

様式6 (第15条第1項関係)

平成29年 3月 31日

独立行政法人
日本学術振興会理事長 殿

研究機関の設置者の所在地	〒860-8555 熊本県熊本市中央区黒髪2丁目39番1号	
研究機関の設置者の名称	国立大学法人熊本大学	
代表者の職名・氏名	学長 原田 信志 (記名押印)	
代表研究機関名 及び機関コード	熊本大学	17401

平成28年度戦略的国際研究交流推進事業費補助金
実績報告書

戦略的国際研究交流推進事業費補助金取扱要領第15条第1項の規定により、実績報告書を提出します。

整理番号	S2803	補助事業の 完了日	平成29年3月31日	関連研究分野 (分科細目コード)	薬理系薬学 (7804)
補助事業名 (採択年度) 腎臓発生生物学の最先端技術を活用した難治性腎疾患治療戦略 の構築 (平成28年度)				補助金支出額 (別紙のとおり) 25,000,000円	

代表研究機関以外の協力機関
なし

海外の連携機関

Georgia State University, National Cancer Institute, Yale University

1. 事業実施主体

フリガナ 担当研究者氏名	所属機関	所属部局	職名	専門分野
主担当研究者 カ イ ヒロフミ 甲斐 広文	熊本大学	大学院生命科学研究部	教授	薬理学・細胞生物学
担当研究者 ニシナカムラ リュウイチ 西中村 隆一	熊本大学	発生医学研究所	教授	発生医学・腎臓発生学
ナカオ ミツヨシ 中尾 光善	熊本大学	発生医学研究所	教授	エピジェネティクス
オオツキ スミオ 大槻 純男	熊本大学	大学院生命科学研究部	教授	プロテオミクス
エラ タクミ 江良 拓実	熊本大学	大学院生命科学研究部	教授	幹細胞医学
スギモト ユキヒコ 杉本 幸彦	熊本大学	大学院生命科学研究部	教授	生化学
シネトウ ツヨシ 首藤 剛	熊本大学	大学院生命科学研究部	准教授	細胞生物学・免疫学
計7名				

フリガナ 連絡担当者	所属部局・職名	連絡先 (電話番号、e-mailアドレス)
ウエノ タカユキ 上野 孝之	教育研究支援部生命科学系 事務課薬学事務チーム	096-371-4651 sky-somu@jimu.kumamoto-u.ac.jp

※2頁以降は、交付決定を受けた時点の事業計画の項目に合わせて必要に応じて修正すること。

2. 本年度の実績概要

遺伝性腎疾患は、小児の慢性腎疾患（CKD）の原因の大部分を占める難治性の腎疾患である。本研究では、遺伝性腎疾患の病態解明や治療法の開発を究極の目的とし、腎臓の発生・疾患生物学の英知を集結した国内・国際共同研究を実施した。本年度は、以下の共同研究成果を得た。

第1に、遺伝性腎炎患者 iPS 細胞の作成と腎臓への分化にかかわる基礎検討を行った。まず、主担当研究者である甲斐は、担当研究者の江良らとの共同研究体制のもと、遺伝性腎疾患である Alport 症候群（AS）患者より iPS 細胞を樹立した。さらに、樹立した iPS 細胞を腎臓へと分化させることを目的とし、担当研究者の西中村らや National Cancer Institute の Dr.Perantoni らとの共同研究のもと、iPS 細胞の腎組織への分化を行った。最終的に、正常型 iPS 細胞と同様に、AS 患者 iPS 細胞は腎組織へ分化可能であることを明らかにした。しかしながら、腎組織への分化効率は決して高くはなかったため、安定して疾患 iPS 細胞の表現型評価システムの実現に向けて分化条件の更なる検討を行っている。

第2に、新規の遺伝性腎炎モデルマウスの作成に着手した。AS の治療法開発における大きな障壁は、AS 患者で最も多い COL4A5 ミスセンス変異モデルが存在しない点である。本研究で、主担当研究者の甲斐は、新規遺伝子改変マウス作製法「キックイン法」を用いて、複数系統のミスセンス変異 AS モデルマウスの作製に着手した。現在、標的カセットを挿入したアクセプター ES 細胞の樹立が完了し(第1段階)、各目的変異を挿入する段階である(第2段階)。

第3に、既存の AS モデルマウス(COL4A5 G5X、ナンセンス変異)を用いた病態解析について、種々の方法を用いて検討した。本研究で、主担当研究者である甲斐及び担当研究者の首藤は、担当研究者の大槻・中尾らの協力のもと、AS モデルマウスが明確な腎病態を呈する前に発現変動する病態形成に重要な分子の同定を行った。まず、病態早期 6 週齢・12 週齢 AS マウスの初期病変部位である腎糸球体をサンプルとし、ペプチド化後、次世代型タンパク質非標識網羅的定量法である SWATH プロテオミクスを行った。糸球体プロテオミクス解析の結果、12,153 peptide、2,175 protein を同定した。中でも、AS 腎糸球体において、原因タンパク質 $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ (IV)異常を起因とする既知の表現型として、腎糸球体の細胞外基質関連タンパク質(Type IV collagen, Laminin etc.)、細胞運動・細胞骨格関連タンパク質(Rho GTPase 関連 etc.)、ポドサイト (糸球体上皮細胞) 機能タンパク質 (Podocin, Nephin) の変動を認めた。また、発現変動タンパク質データよりパスウェイ解析を行なったところ、AS 糸球体において、未知病態発症因子として早期より細胞内代謝関連タンパク質(TCA cycle, glycolysis, mitochondria etc.)が変動することを見出した。中でもミトコンドリア関連タンパク質は最も多くの発現変動が認められたことから、AS 糸球体における早期ミトコンドリア異常が示唆された。また、AS マウスを用いたマイクロレイ解析から、STAT3 経路が活性化することが見出された。

第4に、主担当研究者である甲斐及び担当研究者の首藤は、前述で見出された種々の AS 特徴的な経路に対する薬理的アプローチを試みた。まず、AS に対するミトコンドリア機能補完による腎病態改善効果の検討を行った。その結果、ミトコンドリア機能

