

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03406

研究課題名(和文) 網羅的アルブミン翻訳後修飾解析に基づくCKD病態生理解明と診断・治療戦略への展開

研究課題名(英文) Elucidation of CKD pathophysiology and development of diagnostic and therapeutic strategies based on comprehensive post-translational modification analysis of albumin

研究代表者

渡邊 博志 (Watanabe, Hiroshi)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・教授

研究者番号：70398220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、慢性腎臓病(CKD)の進展とそれに伴う腎-遠隔臓器連関の新たな病態進展因子としてアルブミンの翻訳後修飾体に着目し以下の知見を得た。1) 糖尿病性腎臓病患者を対象とした臨床試験より、酸化型アルブミン(Oxi-Alb)が早期診断マーカーとなる。2) Oxi-Albは筋萎縮を誘発し、血清中Oxi-Alb濃度がサルコペニアマーカーになる。3) Oxi-Albは脂肪炎症の誘発因子となる。4) Oxi-Alb情報を組み込みことで、サルコペニア診断マーカーとしての信頼性が向上することを示した。以上、Oxi-Alb自身が悪玉となること及び病態進展のマーカーとなることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性腎臓病(CKD)の場合、腎病態の進行に伴い、心血管疾患に加え、要介護状態の危険因子である筋力低下(サルコペニア)・骨萎縮等、複数の遠隔臓器障害が治療成績向上に対する大きな障壁となっている。本研究では、血清アルブミンの翻訳後修飾に注目し、CKDで上昇する酸化アルブミンが体内で悪玉として機能することに加え、その血清中濃度が病態進展のバイオマーカーになることを示した。本研究の新規性からも、得られた結果の学術的意義や社会的意義は大きいものと思われる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on post-translational modifications of albumin as a new disease progression factor in the progression of chronic kidney disease (CKD) and the associated kidney-distant organ linkage, and obtained the following findings. 1) Oxidized albumin (Oxi-Alb) becomes an early diagnostic marker in a clinical trial targeting diabetic kidney disease patients. 2) Oxi-Alb induces muscle atrophy, and serum Oxi-Alb concentration becomes a sarcopenia marker. 3) Oxi-Alb is a factor that induces fat inflammation. 4) Incorporating Oxi-Alb information improves reliability as a sarcopenia diagnostic marker. The above shows that Oxi-Alb itself becomes a bad albumin and serves as a marker for disease progression.

研究分野：医療系薬学

キーワード：アルブミン 酸化アルブミン 慢性腎臓病 糖尿病性腎臓病 サルコペニア バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

長寿高齢化社会に入り、慢性腎臓病(CKD)患者が急増している。CKD の場合、腎病態の進行に伴い、死亡原因の第一位である心血管疾患に加え、要介護状態の危険因子である筋力低下(サルコペニア)・骨萎縮等、複数の遠隔臓器障害(腎-遠隔臓器連関)が治療成績向上に対する大きな障壁となっており、国民の健康寿命延伸を阻んでいる。そのため、①CKD に伴う透析導入の抑制、②心血管疾患やサルコペニア・骨萎縮発症の早期予測・診断、③それらを予防・治療するための新規治療戦略の構築、の 3 点がヘルスケアの観点から希求されている。この腎臓を基軸とする遠隔臓器連関には、臓器間のコミュニケーションを司る液性因子の存在が指摘されているものの、未だ不明瞭な点が多く、これが新規診断用マーカーや治療法開発のボトルネックとなっている。

2. 研究の目的

本研究課題では、①CKD 病態進展の新たな予測・診断ツールとしてのアルブミンの翻訳後修飾評価の有用性を明らかにするとともに、②アルブミンの翻訳後修飾体に関わる各種腎病態及び合併症の病態生理を解明し、治療標的を見出すことで包括的治療法の開発に繋げることを到達目標とした。

3. 研究の方法

臨床試験では、257 例の糖尿病性腎臓病患者並びに 83 名の透析患者を対象とした。本臨床研究は熊本大学大学院生命科学研究部等人を対象とする医学系研究・一般部門倫理委員会において承認済み(倫理第 1578 号「腎疾患におけるアルブミン構造多様性変化の臨床的意義の検討」)である。動物実験並びに細胞実験等については、各々下記の研究成果に記載の方法で検討した。

