

平成30年度成果報告 (WEB公表様式)

対象者		助成活動概要	成果報告
大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学	井上 和則	American Society of Nephrology/Kidney week 2018アメリカ腎臓学会腎臓週間2018	2018年10月に行われた米国腎臓学会にて“The role of HDAC activation in proteinuric kidney disease progression in mice and humans”という演題で口頭発表させて頂きました。発表後フロアや座長から質問を頂き、それぞれ回答しました。また学会での他のポスター発表や口頭発表に参加し、今後の研究の参考となる多くの有用な情報を得る事ができました。
東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究所	小坂 志保	American Society of Nephrology Kidney week 2018 米国腎臓学会	アメリカ腎臓学会にて、Evaluation of the efficacy of chronic kidney disease support decision-making application: How it changes blood pressure and kidney functions at home?というタイトルで発表を行った。CKD患者の治療における様々な意思決定支援に資するDecision aidsが家庭血圧測定や腎機能に及ぼす影響を検討し、限局的ではあるが血圧値や腎機能に効果が見られた。各国の研究者も興味を持ち、ディスカッションを繰り広げることが出来た。今後は本学会での知見や、ディスカッション内容を自身の研究に生かし、研究を推進していく予定である。
東京大学医学系研究科慢性腎臓病病態生理学講座	井上 剛	慢性腎臓病に対する迷走神経刺激による腎臓保護効果メカニズムの解明	片側性虚血再灌流障害を起こした後、迷走神経刺激を週3回2週間行い、障害誘導2週間後に腎臓の繊維化について評価を行った。その結果、1度目の評価では、迷走神経刺激に伴い腎臓繊維化の抑制が認められたものの、再現性に乏しいため、現在、実験プロトコルの改善を行っている。加えて、迷走神経刺激に伴う免疫細胞の動態評価も現在行っている。
東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科	池田 洋一郎	腎臓の繊維化領域における神経由来細胞の役割とその機能解析	繊維化に主に寄与すると考えられる筋線維芽細胞のモデル細胞であるC3H 10T1/2においてある遺伝子をノックダウンすることにより、その繊維化表現形が消失するだけでなく、その細胞の生存維持・増殖にも負の影響があることがわかった。これを動物モデルに移してアデノ随伴ウイルスAAVを用いてその細胞群に特異的に感染をおこなうことでノックダウンすることを試みたが、効率が悪くin vivoでの繊維化抑制効果は確認されなかった。
東北大学病院腎高血圧内分泌科	三島 英換	腎不全時の腎内炎症制御における腸内細菌叢の関与の解明	腸内細菌のいる腎不全マウスと腸内細菌のない無菌の腎不全マウスにおける腎臓内の免疫関連遺伝子発現パターンを網羅的比較した結果、遺伝子発現パターンが大きく異なることを明らかにした。無菌マウスは非腎不全状態では炎症性サイトカインの発現が少ないにもかかわらず、腎不全時にはむしろ炎症性サイトカインの発現が増強していることを認めた。一方、無菌腎不全マウスではIL17の発現が減弱しておりこの変化が腎臓病に及ぼす影響についてIL17 KOマウスを用いた実験で検討をすすめた。本研究内容はGUTS forum2019(東京)で発表し、今後論文を予定している。
国際医療福祉大学医学部糖尿病・代謝・内分泌内科	竹本 稔	腎臓病発症・進展予防のための新規ポドサイト分泌蛋白の機能解析を通じたポドサイト-近位尿管管連関の解明	本研究は我々が同定したポドサイト分泌蛋白であるR3hdml、Sema3Gの機能解析を通じてポドサイト-近位尿管管連関を探ることにある。今年度はR3hdmlのポドサイトから分泌にはFurinによりR3hdmlタンパクが細胞内でプロセッシングを受けることが必要であることを明らかにした。R3hdmlに関してはポドサイトのみならず骨格筋衛生細胞から分泌され骨格筋の発達・再生にも重要な因子であることを明らかに報告した(EMBO rep 2019)。今後は骨格筋・腎臓間の親和も視野に入れて研究を進めてゆく。Sema3Gに関しては、その遺伝子変異がヒト巣状糸球体硬化症と関連する可能性が示唆されており、ハーバード大学のグループとの共同研究を開始した。