補完薬 MitoQ はタンパク尿の顕著な抑制効果は示さなかったものの、AS の腎線維化や炎症性サイトカインの発現を有意に抑制した。一方、STAT3 阻害薬 stattic の投与は、AS 病態後期に特異的に作用し、TGF- β 、MMP の発現及びその腎病態（タンパク尿、炎症、線維化）を有意に抑制することを明らかにした。本研究は、AS 腎病態形成におけるミトコンドリアや STAT3 の役割を初めて明らかにするものであり、その詳細なメカニズムの解明は、今後の AS 治療薬開発のためにも重要である。

なお、AS 腎病態で重要となる炎症の観点に関してさらに追求するために、炎症研究の先端研究者である米国 Georgia State University の Dr.Jian-Dong Li の研究室に、メリーアンスイコ助教を派遣し国際共同研究を開始した。また、AS 腎組織における炎症解析を実施するため、Dr.Jian-Dong Li の研究室員である Dr.Kensei Komatsu を招聘し、各種実験を実施して一定の成果を得た。一方、AS 腎病態の特徴である線維化の観点に関してさらに追求するために、線維化研究の先端研究者である Yale University の Dr.Yasuko Iwakiri の研究室に猿渡淳二准教授を派遣し、新規の国際共同研究を開始したところである。

3. 到達目標に対する本年度の達成度及び進捗状況

本年度の目標は、AS 遺伝性腎疾患の病態解明や治療法の開発のために、腎臓の発生・疾患生物学の英知を集結した国内・国際共同研究を実施することであった。派遣・招聘に関しては、当初計画通り、Georgia State University 及び Yale University に 1 名ずつ派遣を開始し、それぞれの研究者が、現地で研究活動を開始したところである。また、当初予定通り、Dr.Kensei Komatsu を招聘し、腎組織における炎症関連の実験も実施し、有用な成果を得ることに成功した。一方、Dr.Perantoni 及び Dr. Yasuko Iwakiri を本年度招聘する予定も当初はあったが、当該研究者の都合により本年度の招聘は取りやめた。来年度以降に可能な限り招聘し、当該研究者の持つ実験技術を熊本大学へ導入できるようにする予定である。

研究成果については、項目 2 で記載したように、多くの共同研究成果を得ることができた。特に、遺伝性腎炎患者 iPS 細胞の作成（申請書研究 1a）、新規の遺伝性腎炎モデルマウスの作成（申請書研究 1c）、既存の AS モデルマウス(COL4A5 G5X, ナンセンス変異)を用いた病態解析（申請書研究 2）に関しては、当初計画通り進行している。一方、腎糸球体局在細胞の可視化による糸球体成熟メカニズムとその破綻による疾患解明（申請書研究 1b）のための、糸球体細胞のレポーターiPS 細胞の樹立は、現在準備段階にあり、来年度より実施する予定である。

以上、本年度、本プログラムは概ね当初計画通りに招聘・派遣と共同研究の実施を達成した。来年度以降も当初計画に応じた、さらには得られた結果に基づき、新たな観点からの研究を遂行し、国際共同研究をさらに加速させる予定である。

4. 日本側研究グループ（実施主体）の研究成果発表状況（本年度分）

①学術雑誌等（紀要・論文集等も含む）に発表した論文又は著書

論文名・著書名 等	
<p>（論文名・著書名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）について記入してください。）（以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・査読がある場合、印刷済及び採録決定済のものに限って記載して下さい。査読中・投稿中のものは除きます。 ・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。 ・著者名について、責任著者に「※」印を付して下さい。また、主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者については<u>下線</u>、若手研究者については<u>波線</u>を付して下さい。 ・海外の連携機関の研究者との国際共著論文等には、番号の前に「◎」印を、また、それ以外の国際共著論文等については番号の前に「○」印を付して下さい。また、主要連携研究者については<u>斜体・太下線</u>、連携研究者については<u>斜体・破線</u>として下さい。 	
1	Koga T, Shiraki N, Yano S, <u>Suico MA</u> , Morino-Koga S, Sato T, <u>Shuto T</u> , Kume S, <u>Kai H</u> ※. Mild electrical stimulation with heat shock guides differentiation of embryonic stem cells into Pdx1-expressing cells within the definitive endoderm. <i>BMC Biotechnol.</i> 17(1):14.(2017) [査読あり]
2	Omachi K, Miyakita R, Fukuda R, Kai Y, <u>Suico MA</u> , Yokota T, Kamura M, <u>Shuto T</u> , <u>Kai H</u> ※. Long-term treatment with EGFR inhibitor erlotinib attenuates renal inflammatory cytokines but not nephropathy in Alport syndrome mouse model. <i>Clin Exp Nephrol. in press.</i> (2017) [査読あり]
◎3	<u>Shuto T</u> ※, Kamei S, Nohara H, Fujikawa H, Tasaki Y, Sugahara T, Ono T, Matsumoto C, Sakaguchi Y, Maruta K, Nakashima R, Kawakami T, <u>Suico MA</u> , Kondo Y, Ishigami A, Takeo T, Tanaka KI, Watanabe H, Nakagata N, Uchimura K, Kitamura K, <u>Li JD</u> , <u>Kai H</u> ※. Pharmacological and genetic reappraisals of protease and oxidative stress pathways in a mouse model of obstructive lung diseases. <i>Sci Rep.</i> 6:39305. (2016) [査読あり]
4	<u>Suico MA</u> , <u>Shuto T</u> , <u>Kai H</u> ※. Roles and regulations of the ETS transcription factor ELF4/MEF. <i>J Mol Cell Biol. in press.</i> (2016) [査読あり]
5	<u>Suico MA</u> , Taura M, Kudo E, Gotoh K, <u>Shuto T</u> , Okada S, <u>Kai H</u> ※. The ETS Factor Myeloid Elf-1-Like Factor (MEF)/Elf4 Is Transcriptionally and Functionally Activated by Hypoxia. <i>Biol Pharm Bull.</i> 39(4):641-7. (2016) [査読あり]
6	Sharmin S, <u>Taguchi A</u> , Kaku Y, Yoshimura Y, Ohmori T, Sakuma T, Mukoyama M, Yamamoto T, Kurihara H and <u>Nishinakamura R</u> ※. Human induced pluripotent stem cell-derived podocytes mature into vascularized glomeruli upon experimental transplantation. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 27: 1778-1791. (2016) [査読あり]
7	<u>Nishinakamura R</u> ※. Stem cells and renal development in 2015: Advances in generating and maintaining nephron progenitors. <i>Nat Rev Nephrol.</i> 12: 67-68. (2016) [査読あり]
8	<u>Nishinakamura R</u> ※, Sharmin S, and <u>Taguchi A</u> . Induction of nephron progenitors and glomeruli from human pluripotent stem cells. <i>Pediatr Nephrol.</i> 32:195-200. (2016) [査読あり]
◎9	<u>Tanigawa S</u> , <u>Taguchi A</u> , Sharma N, <u>Perantoni AQ</u> , and <u>Nishinakamura R</u> ※. Selective in vitro propagation of nephron progenitors derived from embryos and pluripotent stem cells. <i>Cell Rep.</i> 15: 801-813. (2016) [査読あり]