4. 研究成果

(1) 糖尿病性腎臓病(DKD) 患者におけるアルブミン翻訳後修飾体の網羅的解析

透析導入原因の原疾患第一位である糖尿病性腎臓病(DKD)の早期診断法開発を目的として、無作為に抽出した外来糖尿病患者(n=257)を対象として、アルブミン翻訳後修飾体の網羅的解析(アルブミノミクス)を行い、その早期診断マーカーとしての有用性に加え、腎予後に及ぼす影響を統計学的に評価した。腎症ステージを GFR 区分に従い、G1~G4 までの 5 段階に分類したところ、ステージ進行に伴う未修飾アルブミン(Reduced Albumin)の減少と Cys 付加アルブミン(Oxidized Albumin)の上昇が観察された。ROC 解析の結果、翻訳後修飾体の中でも Oxidized Albumin が最も腎症進行の診断能が高いマーカーとなることを見出した。加えて、Oxidized Albumin は G2 期~G3b 期の早期腎症において、現在の標準的診断基準である尿中アルブミン/クレアチニン比の診断能を上回ることが明らかとなった(図 1)。腎機能(eGFR)に対する重回帰分析の結果より、Oxidized Albumin は年齢、収縮期血圧及び BMI などの多因子とは独立して腎機能低下に関与することが明らかになり、最も強い影響力があることが示された。さらに、ロジスティック回帰分析及び Kaplan-Meier 法から、Oxidized Albumin と腎予後の関係性を評価した結果、ROC 解析より算出した各腎症ステージ進行における Oxidized Albumin のカットオフ値を上回るとは腎予後を悪化させることが明らかになった。Oxidized Albumin は糖尿病性神経障害及び網膜症の早期診断にも有用である可能性が示唆された。

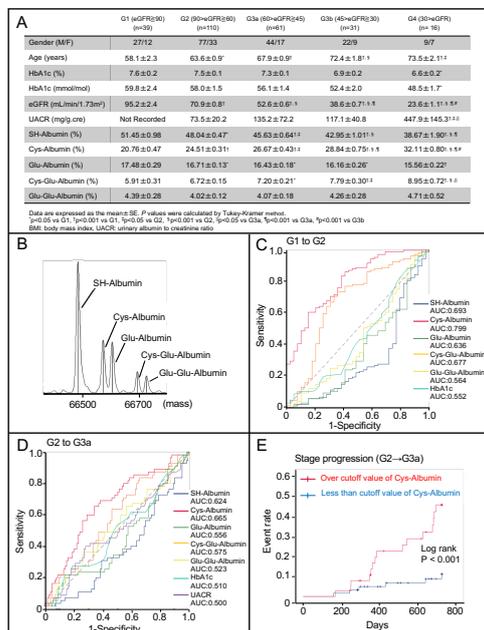
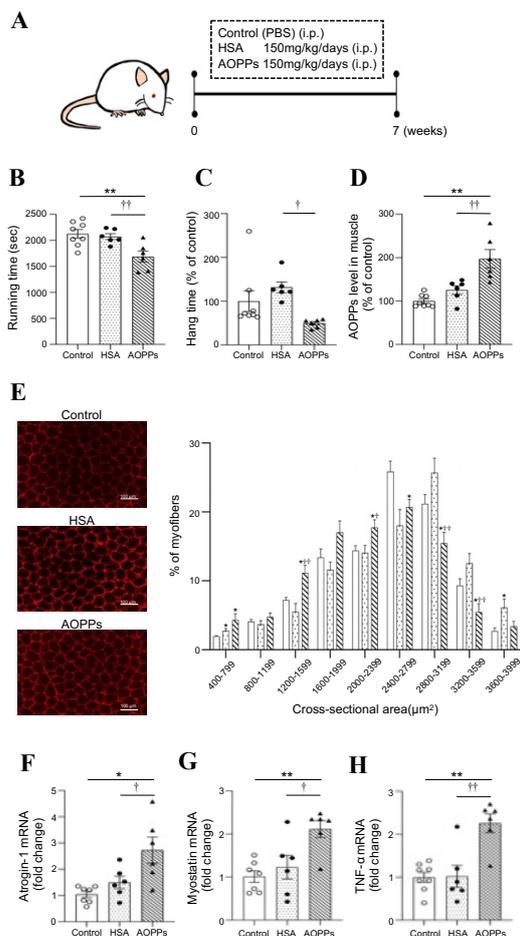


図1 A: Patients characteristics enrolled in this study (n=257; men=179, women=78). B: The mass peaks of each post-translational form of serum albumin in patients with type 2 diabetes. C and D: Receiver operating characteristics (ROC) curve analysis of each post-translational modified albumin, HbA1c and UACR for predicting each nephropathy stage progression in patients with type 2 diabetes with (B) G1 to G2 stage and (C) G2 to G3a stage. E: Kaplan-Meier curve analysis for occurrence of nephropathy stage progression (G2 to G3a) for exceeding the cut-off value of Cys-Albumin in patients with type 2 diabetes with G2 stage of nephropathy (Log-rank test: p = 0.001).

