

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08611

研究課題名(和文)腎内慢性炎症と液性因子を軸とした腎障害進行メカニズム及びその制御に関する研究

研究課題名(英文) Study on the mechanisms of kidney disease progression and their regulation: roles of chronic inflammation and humoral mediators

研究代表者

向山 政志 (MUKOYAMA, Masashi)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：40270558

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病性腎症や腎炎などの慢性腎臓病(CKD)は国民の13%が罹患する国民病であり、新たな治療戦略が求められる。CKD病態解明と新たな治療法開発を目指し、特にmetabolic kidney diseaseを対象として腎内慢性炎症および液性因子を中心に検討を進めた。その結果、炎症惹起因子MRP8及びANGPTL2が重要であること、また骨由来Na利尿ペプチド関連因子オステオクリンが腎保護作用を有することを見出した。さらに、シングルセル解析を用いて新たなCKD進展の鍵因子を見出している。一方で、MRP8及びANGPTL2の血中濃度高値が透析患者での死亡リスク、動脈硬化進展に関与することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病性腎症に代表されるmetabolic kidney diseaseにおける局所因子の意義、特にマクロファージ由来炎症惹起因子の増悪因子としての役割を明らかにすることで、これらを標的とした新たな創薬への基盤となる。さらに、急性腎障害慢性化の機序を明らかにすることで腎症進展阻止のための治療戦略となりうる。MRP8やANGPTL2、オステオクリンはその候補分子であり、これらを標的とした治療法はなく、病態での意義の解析から新たな治療戦略の提案へと繋がる可能性がある。一方で、これらの血中濃度は腎症患者の予後予測におけるバイオマーカーとしての意義が示唆され、今後の腎疾患診療に貢献する可能性が高い。

研究成果の概要(英文)：Chronic kidney disease (CKD) is a growing health problem worldwide. The mechanisms for CKD progression remain obscure, and therefore we explored key factors, focusing on chronic inflammation and humoral factors.

We found that a macrophage-derived factor MRP8 is critical in disease progression through intra-glomerular crosstalk, activated by mesangium-derived exosomes. Mesangium-derived factors also impair podocyte function in diabetes through inhibition of ER-associated degradation. We found several factors that may aggravate CKD with diabetes by single-cell RNA analysis. A potential proinflammatory factor ANGPTL2, in contrast, may work renoprotective in an ischemia-reperfusion injury (IRI) model. In addition, bone-derived osteocrin can exert renoprotective actions upon IRI by potentiating natriuretic peptide actions locally. Furthermore, high serum levels of MRP8 and ANGPTL2 can be risk factors in hemodialysis patients. These findings may provide potential therapeutic targets for CKD.

研究分野：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：慢性腎臓病 慢性炎症 糖尿病性腎症 マクロファージ ERストレス MRP8 ANGPTL2 オステオクリン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は本邦で成人の 13% (1,330 万人) が罹患する国民病であり、さらに増加の一途を辿っている。背景に存在する人口の高齢化並びに生活習慣病に代表されるリスク因子の増加により、その病態は複雑化しており、病態進行機序の包括的理解とそれを基盤とした治療戦略が求められている。

糖尿病や高血圧、メタボリック症候群に伴う CKD は metabolic kidney disease として捉えられ、その病態において多臓器連関を介した生体恒常性破綻の意義が示されてきた。そして、特に循環及び組織でのレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAA 系) 活性化の意義が指摘され、RAA 系阻害の有用性が検討されてきた。また最近、腎保護作用が明らかとなり CKD に適応追加となった Na-グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬の使用が増加しているが、これらによっても依然として腎障害進行の残存リスクは高く、末期腎不全に至る例は少なくない。新たな CKD 治療戦略を展開するためには、より広い視野からのアプローチが望まれる。

最近、炎症性疾患のみならず metabolic kidney disease の進展メカニズムにおいて、組織内慢性炎症が注目されている。我々は、糖尿病・高脂血症合併モデルを用いて検討したところ、マクロファージ (M ϕ) 由来炎症惹起因子 myeloid-related protein 8 (MRP8) がその受容体 toll-like receptor 4 を活性化して病態悪化に関与することを見出した (Kuwabara, Mukoyama, et al. *Diabetologia* 2012)。またヒト腎臓でも、糖尿病性腎症症例、半月体形成性腎症症例で明らか系球体での MRP8 発現亢進を認め、腎予後予測に有用である可能性を明らかにした (Kuwabara, Mukoyama, et al. *PLoS One* 2014)。さらに、MRP8 欠損 (KO) マウスに腎炎を発症させて検討したところ、M ϕ の特性変化を介して腎症を軽減することが明らかとなった (Hata, Mukoyama, et al. *Sci Rep* 2020)。一方で、腎線維化モデルでは、尿細管上皮細胞及び浸潤 M ϕ に由来する angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2) が線維化形成・持続に重要である可能性を報告した (Morinaga, Mukoyama, et al. *Kidney Int* 2016)。また、Na 利尿ペプチド関連因子の骨由来分泌因子 Osteocrin (Ostn) は Na 利尿ペプチド (ANP, BNP) のクリアランス受容体 (NPR-C) に拮抗してその作用を増強することが想定されているが (Kanai, Mukoyama, et al. *J Clin Invest* 2017)、腎障害での Ostn の意義は不明である。以上のように、これら液性因子の CKD 病態における役割と機序をさらに検討することにより、新たな治療戦略に繋げることが求められている。