10	<u>Tanigawa S</u> and <u>Nishinakamura R</u> ※. Expanding nephron progenitors in vitro: a step toward regenerative medicine in nephrology. <i>Kidney Int.</i> 90: 925-927. (2016) [査読あり]
11	<u>西中村隆一</u> ※ 「腎臓にサイエンスはあるか？」腎臓のサイエンス（企画：西中村隆一） <i>実験医学</i> （羊土社）34:1216-1221. (2016) [査読なし]
12	<u>太口敦博</u> 、 <u>西中村隆一</u> ※ 「三次元の腎臓を創る」腎臓のサイエンス（企画：西中村隆一） <i>実験医学</i> （羊土社）34:1228-1235. (2016) [査読なし]
13	<u>谷川俊祐</u> 、 <u>西中村隆一</u> ※ 「ネフロン前駆細胞の試験管内誘導と増幅培養法の開発」腎臓発生学と再生医学への応用（企画：西中村隆一） <i>医学のあゆみ</i> （医歯薬出版）257:1127-1132. (2016) [査読なし]
14	Tanaka H, Takebayashi S, Sakamoto A, Igata T, Nakatsu Y, Hino S, <u>Nakao M</u> ※. The SETD8/PR-Set7 methyltransferase functions as a barrier to prevent senescence-associated metabolic remodeling. <i>Cell Rep.</i> 18: 2148-2161. (2017) [査読あり]
15	Nakamoto M, Ishihara K, Watanabe T, Hirose A, Hino S, Shinohara M, Nakayama H, <u>Nakao M</u> ※. The glucocorticoid receptor regulates the <i>ANGPTL4</i> gene in a CTCF-mediated chromatin context in human hepatic cells. <i>PLoS One</i> 12: e0169225. (2017) [査読あり]
16	Ishihara K, Nakamoto M, <u>Nakao M</u> ※. DNA methylation-independent removable insulator controls chromatin remodeling at the <i>HOXA</i> gene locus via retinoic acid signaling. <i>Hum. Mol. Genet.</i> 25: 5383-5394. (2016) [査読あり]
17	Tomita S, Abdalla MO, Fujiwara S, Yamamoto T, Iwase H, <u>Nakao M</u> ※, Saitoh N. Roles of long non-coding RNAs in chromosome domains. <i>Wiley Interdiscip. Rev. RNA</i> , (2016). [査読あり]
○18	Satou Y, Miyazato P, Ishihara K, Yaguchi H, Melamed A, Miura M, Fukuda A, Nosaka K, Watanabe T, Rowan AG, <u>Nakao M</u> , Bangham CRM※. The human retrovirus HTLV-1 inserts an ectopic CTCF-binding site into the human genome. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 113: 3054-3059. (2016) [査読あり]
19	Nakamura K, Hirayama-Kurogi M, Ito S, Kuno T, Yoneyama T, Obuchi W, Terasaki T, <u>Ohtsuki S</u> ※. Large-scale multiplex absolute protein quantification of drug-metabolizing enzymes and transporters in human intestine, liver, and kidney microsomes by SWATH-MS: Comparison with MRM/SRM and HR-MRM/PRM. <i>Proteomics.</i> 16: 2106-2117. (2016) [査読あり]
20	Kuno T, Hirayama-Kurogi M, Ito S, <u>Ohtsuki S</u> ※. Effect of Intestinal Flora on Protein Expression of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in the Liver and Kidney of Germ-Free and Antibiotics-Treated Mice. <i>Mol Pharm.</i> 13: 2691-2701. (2016) [査読あり]

