

腎臓内科学講座

【研究プロジェクト名および概要】

I. ナトリウム利尿ペプチド系の糸球体における役割解明と心腎連関における関する研究

ナトリウム利尿ペプチドは主に心臓から分泌されるペプチドで降圧作用とナトリウム利尿作用を有する。しかしながらその受容体は腎臓においてポドサイトを含む糸球体内の細胞にも発現しており、受容体欠損マウスでは糸球体障害が増悪することを解明してきた。ナトリウム利尿ペプチド系の細胞内シグナル調節機構並びに心腎連関における意義を検討する。

II. 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。

III. 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。

IV. 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。

V. 集合管間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。

VI. 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。

VII. 腹膜透析における障害因子に関する検討

腹膜透析を長期継続すると腹膜障害により除水の低下が認められる。動物モデルを用いて Pleiotrophin や CTGF、MMP-10 が腹膜障害因子であることを明らかにしてきており、これら因子の意義の解明と新規因子の同定について検討する。

VIII. 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。

IX. 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・再生機転、また疾患での変化について解析する。

X. 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(onconephrology)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。

XI. 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。

XII. 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(扁摘+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。

XIII. 修飾ス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、種々の修飾ス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	横井 秀基	hyokoi@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	III, IV, X, XI, XII
准教授	栗原 孝成	ktakasea@kumamoto-u.ac.jp	II, VIII, X, XI, XII
准教授 (総合臨床研修センター)	柿添 豊	kakizoe@kumamoto-u.ac.jp	III, IV, X, XI, XII
講師	泉 裕一郎	izumi_yu@kumamoto-u.ac.jp	III, V, VI, XI, XII
診療講師	水本 輝彦	tmizumoto@kumamoto-u.ac.jp	III, IV, VII, X, XII
助教	宮里 賢和	miyasato@kumamoto-u.ac.jp	III, IV, VI, IX, X
助教	中川 輝政	nterumasa@kumamoto-u.ac.jp	III, IV, X, XI, XII

助 教	藤本 大介	dfleppard1002@kumamoto-u.ac.jp	II, X, XI, XII
特任助教	神吉 智子	kanki_914@kumamoto-u.ac.jp	II, X, XI, XII
助教(総合医学教育学講座)	深水 大天	fukami_h@kumamoto-u.ac.jp	VIII, XI, XII
特任講師 (加齢医学寄付講座)	永芳 友	ynagayoshi@kumamoto-u.ac.jp	XI, XII, XIII
特任助教 (加齢医学寄付講座)	山村 遼介		XI, XIII
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		
技術補佐員	木村 智子		
事務補佐員	堀切 実樹		
大学院学生 (博士課程)	前田 曙		II, X
大学院学生 (博士課程)	張 静璇		II
大学院学生 (博士課程)	中川 美悠紀		III, IV
大学院学生 (博士課程)	松下 昂樹		XI, XIII
大学院学生 (博士課程)	倉嶋 愛		III, IV, XIII
大学院学生 (博士課程)	東 大樹		
大学院学生 (博士課程)	平野 貴博		
医 員	岡川 裕子		
医 員	小野 真		
医 員	松永 英士		
医 員	伊達 亮佑		
医 員	家城 綾香		
医 員	稲岡 克哉		
医 員	坂本 優加		
医 員	星野 朱音		
医 員	宮川 寿明		