2. 研究の目的

本研究では、糖尿病性腎症をはじめとする CKD の病態解明と治療法開発を目指して、その分子基盤として重要な組織内慢性炎症に注目して研究を行う。また、急性腎障害 (AKI) についても検討を行う。手法としては、系球体内細胞クロストークを鍵として、その病態解明及び関連因子を探っていく。特に、種々の病態において炎症持続に関与すると想定されるマクロファージ由来液性因子 MRP8 及び ANGPTL2、また骨由来因子 Ostn の意義について動物モデル及びヒト検体を用いて明らかにし、新たな創薬へと展開することを目的とする。さらに、シングルセル解析などの新規手法を用いて腎組織検体を解析することにより、新たな鍵因子の同定を行う。また、それぞれの臨床データと予後との関連について検討し、バイオマーカーとしての意義を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) CKD 進展における系球体内クロストークの意義とそのメカニズムの検討

我々は既に、糖尿病性腎症や腎炎における M ϕ -メサンギウム連関とそれにおける MRP8 の意義を報告したが、今回はさらに、糖尿病状態のメサンギウム細胞が M ϕ 、及びポドサイトに与える影響を *in vitro* での共培養系で解析を行った¹⁾。特に、MRP8 誘導刺激として重要なメサンギウム細胞 (ラット MC) と M ϕ (マウス RAW264.7) との共培養系、さらにメサンギウム細胞とポドサイト (マウス Pod) との共培養系を樹立、小胞体 (ER) ストレスを含めた細胞内代謝の変化を解析した。さらに、糖尿病系球体で変化する遺伝子群を網羅的に解析する目的で、A-ZIP/F1 糖尿病マウス系球体を用いたシングルセル RNA 解析 (scRNA-seq) を行った。

(2) ANGPTL2 の急性腎障害における意義の検討

ANGPTL2 は炎症亢進、線維化誘導、癌化など種々の作用が報告されている。我々は既に、腎線維化モデルにおける ANGPTL2 の増悪作用を報告した。今回、AKI における意義を検討するため、腎虚血再灌流傷害 (IRI) モデルを用いて検討を行い、野生型マウスと ANGPTL2 KO マウスでの表現型の比較を行った。

(3) Osteocrin の進行性腎障害における意義の検討

Ostn は骨由来分泌ペプチドであるが、腎臓でも一部産生される。腎での生理作用を検討するため、まず Ostn KO マウスに対して進行性腎障害モデル (IRI 3W 後の慢性モデル) を作製し検討を行った。次に、KO マウスに肝臓から SAP プロモータを用いて Ostn 過剰発現を行う Ostn KO-Tg を作製した。これらのモデルを用いて腎組織変化及び炎症性サイトカインの遺伝子発現の解析を行い、Ostn の腎保護作用の有無について検討した。また、アドリアマイシン腎症においても同様の検討を行った。

(4) ANGPTL2、MRP8 の腎疾患におけるバイオマーカーとしての位置付け

関連施設での維持血液透析患者を対象として、血中 ANGPTL2 濃度及び MRP8/14 heterodimer 濃度と予後との関連を検討した（承認番号：熊本大学倫理第 1255 及び 1255-R）。

ANGPTL2 に関しては、412 人の血液透析患者を対象に、動脈硬化の指標である carotid-ankle vascular index (CAVI) との関連を解析し、関連が想定される高感度 CRP (hs-CRP) との比較も行った。血中 ANGPTL2 濃度は正規分布を示さないため、log 変換を行った後に解析を行った。

MRP8 は血中では通常 MRP14 と heterodimer を形成し、安定して存在する。血液透析患者 388 人を対象として、血中 MRP8/14 heterodimer 濃度と全死亡との関連を解析した。この際、他の炎症関連予後予測因子として重要な hs-CRP との比較を行うとともに、血中リン濃度の正常～軽度高値群 ($P < 6.0$ mg/dL) 及び高値群 ($P \geq 6.0$ mg/dL) とに分けて、それぞれで解析を行った。