(2) 蛋白質過酸化化物 (AOPPs) による筋障害の分子機構

CKD に伴う筋萎縮・筋力低下 (サルコペニア) は生命予後と関連する。従って、CKD 誘発サルコペニアに対する治療戦略の開発が希求されているものの、その病態形成機序は未だ不明な点が多い。蛋白質過酸化化物 (AOPPs) は腎障害の進行に伴い血清中濃度が上昇する尿毒素の一つである。



ここで AOPPs が筋組織に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。透析患者の血清中 AOPPs 濃度とサルコペニアの指標となる握力の関連を評価した。CKD マウス並びに AOPPs 負荷マウスを作製し、筋重量及び運動機能を評価した。In vitro 評価にはマウス筋芽細胞 (C2C12 細胞) を用いた。透析患者のサルコペニア進展に伴い血清中 AOPPs 濃度は上昇し、握力と負の相関を示したことから、AOPPs はサルコペニアに関与する可能性が示された。CKD マウス並びに AOPPs 負荷マウスでは筋重量の減少と筋持久力低下が観察された。本マウスの筋組織中では、AOPPs 濃度の上昇とともに、炎症性サイトカイン (TNF- α) 及び筋萎縮因子 (myostatin/atrogin-1) の発現が上昇していた (図 2)。C2C12 細胞を用いた検討において、AOPPs は CD36 を介して取り込まれた後、細胞内活性酸素種産生の上昇に伴い、筋萎縮に関わる TNF- α /myostatin/atrogin-1 発現を上昇させた。さらに、AOPPs は C2C12 細胞のミトコンドリア量並びにミトコンドリアの酸素消費速度を低下させた。CKD で上昇する AOPPs は、サルコペニアの誘発因子となることが明らかとなった。

図 2 In vivo effect of AOPPs on skeletal muscle using AOPPs-overloaded mice

(A) AOPPs-overloaded mice were created by intraperitoneally administering AOPPs at a dosage of 150 mg protein/kg/day for 7 weeks. In the comparison group, PBS and HSA (150 mg protein/kg/days) were intraperitoneally administered. (B) Muscle endurance at 6 weeks after the administration of AOPPs was determined using a treadmill. (C) Grip strength at 6 weeks after AOPPs administration was determined using a wire-hang-test. (D) Muscle AOPPs levels in the gastrocnemius muscle was measured at 7 weeks after the administration of AOPPs administration. (E) Cryosections of gastrocnemius muscle were immune-stained with anti-laminin antibody to assess myofiber size. (F, G, H) After AOPPs administration for 7 weeks, the mRNA expression of (F) atrogin-1, (G) myostatin and (H) TNF- α in gastrocnemius muscle were measured by real-time qPCR. Data are expressed the mean \pm SEM (n=6-8). *p<0.05, **p<0.01; †p < 0.05, ††p < 0.01 compared with HSA.