21	Yoneyama T, <u>Ohtsuki S</u> ※, Honda K, Kobayashi M, Iwasaki M, Uchida Y, Okusaka T, Nakamori S, Shimahara M, Ueno T, Tsuchida A, Sata N, Ioka T, Yasunami Y, Kosuge T, Kaneda T, Kato T, Yagihara K, Fujita S, Huang W, Yamada T, Tachikawa M, Terasaki T. Identification of IGFBP2 and IGFBP3 As Compensatory Biomarkers for CA19-9 in Early-Stage Pancreatic Cancer Using a Combination of Antibody-Based and LC-MS/MS-Based Proteomics. <i>PLoS One</i> . 11: e0161009. (2016) [査読あり]
22	Uchida Y, Toyohara T, <u>Ohtsuki S</u> ※, Moriyama Y, Abe T, Terasaki T. Quantitative Targeted Absolute Proteomics for 28 Transporters in Brush-Border and Basolateral Membrane Fractions of Rat Kidney. <i>J Pharm Sci</i> . 105: 1011-1016. (2016) [査読あり]
23	Akazawa T, Uchida Y, Tachikawa M, <u>Ohtsuki S</u> ※, Terasaki T i. Quantitative Targeted Absolute Proteomics of Transporters and Pharmacoproteomics-Based Reconstruction of P-Glycoprotein Function in Mouse Small Intestine. <i>Mol Pharm</i> . 13: 2443-2456. (2016) [査読あり]
24	Tsuchiya H, Hohjoh H, Fujiwara Y, <u>Sugimoto Y</u> ※, Koshimizu T. Prostaglandin D2 elicits the reversible neurite retraction in hypothalamic cell line. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun</i> . 470 , 804-810. (2016) [査読あり]
25	Yabuki Y, Koide T, Miyasaka N, Wakisaka N, Masuda M, Ohkura M, Nakai J, Tsuge K, Tsuchiya S, <u>Sugimoto Y</u> ※, Yoshihara Y. Olfactory receptor for prostaglandin F _{2α} mediates male fish courtship behavior. <i>Nature Neurosci</i> . 19 , 897-904. (2016) [査読あり]
26	Loo TM, Kamach F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, <u>Sugimoto Y</u> ※, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo MM, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, Ohtani N. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE ₂ -mediated suppression of antitumor immunity. <i>Cancer Discov</i> . 7 , in press. (2017) [査読あり]
27	Yano A, Takahash, Y, Moriguchi H, Inazumi T, Koga T, Otaka A, <u>Sugimoto Y</u> ※. An aromatic amino acid within intracellular loop 2 of the prostaglandin EP2 receptor is a prerequisite for selective association and activation of Gas. <i>Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Biol. Lipids</i> . in press. (2017) [査読あり]
28	Sonoda A, Kondo Y, Tsuneyoshi Y, Iwashita Y, Nakao S, Ishida K, Oniki K, <u>Saruwatari J</u> , Irie T, Ishitsuka Y※. Predictive factors for effectiveness and safety of enoxaparin for total knee arthroplasty in aged Japanese patients: a retrospective review. <i>Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences</i> . 18:3-6. (2017) [査読あり]
29	Oniki K, Kamihashi R, Tomita T, Ishioka M, Yoshimori Y, Osaki N, Tsuchimine S, Sugawara N, Kajiwara A, Morita K, Miyata K, Otake K, Nakagawa K, Ogata Y, <u>Saruwatari J</u> ※, Yasui-Furukori N. Glutathione S-transferase K1 genotype and overweight status in schizophrenia patients: A pilot study. <i>Psychiatry research</i> . 239:190-195. (2016) [査読あり]

30	Nishimura M, Ueda M, <u>Saruwatari J</u> ※, Nakashima H, Ogusu N, Aoki A, Tsuchimine S, Matsuda K, Iwashita K, Ono T, Oniki K, Shimoda K, Yasui-Furukori N. Influence of the cytochrome P450 2D6 *10/*10 genotype on the pharmacokinetics of paroxetine in Japanese patients with major depressive disorder: a population pharmacokinetic analysis. <i>Pharmacogenetics and genomics</i> . 26:403-413. (2016) [査読あり]
31	Oniki K, Morita K, Watanabe T, Kajiwara A, Otake K, Nakagawa K, Sasaki Y, Ogata Y, <u>Saruwatari J</u> ※. The longitudinal effect of the aldehyde dehydrogenase 2*2 allele on the risk for nonalcoholic fatty liver disease. <i>Nutrition & Diabetes</i> . 6:e210. (2016) [査読あり]
32	Morita K, <u>Saruwatari J</u> , Tanaka T, Oniki K, Kajiwara A, Miyazaki H, Yoshida A, Jinnouchi H, Nakagawa K※. Common variants of HNF1A gene are associated with diabetic retinopathy and poor glycemic control in normal-weight Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus. <i>Journal of diabetes and its complications</i> . 31:483-488. (2016) [査読あり]
33	Kajiwara A, Yamamura M, Murase M, Koda H, Hirota S, Ishizuka T, Morita K, Oniki K, <u>Saruwatari J</u> , Nakagawa K※. Safety analysis of zolpidem in elderly subjects 80 years of age or older: adverse event monitoring in Japanese subjects. <i>Aging and Mental Health</i> . 20:611-615. (2016) [査読あり]
34	Kajiwara A, Ishizuka T, Yamamura M, Murase M, Koda H, Hirota S, Morita K, Oniki K, <u>Saruwatari J</u> , Nakagawa K※. Prescription of triazolam for the elderly in Japan: A sub-analysis of the drug event monitoring project by the Japan Pharmaceutical Association. <i>Clin Neuropsychopharmacol Ther</i> . 7:48-53. (2016) [査読あり]
35	Akasaka T, Hokimoto S※, Sueta D, Tabata N, Sakamoto K, Yamamoto E, Yamamuro M, Tsujita K, Kojima S, Kaikita K, Kajiwara A, Morita K, Oniki K, <u>Saruwatari J</u> , Nakagawa K, Ogata Y, Ogawa H. Sex differences in the impact of CYP2C19 polymorphisms and low-grade inflammation on coronary microvascular disorder. <i>American journal of physiology. Heart and circulatory physiology</i> . 310:H1494-500. (2016) [査読あり]
36	Akasaka T, Sueta D, Arima Y, Tabata N, Takashio S, Izumiya Y, Yamamoto E, Yamamuro M, Tsujita K, Kojima S, Kaikita K, Kajiwara A, Morita K, Oniki K, <u>Saruwatari J</u> , Nakagawa K, Ogata Y, Matsui K, Hokimoto S※. Association of CYP2C19 variants and epoxyeicosatrienoic acids on patients with microvascular angina. <i>American journal of physiology</i> . 311:H1409-H1415. (2016) [査読あり]
37	Tabata N, Hokimoto S※, Akasaka T, Sueta D, Arima Y, Sakamoto K, Yamamoto E, Izumiya Y, Yamamuro M, Tsujita K, Kojima S, Kaikita K, Morita K, Oniki K, <u>Saruwatari J</u> , Nakagawa K, Yamabe H, Matsui K, Ogawa H. Helicobacter pylori-seropositivity along with pro-inflammatory interleukin-1 polymorphisms correlated with myocardial infarction. <i>Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology</i> . 17:9-14. (2016) [査読あり]