4. 研究成果

(1) CKD 進展における糸球体内クロストークの意義とそのメカニズムの検討

まず *in vitro*での共培養系では、M における MRP8 発現はメサンギウム細胞との共存にて著しく亢進すること、特に高糖濃度培養下で顕著であること、さらに液性因子また exosome 分画でも再現されることが明らかとなった。そこで、drug repositioning の手法を組み合わせて 3000 以上の中から exosome 作用を抑制しうる化合物を探索したところ、有望な化合物を 1 つ見出した。現在その作用について *in vitro*, *in vivo*モデルで検討中である。

一方、糖尿病性腎症では Pod 傷害が重要である。そこで、メサンギウム細胞由来液性因子 (MC-sup) による Pod 傷害の可能性について、炎症やストレス関連蛋白・遺伝子発現の変化を *in vitro*の系で検討した。その結果、ER ストレスに関連する経路のひとつ、IRE1 -XBP1 経路 (ER 関連分解 ERAD の代表的経路) が抑制されることを見出した²⁾ (図 1)。さらに、アポトーシスが誘導され、これらは高糖濃度条件下で増強した。これらの現象は Pod への ERAD 阻害薬投与で再現された。さらに、糖尿病 *db/db* マウスへの ERAD 阻害薬投与で糸球体病変とアルブミン尿が増悪した。すなわち、高糖濃度に曝露されたメサンギウムとのクロストークが Pod の正常な ERAD プロセスを阻害し、腎症を悪化させる可能性が示唆された (図 2)。

また、糖尿病モデル糸球体で発現が変化する遺伝子を scRNA-seq を用いて網羅的に解析し、NR4A をはじめ複数の遺伝子を抽出した。現在それらについて遺伝子改変動物の作製を進めている。

(2) ANGPTL2 の急性腎障害における意義の検討

ANGPTL2 KO マウスを用いて IRI による AKI を誘導したところ、KO マウスでは抗アポトーシス因子 AKT や ERK のリン酸化が抑制され、腎障害の増悪がみられた。この機序として、ANGPTL2 は AKI では PI3K-AKT-Keap1 経路を介して NRF2 安定化をきたし、抗アポトーシス作用に働くことを見出した。即ち、腎臓における ANGPTL2 は CKD と AKI とで異なる意義を有すると考えられた。

(3) Osteocrin の進行性腎障害における意義の検討

Ostn KO では通常状態では腎表現型の変化を認めないが、IRI 後に野生型と比較して一部腎組織線維化の亢進傾向を認めるものの、腎萎縮の程度や炎症性サイトカイン、線維化マーカー発現への影響は限定的であった。一方で、Ostn KO-Tg では明らかにこれら全ての軽減がみられた³⁾ (図 3)。また、

アドリアマイシン腎症モデルでも同様の腎保護作用を認めた⁴⁾。このモデルでは、ANP・BNP のクリアランス受容体 NPR-C を欠損すると Ostn の腎保護作用は有意には増強を認めなかった。以上から、血中 Ostn 濃度の上昇は、進行性腎障害において主に NPR-C 拮抗作用により腎保護作用を発揮する可能性が示された (図 4)。

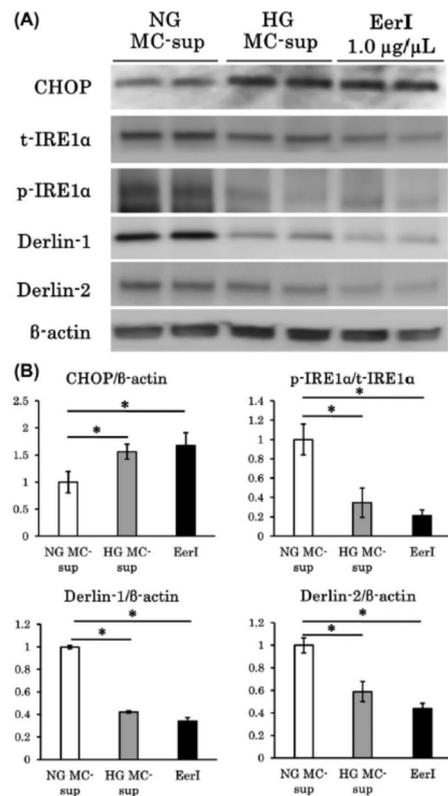


図 1. 正常糖濃度培養メサンギウム上清 (NG MC-sup) 及び高糖濃度培養上清 (HG MC-sup) で刺激後の Pod での ER ストレス関連因子の変化。EerI: ERAD 阻害薬。

