

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08738

研究課題名(和文) COMT遺伝素因とMg欠乏が惹起する健康被害の分子機構解明と新規治療戦略の開発

研究課題名(英文) Interaction between genetic COMT deficiency and Mg defects induced diseases: mechanisms and therapeutic strategy

研究代表者

金崎 啓造 (KANASAKI, Keizo)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授

研究者番号：60589919

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)：マグネシウム(Mg)欠乏は現代人に多く認められる電解質代謝異常です。Mgは多くの生体内酵素活性化に必須であり、その一つにカテコール代謝酵素COMTが知られています。Mg欠乏食を摂取したマウスでは遺伝的にCOMT活性が弱いマウスにおいて塩分感受性高血圧が観察され、この機序としてCOMT活性抑制の結果、COMTの酵素活性により産生されるエストロゲンの代謝産物、2-methoxyestradiol (2-ME)の欠乏の関与が示唆されました。2-ME補充は全てを改善しました。本試験結果は、食事によるMg摂取の重要性と、COMT活性の正常化を目指した新たな治療戦略の開発の糸口となるものと考えられます。

研究成果の学術的意義や社会的意義

COMTは生体内のカテコール構造を有する化学物質の代謝(解毒)を行うとともに2-MEの様な活性代謝産物を産生するのにも必須の酵素である。予備的検討で得られたCOMT及び2-ME不全に起因する健康被害に関して、実臨床ではCOMT遺伝素因と相互作用したMg欠乏により惹起されるCOMT不全、結果として生じる2-ME欠乏に起因する可能性がある。今回の解析では、妊娠合併症、代謝高血圧疾患、CKDの病態におけるMg欠乏とCOMT不全の相互作用を解明し、病態に基づいた治療標的ターゲットを同定し治療戦略の創出につなげる。

研究成果の概要(英文)：Magnesium deficiency is a common mineral disorder in humans. Magnesium is critical for the function of several enzymes, including COMT. We utilized the mice with COMT low activity (COMT-L). We found that when giving the low magnesium diet, COMT-L mice displayed further depletion of COMT enzymatic activity, leading to the significant suppression of COMT-mediated estradiol metabolite, 2-methoxyestradiol, the molecule with diverse beneficial metabolic/hypertensive effects in disease status. This data demonstrated the significance of the appropriate dietary magnesium intake and indicated the strategy to combat several metabolic/hypertensive diseases via restoration of COMT enzymatic activity.

研究分野：糖尿病、糖尿病性腎症、高血圧、代謝、妊娠高血圧、血管新生

キーワード：カテコール代謝 エストロゲン代謝 高血圧 塩分感受性高血圧 妊娠高血圧腎症 腎臓

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は妊娠 *COMT* ノックアウトマウスにおける 2-methoxyestradiol (ME) 欠乏に起因した細胞外基質代謝異常-血管新生異常が妊娠高血圧腎症の本態である可能性を報告した (Kanasaki et al. Nature 2008)。COMT はカテコールアミンを不活化する一方、estradiol から中間代謝産物 hydroxyestradiol を基質として 2-ME を産生する (図 1)。妊娠高血圧腎症の既往は将来のメタボリックシンドロームや塩分感受性高血圧 (SSH)、慢性腎臓病 (CKD) の危険因子と報告されている妊娠高血圧腎症とメタボリックシンドロームの間には、血管内皮細胞障害やインスリン抵抗性、蛋白尿、高血圧など共通する臨床的特徴がある。