名古屋大学 環境医学研究所 (分子代謝医学分野)	田 中都	急性腎臓病を起点とする炎症遷延化に及ぼすMincle の病態生理的意義の解明	Mincle欠損マウスを用い、急性腎臓病に及ぼすMincleの病態生理的意義を検討した。腎虚血-再灌流モデルにおいて、Mincle欠損マウスでは、対照野生型マウスと比較して、再灌流直後の腎臓病の程度に差は認められなかったが、その後、速やかな修復、組織の再生が認められた。そのメカニズムとして、Mincle活性化によりマクロファージの貪食能が低下し、死細胞除去が遅延することが明らかとなった。
東海大学医学部基礎診療学系臨床薬理学	本島 英	競合する転写因子の抑制によるポドサイト保護	申請者らはポドサイト傷害時に必須の転写因子であるWt1とMafkにそれぞれ競合するEgr1とMafkの発現が爆発的に増加することをマウスモデルとヒトの腎生検で確認し、培養細胞で競合因子の抑制効果を確認した。本研究計画では、ポドサイト傷害時に高発現するこれらの競合転写因子の発現を抑制することが、慢性腎臓病の進行抑制に有用であるという申請者らの新規仮説を検証するべく、腎臓病モデルでこれら競合転写因子をノックアウトし腎機能が保護されるかどうか検討している。
東京医科歯科大学 歯学部総合研究科 腎臓内科学	蘇原 映誠	エネルギー不全の感知障害を標的とし、臓器連関を包括した慢性腎臓病治療法開発	AMPKが活性化するために必要なAMP感知機構の障害がCKDの各臓器で共通した病態であることを明らかにした(Kidney Int. 2019)。このエネルギー不全感知障害の改善を目指すために、CKD固有のAMP感知機構障害を起こす分子の一つを同定し、同分子のノックアウトマウスがCKDが増悪することを確認した。その分子メカニズムの解明を続け、革新的な慢性腎臓病の新規治療法開発を目指している。
法政大学 生命科学部 環境応用化学科(生体化学工学研究室)	井戸田 直和	血液浄化膜の抗血栓性化に適した低分子修飾剤の開発	本研究では、細胞膜の生体親和性とムラサキイガイの水中接着性を模倣したホスホリリン基とカテコールアミン構造からなる修飾剤を合成した。様々なポリマー基板を修飾剤水溶液に浸漬するだけで、簡単にホスホリリン基をポリマー表面に導入できた。また血液浄化器内に修飾剤水溶液を透過すると中空糸膜に修飾剤由来の着色が見られ、良好に表面コートできた。修飾剤は低分子であるため、表面コート施しても膜孔隙構造に影響を与えない抗血栓性化が期待される。
東海大学医学部基礎医学系生体構造機能学	田中 景子	ポドサイトにおよぼす血小板分子CLEC2の作用に関する検討	尿中CLEC-2のELISA測定は、その特異性が不明のため、CLEC-2欠損マウスの尿を山梨大学井上克枝先生から供与いただき検討中である。培養ポドサイトのFc-CLEC-2刺激では、Fcに比してアクチン繊維の減弱、細胞突起の退縮、細胞接着能の低下と遊走能の向上を有意にみとめた。マウスへCLEC-2を投与するため、Fc-CLEC-2より小分子のStrep-FLAG-CLEC-2の発現プラスミドを作製した。
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学	三瀬 広記	尿中および血中Fetuin-Aの腎予後バイオマーカーとしての意義と病態解明	多施設共同前向き研究(U-CARE研究)に参加している、糖尿病患者533例において、2014年度に採取した血清および尿中のFetuin-A濃度と腎予後との関連を検討した。アトカムは2014-2017年までの3年間におけるeGFR 低下速度(<4ml/min/1.73m2または同3年以内での30% eGFR decline/ESRDと定義した)。ロジスティック回帰分析の結果、尿中Fetuin-Aは単変量及び多変量解析(baselineのeGFRやアルブミン尿で補正)で有意な腎予後因子となった一方で、血清Fetuin-Aは双方のモデルで有意な因子とはならなかった。
名古屋大学医学部附属病院・腎臓内科	齋藤 尚二	腎臓繊維化の病態解明・起源細胞の同定と筋線維芽細胞のリプログラミングによる腎疾患治療法の開発	Meflin-ZsGreen1-t2aDTR-t2a-Cre; Rosa26-LSL-tdtomatoを作成し細胞系譜追跡の実験を開始している。この遺伝子改変マウスに腎臓病をおこしMeflin陽性細胞を追跡すると当初の予想に反し、Meflin陽性細胞がそこまで増加しないことが示唆されている。別に作成したMeflin-ZsGreen1-t2aDTR-t2a-Cre; Rosa26-LSL-tdtomatoマウスにおいて腎臓病をおこすモデルを作成したところ、間質に表現型の違いを認めた。現在は最適なジフテリア毒素投与量と投与スケジュールを検討中であり、その後具体的な表現型の違いを検討する予定である。