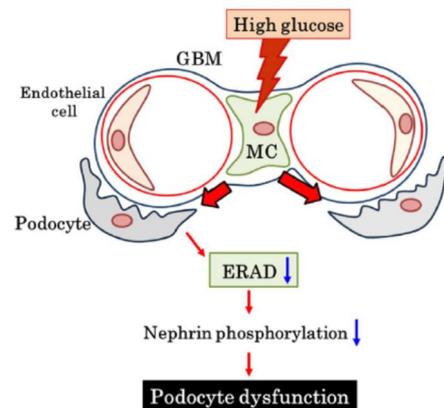


図 2. 糸球体におけるポドサイト-メサンギウム細胞 (MC) 連関と高血糖による影響。ERAD: ER 関連分解。

(4) ANGPTL2、MRP8 の腎疾患におけるバイオマーカーとしての位置付け

412 人の登録患者のうち、376 人を最終的に解析対象とした。血中 ANGPTL2 濃度の中央値は 3.24 ng/mL (4 分位範囲 2.5-4.0) であり、CAVI の中央値は 9.4 (8.3-10.4) であった。血中 ANGPTL2 濃度高値は、代謝指標及び透析関連指標で補正後も有意の CAVI 高値及び血管老化のリスク因子であった⁵⁾ (ハザード比 2.07 ; 95% 信頼区間 1.08-3.97)。一方、血中 hs-CRP は CAVI と有意の関連を示さなかった。

また、血中 MRP8/14 heterodimer (別名 calprotectin、CPT) 濃度は中央値 6,108 ng/mL であった (健常者の平均 2,800 ng/mL)。血中 CPT 濃度は白血球数、hs-CRP 値と有意に相関した。平均 6.6 年の追跡期間中、118 人が死亡した。多変量解析では、hs-CRP 高値が独立した全死亡の予測因子であった (ハザード比 2.47 ; 95% 信頼区間 1.40-4.47)。一方、血中リン濃度によって層別解析を行ったところ、3 分位に分けた血中 CPT 濃度高値群はリン高値群 (P 6.0 mg/dL) において明らかな全死亡のリスク因子であり (ハザード比 18.1 ; 95% 信頼区間 3.15-345.9) しかかも hs-CRP 値ではこの差は明らかでなかった⁶⁾ (図 5)。したがって、血中 CPT 濃度は炎症の指標ではあるが、CRP とは異なる透析患者での予後予測因子となる可能性が示された。

このように、液性因子 MRP8、ANGPTL2 及び Ostin の腎疾患病態での意義について、主に慢性炎症の観点から研究を進めてきた。今後、これらをターゲットした治療戦略の創出を目指して、さらに検討を進めていく予定である。

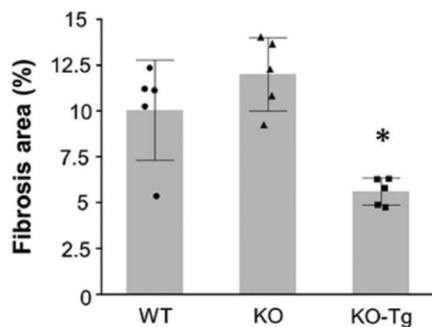


図 3. IRI から 3 週後の腎組織線維化の比較。WT:野生型、KO:Ostin 欠損、KO-Tg:Ostin 欠損・過剰発現マウス。Mean ± SD、*P<0.05、KO vs. KO-Tg。

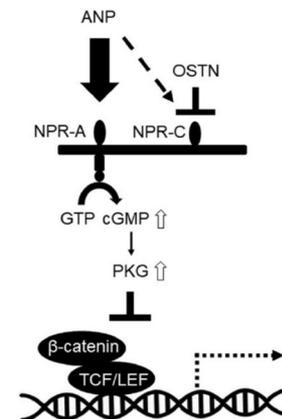


図 4. Ostin の腎臓での作用の概念図。

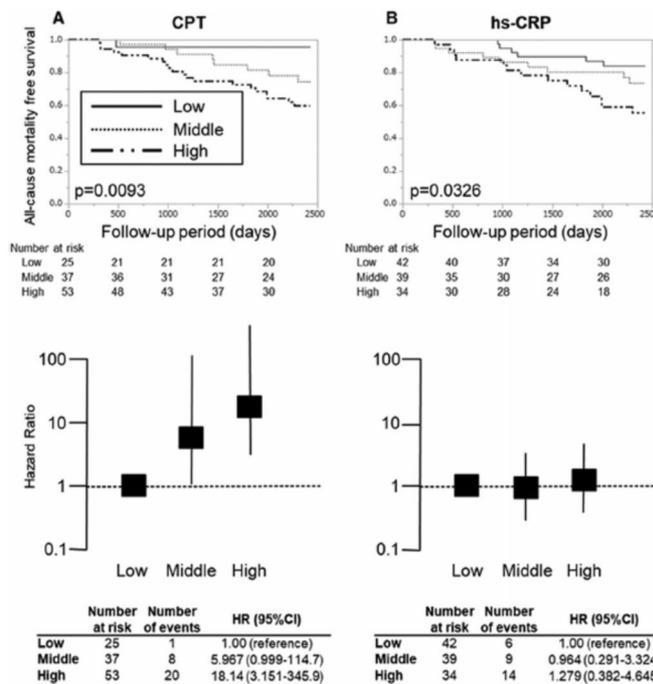


図 5. 血中リン濃度高値群 (6.0 mg/dL) における生存の Kaplan-Meier curve と全死亡リスクのハザード比。(A) 血中 calprotectin (CPT) の 3 分位での比較。(B) hs-CRP の 3 分位での比較。