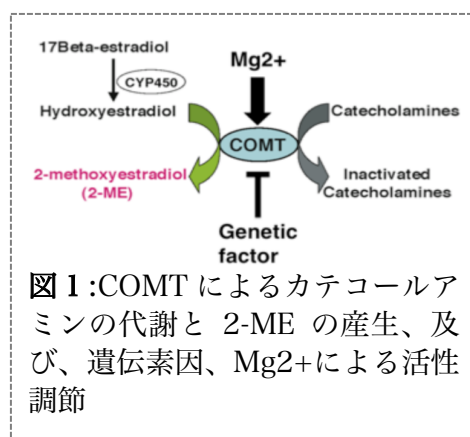


図 1: COMT によるカテコールアミンの代謝と 2-ME の産生、及び、遺伝素因、Mg²⁺による活性調節

ヒト *COMT* 遺伝子には mRNA・蛋白の安定性を制御する遺伝子多型・haplotype が知られている。最もよく知られる機能的遺伝子多型 (rs4680: G-A 変異) により Val 158 から Met 158 に変異し、COMT^{Met158} 蛋白は不安定かつ低い酵素活性を有する。COMT^{Met158} は総人口の 25-30% に存在し、妊娠高血圧腎症のみならず、代謝・高血圧疾患・CKD などの生活習慣病との相関も報告されている。疫学的調査結果・共通する臨床特徴を鑑みると「妊娠高血圧腎症が将来の生活習慣病発症の危険因子」であるのみならず、「COMT 不全という共通する遺伝的背景を有する可能性」も考える必要がある。我々は、COMT/2-ME 不全が高脂肪食摂取マウスで耐糖能異常の (Scientific Reports 2017)、妊娠高血圧腎症の高血圧発症分子機序と考えられている angiotensin II (ATII) に対する昇圧感受性の (Hypertension 2017) 原因となることを報告している。

COMT 酵素活性には Mg イオンが重要な役割を担っている (図 1)。Mg²⁺ が COMT に結合することによりカテコール構造を有する基質の水酸基における求核反応性が増加しイオン化が容易となり、メチル基転移反応がよりスムーズに生じるためである。また、重症妊娠高血圧腎症・子癇では作用機序不明ながら経験的に硫酸 Mg が投与されてきた。Mg 欠乏が、メタボリックシンドローム・2 型糖尿病症例においてインスリン抵抗性・分泌不全に寄与する可能性も報告されている。CKD と Mg 欠乏の相関も知られる。しかし Mg 欠乏がもたらす健康被害における COMT 不全の演じる役割は未だ不明である。

SSH は女性では閉経後に発症リスクが増大することが知られ、エストロゲン及びその代謝産物の欠乏との関連が示唆される。ヒトでは COMT の活性低下を誘導する single nucleotide polymorphisms が高血圧や妊娠高血圧腎症などの発症と関連すると報告されている。本研究では「遺伝的な COMT 活性低下と Mg 欠乏がさらなる COMT 不全と 2-ME 欠乏を惹起し、SSH を誘導する」という仮説を立てた。遺伝的 COMT 不全を有する実験動物モデルを用いた解析を通して、COMT 遺伝素因-環境因子間の相互作用がもたらす意義、「COMT 不全関連疾病群」の概念を確立する為の基盤となる解析を行う。

2. 研究の目的

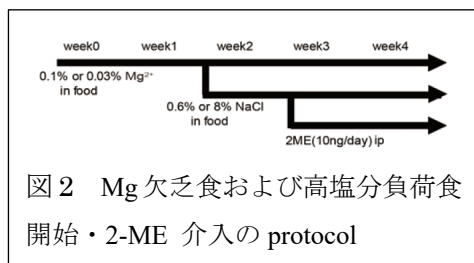
COMT は生体内のカテコール構造を有する化学物質の代謝 (解毒) を行うとともに 2-ME の様な活性代謝産物を産生するのにも必須の酵素である。予備的検討で得られた COMT 及び 2-ME 不全に起因する健康被害に関して、実臨床では COMT 遺伝素因と相互作用した Mg 欠乏により惹起される COMT 不全、結果として生じる 2-ME 欠乏に起因する可能性がある。

今回の解析では、妊娠合併症、代謝高血圧疾患、CKD の病態における Mg 欠乏と COMT 不全の相互作用を解明し、病態に基づいた治療標的ターゲットを同定し治療戦略の創出につなげる。

3. 研究の方法

① C57BL6 (強 COMT) および DBA (弱 COMT) マウスを用いて、遺伝的 COMT 酵素活性レベル相違が Mg 欠乏と相互作用の結果、表現型に及ぼす影響の解析