38	Tabata N, Sueta D, Akasaka T, Arima Y, Sakamoto K, Yamamoto E, Izumiya Y, Yamamuro M, Tsujita K, Kojima S, Kaikita K, Morita K, Oniki K, <u>Saruwatari J</u> , Nakagawa K, Hokimoto S※. Helicobacter pylori Seropositivity in Patients with Interleukin-1 Polymorphisms Is Significantly Associated with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. <i>PLoS One</i> . 11:e0166240. (2016) [査読あり]
39	Tabata N, Hokimoto S※, Akasaka T, Sueta D, Arima Y, Sakamoto K, Yamamoto E, Izumiya Y, Yamamuro M, Tsujita K, Kojima S, Kaikita K, Morita K, Oniki K, <u>Saruwatari J</u> , Nakagawa K, Ogawa H. Helicobacter Pylori-seropositivity along with genetic and environmental factors predicts clinical outcome after acute coronary syndrome. <i>International journal of cardiology</i> . 212:54-56. (2016) [査読あり]
40	<u>猿渡 淳二</u> ※、鬼木健太郎、平田憲史郎、石津棟暎。「抗てんかん薬の TDM と有効血中濃度域の考え方」 <i>臨床化学</i> 45: 233-239. (2016) [査読なし]
41	鬼木健太郎、 <u>猿渡 淳二</u> ※ 「検査からみる神経疾患 抗てんかん薬のファルマコゲノミクス検査」 <i>Clinical Neuroscience</i> 34:1170-1171. (2016) [査読なし]
42	<u>猿渡 淳二</u> ※「精神科領域の薬物相互作用 update」 <i>医薬品相互作用研究</i> 41:1-10. (2017) [査読なし]

②学会等における発表

発表題名 等	
<p>(発表題名、発表者名、発表した学会等の名称、開催場所、口頭発表・ポスター発表の別、審査の有無、発表年月(西暦)について記入してください。)(以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。)</p> <ul style="list-style-type: none"> 発表者名は参加研究者を含む全員の氏名を、論文等と同一の順番で記載すること。共同発表者がいる場合は、全ての発表者名を記載し、責任発表者名は「※」印を付して下さい。発表者名について主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者については<u>下線</u>、若手研究者については<u>波線</u>を付して下さい。 口頭・ポスターの別、発表者決定のための審査の有無を区分して記載して下さい。 さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。 海外の連携機関の研究者との国際共同発表には、番号の前に「◎」印を、また、それ以外の国際共同発表については番号の前に○印を付して下さい。また、主要連携研究者については<u>斜体・太下線</u>、連携研究者については<u>斜体・破線</u>としてください。 	
1	<u>首藤剛</u> ※, 亀井竣輔, 首藤恵子, <u>スイコモリーアン</u> , <u>甲斐広文</u> . 気道上皮細胞における亜鉛取り込み輸送体 ZIP2 の新規スプライススイッチが閉塞性肺疾患の肺病態を調節する. 第 94 回日本生理学会大会. 浜松. 口頭. 2017.3.28-30 [査読なし]
2	<u>首藤剛</u> ※. 閉塞性肺疾患における GLP-1 シグナルの役割. 第 90 回日本薬理学会年会. 長崎. 口頭. 2017.3.15-17 [査読なし]
3	<u>甲斐広文</u> ※, 大町紘平, <u>スイコモリーアン</u> , <u>首藤剛</u> . タンパク質フォールディングは遺伝性腎炎アルポート症候群の新たな標的となり得るか. 第 90 回日本薬理学会年会. 長崎. 口頭. 2017.3.15-17 [査読なし]
4	横田翼, 大町紘平, 嘉村美里, 小嶋遥, 寺本啓祐, 加世田翔大, 桑水流淳, 福田亮介, <u>Mary Ann Suico</u> , <u>首藤剛</u> , <u>甲斐広文</u> ※. 遺伝性腎炎アルポート症候群に対する STAT3 阻害薬は後期腎病態の進展を抑制する. 第 90 回日本薬理学会年会. 長崎. 口頭. 2017.3.15-17 [査読あり]