< 引用文献 >

- 1) Hata Y, Kuwabara T, Mukoyama M, et al. Ablation of myeloid cell MRP8 ameliorates nephrotoxic serum-induced glomerulonephritis by affecting macrophage characterization through intraglomerular crosstalk. *Sci Rep* 10: 3056, 2020.
- 2) Fujimoto D, Kuwabara T, Mukoyama M, et al. Suppressed ER-associated degradation by intraglomerular cross talk between mesangial cells and podocytes causes podocyte injury in diabetic kidney disease. *FASEB J* 34: 15577-15590, 2020.
- 3) Nishiguchi Y, Mukoyama M, Kuwabara T, et al. Osteocrin, a bone-derived humoral factor, exerts a renoprotective role in ischemia-reperfusion injury in mice. *Nephrol Dial Transplant* 37: 444-453, 2022.
- 4) Handa T, Mukoyama M, Yokoi H, et al. Osteocrin ameliorates adriamycin nephropathy via p38 mitogen-activated protein kinase inhibition. *Sci Rep* 11: 21835, 2021.
- 5) Fukami H, Morinaga J, Mukoyama M, et al. Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and arterial stiffness in patients receiving maintenance hemodialysis: a cross-sectional study. *Atherosclerosis* 315: 18-23, 2020.
- 6) Kanki T, Kuwabara T, Mukoyama M, et al. The predictive role of serum calprotectin on mortality in hemodialysis patients with high phosphoremia. *BMC Nephrol* 21: 158, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Miyasato Yoshikazu, Hanna Ramy M., Morinaga Jun, Mukoyama Masashi, Kalantar-Zadeh Kamyar	4. 巻 15
2. 論文標題 Prognostic Nutritional Index as a Predictor of Mortality in 101,616 Patients Undergoing Hemodialysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 311 ~ 311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu15020311	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 Deng Qinyuan, Kakizoe Yutaka, Iwata Yasunobu, Nakagawa Terumasa, Miyasato Yoshikazu, Nakagawa Miyuki, Nishiguchi Kayo, Nagayoshi Yu, Adachi Masataka, Narita Yuki, Izumi Yuichiro, Kuwabara Takashige, Tsuda Yuko, Mukoyama Masashi	4. 巻 46
2. 論文標題 The serine protease plasmin plays detrimental roles in epithelial sodium channel activation and podocyte injury in Dahl salt-sensitive rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 50 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-01064-2	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 Yokoi Hideki, Toda Naohiro, Mukoyama Masashi	4. 巻 2582
2. 論文標題 Generation of Conditional KO Mice of CCN2 and Its Function in the Kidney	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 391 ~ 409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2744-0_27	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 Imasawa Toshiyuki, Saito Chie, Kai Hirayasu, Iseki Kunitoshi, Kazama Junichiro J, Shibagaki Yugo, Sugiyama Hitoshi, Nagata Daisuke, Narita Ichiei, Nishino Tomoya, Hasegawa Hajime, Honda Hirokazu, Maruyama Shoichi, Miyazaki Mariko, Mukoyama Masashi, Yamagata Kunihiro, et al.	4. 巻 38
2. 論文標題 Long-term effectiveness of a primary care practice facilitation program for chronic kidney disease management: an extended follow-up of a cluster-randomized FROM-J study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 158 ~ 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfac041	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 Kakizoe Yutaka, Nakagawa Terumasa, Iwata Yasunobu, Deng Qinyuan, Adachi Masataka, Miyasato Yoshikazu, Nakagawa Miyuki, Nagayoshi Yu, Nishiguchi Kayo, Narita Yuki, Izumi Yuichiro, Kuwabara Takashige, Tomita Kimio, Kitamura Kenichiro, Mukoyama Masashi	4. 巻 150
2. 論文標題 Camostat mesilate, a serine protease inhibitor, exerts aquarectic effects and decreases urinary exosomal AQP2 levels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 204 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.09.003	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 Nagayoshi Yu, Nishiguchi Kayo, Yamamura Ryosuke, Chujo Takeshi, Oshiumi Hiroyuki, Nagata Hiroko, Kaneko Hitomi, Yamamoto Keiichi, Nakata Hiroto, Sakakida Korin, Kunisawa Akihiro, Adachi Masataka, Kakizoe Yutaka, Mukoyama Masashi, Wei Fan-Yan, Tomizawa Kazuhito, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 t6A and ms2t6A Modified Nucleosides in Serum and Urine as Strong Candidate Biomarkers of COVID-19 Infection and Severity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1233 ~ 1233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12091233	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 Hata Yusuke, Date Ryosuke, Fujimoto Daisuke, Ikeda Hanako Ohashi, Umemoto Shuro, Kanki Tomoko, Nishiguchi Yoshihiko, Mizumoto Teruhiko, Hayata Manabu, Kakizoe Yutaka, Izumi Yuichiro, Kakizuka Akira, Mukoyama Masashi, Kuwabara Takashige	4. 巻 322
