を連結し、ポドサイトの細胞骨格を維持する
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 福住好恭、安田英紀、張瑩（内許玉楓）、河内裕
2. 発表標題 スプライスサイト4を持つNeurexin 1 パリアントはスリット膜構造の維持に重要な役割を果たす
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安田英紀、福住好恭、張瑩（内許玉楓）、河内裕
2. 発表標題 FKBP12は14-3-3、synaptopodinと結合し、ポドサイトのアクチン細胞骨格と細胞突起の維持に関与する
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiyasu Fukusumi, Hidenori Yasuda, Ying Zhang, Hiroshi Kawachi
2. 発表標題 Neurexin 1 containing splice site 4 interacts with nephrin and contributes to maintenance of the integrity of podocyte slit diaphragm
3. 学会等名 アメリカ腎臓学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hidenori Yasuda, Yoshiyasu Fukusumi, Ying Zhang, Hiroshi Kawachi
2. 発表標題 FKBP12 interacts with 14-3-3 and synaptopodin to maintain actin cytoskeleton and processes in podocytes
3. 学会等名 アメリカ腎臓学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福住好恭、安田英紀、張瑩（内許玉楓）、河内裕
2. 発表標題 PDZ蛋白質NHERF2はEphrin-B1とEzrinを連結させ、スリット膜機能維持に重要な役割を果たす
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安田英紀、福住好恭、張瑩（内許玉楓）、河内裕
2. 発表標題 タクロリムスはアクチン細胞骨格のFKBP12を保持する事でポドサイト傷害を軽減する
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福住好恭、張瑩（内許玉楓）、安田英紀、河内裕
2. 発表標題 腎系球体疾患とスリット膜
3. 学会等名 第93回日本生化学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福住好恭、張瑩（内許玉楓）、安田英紀、河内裕
2. 発表標題 腎系球体上皮細胞におけるJNKシグナルの役割
3. 学会等名 第92回日本生化学学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福住好恭、張瑩（内許玉楓）、安田英紀、河内裕
2. 発表標題 NHERF2 interacts with cytoplasmic domain of nephrin-B1 at the slit diaphragm of podocyte
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安田英紀、福住好恭、張瑩（内許玉楓）、河内裕
2. 発表標題 腎糸球体におけるタクロリムス、シクロスポリンAの結合蛋白質の発現解析
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺秀平、安田英紀、張瑩（内許玉楓）、福住好恭、河内裕
2. 発表標題 メサングウム増殖性腎炎におけるTh17細胞の関与について
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiyasu Fukusumi, Ying Zhang, Hidenori Yasuda, Hiroshi Kawachi
2. 発表標題 NHERF2 interacts with Ephrin-B1 at the slit diaphragm: NHERF2 bridges podocalyxin and slit diaphragm components
3. 学会等名 アメリカ腎臓学会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidenori Yasuda, Yoshiyasu Fukusumi, Ying Zhang, Hiroshi Kawachi
2. 発表標題 Tacrolimus ameliorates podocyte injury by restoring FK506 binding protein 12 (FKBP12) at actin cytoskeleton in injured podocyte
3. 学会等名 アメリカ腎臓学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Syuhei Watanabe, Hidenori Yasuda, Ying Zhang, Yoshiyasu Fukusumi, Junichiro J Kazama, Hiroshi Kawachi
2. 発表標題 TLR3 activation contributes to pathogenesis of mesangial proliferative glomerulonephritis
3. 学会等名 アメリカ腎臓学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟大学腎研究センター腎分子病態学分野 <a href="https://www.med.niigata-u.ac.jp/nim/welcomej.html">https://www.med.niigata-u.ac.jp/nim/welcomej.html</a>
--

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
研究分担者	河内 裕  (Kawachi Hiroshi)  (60242400)	新潟大学・医歯学系・教授    (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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 分 担 者	福住 好恭  (Fukusumi Yoshiyasu)  (20609242)	新潟大学・医歯学系・准教授     (13101)	

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