

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】

准教授(腎・血液浄化療法センター)

准教授

特任准教授

准教授(総合臨床研修センター)

助教

助教

助教

助教

助教

特任助教(医学部教育連携センター)

特任助教(生命科学研究部)

技術補佐員

技術補佐員

技術補佐員

技術補佐員

事務補佐員

安達 政隆

栗原 孝成

泉 裕一郎

柿添 豊

水本 輝彦

宮里 賢和

中川 輝政

藤本 大介

神吉 智子

深水 大天

永芳 友

中川 記子

平野 真子

齋藤 和美

木村 智子

堀切 実樹

【メールアドレス】

m-adachi@gpo.kumamoto-u.ac.jp

ktakasea@kumamoto-u.ac.jp

izumi_yu@kumamoto-u.ac.jp

kakizoe@kumamoto-u.ac.jp

tmizumoto@kumamoto-u.ac.jp

miyasato@kumamoto-u.ac.jp

hkukd@yahoo.co.jp

dfleppard1002@yahoo.co.jp

kanki_914@yahoo.co.jp

fukami_h@kumamoto-u.ac.jp

ynagayoshi@kumamoto-u.ac.jp

【研究プロジェクト】

II, III, VIII, IX, X

I, VI, VIII, IX, X

II, IV, V, IX, X

II, III, VIII, IX, X

I, II, III, VIII, X

II, III, V, IX, X

II, III, VIII, IX, X

I, VIII, IX, X

I, VIII, IX, X

VI, IX, X

IX, X, XI

大学院学生 (博士課程)	松永 英士	VI, IX
大学院学生 (博士課程)	前田 曙	I, VIII
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
学術研究員	西口 栞世	II, III, XI
医 員	三浦 玲	
医 員	入江 亮輔	VII
医 員	小野 真	II, IV, V
医 員	丸山 功祐	II, IV, V
医 員	山村 遼介	IX, XI
医 員	加藤 直之	
医 員	山田 皓也	
医 員	畑中 利暉	