2. 論文標題 A novel VCP modulator KUS121 exerts renoprotective effects in ischemia-reperfusion injury with retaining ATP and restoring ERAD-processing capacity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F577 ~ F586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00392.2021	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 Tagaya Makoto, Kume Shinji, Yasuda-Yamahara Mako, Kuwagata Shogo, Yamahara Kosuke, Takeda Naoko, Tanaka Yuki, Chin-Kanasaki Masami, Nakae Yuki, Yokoi Hideki, Mukoyama Masashi, Maegawa Hiroshi, et al.	4. 巻 1868
2. 論文標題 Inhibition of mitochondrial fission protects podocytes from albumin-induced cell damage in diabetic kidney disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease	6. 最初と最後の頁 166368 ~ 166368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2022.166368	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 Nishiguchi Yoshihiko, Hata Yusuke, Date Ryosuke, Fujimoto Daisuke, Umemoto Shuro, Kanki Tomoko, Yokoi Hideki, Mori Keita P, Handa Takaya, Watanabe-Takano Haruko, Kanai Yugo, Yasoda Akihiro, Izumi Yuichiro, Kakizoe Yutaka, Mochizuki Naoki, Mukoyama Masashi, Kuwabara Takashige	4. 巻 37
2. 論文標題 Osteocrin, a bone-derived humoral factor, exerts a renoprotective role in ischemia/reperfusion injury in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 444 ~ 453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfab286	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 Yasuoka Yukiko, Izumi Yuichiro, Fukuyama Takashi, Omiya Haruki, Pham Truyen D., Inoue Hideki, Oshima Tomomi, Yamazaki Taiga, Uematsu Takayuki, Kobayashi Noritada, Shimada Yoshitaka, Nagaba Yasushi, Yamashita Tetsuro, Mukoyama Masashi, Wall Susan M., Sands Jeff M., Kawahara Katsumasa, Nonoguchi Hiroshi, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Effects of Roxadustat on Erythropoietin Production in the Rat Body	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1119 ~ 1119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27031119	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 Eguchi Koji, Izumi Yuichiro, Mukoyama Masashi, et al.	4. 巻 249
2. 論文標題 Regulation of Rhcg, an ammonia transporter, by aldosterone in the kidney	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 95 ~ 112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-20-0267	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 Murakami Masaaki, Mori Kiyoshi, Mukoyama Masashi, et al.	4. 巻 61
2. 論文標題 Multicentre Study on the Efficacy of Brachial Artery Transposition Among Haemodialysis Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Vascular and Endovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 998 ~ 1006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejvs.2021.01.038	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 Tamura Takeshi, Mukoyama Masashi, Takehara Tetsuo, et al.	4. 巻 131
2. 論文標題 Dysregulation of PI3K and Hippo signaling pathways synergistically induces chronic pancreatitis via CTGF upregulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 e143414 ~ e143414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI143414	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 Mizumoto Teruhiko, Kakizoe Yutaka, Mukoyama Masashi, et al.	4. 巻 146
2. 論文標題 A serine protease inhibitor camostat mesilate prevents podocyte apoptosis and attenuates podocyte injury in metabolic syndrome model rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 192 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.04.003	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 Yasuoka Yukiko, Mukoyama Masashi, Nonoguchi Hiroshi, et al.	4. 巻 26
2. 論文標題 Effects of Angiotensin II on Erythropoietin Production in the Kidney and Liver	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 5399 ~ 5399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26175399	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 Hiramatsu Akiko, Izumi Yuichiro, Mukoyama Masashi, et al.	4. 巻 78
2. 論文標題 Salt-Sensitive Hypertension of the Renal Tubular Cell-Specific NFAT5 (Nuclear Factor of Activated T-Cells 5) Knockout Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1335 ~ 1346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17435	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 Handa Takaya, Mukoyama Masashi, Yokoi Hideki, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Osteocrin ameliorates adriamycin nephropathy via p38 mitogen-activated protein kinase inhibition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21835 ~ 21835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01095-8	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 Fukami Hirotsuka, Morinaga Jun, Mukoyama Masashi, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Vaccine targeting ANGPTL3 ameliorates dyslipidemia and associated diseases in mouse models of obese dyslipidemia and familial hypercholesterolemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports Medicine	6. 最初と最後の頁 100446 ~ 100446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xcrm.2021.100446	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 Yamada Hiroyuki, Shirata Naritoshi, Makino Shinichi, Miyake Takafumi, Trejo Juan Alejandro Oliva, Yamamoto-Nonaka Kanae, Kikyo Mitsuhiro, Empitu Maulana A., Kadariswantiningsih Ika N., Kimura Maiko, Ichimura Koichiro, Yokoi Hideki, Mukoyama Masashi, Hotta Akitsu, Nishimori Katsuhiko, Yanagita Motoko, Asanuma Katsuhiko	4. 巻 99