5	大町紘平, 嘉村美里, 寺本啓祐, 小嶋遥, 横田翼, 加世田翔大, <u>Mary Ann Suico</u> , <u>首藤剛</u> , <u>甲斐広文</u> ※. 原因タンパク質を標的とした遺伝性腎炎アルポート症候群の創薬基盤の構築. 第 90 回日本薬理学会年会. 長崎. 口頭. 2017.3.15-17 [査読あり]
6	加世田翔大, 大町紘平, 横田翼, 小嶋遥, 嘉村美里, 寺本啓祐, <u>Mary Ann Suico</u> , <u>首藤剛</u> , <u>甲斐広文</u> ※. アンジオテンシン II受容体拮抗薬による遺伝性腎炎アルポート症候群の治療効果メカニズムの解明. 第 90 回日本薬理学会年会. 長崎. ポスター. 2017.3.15-17 [査読あり]
7	連川雄, 甲斐友佳理, 中野義雄, 森田光咲, 高田雅文, 森内将貴, Mariamu Piruzyan, <u>Mary Ann Suico</u> , <u>首藤剛</u> , <u>甲斐広文</u> ※. 微弱パルス電流及び温熱の同時印加は imiquimod 誘導性乾癬モデルにおける表皮の肥厚化を抑制する. 第 33 回日本薬学会九州支部大会. 鹿児島. 2016.12.3-4 [査読あり]
8	<u>甲斐広文</u> ※. 遺伝性プロテインミスフォールディング病に対する創薬. 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会. 鳥取.2016.12.1-3 [査読なし]
9	<u>首藤剛</u> ※. Pulmo-modulatory factors affecting the molecular pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases. 第 39 回日本分子生物学会年会. 神奈川.2016.11.30-12.2 [査読なし]
10	<u>Mary Ann Suico</u> , Manabu Taura, Eriko Kudo, Kumiko Gotoh, <u>Tsuyoshi Shuto</u> , Seiji Okada, <u>Hirofumi Kai</u> ※. HIF-1 α activates the ETS factor myeloid elf-1-like factor (MEF)/ELF4. 第 69 回日本薬理学会西南部会. 愛媛. 2016. 11.26 [査読あり]
11	横田翼, 大町紘平, 嘉村美里, 小嶋遥, 寺本啓祐, 加世田翔大, 桑水流淳, 福田亮介, <u>Mary Ann Suico</u> , <u>首藤剛</u> , <u>甲斐広文</u> ※. 遺伝性腎炎アルポート症候群に対する STAT3 抑制薬は後期腎病態の進展を抑制する. 第 10 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム.群馬. 口頭. 2016.11.5-6. 優秀発表賞 [査読あり]
12	<u>首藤剛</u> ※. 疾患関連トランスポーター・チャネルの機能・局在調節とその破綻による病態発症機構の解明.生体機能と創薬シンポジウム 2016. 宮城. 口頭. 2016. 8.25-26.薬学会薬理系部会奨励賞 [査読なし]
13	<u>首藤剛</u> ※. 閉塞性肺疾患における亜鉛トランスポーターの発現制御. 第 27 回日本微量元素学会学術集会. 京都. 口頭. 2016. 7.30-31 [査読なし]
14	<u>首藤剛</u> ※. 自然発症型閉塞性肺疾患モデルマウス(C57BL/6J- β ENaC-Tg マウス)を用いた疾患・創薬研究. 第 23 回マクロライド新作用研究会. 東京.口頭.2016. 7.29-30 [査読なし]
15	丸田かすみ, 亀井竣輔, <u>首藤剛</u> ※, 野原寛文, 藤川春花, 中嶋竜之介, 田崎幸裕, 首藤恵子, <u>Mary Ann Suico</u> , <u>甲斐広文</u> . 嚢胞性線維症の気道上皮における機能未知 lncRNA の発現変動. 第 11 回トランスポーター研究会年会. ポスター.京都. 2016. 7.2-3 [査読あり]
16	Mariam Piruzyan, <u>Mary Ann Suico</u> , <u>Tsuyoshi Shuto</u> , <u>Hirofumi Kai</u> ※. The immunosuppressive effect of mild electrical stimulation via NFAT pathway is a promising therapeutic approach for inflammation. The American Society for Cell Biology 48th Annual Meeting (2016.12.3-7) San Francisco, USA, Poster [査読あり]

17	Masataka Moriuchi, Yoshio Nakano, Yu Tsurekawa, Mariam Piruzyan, Masafumi Takada, Misaki Morita, Chaudhary Niraj, <u>Mary Ann Suico</u> , <u>Tsuyoshi Shuto</u> , <u>Hirofumi Kai</u> ※. Therapeutic application of taurine as a potential TRPV1 inhibitor. The American Society for Cell Biology 48th Annual Meeting (2016.12.3-7) San Francisco, USA, Poster [査読あり]
18	<u>Nishinakamura R</u> ※. Recreating the kidney. Santa Cruz Developmental Biology Meeting. Aug 15, 2016. Santa Cruz, USA (invited oral presentation) [査読あり]
19	<u>Nishinakamura R</u> ※. Creating the kidney based on its developmental origin. EMBO/EMBL symposium: Organoids: Modeling organ development and disease in 3D culture. Oct 14, 2016. Heidelberg, Germany. (invited oral presentation) [査読あり]
20	<u>Nishinakamura R</u> ※. Complex 3D Kidney Structures from Pluripotent Stem Cells. Kidney Week 2016 (American Society of Nephrology). Nov 18, 2016. Chicago, USA. (invited oral presentation) [査読あり]
21	<u>Nishinakamura R</u> ※ and <u>Taguchi A</u> . Creating the kidney from stem cells. Joint Meeting of the German and Japanese Societies of Developmental Biologists. March 17, 2017. Kiel, Germany (invited oral presentation). [査読あり]
o22	<u>Tanigawa S</u> , <u>Taguchi A</u> , Sharma S, <u>Perantoni AO</u> and <u>Nishinakamura R</u> ※. <i>In vitro</i> propagation of multipotent nephron progenitors from mouse embryo and embryonic stem cells. International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 2016. June 24, 2016. San Francisco, USA (poster presentation). [査読あり]
23	<u>Taguchi A</u> and <u>Nishinakamura R</u> ※. Detailed Functional and Gene Expression profiling uncovers the early Wolffian duct maturation processes International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 2016. June 24, 2016. San Francisco, USA (poster presentation). [査読あり]
24	興梠健作、日野信次朗、阿南浩太郎、高瀬隆太、 <u>中尾光善</u> ※. ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 の白血病代謝における役割. 第 39 回日本分子生物学会年会 (シンポジウム: がんとがん幹細胞の代謝特性) 2016.12.2 (横浜、口頭発表) [査読あり]
25	<u>中尾光善</u> ※、日野信次朗. エピジェネティクスとエネルギー代謝. 第 39 回日本分子生物学会年会 (シンポジウム: エピゲノム制御: 疾患発症における意義) 2016.12.1 (横浜、口頭発表) [査読なし]
26	斉藤典子、アブダラ・モハメド、藤原沙織、山本達郎、富田さおり、前原一満、大川恭行、 <u>中尾光善</u> ※. 乳がんにおいて非コード RNA 群が規定する活性染色体ドメイン. 第 39 回日本分子生物学会年会 (シンポジウム: 発生・老化・疾患をつかさどるクロマチンイベント) 2016.11.30 (横浜、口頭発表) [査読なし]
27	※ <u>中尾光善</u> ※. 代謝メモリー (DOHaD 説) を科学する、第 52 回日本周産期・新生児医学会学術集会 (教育講演)、2016.7.17 (富山市、口頭発表) [査読なし]
28	※ <u>中尾光善</u> . エネルギー代謝とエピジェネティクス、第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会 (会長特別企画: 先制医療の実現に向けて) 2016.5.14 (京都市、口頭発表) [査読なし]
29	Ito S, Yanai M, <u>Ohtsuki S</u> ※: Effect of insulin signaling on the regulation of tight-junction integrity in hCMEC/D3 cells. 19th International Symposium on Signal Transduction at the Blood-Brain-Barriers, Copenhagen, Denmark, 14-16 Sep, 2016 [査読あり]