【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 cardio pulmonary bypass. **Clin Exp Nephrol.** 27: 329-339. 2023. Doi: 10.1007/s10157-022-02313-x.
2. 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.** 55: 606-612. 2023. Doi: 10.1016/j.transproceed.2023.02.047.
3. 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.** 12: 205-209. 2023. Doi: 10.1007/s13730-022-00747-6.
4. Yasuoka Y, Izumi Y, Sands JM, Kawahara K, Nonoguchi H. Progress in the Detection of Erythropoietin in Blood, Urine, and Tissue. **Molecules.** 28: 4446. 2023. Doi: 10.3390/molecules28114446.
5. Nishimura A, Motohara T, Morinaga J, Iwagoi Y, Yamamoto M, Yamaguchi M, Miyahara Y, Tashiro H, Katabuchi H. Surgical efficacy and quality of wide resection of the pelvic peritoneum in patients with epithelial ovarian cancer. **Surg Oncol.** 48: 101946. 2023. doi: 10.1016/j.suronc.2023.101946.
6. Nishio H, Ishii A, Yamada H, Mori KP, Kato Y, Ohno S, Handa T, Sugioka S, Ishimura T, Ikushima A, Inoue Y, Minamino N, Mukoyama M, Yanagita M, Yokoi H. Sacubitril/valsartan ameliorates renal tubulointerstitial injury through increasing renal plasma flow in a mouse model of type 2 diabetes with aldosterone excess. **Nephrol Dial Transplant.** 38: 2517-2527. 2023. Doi: 10.1093/ndt/gfad098.
7. Miyasato Y, Hanna RM, Miyagi T, Narasaki Y, Kimura H, Morinaga J, Mukoyama M, Kalantar-Zadeh K. Associations of interdialytic weight gain in the long intervals with mortality and residual kidney function decline. **Hemodial Int.** 27: 326-338. 2023. Doi: 10.1111/hdi.13094.
8. Morinaga J, Kashiwabara K, Torigoe D, Okadome Y, Aizawa K, Uemura K, Kurashima A, Matsunaga E, Fukami H, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Miyata K, Kadomatsu T, Mukoyama M, Miyauchi K, Hokimoto S, Fukumoto Y, Hiro T, Hibi K, Nakagawa Y, Sakuma I, Ozaki Y, Iwata H, Iimuro S, Daida H, Shimokawa H, Kimura T, Matsuzaki M, Saito Y, Matsuyama Y, Nagai R, Oike Y. Plasma ANGPTL8 Levels and Risk for Secondary Cardiovascular Events in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease Receiving Statin Therapy. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 43: 1549-1559. 2023. Doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318880.
9. Ichikado K, Ichiyasu H, Iyonaga K, Kawamura K, Higashi N, Johkoh T, Fujimoto K, Morinaga J, Yoshida M, Mitsuzaki K, Suga M, Tanabe N, Handa T, Hirai T, Sakagami T. An observational cohort study of interstitial lung abnormalities (ILAs) in a large Japanese health screening population (Kumamoto ILA study in Japan: KILA-J). **BMC Pulm Med.** 23: 199. 2023. Doi: 10.1186/s12890-023-02455-y.
10. Fujimoto D, Kuwabara T, Mukoyama M. Need to continue or discontinue RAS inhibitors as CKD stage advances? Any alternative? **Hypertens Res.** 46: 2048-2050. 2023. Doi: 10.1038/s41440-023-01318-7.
11. Morinaga J, Kashiwabara K, Torigoe D, Okadome Y, Aizawa K, Uemura K, Kurashima A, Matsunaga E, Fukami H, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Miyata K, Kadomatsu T, Mukoyama M, Miyauchi K, Hokimoto S, Fukumoto Y, Hiro T, Hibi K, Nakagawa Y, Sakuma I, Ozaki Y, Iwata H, Iimuro S, Daida H, Shimokawa H, Kimura T, Matsuzaki M, Saito Y, Matsuyama Y, Nagai R, Oike Y. Plasma ANGPTL8 Levels and Risk for Secondary Cardiovascular Events in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease Receiving Statin Therapy. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 43: 1549-1559. 2023. Doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318880.
12. Hou H, Horikawa M, Narita Y, Jono H, Kakizoe Y, Izumi Y, Kuwabara T, Mukoyama M, Saito H. Suppression of Indoxyl Sulfate Accumulation Reduces Renal Fibrosis in Sulfotransferase 1a1-Deficient Mice. **Int J Mol Sci.** 24: 11329. 2023. Doi: 10.3390/ijms241411329.
13. Miyasato Y, Mukoyama M. More delicate blood pressure management in patients with chronic kidney disease: is lower not the better? **Hypertens Res.** 46: 2757-2758. 2023. Doi: 10.1038/s41440-023-01427-3.
14. Fukami H, Morinaga J, Nakagami H, Hayashi H, Okadome Y, Matsunaga E, Kadomatsu T, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Miyata K, Torigoe D, Mukoyama M, Morishita R, Oike Y. Efficacy and safety in mice of repeated, lifelong administration of an ANGPTL3 vaccine. **NPJ Vaccines.** 8: 168. 2023. Doi: 10.1038/s41541-023-00770-3.
15. Iwata Y, Deng Q, Kakizoe Y, Nakagawa T, Miyasato Y, Nakagawa M, Nishiguchi K, Nagayoshi Y, Narita Y, Izumi Y, Kuwabara T, Adachi M, Mukoyama M. A Serine Protease Inhibitor, Camostat Mesilate, Suppresses Urinary Plasmin Activity and Alleviates Hypertension and Podocyte Injury in Dahl Salt-Sensitive Rats. **Int J Mol Sci.** 24: 15743. 2023. Doi: 10.3390/ijms242115743.
16. Mukoyama M, Kuwabara T. Pre-dialysis blood pressure and cardiovascular mortality in Japan: need for much stricter control? **Hypertens Res.** 2024 47: 811-812. 2023. Doi: 10.1038/s41440-023-01523-4.
17. Horiguchi H, Kadomatsu T, Yamashita T, Yumoto S, Terada K, Sato M, Morinaga J, Miyata K, Oike Y. ANGPTL2 promotes immune checkpoint inhibitor-related murine autoimmune myocarditis. **Commun Biol.** 6: 965. 2023. Doi:

10.1038/s42003-023-05338-4.