2. 論文標題 MAGI-2 orchestrates the localization of backbone proteins in the slit diaphragm of podocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 382 ~ 395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.09.027	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 Fukami Hirotsuka, Morinaga Jun, Mukoyama Masashi, et al.	4. 巻 315
2. 論文標題 Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and arterial stiffness in patients receiving maintenance hemodialysis: A cross-sectional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 18 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.890	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 Fujimoto Daisuke, Adachi Masataka, Mukoyama Masashi, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Efficacy of continuous erythropoietin receptor activator for end-stage renal disease patients with renal anemia before and after peritoneal dialysis initiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 191 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01973-x	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 Yasuoka Yukiko, Mukoyama Masashi, Nonoguchi Hiroshi, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Differentiation of endogenous erythropoietin and exogenous ESAs by Western blotting	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e05389 ~ e05389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e05389	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 Fujimoto Daisuke, Kuwabara Takashige, Mukoyama Masashi, et al.	4. 巻 34
2. 論文標題 Suppressed ER associated degradation by intraglomerular cross talk between mesangial cells and podocytes causes podocyte injury in diabetic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 15577 ~ 15590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202000078RR	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 Yasuoka Yukiko, Mukoyama Masashi, Nonoguchi Hiroshi, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Erythropoietin production by the kidney and the liver in response to severe hypoxia evaluated by Western blotting with deglycosylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e14485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14485	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 Kanki Tomoko, Kuwabara Takashige, Mukoyama Masashi, et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 The predictive role of serum calprotectin on mortality in hemodialysis patients with high phosphoremia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-020-01812-x	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 Yoshiabayashi Mamoru, Kume Shinji, Mukoyama Masashi, et al.	4. 巻 525
2. 論文標題 Protective role of podocyte autophagy against glomerular endothelial dysfunction in diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 319 ~ 325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.088	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 Morinaga Jun, Oike Yuichi, Mukoyama Masashi, et al.	4. 巻 35
2. 論文標題 Circulating angiotensin-like protein 2 levels and mortality risk in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 854 ~ 860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfz236	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28件(うち招待講演 8件/うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Mukoyama Masashi
2. 発表標題 Natriuretic Peptides and Humoral Factors in Cardiorenal Syndrome and Resistant Hypertension
3. 学会等名 International Society of Hypertension (ISH2022 Kyoto) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fujimoto Daisuke, Kuwabara Takashige, Mukoyama Masashi, et al.
2. 発表標題 Exosome-mediated intercellular crosstalk between mesangial cells and macrophages participates in the progression of diabetic kidney disease
3. 学会等名 International Society of Hypertension (ISH2022 Kyoto) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Izumi Yuichiro, Hiramatsu Akiko, Mukoyama Masashi, et al.
2. 発表標題 Involvement of renal tubular NFAT5 in the regulation of blood pressure and body fluid volume
3. 学会等名 International Society of Hypertension (ISH2022 Kyoto) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nagayoshi Yu, Yamamura Ryosuke, Mukoyama Masashi, et al.
2. 発表標題 Novel molecular mechanisms of cardio-renal interaction mediated by increased serum modified nucleosides associated with renal failure