DBA マウスでは C57BL6 マウスに比し COMT 蛋白発現レベル・活性が低下している。その相違の原因として、C57BL6 マウスの COMT 3'UTR 近位側に存在する insertion の存在の寄与が知られている。高 COMT 活性を有する C57BL/6J (BL6) 雄マウスと低 COMT 活性を有する DBA/2J (DBA) 雄マウスを用い、7 週齢からコントロール (C) 食もしくは Mg 欠乏食を投与し、9 週齢より同じ Mg 濃度の高塩分負荷食に変更。10 週齢より 2-ME、サイアザイド (HCTZ) の連日腹腔内投与を行い、12 週齢で安楽死させた (図 2)。



② 高COMT 活性を有するC57BL/6J (BL6) 雄マウスにCOMT 活性阻害薬を投与し、目的1 で得られた表現系の確認

BL6 マウスにC 食を投与後、8 週齢よりCOMT 阻害剤の連日腹腔内投与を開始。9 週齢以降は実験1 と同様。

③ 卵巣摘出 (OVX) マウスを用いて、2-ME の材料であるエストロゲン欠乏がCOMT 活性低下と相互作用してSSHを惹起するかどうかの検討

低COMT 活性を有するDBA/2J (DBA) 雌マウスを用いて、一部にはMg 欠乏食開始前に卵巣摘出を実施、雄マウスと同様のスケジュールで解析。

4. 研究成果

直接の研究成果として得られたデーターに関しては下記論文6 および7にて発表している。

① COMT 遺伝素因と Mg 欠乏の相互作用が更なる COMT 活性抑制を惹起し SSH 発症を誘導した

Mg 欠乏が遺伝的 COMT 不全と相互作用し、更なる COMT 活性抑制を介して SSH 誘導をするという仮説のもと解析を行った。

1) DBA では、高塩分負荷により尿中 Mg 排泄量が増加した。高 COMT 活性を有する C57BL/6J (BL6) 雄マウスに低 COMT 活性を有する DBA/2J (DBA) 雄マウスを解析したところ、もともと DBA では BL6 より血中 Mg 濃度が低かった。Mg 欠乏食負荷により両マウスとも血中 Mg 濃度が低下した。高塩分負荷時、BL6 では尿中 Mg 排泄は著変なかったが、DBA では尿中 Mg 排泄が増加した。

2) COMT 活性は BL6>DBA であった。低 Mg/高塩分負荷は DBA でのみ腎臓 COMT 活性を低下させた。

3) Mg 欠乏は DBA マウスにおいてのみ SSH を惹起した。2-ME 投与により降圧効果を

認めた。

4) COMT 阻害薬投与 BL6 マウスにても塩分感受性高血圧が惹起された。

② 腎臓における COMT 活性低下に関連した SSH は、アンジオテンシン受容体 type1-SPAK-NaCl 共輸送体 (NCC) 経路活性化促進と関連した

SSH 惹起に根拠がある Angiotensin receptor type 1 (ATR1)、STE20/SPS1-related Pro/Ala-rich kinase (SPAK)、Na+Cl- 共輸送体 (NCC) 機構の解析を行った。

1) 腎臓抽出蛋白 western blot で ATR1、pSPAK、pNCC は Mg 欠乏・高塩分負荷 DBA マウスと COMT 阻害薬 投与 BL6 マウスで活性化を認め、2-ME 投与で抑制された。

2) SSH 発症モデルにおいてサイアザイド (NCC 阻害薬) 投与により降圧効果を得た。

③ OVX-DBA マウスでは Mg 欠乏が SSH を惹起した

卵巣摘出により 2-ME の材料となるエストロゲンレベルは低下し、2-ME 産生が困難になると考えられる。そこで、非 OVX 群と OVX 群において Mg 欠乏が演じる SSH 誘導の有無・機序を解析した。

1) OVX により Mg 欠乏が SSH を惹起し、2-ME 投与は降圧効果を認めた。

2) OVX は Mg 欠乏・高塩分負荷による COMT 活性低下が顕著であり、腎臓抽出蛋白 western blot では、Mg 欠乏・高塩分負荷の OVX 群で ATR1-SPAK-NCC 経路の活性化を示した。2-ME 投与はこの経路を抑制した。

