

様式6（第15条第1項関係）

平成30年 4月 2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29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30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） 31,700,000 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
シメトウ 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）
いけだ けいこう 池田 今朝秀	教育研究支援部生命科学系事務 課薬学事務チーム	TEL : 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。

第1に、担当研究者の西中村は、発生医学的見地から、腎臓の臓器構築のための検討を行った。その結果、これまで成功していた「ネフロン前駆細胞」の作成を中心とした腎組織の小構造の形成に加え、新たに「尿管芽」と呼ばれる構造の形成方法を見出した。このことにより、「ネフロン前駆細胞」と「尿管芽」を組み合わせて分化させることで、腎臓に特徴的な「高次構造」をもつ腎組織を再現することに成功し、多能性幹細胞からの腎臓作製・再生応用研究に向けた基盤戦略を示すとともに、ヒトの遺伝子異常による病態解析に貢献することが期待された。今後、主担当研究者の甲斐、担当研究者の江良らとの共同研究で作成した遺伝性腎疾患 Alport 症候群 (AS) 患者の iPS 細胞においても、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「高次構造」をもつ腎組織への分化条件の検討を行っていく。

第2に、主担当研究者である甲斐及び担当研究者の首藤は、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、Gly1244Asp の変異キメラマウスの作成は完了し、Gly1241Val 変異作成のためのベクターの作成も完了した。今後もさらに変異の種類を増やしていく。

第3に、主担当研究者である甲斐及び担当研究者の首藤は、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。まず、腎病態発症部位である腎糸球体を Alport マウスから単離し、担当研究者の大槻・中尾らの協力のもと、プロテオミクス解析を行った。発現変動分子のパスウェイ解析により、病態中期の腎糸球体において細胞内代謝関連分子の発現変動が生じることを同定した。そこで代謝異常の改善を企図して抗糖尿病薬 metformin を Alport マウスに飲水投与した。その結果、metformin は、タンパク尿スコア、血清クレアチニンの上昇をそれぞれ有意に抑制した。また、担当研究者の Dr.Iwakiri・Dr.Jian-Dong Li の協力のもと、種々の組織学的解析・遺伝子発現解析を行い、metformin 投与は、炎症・線維化病態を顕著に改善することを見出し、その程度は、臨床で用いられる RAS 阻害剤の1つである losartan の自由飲水投与と同等またはそれ以上であった。また、metformin 投与は、ポドサイト数や機能タンパク質 Nephin、Synaptopodin の発現減少も抑制した。以上より、metformin が腎糸球体障害に対する保護効果を有することが示唆された。

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、AS 治療薬候補化合物の網羅的な評価 (HTS スクリーニング) に応用可能な新しい評価システムの構築に成功した。HTS 系の確立には、split NanoLuciferase (split NanoLuc) によるタンパク質相互作用評価系を基盤とし、split NanoLuc fragment (LgBiT, SmBiT) を IV 型コラーゲン COL4 の $\alpha 5$ 鎖、 $\alpha 3$ 鎖の C および N 末端に付加し、 $\alpha 345$ 鎖の共発現下における発光を指標に、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ の三量体形成を検討した。その結果、本評価系は、 $\alpha 345$ 共発現においてのみ顕著な発光を検出できることが明らかとなり、例えば、変異 $\alpha 5$ の三量体形成をハイスループットに評価することが可能である系となることが明らかになり、現在、HTS により種々の化合物ライブラリーを用いた検討を実施中である。

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、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継続中である。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 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.Iwakiri の研究室に猿渡淳二准教授を派遣し、国際共同研究を継続中であり、AS 腎組織における線維化解析を実施するため、Dr.Iwakiri を招聘し、各種実験を実施して一定の成果を得た。なお、Dr.Iwakiri の研究室に、新たに前田仁志助教を派遣する準備を開始した。

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・国際共同研究をさらに発展させることであった。派遣・招聘に関しては、当初計画通り、Georgia State University 及び Yale University に 1 名ずつの派遣を継続して実施し、それぞれの研究者が、現地で研究活動を順調に実施している。また、当初予定通り、Dr.Jian-Dong Li および Dr.Iwakiri を招聘し、腎組織における炎症・線維化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.Peranton 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。