(3) AOPPs による脂肪炎症の分子機構

近年、CKD における代謝性疾患の病態形成の一因として全身の脂肪組織が減少する脂肪萎縮が注目されている。脂肪萎縮の原因として脂肪炎症の関与が報告されているが、CKD 病態下における脂肪炎症誘導の分子機構は未だ不明な点が多い。AOPPs は CKD 病態時に血中濃度が上昇する尿毒症物質の一つである。ここでは脂肪組織炎症における AOPPs の関与とその分子機構解明を目的として以下の知見を得た。1. アデニン誘発 CKD マウスの精巣上体脂肪において、組織重量の減少と脂肪細胞の縮小に加えマクロファージ浸潤が観察された。また、脂肪組織中 AOPPs 活性の上昇が観察された。2. 3T3-L1 脂肪細胞に AOPPs を添加したところ、脂肪細胞中の活性酸素 (ROS) 及び MCP-1 発現が有意に上昇した。AOPPs による ROS 産生の上昇は、NADPH オキシダーゼ阻害剤及びミトコンドリア ROS 阻害剤共存下で抑制された。AOPPs による MCP-1 発現の上昇は抗酸化剤共存下で抑制された。3. 3T3-L1 脂肪細胞と RAW264.7 の共培養系において、AOPPs 添加群ではマクロファージの遊走が観察された。4. AOPPs は RAW264.7 細胞に対して iNOS 発現上昇及び CD206 発現低下を誘導し、TNF- α 発現を上昇させた。AOPPs 処置 RAW264.7 細胞の培養上清を 3T3-L1 脂肪細胞に添加したところ、3T3-L1 脂肪細胞における TNF- α 及び IL-6 発現が有意に上昇した。5. 4 週齢 ICR マウスに AOPPs を 7 週間連日負荷させた際の精巣上体脂肪を評価したところ、AOPPs 負荷群の精巣上体脂肪において重量の減少が観察された。以上より、AOPPs がマクロファージを介して脂肪組織炎症に関わることを示し、CKD で観察される脂肪萎縮の病態形成に関与する可能性

を見出した (図 3)。

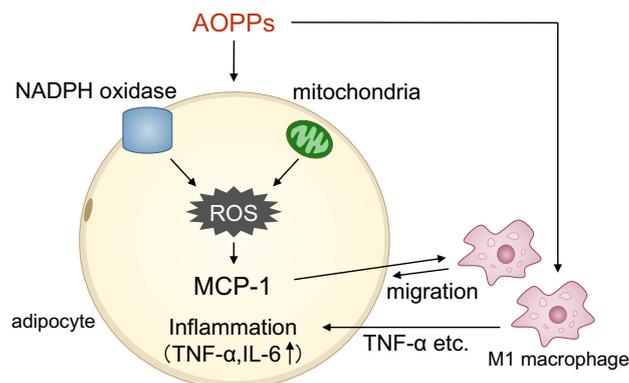


図 3 Proposed mechanism for AOPPs-induced adipose tissue inflammation. AOPPs enhance MCP-1 secretion via NADPH oxidase- and mitochondria-derived ROS, which induces macrophage migration to adipocytes. AOPPs polarize macrophages into M1-like macrophages and induce TNF- α release. AOPPs then induce macrophage-mediated adipose inflammation.