考察

今回我々は、SSH の発症に、エストロゲンの最終代謝産物である 2-ME の欠乏が寄与していることを明確に示した。妊娠高血圧腎症妊婦は血漿 2-ME 値が有意に低下していることを研究代表者が世界ではじめて報告しているが、COMT 弱遺伝素因を有する症例では Mg 欠乏の結果としての 2-ME 欠乏が男性・閉経後女性においても SSH 発症リスクとなることが示唆される。実際、妊娠高血圧腎症 既往女性は閉経前でも SSH 発症リスクが高いこと、Dahl 塩分感受性ラットは慢性高血圧ラットに比して加重型 PE 発症リスクが高いことも報告されている。

期間中の主たる研究業績

- 1 Shimada, K. *et al.* Adenosine/adenosine type 1 receptor signaling pathway did not play dominant roles on the influence of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in the kidney of bovine serum albumin-overloaded streptozotocin-induced diabetic mice. *J Diabetes Investig* **13**, 955-964, doi:10.1111/jdi.13760 (2022).
- 2 Kanasaki, K. *et al.* Safety and tolerability of linagliptin in Asians with type 2 diabetes: a pooled analysis of 4457 patients from 21 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Expert Opin Drug Saf* **21**, 425-434, doi:10.1080/14740338.2022.1999409 (2022).
- 3 Srivastava, S. P., Goodwin, J. E., Tripathi, P., Kanasaki, K. & Koya, D. Interactions among Long Non-Coding RNAs and microRNAs Influence Disease Phenotype in Diabetes and Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* **22**, doi:10.3390/ijms22116027 (2021).
- 4 Srivastava, S. P. *et al.* Endothelial SIRT3 regulates myofibroblast metabolic shifts in diabetic kidneys. *iScience* **24**, 102390, doi:10.1016/j.isci.2021.102390 (2021).
- 5 Srivastava, S. P. *et al.* Loss of endothelial glucocorticoid receptor accelerates diabetic nephropathy. *Nat Commun* **12**, 2368, doi:10.1038/s41467-021-22617-y