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、現在マウスの導入に着手したところであり、来年度さらに発展させる予定である。

以上、本年度までの当該事業では、熊本大学の特色を生かし、腎臓発生生物学の最先端技術を活用した難治性腎疾患の克服へ向けた国際連携体制の強化を目標とし、種々の派遣・招聘を実施し、多くの成果を得ることに成功した (Omachi et al. *Cell Chemical Biol* (in press); Taguchi A and Nishinakamura R., *Cell Stem Cell*. 2017; Haque F et al., *Dev Biol*. 2017; Kaku Y et al., *Sci Rep*. 2017; Yokota T et al., *PLoS One*. 2017; Yokota T et al., *Nephrol Dial Transplant*. 2017, Omachi et al., *Clin Exp nephrol*. 2017, 特許出願 2 件 etc.)。

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。平成 30 年度からの当該事業では、難治性腎疾患治療に挑む領域横断型人材を育成することを究極の目的とし、これまで派遣した 2 名の継続的な派遣に加え、新たに 2 名の若手研究者（前田仁志助教および大町紘平研究員）の派遣を行うことを想定している。このとき、従来の共同研究先のみならず、新たな派遣先として、腎臓の基礎研究・顕微鏡研究の世界的権威である Dr.Jeff Miner ラボ（米国、セントルイス・ワシントン大学）とも新規に連携を開始し、国際共同研究を基盤とした難治性腎疾患治療に挑む領域横断型人材育成プログラムを実施する予定である。特に、Dr.Jeff Miner らが開発した超高解像度顕微鏡を用いた新たな腎評価法は、世界的に見てもユニークな研究手法であり、その手法の習得は、日本の腎臓研究の質的向上のみならず、派遣者の技術力および経験値の向上に大きく寄与するものである。

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	Taguchi A and ※ <u>Nishinakamura R.</u> Higher-order kidney organogenesis from pluripotent stem cells. Cell Stem Cell 21: 730-746, 2017. 査読有
2	Kaku Y, Taguchi A, Tanigawa S, Haque F, Sakuma T, Yamamoto T and ※ <u>Nishinakamura R.</u> PAX2 is dispensable for <i>in vitro</i> nephron formation from human induced pluripotent stem cells. Sci Rep 7: 4554, 2017. 査読有
3	Oniki K, Watanabe T, Kudo M, Izuka T, Ono T, Matsuda K, Sakamoto Y, Nagaoka K, Imafuku T, Ishima Y, Watanabe H, Maruyama T, Otake K, Ogata Y, ※ <u>Saruwatari J.</u> Modeling of the weight status and risk of non-alcoholic fatty liver disease in elderly individuals: The potential impact of the DsbA-L polymorphism on the weight status. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2018;Inpress. 査読有.