(4) CKD 誘発サルコペニアの早期診断マーカーとしての酸化アルブミン

CKD は早期老化の表現型であり、高頻度で筋萎縮・筋力低下 (サルコペニア) を合併する。サルコペニアの病態進行は寝たきりや転倒、骨折リスクのみならず、死亡リスクも高めることが知られている。超高齢社会を迎えた本邦においても、CKD が誘発するサルコペニア対策は喫緊の課題であるものの、その病態形成機構 (腎筋連関) については未だ不明な点が多く、病態形成機序に基づいた新たな診断と治療戦略の開発が希求されている。上述したように、最近我々は、CKD 誘発サルコペニアの病態進展には、蛋白質過酸化物質 (AOPPs) の関与を明らかにしてきた (J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021)。今回は透析患者 83 名 (内訳: サルコペニア 48 名、プレサルコペニア 16 名、非サルコペニア 19 名) を対象に、血清 AOPPs 活性及び酸化アルブミン (システイン付加アルブミン: Cys-albumin) と握力及び骨格筋量指数 (SMI) の関係性を評価した。血清 AOPPs 活性は男女ともに握力及び SMI と有意な負の相関を示した。一方で、酸化アルブミンは握力と有意な負の相関を示し、SMI とは相関傾向を示した。ROC 解析の結果、サルコペニアの診断 (非サルコペニア→サルコペニア間) に関しては、AOPPs、酸化アルブミン及び C 反応蛋白質 (CRP)/アルブミン比で高い AUC を示した。さらに、CRP/アルブミン比にアルブミンの酸化還元状態の情報を組み込むことで、サルコペニア診断マーカーとしての信頼性が向上することが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Arimura N, Watanabe H, Kato H, Imafuku T, Nakano T, Sueyoshi M, Chikamatsu M, Tokumaru K, Nagasaki T, Maeda H, Tanaka M, Matsushita K, Maruyama T	4. 巻 15
2. 論文標題 Advanced oxidation protein products contribute to chronic-kidney-disease-induced adipose inflammation through macrophage activation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 179
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/toxins15030179	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 Watanabe H	4. 巻 45
2. 論文標題 Oxidized albumin: evaluation of oxidative stress as a marker for the progression of kidney disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1728-1732
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b22-00586	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 Kato H, Watanabe H, Imafuku T, Arimura N, Fujita I, Noguchi I, Tanaka S, Nakano T, Tokumaru K, Enoki Y, Maeda H, Hino S, Tanaka M, Matsushita K, Fukagawa M, Maruyama T	4. 巻 12
2. 論文標題 Advanced oxidation protein products contribute to chronic kidney disease-induced muscle atrophy by inducing oxidative stress via CD36/NADPH oxidase pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cachexia Sarcopenia Muscle	6. 最初と最後の頁 1832-1847
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcsm.12786	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 T, Watanabe H, Imafuku T, Tokumaru K, Fujita I, Arimura N, Maeda H, Tanaka M, Matsushita K, Fukagawa M, Maruyama T	4. 巻 13
2. 論文標題 Indoxyl sulfate contributes to mTORC1-induced renal fibrosis via the OAT/NADPH oxidase/ROS pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxins (Basel)	6. 最初と最後の頁 909
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/toxins13120909	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 Imafuku T, Watanabe H, Oniki K, Yoshida A, Kato H, Nakano T, Tokumaru K, Fujita I, Arimura N, Maeda H, Sakamoto Y, Kondo N, Morita A, Saruwatari J, Tanaka T, Matsushita K, Wada T, Fukagawa M, Otagiri M, Fitzgerald L. Michael, Jinnouchi H, Maruyama T# *equal contribution and #equal corresponding author	4. 巻 44
2. 論文標題 Cysteinylated albumin as a potential biomarker for the progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 e115-e117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc20-3003	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 Tanaka S, Watanabe H, Nakano T, Imafuku T, Kato H, Tokumaru K, Arimura N, Enoki Y, Maeda H, Tanaka T, Matsushita M, Fukagawa F, Maruyama T	4. 巻 12
2. 論文標題 Indoxyl sulfate contributes to adipose tissue inflammation through the activation of NADPH oxidase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxins (Basel)	6. 最初と最後の頁 502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins12080502	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 Imafuku T, Tanaka M, Tokunaga K, Miyamura S, Kato H, Tanaka S, Nakano T, Hirata K, Kadowaki D, Maeda H, Matsushita K, Otagiri M, Komaba H, Fukagawa M, Watanabe H, Maruyama T	4. 巻 43
2. 論文標題 Effect of cinacalcet on the redox status of albumin in secondary hyperparathyroidism patients receiving hemodialysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1583-1590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00472	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 Imafuku T, Watanabe H, Satoh T, Matsuzaka T, Inazumi T, Kato H, Tanaka S, Nakamura Y, Nakano T, Tokumaru K, Maeda H, Tanaka M, Matsushita K, Tsuchiya S, Sugimoto Y, Shimano H, Fukagawa M, Maruyama T	4. 巻 1