- (2021).
- 6 Kumagai, A. *et al.* Dietary Magnesium Insufficiency Induces Salt-Sensitive Hypertension in Mice Associated With Reduced Kidney Catechol-O-Methyl Transferase Activity. *Hypertension* **78**, 138-150, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16377 (2021).
- 7 Kanasaki, K. & Kumagai, A. The impact of micronutrient deficiency on pregnancy complications and development origin of health and disease. *J Obstet Gynaecol Res* **47**, 1965-1972, doi:10.1111/jog.14770 (2021).
- 8 Kadowaki, T. *et al.* Effect of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, compared with the sulfonyleurea glimepiride on cardiovascular outcomes in Asians with type 2 diabetes: subgroup analysis of the randomized CAROLINA(R) trial. *Diabetol Int* **12**, 87-100, doi:10.1007/s13340-020-00447-5 (2021).
- 9 Liu, H., Takagaki, Y., Kumagai, A., Kanasaki, K. & Koya, D. The PKM2 activator TEPP-46 suppresses kidney fibrosis via inhibition of the EMT program and aberrant glycolysis associated with suppression of HIF-1 α accumulation. *J Diabetes Investig* **12**, 697-709, doi:10.1111/jdi.13478 (2021).
- 10 Parchem, J. G. *et al.* STOX1 deficiency is associated with renin-mediated gestational hypertension and placental defects. *JCI Insight* **6**, doi:10.1172/jci.insight.141588 (2021).
- 11 Li, J. *et al.* Endothelial FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1) Deficiency Contributes Differential Fibrogenic Effects in Kidney and Heart of Diabetic Mice. *Hypertension* **76**, 1935-1944, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15587 (2020).
- 12 Kawakita, E. *et al.* Metformin Mitigates DPP-4 Inhibitor-Induced Breast Cancer Metastasis via Suppression of mTOR Signaling. *Mol Cancer Res* **19**, 61-73, doi:10.1158/1541-7786.MCR-20-0115 (2021).
- 13 Mizunuma, Y. *et al.* CD-1(db/db) mice: A novel type 2 diabetic mouse model with progressive kidney fibrosis. *J Diabetes Investig* **11**, 1470-1481, doi:10.1111/jdi.13311 (2020).
- 14 Srivastava, S. P., Goodwin, J. E., Kanasaki, K. & Koya, D. Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Ameliorates Renal Fibrosis by Mitigating DPP-4 Level and Restoring Antifibrotic MicroRNAs. *Genes (Basel)* **11**, doi:10.3390/genes11020211 (2020).
- 15 Li, S. *et al.* Deficiency in Dipeptidyl Peptidase-4 Promotes Chemoresistance through the CXCL12/CXCR4/mTOR/TGF β Signaling Pathway in Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci* **21**, doi:10.3390/ijms21030805 (2020).
- 16 Takagaki, Y. *et al.* Endothelial autophagy deficiency induces IL6 - dependent endothelial mesenchymal transition and organ fibrosis. *Autophagy* **16**, 1905-1914, doi:10.1080/15548627.2020.1713641 (2020).
- 17 Takagaki, Y. *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 plays a pathogenic role in BSA-induced kidney injury in diabetic mice. *Sci Rep* **9**, 7519, doi:10.1038/s41598-019-43730-5 (2019).
- 18 Chen, Y. *et al.* Podoplanin+ tumor lymphatics are rate limiting for breast cancer metastasis. *PLoS Biol* **16**, e2005907, doi:10.1371/journal.pbio.2005907 (2018).
- 19 Yang, F. *et al.* Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 Accelerates Epithelial-Mesenchymal Transition and Breast Cancer Metastasis via the CXCL12/CXCR4/mTOR Axis. *Cancer Res* **79**, 735-746, doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0620 (2019).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Srivastava SP, Zhou H, Setia O, Liu B, Kanasaki K, Koya D, Dardik A, Fernandez-Hernando C, Goodwin J.	4. 巻 12
2. 論文標題 Loss of endothelial glucocorticoid receptor accelerates diabetic nephropathy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 2368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22617-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 該当する
1. 著者名 Takeno A, Kanazawa I, Tanaka KI, Notsu M, Kanasaki K, Oono T, Ogawa Y, Sugimoto T.	4. 巻 12
2. 論文標題 High glucose promotes mineralization via bone morphogenetic protein 4-Smad signals in early stage of osteoblast differentiation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetol Int.	6. 最初と最後の頁 171-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-020-00463-5	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 Kadowaki T, Wang G, Rosenstock J, Yabe D, Peng Y, Kanasaki K, Mu Y, Mattheus M, Keller A, Okamura T, Johansen OE, Marx N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Effect of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, compared with the sulfonyleurea glimepiride on cardiovascular outcomes in Asians with type 2 diabetes: subgroup analysis of the randomized CAROLINA trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetol Int.	6. 最初と最後の頁 87-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-020-00447-5	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 Takagaki Y, Kanasaki K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Classical molecule in diabetic kidney hypertrophy is linked to defects in self-eating through fine-tuning.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 686-688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13508	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 Takedani K, Notsu M, Koike S, Yamauchi M, Mori T, Sohara E, Yamauchi A, Yoshikane K, Ito T, Kanasaki K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Osteomalacia caused by atypical renal tubular acidosis with vitamin D deficiency: a case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CEN Case Rep	6. 最初と最後の頁 294-300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-020-00561-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 Srivastava SP, Kanasaki K, Goodwin JE.	4. 巻 11