4	Oniki K, Ishioka M, Osaki N, Sakamoto Y, Yoshimori Y, Tomita T, Kamihashi R, Tsuchimine S, Sugawara N, Otake K, Ogata Y, <u>Saruwatari J</u> ※, Yasui-Furukori N. Association between oxidative stress-related genes polymorphisms and metabolic abnormalities among schizophrenia patients. Clin Neuropsychopharmacol Ther. 2017;8:25-37. 査読有.
5	Akasaka T, Sueta D, Arima Y, Tabata N, Takashio S, Izumiya Y, Yamamoto E, Tsujita K, Kojima S, Kaikita K, Kajiwarra A, Morita K, Oniki K, <u>Saruwatari J</u> , Nakagawa K, Hokimoto S※. CYP2C19 variants and epoxyeicosatrienoic acids in patients with microvascular angina. Int J Cardiol Heart Vasc. 2017;15:15-20. 査読有.
6	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. Clin Exp Nephrol. 2017 Feb 8. 査読有
7	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. BMC Biotechnol. 2017 Feb 15. 査読有
8	Yokota T, Omachi K, <u>Suico MA</u> , Kojima H, Kamura M, Teramoto K, Kaseda S, Kuwazuru J, <u>Shuto T</u> , ※ <u>Kai H.</u> Bromide supplementation exacerbated the renal dysfunction, injury and fibrosis in a mouse model of Alport syndrome. PLoS One. 2017 Sep 5;12(9):e0183959. 査読有
◎ 9	Kamei S, Fujikawa H, Nohara H, Ueno-Shuto K, Maruta K, Nakashima R, Kawakami T, Matsumoto C, Sakaguchi Y, Ono T, <u>Suico MA</u> , Boucher RC, Gruenert DC, Takeo T, Nakagata N, <u>Li JD</u> , <u>Kai H</u> , ※ <u>Shuto T.</u> Zinc Deficiency via a Splice Switch in Zinc Importer ZIP2/SLC39A2 Causes Cystic Fibrosis-Associated MUC5AC Hypersecretion in Airway Epithelial Cells, EBioMedicine, in press. 査読有
10	Yokota T, Omachi K, <u>Suico MA</u> , Kamura M, Kojima H, Fukuda R, Motomura K, Teramoto K, Kaseda S, Kuwazuru J, Takeo T, Nakagata N, <u>Shuto T</u> , ※ <u>Kai H.</u> STAT3 inhibition attenuates the progressive phenotypes of Alport syndrome mouse model. Nephrol Dial Transplant. in press 査読有
11	Omachi K, Kamura M, Teramoto K, Kojima H, Yokota T, Kaseda S, Kuwazuru J, Fukuda R, Koyama K, Matsuyama S, Motomura K, <u>Shuto T</u> , <u>Suico MA</u> , ※ <u>Kai H.</u> A