2. 論文標題 Advanced oxidation protein products contribute to renal tubulopathy via perturbation of renal fatty acids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 781-796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34067/KID.0000772019	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18件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 渡邊博志
2. 発表標題 透析患者における酸化ストレスの評価：酸化型アルブミンの臨床的意義
3. 学会等名 日本透析医学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中野武大、渡邊博志、今福匡司、田中元子、松下和孝、深川雅史、前田仁志、丸山徹
2. 発表標題 尿毒素インドキシル硫酸によるmTORC1を介した腎線維化作用
3. 学会等名 フォーラム2022 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 有村菜々華、渡邊博志、加藤大雅、田中元子、松下和孝、前田仁志、丸山徹
2. 発表標題 蛋白質過酸化物質AOPPsによるCKD誘発サルコペニアの分子機構解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中野武大、渡邊博志、今福匡司、田中元子、松下和孝、深川雅史、前田仁志、丸山徹
2. 発表標題 インドキシル硫酸はmTORC1シグナルを介して腎線維化に寄与する
3. 学会等名 第57回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳丸碧海、今福匡司、渡邊博志、佐藤崇雄、稲住知明、前田仁志、杉本幸彦、丸山徹
2. 発表標題 AKI to CKD transition抑制効果に関する 3系脂肪酸代謝物の同定
3. 学会等名 第57回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳丸碧海、渡邊博志、今福匡司、佐藤崇雄、稲住知明、前田仁志、杉本幸彦、丸山徹
2. 発表標題 AKI to CKDに対する 3系脂肪酸の有効性と脂肪酸活性代謝物の同定
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤大雅、渡邊博志、有村菜々華、今福匡司、田中元子、松下和孝、前田仁志、丸山徹
2. 発表標題 CKD誘発サルコペニアにおける蛋白質過酸化物の関与とその分子機構解明
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会（名古屋）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊博志
2. 発表標題 酸化ストレスが誘発する腎病態生理の分子機構学的解明と新たな診断・治療戦略の構築
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会（名古屋）：2022年日本薬学会学術振興賞（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤 大雅、今福 匡司、渡邊 博志、田中 元子、松下 和孝、前田 仁志、三和 高市、丸山 徹
2. 発表標題 CKD誘発サルコペニアにおける蛋白質過酸化物質AOPPsの関与とその分子機構
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤村 留衣、渡邊 博志、宮原 麻衣、前田 仁志、深川 雅史、丸山 徹
2. 発表標題 急性相反応物質であるalpha-1 酸性糖タンパク質によるアルブミン尿抑制作用
3. 学会等名 第56回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中野 武大、渡邊 博志、田中 翔馬、今福 匡司、深川 雅史、丸山 徹
2. 発表標題 インドキシル硫酸が誘発する脂肪組織炎症とその分子機構
3. 学会等名 第56回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳丸 碧海、今福 匡司、渡邊 博志、佐藤 崇雄、前田 仁志、杉本 幸彦、丸山 徹
2. 発表標題 3系脂肪酸によるAKI to CKD transition抑制効果
3. 学会等名 第56回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中野 武大、渡邊 博志、今福 匡司、田中 元子、松下 和孝、深川 雅史、前田 仁志、丸山 徹
2. 発表標題 インドキシル硫酸はmTORC1シグナルを介して腎線維化に寄与する
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳丸 碧海、今福 匡司、渡邊 博志、佐藤 崇雄、松坂 賢、稲住 知明、田中 元子、松下 和孝、杉本 幸彦、前田 仁志、丸山 徹
2. 発表標題 タンパク質過酸化による腎組織中脂肪酸変動と尿細管障害の分子機構
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳丸碧海、渡邊博志、今福匡司、佐藤崇雄、稲住知明、前田仁志、杉本幸彦、丸山 徹
2. 発表標題 3系脂肪酸によるAKI to CKD抑制効果と脂肪酸活性代謝物の同定
3. 学会等名 第65回日本脂質生化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中野武大、渡邊博志、有村菜々華、加藤大雅、今福匡司、田中元子、松下和孝、前田仁志、丸山徹
2. 発表標題 CKD誘発脂肪萎縮における酸化損傷蛋白質 AOPPsの関与
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 Takehiro Nakano, Hiroshi Watanabe, Toru Maruyama
2. 発表標題 The uremic toxin indoxyl sulfate contributes to renal fibrosis via mTORC1 signaling pathway
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊博志
2. 発表標題 アルブミンの基礎から臨床応用へ：アルブミンを基盤とする新たな診断法の構築と次世代型DDS製剤による治療戦略
3. 学会等名 第1回アルブミン研究討論会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 渡邊博志、丸山徹	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ファルマシア12月号 日本薬学会	5. 総ページ数 3
3. 書名 アンメットな腎疾患の病態制御を指向した診断・治療戦略への挑戦	

1. 著者名 Watanabe H, Kato H, Enoki Y, Maeda H, Maruyama T	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 18
3. 書名 Uremic solutes and sarcopenia. Uremic toxins and organ failure, edited by Saito H and Abe T	

1. 著者名 Watanabe H, Enoki Y, Maruyama T	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 20
3. 書名 Molecular mechanism of muscle wasting in CKD. Recent advances of sarcopenia and frailty in CKD, edited by Kato A	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 効率的な抗原の細胞内送達とアジュバント活性を有する化合物を有効成分とする薬剤	発明者 丸山徹、渡邊博志、 前田仁志、一水翔太	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-20192	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

熊本大学大学院生命科学研究部・薬剤学分野 http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/Yakuzai/

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	丸山 徹 (Maruyama Toru) (90423657)	熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・教授 (17401)	

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