18. Kugiyama N, Hashigo S, Nagaoka K, Watanabe T, Ushijima S, Uramoto Y, Yoshinari M, Morinaga J, Gushima R, Tateyama M, Tanaka M, Naoe H, Sugawara Y, Hibi T, Tanaka Y. Clinical usefulness of inside stents in anastomotic biliary strictures after liver transplantation. **DEN Open**. 4: e305. 2023. Doi: 10.1002/deo2.305.
19. Sambommatsu Y, Hirukawa K, Shimata K, Honda M, Sakurai Y, Ishii M, Ibuki S, Isono K, Irie T, Kawabata S, Hirao H, Sugawara Y, Tamura Y, Ikeda O, Hirai T, Inomata Y, Morinaga J, Hibi T. Hepatic venous outflow obstruction after adult living donor liver transplantation. **Liver Transpl**. 29: 1292-1303. 2023. Doi: 10.1097/LVT.0000000000000234.
20. Uragami M, Matsushita K, Shibata Y, Takata S, Karasugi T, Sueyoshi T, Masuda T, Nakamura T, Tokunaga T, Hisanaga S, Yugami M, Sugimoto K, Yonemitsu R, Ideo K, Fukuma Y, Takata K, Arima T, Kawakami J, Maeda K, Yoshimura N, Matsunaga H, Kai Y, Tanimura S, Shimada M, Tateyama M, Miyamoto K, Kubo R, Tajiri R, Tian X, Homma F, Morinaga J, Yamanouchi Y, Takebayashi M, Kajitani N, Uehara Y; Kumamoto Stop Osteoporotic Hip Fractures (K-STOP) Group; Miyamoto T. A machine learning-based scoring system and ten factors associated with hip fracture occurrence in the elderly. **Bone**. 176:116865. 2023. Doi: 10.1016/j.bone.2023.116865.
21. Yoshii R, Kajiwara K, Uemura N, Matsushita K, Nakamura T, Tomita M, Mukoyama M. The successful treatment of microscopic polyangiitis associated with non-tuberculous mycobacterial-pulmonary disease. **CEN Case Rep**. Online ahead of print. 2023. Doi: 10.1007/s13730-023-00839-x.
22. Kadomatsu T, Hara C, Kurahashi R, Horiguchi H, Morinaga J, Miyata K, Kurano S, Kanemaru H, Fukushima S, Araki K, Baba M, Linehan WM, Kamba T, Oike Y. ANGPTL2-mediated epigenetic repression of MHC-I in tumor cells accelerates tumor immune evasion. **Mol Oncol**. 17: 2637-2658. 2023. Doi: 10.1002/1878-0261.13490.
23. Takaki J, Morinaga J, Sadanaga T, Hirota T, Hidaka H, Horibe T, Nishigawa K, Yoshinaga T, Fukui T. Renal biomarkers in the early detection of acute kidney injury after off-pump coronary artery bypass grafting. **Circ J**. 2023. Doi: 10.1253/circj.CJ-23-0570.
24. Sakata Y, Saito G, Sakata S, Oya Y, Tamiya M, Suzuki H, Shibaki R, Okada A, Yokoyama T, Matsumoto H, Otsuki T, Sato Y, Junji U, Tsukita Y, Inaba M, Ikeda H, Arai D, Maruyama H, Hara S, Tsumura S, Morinaga J, Sakagami T. Osimertinib as first-line treatment for elderly patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer in a real-world setting (OSI-FACT-EP). **Lung Cancer**. 186:107426. 2023. Doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107426.
25. Yasuoka Y, Izumi Y, Fukuyama T, Oshima T, Yamazaki T, Uematsu T, Kobayashi N, Nanami M, Shimada Y, Nagaba Y, Mukoyama M, Sands JM, Takahashi N, Kawahara K, Nonoguchi H. Tubular Endogenous Erythropoietin Protects Renal Function against Ischemic Reperfusion Injury. **Int J Mol Sci**. 25: 1223. 2024. Doi: 10.3390/ijms25021223.
26. Ono M, Izumi Y, Maruyama K, Yasuoka Y, Hiramatsu A, Aramburu J, López-Rodríguez C, Nonoguchi H, Kakizoe Y, Adachi M, Kuwabara T, Mukoyama M. Characterization of gene expression in the kidney of renal tubular cell-specific NFAT5 knockout mice. **Am J Physiol Renal Physiol**. 326: F394-F410. 2024. Doi: 10.1152/ajprenal.00233.2023.

【和文論文（総説・原著論文）】

1. 栗原孝成, 向山政志
ARNI（サクビトリルバルサルタン）の高血圧治療略における位置づけ
カレントセラピー. **ライフメディコム**. 41: 470-475, 2023.
2. 中村優理菜, 梶原健吾, 矢野裕子, 松下昂樹, 吉井隆一, 中村朋文, 富田正郎, 木下博之, 向山 政志
粘液水腫性昏睡を伴う亜急性腎障害に血液透析を行うも甲状腺ホルモン補充により透析離脱しえた1例
日本透析医学会雑誌. 56: 177-181, 2023.
3. 柿添豊, 栗原孝成
尿細管の機能を考える
腎臓内科. **科学評論社**. 17: 485-492, 2023.
4. 栗原孝成
「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022」の概説
日本病院薬剤師会雑誌. **日本病院薬剤師会**. 59: 940-943, 2023.
学会誌. **日本腎臓学会**. 64: 352-355, 2022.