2. 論文標題 Loss of Mitochondrial Control Impacts Renal Health.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 543973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2020.543973	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 Liu H, Takagaki Y, Kumagai A, Kanasaki K, Koya D.	4. 巻 12
2. 論文標題 The PKM2 activator TEPP-46 suppresses kidney fibrosis via inhibition of the EMT program and aberrant glycolysis associated with suppression of HIF-1 accumulation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 697-709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13478	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 Parchem JG, Kanasaki K, Lee SB, Kanasaki M, Yang JL, Xu Y, Earl KM, Keuls RA, Gattone VH 2nd, Kalluri R.	4. 巻 6
2. 論文標題 STOX1 deficiency is associated with renin-mediated gestational hypertension and placental defects.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e141588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.141588	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 Tanaka KI, Morisato Y, Nakajima H, Kanasaki K, Sugimoto T, Kanazawa I.	4. 巻 60
2. 論文標題 Which Is a Better Skeletal Muscle Mass Index for the Evaluation of Physical Abilities: The Present Height or Maximum Height?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 1935-1944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5792-20	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 Kawakita E, Yang F, Kumagai A, Takagaki Y, Kitada M, Yoshitomi Y, Ikeda T, Nakamura Y, Ishigaki Y, Kanasaki K, Koya D.	4. 巻 19
2. 論文標題 Metformin Mitigates DPP-4 Inhibitor-Induced Breast Cancer Metastasis via Suppression of mTOR Signaling.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Cancer Res	6. 最初と最後の頁 61-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-20-0115	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 Notsu M, Yamauchi M, Sugimoto T, Kanasaki K.	4. 巻 36
2. 論文標題 A pregnant woman with an autonomously functioning thyroid nodule: a case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gynecol Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 1140-1143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09513590.2020.1822798	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 Morita M, Kanasaki K.	4. 巻 46
2. 論文標題 Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for diabetic kidney disease: Targeting Warburg effects in proximal tubular cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Metab	6. 最初と最後の頁 353-361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabet.2020.06.005	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 Mizunuma Y, Kanasaki K, Nitta K, Nakamura Y, Ishigaki Y, Takagaki Y, Kitada M, Li S, Liu H, Li J, Usui I, Aso Y, Koya D.	4. 巻 11
2. 論文標題 CD-1db/db mice: A novel type 2 diabetic mouse model with progressive kidney fibrosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 1470-1481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13311	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 Yamasaki H, Itawaki A, Morita M, Miyake H, Yamamoto M, Sonoyama H, Tanaka S, Notsu M, Yamauchi M, Fujii Y, Ishikawa N, Fukuda I, Ishihara S, Kanasaki K.	4. 巻 20
2. 論文標題 A case of insulin-like growth factor 2-producing gastrointestinal stromal tumor with severe hypoglycemia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Endocr Disord	6. 最初と最後の頁 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-020-0529-2	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 Srivastava SP, Goodwin JE, Kanasaki K, Koya D.	4. 巻 177
2. 論文標題 Metabolic reprogramming by N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline protects against diabetic kidney disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 3691-3711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15087	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 Takedani K, Notsu M, Yamauchi M, Nawata K, Sugimoto T, Kanasaki K.	4. 巻 93
2. 論文標題 Graves' disease and vertebral fracture: Possible pathogenic link in postmenopausal women.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Endocrinol	6. 最初と最後の頁 204-211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen.14208	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 Takagaki Y, Lee SM, Dongqing Z, Kitada M, Kanasaki K, Koya D	4. 巻 -
2. 論文標題 Endothelial autophagy deficiency induces IL6 - dependent endothelial mesenchymal transition and organ fibrosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Autophagy.	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1713641	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 Srivastava SP, Goodwin JE, Kanasaki K, Koya D.	4. 巻 -
2. 論文標題 Metabolic reprogramming by N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline protects against diabetic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Pharmacol.	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) 10.1111/bph.15087	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 Srivastava SP, Goodwin JE, Kanasaki K, Koya D.	4. 巻 11
2. 論文標題 Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Ameliorates Renal Fibrosis by Mitigating DPP-4 Level and Restoring Antifibrotic MicroRNAs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes11020211	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 Li S, Fan Y, Kumagai A, Kawakita E, Kitada M, Kanasaki K, et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 Deficiency in Dipeptidyl Peptidase-4 Promotes Chemoresistance through the CXCL12/CXCR4/mTOR/TGFbeta Signaling Pathway in Breast Cancer Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21030805	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 Li J, Liu H, Takagi S, Nitta K, Kitada M, Srivastava SP, Kanasaki K et al.	4. 巻 5