30	<u>Ohtsuki S</u> ※, Matsubara T, Toyama A, Watanabe J, Iida J: Simultaneous quantification of drug transporters, CYP enzymes, and UGTs in human liver microsomes by high-microflow LC-MS/MS. HUPO2016, Taipei, 18-22 Sep. 2016 [査読あり]
31	Ito S, Fujino Y, <u>Ohtsuki S</u> ※: SLC22A18 is involved in the proliferation of MCF-7 human breast cancer cells by altering cellular protein expression. Japan-Turkey International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Sciences, Kumamoto, Japan, 2-3 Oct, 2016 [査読あり]
32	S. Yamaguchi, S. Ito, M. Hirayama, <u>Ohtsuki S</u> ※: Identification of Novel Cyclic Peptides for Facilitating Intestinal Permeability of Macromolecule. 2016 AAPS Annual Meeting and Exposition. Denver, USA, 13-16 Nov, 2016 [査読あり]
33	北條寛典、吉岡美樹、平川昌樹、土屋裕義、土屋創健、三隅将吾、瀬木-西田恵里、 <u>杉本幸彦</u> ※. プロスタグランジン E 受容体による脳のオス化の分子機構. 第 89 回日本生化学会大会. 仙台. 2016.9.27 (口頭、ポスター) [査読あり]
34	岸本幸一郎、告恭史郎、岩崎亮、川原敦雄、稲住知明、土屋創健、 <u>杉本幸彦</u> ※. ゼブラフィッシュ初期発生におけるプロスタグランジン I ₂ 受容体 IP の役割. 第 89 回日本生化学会大会. 仙台. 2016.9.27 (口頭、ポスター) [査読あり]
35	山田清隆、稲住知明、土屋創健、 <u>杉本幸彦</u> ※. プロスタグランジン EP4 受容体を介した脂質代謝調節機構. 第 89 回日本生化学会大会. 仙台. 2016.9.27 (口頭、ポスター) [査読あり]
36	<u>Yukihiko Sugimoto</u> ※. PGE ₂ -EP3 receptor signaling induces inflammatory swelling by mast cell activation. PSK-PSJ joint-international symposium in 2016, Seoul, Korea. 2016.10.18 (Invited) [査読あり]
37	大窪喜丸、馬驍彦、稲住知明、杉本聡子、土屋創健、竹尾透、中瀧直己、成宮周、 <u>杉本幸彦</u> ※. 着床ならびに胎児のスペーシングにおけるプロスタグランジンの役割. 日本薬学会第 137 年会. 仙台. 2017.3.25 (口頭) [査読あり]

5. 若手研究者の派遣実績（計画）

【海外派遣実績（計画）】

年度	平成28年度	平成29年度	平成30年度	合計
派遣人数	2人	3人 (2人)	3人 (3人)	3人

※当該年度は実績、次年度以降は計画している人数を記載

【本年度の海外派遣実績】

派遣者①の氏名・職名：Mary Ann Suico ・助教

（当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）

スイコ氏は、当初の予定通り2017年1月15日から米国ジョージア州アトランタのジョージア州立大学 Institute for Biomedical Sciences (IMBS)の Dr. Jian-Dong Li 研究室にて研究活動を始めている。2017年は9月まで約8か月間の滞在を行い、来年度まで継続して研究を実施する予定である。先立って行われた主担当研究者の甲斐と Dr. Jian-Dong Li との綿密な打ち合わせにより、現地での研究内容の確認および実施開始はスムーズであった。具体的には、まず、研究活動を遂行可能にするために必要な化学物質の取り扱い、廃棄物処理等のバイオセーフティー関連のトレーニング(オンライン・実技試験)を実施した。その後、在籍する研究員の教授のもと、研究活動の遂行に必要な実験設備を把握し、ウエスタンブロット、免疫沈降法、Q-PCR、ルシフェラーゼ法、免疫染色法などの基礎的な分子生物学技術を確認した。現在は、2015年に Dr. Jian-Dong Li 研究室から発表された Phosphodiesterase (PDE) 4B2 と Protein kinase A (PKA)-C β のクロストークによる炎症制御機構の詳細を明らかにすることを主軸に、研究を展開している。本研究目的を遂行するにあたり Mass spectrometry 法や Microarray 法などの網羅的探索法を有効に活用することも念頭におき、ジョージア州立大学内の研究施設、アトランタ市内に隣接する Georgia Institute of Technology および Center for Disease Control and Prevention (CDC) の実験施設責任者・専任研究者との密なやり取りを経て系の確立にも取り組んでいる。加えて、Dr. Jian-Dong Li 研究室に在籍する研究員により進められている CRISPR/Cas9 system を用いた PDE4B、PKA-C β それぞれのノックアウト細胞・マウスの樹立も進行中であることから、将来的には様々なアプローチを活用した研究活動の展開が期待できる。対外的な活動として、他の研究室や外部の大学・研究機関などから訪問される様々な研究者の講演に参加することで人脈の形成を行いつつ、研究活動に対し多面的な理解にも努めている。