	split-luciferase-based trimer formation assay as a high-throughput screening platform for therapeutics in Alport syndrome, in press 査読有
12	H. Tanaka, S. Takebayashi, A. Sakamoto, T. Igata, Y. Nakatsu, N. Saitoh, S. Hino, and ※ <u>M. Nakao</u> . The SETD8/PR-Set7 methyltransferase functions as a barrier to prevent senescence-associated metabolic remodeling. Cell Rep. 18: 2148-2161, 2017. 査読有
○ 13	X. Wang, S. Liang, Y. Sun, H. Li, F. Endo, <u>M. Nakao</u> , N. Saitoh, and ※L. Wu. Analysis of estrogen receptor β gene methylation in autistic males in a Chinese Han population. Metab. Brain Dis. 32: 1033-1042, 2017. 査読有
○ 14	W. A. Hassan, S. Takebayashi, M. O. A. Abdalla, K. Fujino, S. Kudoh, Y. Motooka, Y. Sato, Y. Naito, K. Higaki, J. Wakimoto, S. Okada, <u>M. Nakao</u> , Y. Ishikawa, and ※T. Ito. Correlation between histone acetylation and expression of Notch1 gene in human lung carcinoma and its role in the origin of combined small cell lung carcinoma. Lab. Invest. 97: 913-921, 2017. 査読有
15	A. Tanaka, M. O. Radwan, A. Hamasaki, A. Ejima, E. Obata, R. Koga, H. Tateishi, Y. Okamoto, M. Fujita, <u>M. Nakao</u> , K. Umezawa, F. Tamanoi, and ※M. Otsuka. A novel inhibitor of farnesyltransferase with a zinc site recognition moiety and a farnesyl group. Bioorg. Med. Chem. 27: 3862-3866, 2017. 査読有
16	T. Ono, C. Sakamoto, <u>M. Nakao</u> , N. Saitoh, and ※T. Hirano. Condensin II plays an essential role in reversible assembly of mitotic chromosomes in situ. Mol. Biol. Cell 28: 2875-2886, 2017. 査読有
17	Y. Kitano, Y. Baba, S. Nakagawa, K. Miyake, M. Iwatsuki, Y. Sakamoto, Y. Yamashita, N. Yoshida, M. Watanabe, <u>M. Nakao</u> , and ※H. Baba. Nrf2 promotes esophageal cancer cell proliferation via metabolic reprogramming and ROS detoxification. J. Pathol. 244: 346-357, 2018. 査読有
18	T. Kimura, K. Hino, T. Kono, A. Takano, N. Nitta, N. Ushio, S. Hino, R. Takase, M. Kudo, Y. Daigo, W. Morita, <u>M. Nakao</u> , M. Nakatsukasa, T. Tamagawa, and ※J. Udagawa. Maternal undernutrition during early pregnancy in rats inhibits postnatal growth of hindlimb bones in the offspring by alteration of chondrogenesis. Gen. Comp. Endocrinol. (in press) 査読有
19	M. Takagi, T. Ono, T. Natsume, C. Sakamoto, <u>M. Nakao</u> , N. Saitoh, M. T. Kanemaki, T. Hirano, and ※N. Imamoto. Ki-67 and condensins support the integrity of mitotic chromosomes through distinct mechanisms. J. Cell Sci. (in press) 査読有
20	K. Anan, ※S. Hino, N. Shimizu, A. Sakamoto, K. Nagaoka, R. Takase, K. Kohrogi, H. Araki, Y. Hino, S. Usuki, S. Oki, H. Tanaka, K. Nakamura, F. Endo, and ※ <u>M. Nakao</u> . LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation. Nucleic Acids Res. (in press) 査読有
21	Sasaki K, Tachikawa M, Uchida Y, Hirano S, Kadowaki F, Watanabe M, <u>Ohtsuki S</u> , ※Terasaki T. ATP-binding cassette transporter A subfamily 8 is a sinusoidal efflux transporter for cholesterol and taurocholate in mouse and human liver. Mol Pharm in press (2018) 査読有
22	Kuno T, Hirayama-Kurogi M, Ito S, ※ <u>Ohtsuki S</u> . Reduction in hepatic secondary bile acids caused by short-term antibiotic-induced dysbiosis decreases mouse serum glucose and triglyceride levels. Sci Rep. 8:1253 (2018) 査読有
23	Akazawa T, Uchida Y, Miyauchi E, Tachikawa M, <u>Ohtsuki S</u> , ※Terasaki T. High Expression of UGT1A1/1A6 in Monkey Small Intestine: Comparison of Protein Expression Levels of Cytochromes P450, UDP-Glucuronosyltransferases, and Transporters in Small Intestine of Cynomolgus Monkey and Human. Mol Pharm. 15:127-140 (2018) 査読有
24	※Nagahori H, Nakamura K, Sumida K, Ito S, <u>Ohtsuki S</u> . Combining Genomics To Identify the Pathways of Post-Transcriptional Nongenotoxic Signaling and Energy Homeostasis in Livers of Rats Treated with the Pregnane X Receptor Agonist, Pregnenolone Carbonitrile. J Proteome Res. 16:3634-3645 (2017) 査読有
25	Shirotani K, Matsuo K, <u>Ohtsuki S</u> , Masuda T, Asai M, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada

