

腎臓内科学講座

【研究プロジェクト名および概要】

I. 糖尿病性腎症発症・進展の分子機序解明と新規治療法開発に関する研究

感染を伴わない臓器の慢性炎症(自然炎症)は、生活習慣病とそれに伴う臓器合併症の分子基盤として重要である。その代表的疾患である糖尿病性腎症の発症・進展機序解明と新規治療法開発を目指し、腎組織内の自然炎症進展の機序及びその誘導に関わる細胞間クロストークの役割について、腎臓発生分野、及び疾患モデル分野との共同による最新技術を用いて解析する。腎不全・透析合併症における炎症メディエーターが果たす役割についても検討する。

II. 腎尿細管 Na 代謝制御機序と水・電解質平衡調節に関する研究

腎尿細管での Na 再吸収に重要な上皮型 Na チャネル(ENaC)の調節因子であるセリンプロテアーゼや関連蛋白の遺伝子欠損マウスを用いて、基礎状態及び高塩食や薬剤負荷での変化を解析し、Na 代謝制御と水・電解質平衡調節、血圧調節におけるプロテアーゼの生理的・病態生理的意義を検討する。

III. 慢性腎臓病におけるセリンプロテアーゼの関与に関する研究

メタボリック症候群モデルラットや多発性嚢胞腎モデルラットなどの慢性腎臓病モデル動物を用いて、腎障害進展に関与するセリンプロテアーゼ群をプロテオミクスにより網羅的に同定し、その分子基盤を解明する。

IV. 集合管間在細胞における酸塩基平衡調節機序に関する研究

腎集合管間在細胞は酸塩基平衡調節に重要な役割を果たす。酸負荷アシドーシスモデル動物や間在細胞由来細胞株を用いて酸塩基平衡調節に関連する遺伝子群を同定し、慢性腎臓病における意義について検討する。

V. 浸透圧応答転写因子 NFAT5 の腎臓における役割に関する研究

尿細管細胞内の浸透圧応答転写因子 NFAT5 の血圧調節や腎病態に及ぼす影響とその機序について、遺伝子欠損マウスを用いて検討する。また、加齢に伴う腎障害における NFAT5 の意義について検討する。

VI. 炎症誘導因子 ANGPTL2 の腎疾患における意義に関する研究

分子遺伝学講座と共同して、多面的な作用を有する炎症誘導因子 angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2) の遺伝子欠損マウスを用いることにより、種々の腎疾患における ANGPTL2 の病態生理的意義を解析する。

VII. iPS 細胞を用いた腎糸球体再生に向けての基礎的検討に関する研究

腎臓発生分野との共同で腎糸球体再生への取組みを行い、特に iPS 細胞を用いて糸球体を誘導することにより、ポドサイト傷害やメサンギウム増殖・硬化のメカニズムおよび修復・再生機序、また疾患での変化について解析する。

VIII. がん診療と腎疾患に関する基礎的・臨床的検討

がん診療と腎疾患に関する研究(onconeurology)について、基礎的側面からは抗癌剤に伴う腎障害発症機序の解明と新規治療開発に向けた検討を行い、臨床的側面からは腎不全患者における抗癌剤治療標準化を目指した多施設共同研究を行う。

IX. 新規診断マーカー開発を目指した多施設共同臨床研究

熊本大学病院を含む熊本県内主要関連病院との共同で、急性腎障害(AKI)、急速進行性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、さらには腹膜透析患者などを対象として、新規バイオマーカーの診断・治療効果判定・予後予測における役割を検討する。

X. 腎生検データベースの構築と進行性腎障害、ネフローゼ症候群の解析

全国の主要施設で行われているデータベース構築(腎生検レジストリー: J-RBR)及び二次研究である巣状分節性糸球体硬化症 variant の予後についての調査に参加し、データベース構築を進めるとともに、進行性腎障害、ネフローゼ症候群、さらには IgA 腎症(扁桃+ステロイド治療)、多発性嚢胞腎について、リスク因子や治療効果を検討する。