【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. Ida M, Yamada H, Shirata N, Makino SI, Ichimura K, Miyaki T, Okunaga I, Yamasaki K, Yoshimura Y, Yokoi H, Mukoyama M, Iwamura C, Hirahara K, Taguchi A, Asanuma K. MAGI-2 Regulates the Organization of Podocyte Actin Cytoskeleton Through its Interaction with α -Actinin-4 and Synaptopodin. *Kidney360* in press. 2025 Nov 3. doi: 10.34067/KID.0000001034. Online ahead of print. PMID: 41182836
2. Inoue Y, Ishii A, Ishimura T, Yamada H, Sugioka S, Handa T, Ikushima A, Nishio H, Kato Y, Ohno S, Nakagawa Y, Kuwahara K, Matsusaka T, Tokudome T, Yanagita M, Yokoi H. Finerenone ameliorates diabetic kidney disease exacerbated by deletion of natriuretic peptide/guanylyl cyclase-A signaling and dietary high-protein load. *Sci Rep* 15(1):41378, 2025.
3. Ohno S, Yokoi H, Shinkawa K, Fukuma S, Yanagita M. Relationship Between Changes in Brain Natriuretic Peptide Levels After Initiation of Peritoneal Dialysis and Duration of Peritoneal Dialysis Monotherapy: A Retrospective Observational Study. *Cureus*. 17(6):e86126, 2025. 2025 Jun 16 doi: 10.7759/cureus.86126. PMID: 40672037
4. Ortiz A, Yanagita M, Yokoi H, Torra R. Evolving strategies for early diagnosis, proactive prevention and treatment of CKD. *Nephrol Dial Transplant*. [IF: 5.99], 2025 Aug 8:gfaf151. doi: 10.1093/ndt/gfaf151. Online ahead of print. PMID: 40795360
5. Ishimura T, Osaki K, Sugioka S, Ishii A, Yamada H, Toda N, Ohno S, Kato Y, Matsusaka T, Tokudome T, Yanagita M, Yokoi H. Matrix metalloproteinase-(MMP)10 aggravates podocyte injury in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 40: 1961-1976, 2025. 2025 May 5:gfaf076. doi: 10.1093/ndt/gfaf076. PMID: 40328459
6. Fujimoto D, Umemoto S, Mizumoto T, Kanki T, Hata Y, Nishiguchi Y, Date R, Zhang J, Kakizoe Y, Izumi Y, Adachi M, Kojima H, Yokoi H, Mukoyama M, Kuwabara T. Alvespimycin is identified as a novel therapeutic agent for diabetic kidney disease by chemical screening targeting extracellular vesicles. *Sci Rep*. 15(1):14436, 2025. doi: 10.1038/s41598-025-98894-0. PMID: 40281012
7. Ortiz A, Kramer A, Rychlík I, Nangaku M, Yanagita M, Jager KJ, Caskey FJ, Stel VS, Kashihara N, Kuragano T, Suzuki Y, Takemoto Y, Yokoi H, Palladino G, Fliser D, Torra R, Wanner C. Maintaining kidney health in aging societies: a JSN and ERA call to action. *Nephrol Dial Transplant*. 2025 Apr 10:gfaf068. doi: 10.1093/ndt/gfaf068. Online ahead of print. PMID: 40210592
8. Nakanishi M, Mizuno T, Sakai S, Hira D, Koseki T, Matsubara T, Yokoi H, Yanagita M, Terada T, Yamada S, Tsuboi N. Frequency of acute kidney injury after the initiation of vitamin D receptor activators: a multicenter retrospective observational study. *Clin Drug Investig* 45(4):191-199, 2025. 2025 Mar 13. doi: 10.1007/s40261-025-01429-8.
9. Toda N*, Komiya T, Ishii A, Mori KP, Sugitani S, Yanagita M, Yokoi H. Daily change of peritoneal ultrafiltration volume in patients with hybrid dialysis. *Ther Apher Dial* 29(1):89-95, 2025. doi: 10.1111/1744-9987.14205.
10. Shinkawa K, Ishii A, Kimura T, Toriu N, Nakagawa N, Wada T, Sakai K, Endo S, Yokoi H, Matsubara T, Kosaki K, Kosugi S, Yanagita M. A case of siblings with end-stage kidney disease and retinal degeneration suggestive of partial Alström syndrome. *Nephron* 149: 1-11, 2025.