	Y, Kondo T, Inoue H, ※Iwata N. A simplified and sensitive method to identify Alzheimer's disease biomarker candidates using patient-derived induced pluripotent stem cells (iPSCs). <i>J Biochem.</i> 162:391-394 (2017) 査読有
26	Yamaguchi S, Ito S, Kurogi-Hirayama M, ※Ohtsuki S. Identification of cyclic peptides for facilitation of transcellular transport of phages across intestinal epithelium in vitro and in vivo. <i>J Control Release.</i> 262:232-238 (2017) 査読有
○ 27	Collins BC, Hunter CL, Liu Y, Schilling B, Rosenberger G, Bader SL, Chan DW, Gibson BW, Gingras AC, Held JM, Hirayama-Kurogi M, Hou G, Krisp C, Larsen B, Lin L, Liu S, Molloy MP, Moritz RL, Ohtsuki S, Schlapbach R, Selevsek N, Thomas SN, Tzeng SC, Zhang H, ※Aebersold R. Multi-laboratory assessment of reproducibility, qualitative and quantitative performance of SWATH-mass spectrometry. <i>Nat Commun.</i> 8:291 (2017) 査読有
○ 28	Ito S, Yanai M, Yamaguchi S, Couraud PO, ※Ohtsuki S. Regulation of Tight-Junction Integrity by Insulin in an In Vitro Model of Human Blood-Brain Barrier. <i>J Pharm Sci.</i> 106:2599-2605 (2017) 査読有
29	Yoneyama T, ※Ohtsuki S, Tachikawa M, Uchida Y, Terasaki T. Scrambled Internal Standard Method for High-Throughput Protein Quantification by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Tandem Mass Spectrometry. <i>J Proteome Res.</i> 16:1556-1565 (2017) 査読有
30	Miura T, Tachikawa M, Ohtsuka H, Fukase K, Nakayama S, Sakata N, Motoi F, Naitoh T, Katayose Y, Uchida Y, Ohtsuki S, Terasaki T, ※Unno M. Application of Quantitative Targeted Absolute Proteomics to Profile Protein Expression Changes of Hepatic Transporters and Metabolizing Enzymes During Cholic Acid-Promoted Liver Regeneration. <i>J Pharm Sci.</i> 106:2499-2508 (2017) 査読有
31	Kuroda H, Tachikawa M, Uchida Y, Inoue K, Ohtsuka H, Ohtsuki S, Unno M, ※Terasaki T. All-trans retinoic acid enhances gemcitabine cytotoxicity in human pancreatic cancer cell line AsPC-1 by up-regulating protein expression of deoxycytidine kinase. <i>Eur J Pharm Sci.</i> 103:116-121 (2017) 査読有
32	Hirayama-Kurogi M, Takizawa Y, Kunii Y, Matsumoto J, Wada A, Hino M, Akatsu H, Hashizume Y, Yamamoto S, Kondo T, Ito S, Tachikawa M, Niwa SI, Yabe H, Terasaki T, Setou M, ※Ohtsuki S. Downregulation of GNA13-ERK network in prefrontal cortex of schizophrenia brain identified by combined focused and targeted quantitative proteomics. <i>J Proteomics.</i> 158:31-42 (2017) 査読有
33	Hoshi Y, Uchida Y, Tachikawa M, Ohtsuki S, ※Terasaki T. Actin filament-associated protein 1 (AFAP-1) is a key mediator in inflammatory signaling-induced rapid attenuation of intrinsic P-gp function in human brain capillary endothelial cells. <i>Journal of Neurochemistry.</i> 141:247-262 (2017) 査読有
34	Ochiai Y, Uchida Y, Ohtsuki S, Tachikawa M, Aizawa S, ※Terasaki T. The blood-brain barrier fatty acid transport protein 1 (FATP1/SLC27A1) supplies docosahexaenoic acid to the brain, and insulin facilitates transport. <i>J Neurochem.</i> 141:400-412 (2017) 査読有