XI. 修飾ヌクレオシドによる新たな生体制御の解明及び腎臓病における病態生理的意義に関する研究

分子生理学講座と共同し、種々の修飾ヌクレオシドが織りなす新たな生体制御と腎疾患における意義を検討する。

【教職員および大学院学生】

【メールアドレス】

【研究プロジェクト】

教授	向山 政志	mmuko@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
准教授 (腎・血液浄化療法センター)	安達 政隆	m-adachi@gpo.kumamoto-u.ac.jp	II, III, VIII, IX, X
准教授	栗原 孝成	ktakasea@kumamoto-u.ac.jp	I, VI, VIII, IX, X
特任准教授	泉 裕一郎	izumi_yu@kumamoto-u.ac.jp	II, IV, V, IX, X
講師 (総合臨床研修センター)	柿添 豊	kakizoe@kumamoto-u.ac.jp	II, III, VIII, IX, X
特任助教 (総合臨床研究部)	森永 潤	morijun@kumamoto-u.ac.jp	VI, IX, X
助教	水本 輝彦	tmizumoto@kumamoto-u.ac.jp	I, II, III, VIII, X
助教	宮里 賢和	miyasato@kumamoto-u.ac.jp	II, III, V, IX, X
助教	中川 輝政	hkukd@yahoo.co.jp	II, III, VIII, IX, X
助教	藤本 大介	dfleppard1002@yahoo.co.jp	I, VIII, IX, X
助教	神吉 智子	kanki_914@yahoo.co.jp	I, VIII, IX, X
特任助教(医学部教育連携センター)	深水 大天	hiro.fuka05@gmail.com	VI, IX, X
特任助教(生命科学研究部)	永芳 友	ynagayoshi@kumamoto-u.ac.jp	IX, X, XI
技術補佐員	中川 記子		
技術補佐員	平野 真子		
技術補佐員	齋藤 和美		
事務補佐員	堀切 実樹		

大学院学生 (博士課程)	丸山 功祐	IV, V, XI
大学院学生 (博士課程)	前田 曙	I, VIII
大学院学生 (博士課程)	松永 英士	VI, IX
大学院学生 (博士課程)	伊達 亮佑	I
大学院学生 (博士課程)	張 静璇	I
大学院学生 (博士課程)	中川 美悠紀	II, III
大学院学生 (博士課程)	松下 昂樹	IX, XI
大学院学生 (博士課程)	西口 栞世	II, III, XI
学術研究員	入江 亮輔	VII
研 究 生	松永 愛子	
医 員	三浦 玲	
医 員	富永 亜希	
医 員	山村 遼介	
医 員	中村 優理菜	
医 員	丸目 高大	
医 員	矢野 祐子	
医 員	山田 皓也	

【連絡先】 電話: 096-373-5164 Fax: 096-366-8458

【ホームページ】 <http://www.kumadai-nephrology.com/>

【特殊技術・特殊装置】

- | | |
|---|---------------------|
| 1. 遺伝子改変マウスの作製・解析 | 7. 尿プロテオーム解析 |
| 2. 組換え蛋白の産生・精製 | 8. プロテアーゼ活性測定 |
| 3. 遺伝子・蛋白発現解析、Western blotting | 9. LC-MS/MS による質量分析 |
| 4. 2次元電気泳動 | 10. 糸球体および尿細管単離 |
| 5. 免疫組織化学、免疫電顕 | 11. 腎固有細胞培養、遺伝子導入 |
| 6. 免疫蛍光染色法 (confocal microscope を用いた解析、in vivo imaging) | 12. 腎障害モデル動物の作製 |
| | 13. 腎組織を用いたシングルセル解析 |