3. 学会等名 International Society of Hypertension (ISH2022 Kyoto) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fukami Hirota, Morinaga Jun, Mukoyama Masashi, et al.
2. 発表標題 Development of a therapeutic vaccine for dyslipidemia and related diseases targeting angiotensin-like protein 3 (ANGPTL3)
3. 学会等名 International Society of Hypertension (ISH2022 Kyoto) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Deng Qinyuan, Kakizoe Yutaka, Mukoyama Masashi, et al.
2. 発表標題 Plasmin inhibition alleviates hypertension and podocyte injury in Dahl salt-sensitive rats
3. 学会等名 International Society of Hypertension (ISH2022 Kyoto) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kakizoe Yutaka, Iwata Yasunobu, Mukoyama Masashi, et al.
2. 発表標題 Serine protease inhibition exerts aquaretic effects and decreases urinary exosomal AQP2 levels
3. 学会等名 International Society of Hypertension (ISH2022 Kyoto) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mukoyama Masashi
2. 発表標題 CVEM, natriuretic peptides, and metabolic kidney disease
3. 学会等名 International Meeting of Cardiovascular Endocrinology and Metabolism (CVEM2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fujimoto Daisuke, Kuwabara Takashige, Mukoyama Masashi, et al.
2. 発表標題 Exploration of novel exosome-targeted strategy for diabetic kidney disease by drug library screening to inhibit intraglomerular crosstalk
3. 学会等名 International Meeting of Cardiovascular Endocrinology and Metabolism (CVEM2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fujimoto Daisuke, Kuwabara Takashige, Mukoyama Masashi, et al.
2. 発表標題 Role of exosome-mediated intraglomerular crosstalk between mesangial cells and macrophages in the progression of diabetic kidney disease
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Date Ryosuke, Kuwabara Takashige, Mukoyama Masashi, et al.
2. 発表標題 KUS121, an ATP-retaining VCP modulator, exerts renoprotective effects in ischemia-reperfusion injury with enhancing ER-associated degradation
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栗原孝成、向山政志
2. 発表標題 ARNI による高血圧 / CKD 診療の新展開
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 向山政志
2. 発表標題 内分泌因子からみた腎恒常性維持機構とその破綻：臓器連関の意義
3. 学会等名 第52回日本腎臓学会西部学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hata Yusuke, Kuwabara Takashige, Mukoyama Masashi, et al.
2. 発表標題 A novel ATP-retaining compound, KUS121, enhances ER-associated degradation and exerts renoprotective effects against acute kidney injury
3. 学会等名 World Congress of Nephrology 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fujimoto Daisuke, Kuwabara Takashige, Mukoyama Masashi, et al.
2. 発表標題 Suppression of ER-associated degradation by intraglomerular cross-communication between mesangial cells and podocytes causes podocyte injury in diabetic kidney disease
3. 学会等名 World Congress of Nephrology 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiramatsu Akiko, Izumi Yuichiro, Mukoyama Masashi, et al.
2. 発表標題 Regulation of sodium excretion and blood pressure by the nuclear factor of activated T cells 5 (NFAT5) in renal tubular cells
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 向山政志
2. 発表標題 ナトリウム利尿ペプチド系からみた高血圧病態と臓器連関
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平松晶子、泉裕一郎、向山政志、他
2. 発表標題 腎尿管細胞内NFAT5の塩分感受性高血圧への関与の検討
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤本大介、柴原孝成、向山政志、他
2. 発表標題 糖尿病においてメサンギウム細胞との連関がポドサイトの小胞体関連分解経路の阻害を介して腎症を進展させる
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 秦 雄介、柴原孝成、向山政志、他
2. 発表標題 新規VCP modulatorであるKUS121はATPを保持し腎虚血再灌流傷害を軽減する
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 小野 真、泉裕一郎、向山政志、他
2. 発表標題 尿管細胞内NFAT5による腎間質線維化抑制の機序の検討
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 丸山功祐、泉裕一郎、向山政志、他
2. 発表標題 尿中酸排泄に対するユビキチン-プロテアソーム系の意義の検討
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 深水大天、森永 潤、向山政志、他
2. 発表標題 アンジオポエチン様因子3 (ANGPTL3) を標的とした新規脂質異常症治療ワクチンの開発
3. 学会等名 第25回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 向山政志
2. 発表標題 循環調節ホルモンによる腎臓恒常性維持・破綻と臓器連関に関する研究
3. 学会等名 第24回日本心血管内分泌代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 泉裕一郎、向山政志
2. 発表標題 腎生理から考えるカリウム代謝異常の臨床的意義
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 秦 雄介, 向山政志, 他
2. 発表標題 MRP8欠損はMincle発現制御を介して腎炎進展を抑制する
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 西口佳彦, 向山政志, 他
2. 発表標題 腎障害進展における骨由来分泌因子Osteocrinの腎保護効果
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 向山政志
2. 発表標題 神経体液性因子から考えるナトリウム利尿ペプチドと心腎連関
3. 学会等名 日本糖尿病学会 第54回糖尿病学の進歩(招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学講座ホームページ
<http://www.kumadai-nephrology.com/>

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
研究協力者	栞原 孝成 (KUWABARA Takashige) (00393356)	熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授 (17401)	
研究協力者	森永 潤 (MORINAGA Jun) (50459210)	熊本大学・病院・特任助教 (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