（具体的な成果）

これまでの滞在期間において、常用する実験系の確認および実践ができ、今後の研究活動を円滑に進める上で有意義な時間を過ごすことができています。Dr. Jian-Dong Li は世界的な細菌感染惹起性の炎症・粘液産生研究の権威であり、これまでに肺炎レンサ球菌や無莢膜型インフルエンザ菌を用いた *in vitro*, *in vivo* 双方の感染症モデルを活用し、TLR シグナル経路の活性化・抑制因子および翻訳後修飾の制御機構について数多く重要な知見を報告してきた。そのような背景の中、スイコ氏の研究のユニークな点は、数ある PDE ファミリーアイソフォームの中でも特に PDE4B2 (無莢膜型インフルエンザ菌刺激

により本アイソフォーム特異的な誘導が観察される)および PKA-C β (無莢膜型インフルエンザ菌刺激による PDE4B2 特異的誘導に關与する因子)などの特定のアイソフォームに焦点を置いている点にある。スイコ氏は、これまでの短期間において、PKA-C β による PDE4B2 の翻訳後修飾制御という両分子間のクロストーク機構の一端を新たに見出すことに成功した点は非常に大きな成果であった。今後、さらに詳細な知見を得ることで、無莢膜型インフルエンザ菌が惹起する炎症誘導・増悪機構の理解を促進するものになるものと思われる。

派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 28 年度	平成 29 年度	平成 30 年度	
米国, ジョージア州立大学, Institute for Biomedical Sciences, Dr. Li	78 日	189 日	98 日	365 日

派遣者②の氏名・職名： 猿渡 淳二・准教授

(当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動)

猿渡氏は、当初の予定通り、2017年3月から米国コネチカット州ニューヘイブンのイェール大学肝臓センターの Dr.Iwakiri 研究室にて研究活動を始めている。猿渡氏の渡米に先駆けて、2月中旬に、担当研究者の首藤が Dr.Iwakiri 研究室を訪問し、猿渡氏の研究実施のための打合せを実施した。本年度は約3週間滞在し、来年度まで継続して研究を実施する予定である。猿渡氏の本滞在では、次年度及び次々年度における共同研究に先駆けた互いの情報、技術の供与を行った。猿渡氏は、今年度の活動として、研究活動を遂行可能にするために必要な化学物質や実験機器の取り扱い、廃棄物処理、動物実験等の様々なトレーニング(実技講習・オンライン試験)を実施した。また、次年度に行う研究の打ち合わせと、Dr.Iwakiri が有する liver fibrosis 並びに arterial flow に関する研究ツールに関する指導を受けた。具体的には、マウス肝組織から得られた肝実質細胞や肝星細胞の単離培養、線維化モデルマウスにおける肝組織の凍結切片の作成、免疫蛍光染色の手法等を在籍する研究員の方々より教授された。さらには、毎週月曜日の午後で開催される lab meeting や、Digestive Diseases Research Seminar Series、同大学で開催される他の講演会にも参加し、様々な視点から見識を深めた。

(具体的な成果)

Dr. Iwakiri は線維化研究の世界的権威であり、これまでに本学からの研究者の派遣実績がなかったが、今年度の担当研究者の首藤と猿渡氏の訪問により、「具体的な」国際共同研究の実施が可能となったことは極めて大きな成果である。また、今年度は約3週間という短期間の訪問であったため、猿渡氏が具体的な研究活動を実施するまでは至らなかったが、猿渡氏が実際に細胞生物学的知見に基づいた実験計画の構築と実施、その手法について体験を開始したことは有意義であり、独自の技術を持ち世界を牽引する研究室の合理的かつ効率的な仕事の進め方について学ぶことは今後の研究生活に活かせると思われる。さらに、precision medicine を目指した臨床薬学研究や薬物動態研究の実績を有する猿渡氏が、臨床的研究も展開している Dr.Iwakiri の研究内容との融合を試みることで、線維化シグナル分子の解明を基礎と臨床の両側面から展開でき、今後、研究内容の進展が期待される。

派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 28 年度	平成 29 年度	平成 30 年度	
米国, Yale 大学, 医学部, Dr. Iwakiri	24 日	205 日	137 日	366 日

※本年度の派遣者毎に作成すること。

6. 研究者の招へい実績 (計画)

【招へい実績 (計画)】

年度	平成 28 年度	平成 29 年度	平成 30 年度	合計
招へい人数	1 人	3 人 (1 人)	3 人 (3 人)	3 人

※当該年度は実績、次年度以降は計画している人数を記載

【本年度の招へい実績】

招へい者①の氏名・職名：Kensei Komatsu・Research Associate

(当該研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動)

Dr. Komatsu は、当初の予定通り、2016 年 12 月から 2017 年 1 月にかけて熊本大学を訪問し実験を行った。Dr. Komatsu は、米国 Georgia State University の Dr. Jian-Dong Li の研究室で、実質的に実験を動かしている若手研究者であり、本訪問により熊本大学の進める腎疾患における炎症関連の実験をサポートする重要な役割を担っている。

(具体的な成果)

熊本大学で進める AS モデルマウスに対するミトコンドリア機能補完薬 MitoQ 及び STAT3 阻害薬 stattic の投与による炎症病態に対する解析を実施した。その結果、MitoQ はタンパク尿の顕著な抑制効果は示さなかったものの、AS の腎線維化や炎症性サイトカインの発現を有意に抑制し、一方、stattic は、TGF- β , MMP の発現及びその腎病態 (タンパク尿, 炎症, 線維化) を有意に抑制することを明らかにした。本研究成果は、AS 腎病態形成におけるミトコンドリアや STAT3 の役割を初めて明らかにするものであり、その詳細なメカニズムの解明は今後の AS 治療薬開発のためにも重要である。

招へい元 (機関名、部局名、国名) 及び 日本側受入研究者 (機関名)	招へい期間			合計
	平成 28 年度	平成 29 年度	平成 30 年度	
ジョージア州立大学, Institute for Biomedical Sciences, 米国, 甲斐広文 (熊本大学)	13 日	20 日	20 日	43 日

※本年度の招へい者毎に作成すること。

7. 翌年度の補助事業の遂行に関する計画

Blank area for reporting or notes.

※ 補助事業が完了せずに国の会計年度が終了した場合における実績報告書には、翌年度の補助事業の遂行に関する計画を附記すること。