【英文論文】

1. Okadome Y, Morinaga J, Yamanouchi Y, Matsunaga E, Fukami H, Kadomatsu T, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Hayata M, Sakaguchi T, Hirayama R, Ishimura T, Kuwabara T, Usuku K, Yamamoto T, Mukoyama M, Suzuki R, Fukui T, Oike Y. Increased numbers of pre-operative circulating monocytes predict risk of developing cardiac surgery-associated acute kidney injury in conditions requiring cardiopulmonary bypass. **Clin Exp Nephrol**. Online ahead of print, 2022. Doi: 10.1007/s10157-022-02313-x.
2. Matsumoto C, Shibata S, Kishi T, Morimoto S, Mogi M, Yamamoto K, Kobayashi K, Tanaka M, Asayama K, Yamamoto E, Nakagami H, Hoshide S, Mukoyama M, Kario K, Node K, Rakugi H. Long COVID and hypertension-related disorders: a report from the Japanese Society of Hypertension Project Team on COVID-19. **Hypertens Res**. 46: 601-619. 2023. Doi: 10.1038/s41440-022-01145-2.
3. Shibata S, Kobayashi K, Tanaka M, Asayama K, Yamamoto E, Nakagami H, Hoshide S, Kishi T, Matsumoto C, Mogi M, Morimoto S, Yamamoto K, Mukoyama M, Kario K, Node K, Rakugi H. COVID-19 pandemic and hypertension: an updated report from the Japanese Society of Hypertension project team on COVID-19. **Hypertens Res**. 46: 589-600. 2023. Doi: 10.1038/s41440-022-01134-5.
4. Ishii M, Ibuki S, Morinaga J, Shimata K, Hirukawa K, Isono K, Honda M, Sugawara Y, Inomata Y, Hibi T. Elevated Alfa-Fetoprotein and Des-Gamma-Carboxy Prothrombin Levels Predict Poor Outcomes After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Beyond the Japan Criteria. **Transplant Proc**. 31: S0041-1345(23)00118-5. 2023. Doi: 10.1016/j.transproceed.2023.02.047.
5. Yokoi H, Toda N, Mukoyama M. Generation of Conditional KO Mice of CCN2 and Its Function in the Kidney. **Methods Mol Biol**. 2582: 391-409. 2023. Doi: 10.1007/978-1-0716-2744-0_27.
6. Deng Q, Kakizoe Y, Iwata Y, Nakagawa T, Miyasato Y, Nakagawa M, Nishiguchi K, Nagayoshi Y, Adachi M, Narita Y, Izumi Y, Kuwabara T, Tsuda Y, Mukoyama M. The serine protease plasmin plays detrimental roles in epithelial sodium channel activation and podocyte injury in Dahl salt-sensitive rats. **Hypertens Res**. 46: 50-62. 2023. Doi: 10.1038/s41440-022-01064-2.
7. Imasawa T, Saito C, Kai H, Iseki K, Kazama JJ, Shibagaki Y, Sugiyama H, Nagata D, Narita I, Nishino T, Hasegawa H, Honda H, Maruyama S, Miyazaki M, Mukoyama M, Yasuda H, Wada T, Ishikawa Y, Tsunoda R, Nagai K, Okubo R, Kondo M, Hoshino J, Yamagata K. 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. **Nephrol Dial Transplant**. 38: 158-166. 2023. Doi: 10.1093/ndt/gfac041.
8. Miyasato Y, Hanna RM, Morinaga J, Mukoyama M, Kalantar-Zadeh K. Prognostic Nutritional Index as a Predictor of Mortality in 101,616 Patients Undergoing Hemodialysis. **Nutrients**. 15: 311. 2023. Doi: 10.3390/nu15020311.
9. Makino Y, Hikita H, Kato S, Sugiyama M, Shigekawa M, Sakamoto T, Sasaki Y, Murai K, Sakane S, Kodama T, Sakamori R, Kobayashi S, Eguchi H, Takemura N, Kokudo N, Yokoi H, Mukoyama M, Tatsumi T, Takehara T. STAT3 is Activated by CTGF-mediated Tumor-stroma Cross Talk to Promote HCC Progression. **Cell Mol Gastroenterol Hepatol**. 15: 99-119. 2023. Doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.09.006.
10. Izumi Y, Date R, Mizumoto T, Nakagawa T, Kakizoe Y, Adachi M, Kuwabara T, Mukoyama M. A case of chyluria with nephrotic-range proteinuria caused by lymphatic malformation, leading to a diagnosis of Klippel-Trenaunay syndrome. **CEN Case Rep**. Online ahead of print. 2022. Doi: 10.1007/s13730-022-00747-6.
11. Matsuo O, Ishii M, Kaikita K, Morinaga J, Miyamura F, Matsumoto S, Tsujita K, Nakamura K. Utility of the Total Thrombus-Formation Analysis System as a Tool for Evaluating Thrombogenicity and Monitoring Antithrombotic Therapy in Pediatric Fontan Patients. **Pediatr Cardiol**. Online ahead of print. 2022. Doi: 10.1007/s00246-022-03076-8.
12. Kakizoe Y, Nakagawa T, Iwata Y, Deng Q, Adachi M, Miyasato Y, Nakagawa M, Nagayoshi Y, Nishiguchi K, Narita Y, Izumi Y, Kuwabara T, Tomita K, Kitamura K, Mukoyama M. Camostat mesilate, a serine protease inhibitor, exerts aquaretic effects and decreases urinary exosomal AQP2 levels. **J Pharmacol Sci**. 150: 204-210. 2022. doi: 10.1016/j.jphs.2022.09.003.
13. Akaike K, Saruwatari K, Matsushima R, Fujino K, Morinaga J, Oda S, Takahashi H, Shiraishi S, Okabayashi H, Hamada S, Tomita Y, Masunaga A, Saeki S, Ikeda K, Ichiyasu H, Suzuki M, Sakagami T. Clinical impact of SUVmax of interstitial lesions in lung cancer patients with interstitial lung disease who underwent pulmonary resection. **J Thorac Dis**. 14: 3801-3810. 2022. Doi: 10.21037/jtd-22-604.
14. Nagayoshi Y, Nishiguchi K, Yamamura R, Chujo T, Oshiumi H, Nagata H, Kaneko H, Yamamoto K, Nakata H, Sakakida K, Kunisawa A, Adachi M, Kakizoe Y, Mizobe T, Kuratsu JI, Shimada S, Nakamori Y, Matsuoka M, Mukoyama M, Wei FY, Tomizawa K. t6A and ms2t6A Modified Nucleosides in Serum and Urine as Strong Candidate Biomarkers of COVID-19 Infection and Severity. **Biomolecules**. 12: 1233. 2022. Doi: 10.3390/biom12091233.
15. Ikeuchi H, Sugiyama H, Sato H, Yokoyama H, Maruyama S, Mukoyama M, Hayashi H, Tsukamoto T, Fukuda M, Yamagata K, Ishikawa E, Uchida K, Kamijo Y, Nakagawa N, Tsuruya K, Nojima Y, Hiromura K. A nationwide analysis of renal and patient outcomes for adults with lupus nephritis in Japan. **Clin Exp Nephrol**. 26: 898-908. 2022. doi: 10.1007/s10157-022-02232-x.
16. Matsuno K, Miyamoto H, Kitada H, Yoshimatsu S, Tamura F, Sakurai K, Fukubayashi K, Shono T, Setoyama H, Matsuyama T, Suko S, Narita R, Honda M, Tateyama M, Naoe H, Morinaga J, Tanaka Y, Gushima R. Comparison of