2. 論文標題 Renal protective effects of empagliflozin via inhibition of EMT and aberrant glycolysis in proximal tubules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight.	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.129034	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 Kanasaki K	4. 巻 -
2. 論文標題 N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline is a valuable endogenous antifibrotic peptide for kidney fibrosis in diabetes: An update and translational aspects.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	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) 10.1111/jdi.13219	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 Yang F, Takagaki Y, Yoshitomi Y, Ikeda T, Li J, Kitada M, Kanasaki K et al.	4. 巻 79(4)
2. 論文標題 Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 Accelerates Epithelial-Mesenchymal Transition and Breast Cancer Metastasis via the CXCL12/CXCR4/mTOR Axis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 735-46.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-0620	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 Takagaki Y, Shi S, Katoh M, Kitada M, Kanasaki K, and Koya D.	4. 巻 1
2. 論文標題 Dipeptidyl peptidase-4 plays a pathogenic role in BSA-induced kidney injury in diabetic mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43730-5	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 Srivastava SP, Hedayat AF, Kanasaki K, and Goodwin JE.	4. 巻 10
2. 論文標題 Endothelial-to-Mesenchymal, and Macrophage-to-Mesenchymal Transitions in the Kidney.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2019.00904	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 Nitta K, Nagai T, Mizunuma Y, Kitada M, Nakagawa A, Sakurai M, Kanasaki K, et al.	4. 巻 23(8)
2. 論文標題 N-Acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline is a potential biomarker of renal function in normoalbuminuric diabetic patients with eGFR \geq 30 ml/min/1.73 m ²	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol.	6. 最初と最後の頁 1004-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-019-01733-6	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 Kitada M, Ogura Y, Nitta K, Fujii M, Kanasaki K, Konishi K, et al.	4. 巻 10(3)
2. 論文標題 Effect of switching to teneligliptin from other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on glucose control and renoprotection in type 2 diabetes patients with diabetic kidney disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 706-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12917	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 Kanasaki K, Kawakita E, and Koya D.	4. 巻 10
2. 論文標題 Relevance of Autophagy Induction by Gastrointestinal Hormones: Focus on the Incretin-Based Drug Target and Glucagon.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2019.00476	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 Gao R, Kanasaki K, Li J, Kitada M, Okazaki T, and Koya D.	4. 巻 9(5)
2. 論文標題 betaklotho is essential for the anti-endothelial mesenchymal transition effects of N-acetylseryl-aspartyl-lysyl-proline.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio.	6. 最初と最後の頁 1029-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12638	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12件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 金崎啓造
2. 発表標題 The link between diabetic nephropathy and cardiovascular complications
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金崎啓造
2. 発表標題 糖尿病性腎症の線維化分子機構を標的とした治療戦略
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高垣雄太, 金崎啓造, 古家大祐
2. 発表標題 内皮および上皮細胞の恒常性破綻と糖尿病腎臓線維化
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金崎啓造
2. 発表標題 腎保護効果を期待できる薬物治療の新展開;post SGLT2 inhibitor Eraを見据えて
3. 学会等名 第54回糖尿病学の進歩(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金崎啓造
2. 発表標題 糖尿病状態が惹起する腎障害に対してSGLT2阻害薬が演じる腎保護メカニズム
3. 学会等名 第20回抗加齢医学会総会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金崎啓造
2. 発表標題 合併症抑止を見据えた糖尿病診療の新機軸
3. 学会等名 第123回日本内科学会中国地方会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金崎啓造
2. 発表標題 糖尿病治療薬と癌
3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会総会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金崎啓造
2. 発表標題 教育講演：糖尿病腎症の診断と治療、
3. 学会等名 第53回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金崎啓造
2. 発表標題 シンポジウム： 明らかになってきたSGLT2阻害薬による腎保護効果の分子機構
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金崎啓造
2. 発表標題 シンポジウム：DPP-4inhibitor: light and dark side
3. 学会等名 第62回 日本糖尿病学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金崎啓造
2. 発表標題 シンポジウム：The molecular mechanisms of kidney fibrosis in diabetes: alteration in glucosw metabolism
3. 学会等名 第62回 日本腎臓学会学術総会（JSN/ERA-EDTA joint symposium）（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金崎啓造
2. 発表標題 シンポジウム：糖尿病から見たCVD
3. 学会等名 第64回日本透析医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 金崎啓造	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 342-352
3. 書名 プロフェッショナル腎臓病学	

1. 著者名 金崎啓造	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 628-633
3. 書名 今日の治療指針2021	

〔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
研究分担者	飯島 洋 (Iijima Hiroshi) (30465281)	日本大学・薬学部・教授 (32665)	

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	高垣 雄太 (Takagaki Yuta) (50759123)	金沢医科大学・医学部・助教 (33303)	
研究分担者	川北 恵美 (Kawakita Emi) (70835884)	島根大学・医学部・医科医員 (15201)	

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