11. Matsushita K, Nagayoshi Y, Yamamura R, Nakamura K, Kakizoe Y, Izumi Y, Adachi M, Mukoyama M, Yokoi H. A case of acute abdomen caused by visceral disseminated varicella-zoster virus infection causes diagnostic challenges during the course of systemic lupus erythematosus. *IDCases*. [IF: 0.67], 2025 Jul 9;41:e02317. doi: 10.1016/j.idcr.2025.e02317. eCollection 2025. PMID: 40688423
12. Matsushita K, Nagayoshi Y, Yoshii R, Nakamura T, Kajiwara K, Kakizoe Y, Izumi Y, Adachi M, Tomita M, Kohda Y, Mukoyama M, Yokoi H. Rituximab as an Effective Treatment for New-onset Evans Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus with Lupus Nephritis. *Intern Med*. 2025 Mar 15. doi: 10.2169/internalmedicine.4871-24. Online ahead of print. PMID: 40090718
13. Matsumoto M, Yamamoto S, Yokoi H, Koyasu S, Hara S, Tsuji T, Sachiko M, Yanagita M. A Case of IgG4-Related Disease Manifesting as Extensive Abdominal Periarthritis and Membranous Nephropathy, Successfully Controlled with Low-Dose Steroid Therapy without Relapse or Complications. *Nephron*. 149(4): 213-221, 2025. doi: 10.1159/000542414.PMID: 39496248
14. Sugawara Y, Iwagami M, Nagasu H, Miyamoto Y, Oshima M, Kuwabara T, Sofue T, Nakagawa N. Review no. 1: designing clinical kidney research using real-world data: research questions, data sources, and analytical skills. *Clin Exp Nephrol* 2025 in press.
15. Wang Y, Guan Y, Feng D, Maccioni L, Parra MA, Peiffer B, Mackowiak B, Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Bataller R, Sun Z, Gao B. Infiltrating macrophages replace Kupffer cells and play diverse roles in severe alcohol-associated hepatitis. *Cell Mol Immunol* 22:1262-1275, 2025.
16. Suetsugu-Ishizawa R, Sakuma H, Matsuki M, Itano S, Nagasu H, Morinaga H, Uchida HA, Kuwabara T, Imasawa T, Yamada K, Nakagawa N. Efficacy of a mobile health application on self-management among Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 29:1354-1362, 2025.
17. Fujimoto D, Kuwabara T: Combination of ATRAP deletion and angiotensin II accelerates DKD progression, which may also accelerate DKD research. *Hypertens Res* 48:1223-1224, 2025.
18. Yamamura R, Nagayoshi Y, Nishiguchi K, Kaneko H, Yamamoto K, Matsuhita K, Shimamura M, Kunisawa A, Sakakida K, Chujo T, Adachi M, Kakizoe Y, Izumi Y, Kuwabara T, Mukoyama M, Tomizawa K. Bacteria-specific

- modified nucleoside is released and elevated in urine of patients with bacterial infections. *mBio* 16:e0312424, 2025.
19. Oe K, Saruwatari K, Miyasat Y, Kakizoe Y, Mochida K, Furukawa T, Muramoto K, Akaike K, Tomita Y, Sakagami T. Selpercatinib-Associated Nephropathy in RET Fusion-Positive Lung Cancer: A Case Successfully Managed With Dose Adjustment and Nephroprotective Therapy. *Clin Lung Cancer* 6;27:1-5, 2025.
 20. Kakizoe Y. Urinary sodium-to-potassium ratio as a marker for apparent treatment-resistant hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertens Res* 48:2725-2726, 2025.

【和文論文（総説・原著論文）】

1. 横井秀基
ARNI/GLP-1 受容体作動薬の CKD・DKD に対する治療効果
日腎会誌 67(5):629-633, 2025.
2. 横井秀基
メタボ治療のゲームチェンジャー！？GIP/GLP-1 受容体作動薬
腎臓専門医の視点から
薬局 76(5):801-804, 2025