- endoscopic submucosal resection with ligation and endoscopic submucosal dissection for small rectal neuroendocrine tumors: A multicenter retrospective study. **DEN Open**. 3: e163. 2022. Doi: 10.1002/deo2.163.
17. Horiguchi H, Kadomatsu T, Yumoto S, Masuda T, Miyata K, Yamamura S, Sato M, Morinaga J, Ohtsuki S, Baba H, Moroishi T, Oike Y. Tumor cell-derived ANGPTL2 promotes β -catenin-driven intestinal tumorigenesis. **Oncogene**. 41: 4028-4041. 2022. Doi: 10.1038/s41388-022-02405-8.
 18. Mukoyama M, Kuwabara T. Role of renin-angiotensin system blockade in advanced CKD: to use or not to use? **Hypertens Res**. 45: 1072-1075. 2022. Doi: 10.1038/s41440-022-00902-7.
 19. Hata Y, Date R, Fujimoto D, Ikeda HO, Umemoto S, Kanki T, Nishiguchi Y, Mizumoto T, Hayata M, Kakizoe Y, Izumi Y, Kakizuka A, Mukoyama M, Kuwabara T. A novel VCP modulator KUS121 exerts renoprotective effects in ischemia-reperfusion injury with retaining ATP and restoring ERAD-processing capacity. **Am J Physiol Renal Physiol**. 322: F577-F586. 2022.
 20. Tagaya M, Kume S, Yasuda-Yamahara M, Kuwagata S, Yamahara K, Takeda N, Tanaka Y, Chin-Kanasaki M, Nakae Y, Yokoi H, Mukoyama M, Ishihara N, Nomura M, Araki SI, Maegawa H. Inhibition of mitochondrial fission protects podocytes from albumin-induced cell damage in diabetic kidney disease. **Biochem Biophys Acta Mol Basis Dis**. 1868: 166368. 2022. Doi: 10.1016/j.bbdis.2022.166368.
 21. Abe M, Arima H, Yoshida Y, Fukami A, Sakima A, Metoki H, Tada K, Mito A, Morimoto S, Shibata H, Mukoyama M. Optimal blood pressure target to prevent severe hypertension in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. **Hypertens Res**. 45: 887-899. 2022. Doi: 10.1038/s41440-022-00853-z.
 22. Ishii M, Itano O, Morinaga J, Shirakawa H, Itano S. Potential efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy using gemcitabine, cisplatin, and 5-fluorouracil for intrahepatic cholangiocarcinoma. **PLoS One**. 17: e0266707. 2022. Doi: 10.1371/journal.pone.0266707.

【和文論文（総説・原著論文）】

1. 向山政志.
他の疾患を合併する高血圧 腎疾患
臨牀と研究. 大道学館. 100: 57-61, 2023.
2. 向山政志.
アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI)
日本臨牀. 日本臨牀社. 81: 151-156, 2023.
3. 栗原孝成.
Onconeurology がん免疫療法と腎障害を中心に
秋田腎不全研究会誌. 秋田腎不全研究会. 25: 9-14, 2022.
4. 栗原孝成.
抗腫瘍薬による腎障害
日本臨牀別冊: 腎臓症候群 IV. 日本臨牀社. 291-293, 2022.
5. 柿添豊.
偽性アルドステロン症
日本臨牀別冊腎臓症候群 III. 日本臨床社. 432-436, 2022.
6. 栗原孝成.
がん免疫療法と腎障害
腎臓内科. 科学評論社. 16: 419-425, 2022.
7. 向山政志.
CKD と夜間高血圧
カレントセラピー. ライフメディコム. 40: 873-877, 2022.
8. 栗原孝成.
透析患者における血清 Calprotectin (MRP8/14)の臨床的意義と機能的メカニズムの解明
日本透析医会雑誌. 日本透析医会. 37: 279-282, 2022.
9. 泉裕一郎, 向山政志.
サルコペニア・フレイルと代謝性アシドーシス
腎臓内科. 科学評論社. 16: 46-52, 2022.
10. 向山政志.
高血圧と診療における最近の話題
日本腎臓学会誌. 日本腎臓学会. 64: 352-355, 2022.