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	西中村隆一 均一な前駆細胞誘導に基づく不均一な3次元腎臓構造の形成 生命科学系学会合同年次大会 ConBio 2017 2017.12.8 神戸(指定口頭発表 審査無)
2	谷川俊祐、賀来祐介、太口敦博、西中村隆一 3次元組織形成能を持つヒト iPS由来腎臓ネフロン前駆細胞の増幅培養法の確立 生命科学系学会合同年次大会 ConBio 2017 2017.12.8 神戸(口頭発表、ポスター発表 審査有)
3	鬼木健太郎※、猿渡淳二. 臨床薬理遺伝学に基づく DsbA-L と肥満関連疾患予防に関する多角的検討. 日本薬学会第138年会(金沢). 2018年3月. 金沢市アートホール(石川県・金沢市). 口頭. 審査有.
4	中嶋あずさ、鬼木健太郎、小畑祐衣、坂本優季、瀬口優里、斉藤百香、木村彩、徳丸尚人、渡邊丈久、宮田敬士、猿渡淳二※. メリンジョ由来レスベラトロールがアディポネクチン多量体化能に及ぼす影響: 二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験. 日本薬学会第138年会(金沢). 2018年3月. もてなしドーム(石川県・金沢市). ポスター. 審査有.
5	岩下知磨、猿渡淳二※、富田哲、西村美紀、中嶋洋生、松田和樹、小野達昌、土嶺章子、古郡規雄. うつ病患者の早期寛解を目指したパロキセチンの薬物動態-薬力学解析. 第34回日本薬学会九州支部大会. 2017年11月. 崇城大学薬学部(熊本県・熊本市). 口頭. 審査有.
6	小畑祐衣、鬼木健太郎、瀬口優里、杉田円香、益田菜月、松田和樹、守田和憲、大竹宏治、緒方康博、猿渡淳二※. 新規肺機能低下予測因子の解明を目的とした disulfide-bond A oxidoreductase-like protein 遺伝子多型に関する臨床的検討. 第34回日本薬学会九州支部大会. 2017年11月. 崇城大学薬学部(熊本県・熊本市). 口頭. 審査有.
7	武藤奈瑠美、鬼木健太郎、工藤未来、守田和憲、渡邊丈久、大竹宏治、緒方康博、猿渡淳二※. PNPLA3 遺伝子型と身体活動に基づく非アルコール性脂肪性肝疾患の個別化予防戦略への試み. 第34回日本薬学会九州支部大会. 2017年11月. 崇城大学薬学部(熊本県・熊本市). 口頭. 審査有.
8	岩下知磨、富田哲、上田幹人、猿渡淳二※、青木頭子、西村美紀、土嶺章子、鬼木健太郎、下田和孝、古郡規雄. 抗うつ薬パロキセチンの血中濃度と治療効果に関する母集団薬物動態-薬力学解析. 第27回日本臨床精神神経薬理学会. 2017年11月. 松江テルサ(島根県・松江市). 口頭. 審査有. 優秀プレゼンテーション賞受賞
9	森田和弥、鬼木健太郎、赤嶺由美子、三國雅彦、黒木俊秀、功刀浩、猿渡淳二※、古郡規雄. クロザピンの治療期間と血中濃度に関する母集団薬物動態解析. 第27回日本臨床精神神経薬理学会. 2017年11月. 松江テルサ(島根県・松江市). 口頭. 審査有.
10	Saruwatari J※, Iwashita K, Sugita M, Nakashima H, Ogusu N, Shimomasuda M, Oniki K, Ishitsu T. A population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of valproic acid in pediatric patients with epilepsy. 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology. 2017年9月. Kyoto International Conference Center (Kyoto, Japan). ポスター. 審査有.
11	Iwashita K, Ueda M, Tomita T, Saruwatari J※, Nakashima H, Aoki K, Ogusu N, Nishimura M, Matsuda K, Ono T, Tsuchimine S, Shimoda K, Yasui - Furukori N. Influence of the cytochrome P450 2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of paroxetine in Japanese patients with major depressive disorder: a population pharmacokinetic analysis. 15th International Congress of

	Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology. 2017年9月. Kyoto International Conference Center (Kyoto, Japan). ポスター. 審査有.
12	小畑祐衣、鬼木健太郎、瀬口優里、杉田円香、益田菜月、松田和樹、守田和憲、大竹宏治、緒方康博、 <u>猿渡淳二</u> ※. アディポネクチン並びにその関連遺伝子が肺機能低下に及ぼす影響. 第58回日本人間ドック学会学術大会. 2017年8月. 大宮ソニックシティ(埼玉県さいたま市). ポスター. 審査有.
13	武藤奈瑠美、鬼木健太郎、工藤未来、守田和憲、渡邊丈久、大竹宏治、緒方康博、 <u>猿渡淳二</u> ※. 非アルコール性脂肪性肝疾患におけるPNPLA3遺伝子型と身体活動の関係. 第58回日本人間ドック学会学術大会. 2017年8月. 大宮ソニックシティ(埼玉県さいたま市). 口頭. 審査有.
14	<u>猿渡淳二</u> ※. 医薬品安全性のための「よく分かるセミナー」14 精神科領域の薬物相互作用 update. 第3回日本医薬品安全性学会学術大会. 2017年7月. ホテルメルパルク熊本(熊本県・熊本市). 口頭. 審査無(招待).
15	鬼木健太郎※、 <u>猿渡淳二</u> . Modeling & Simulation 解析を用いた薬効・副作用予測から疾患予防への展開. 医療薬学フォーラム2017/第25回クリニカルファーマシーシンポジウム. 2017年7月. 鹿児島市民文化ホール(鹿児島県・鹿児島市). 口頭. 審査有.
16	小畑祐衣、鬼木健太郎、武藤奈瑠美、瀬口優里、杉田円香、益田菜月、松田和樹、守田和憲、大竹宏治、緒方康博、 <u>猿渡淳二</u> ※. Disulfide-bond A oxidoreductase-like protein 遺伝子と肺機能低下に関する検討. 医療薬学フォーラム2017/第25回クリニカルファーマシーシンポジウム. 2017年7月. 鹿児島市民文化ホール(鹿児島県・鹿児島市). ポスター. 審査有. 最優秀ポスター発表賞受賞
17	Kentaro Oniki, Yuki Sakamoto, Miku Kudo, Tatsumasa Ono, Kazuki Matsuda, Narumi Muto, Tomoko Izuka, Takehisa Watanabe, Koji Otake, Yasuhiro Ogata, <u>Junji Saruwatari</u> ※. Developing a Prediction Model to Clarify the Relationship between the BMI and the Risk for Nonalcoholic Fatty Liver Disease Based on a Modeling and Simulation Approach. American Diabetes Association's 77th Scientific Sessions. 2017年6月. San Diego Convention Center (San Diego, California, USA). ポスター. 審査有.
18	※ <u>中尾光善</u> 、齊藤典子. 乳がんのホルモン療法抵抗性のエピジェネティック制御. 第54回日本臨床分子医学会学術集会、2017年4月15日(東京国際フォーラム、東京、口頭発表、審査無)
19	※ <u>中尾光善</u> 、齊藤典子、田中宏. クロマチンと核内構造体による細胞制御とがん関連性. 第76回日本癌学会学術総会(シンポジウム: 高次クロマチン・核内構造とがん)、2017年9月30日(パシフィコ横浜、横浜、口頭発表、審査無)
20	※ <u>中尾光善</u> . ステロイドホルモンとエピゲノム記憶. 第25回日本ステロイドホルモン学会学術集会、2017年11月18日(一橋大学一橋講堂、東京、口頭発表、審査無)
21	高瀬隆太、日野信次朗、阿南浩太郎、興梠健作、田中宏、※ <u>中尾光善</u> . ヒストン脱メチル化酵素 LSD2 による脂肪細胞分化制御. 第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会(ワークショップ: 脂肪細胞性質決定の転写、エピゲノム調節)、2017年12月6日(神戸ポートアイランド、神戸、口頭発表、審査無)
22	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40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会(ワークショップ: ハイブリッドサイエンスの新時代~生命科学とデータ科学を繋ぐ)、2017年12月6日(神戸ポートアイランド、神戸、口頭発表、審査無)
23	齊藤典子、山本達郎、Mohamed Abdalla、藤原沙織、富田さおり、前原一満、大川恭行、立和名博昭、※ <u>中尾光善</u> . 活性染色体ドメインに関する核内長鎖ノンコーディング RNA. 第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会(ワークショップ: クロマチンとノンコーディング RNA が織りなすヌクレオーム制御)、2017年12月7日(神戸ポートアイランド、神戸、口頭発表、審査無)
24	日野信次朗、阿南浩太郎、高瀬隆太、興梠健作、※ <u>中尾光善</u> . ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 による酸素環境応答と代謝可塑性. 第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会(ワークショップ: 分子状酸素による遺伝子発現調節から紐解く疾患生物学)、2017年12月8日(神戸ポートアイランド、神戸、口頭発表、審査無)

25	田中宏、竹林慎一郎、坂元顕久、井形朋香、斉藤典子、日野信次朗、※中尾光善. 細胞老化におけるエネルギー代謝制御機構の解明. 第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会(ワークショップ:「生老病死」の分子生物学)、2017年12月8日(神戸ポートアイランド、神戸、口頭発表、審査無)
26	※中尾光善、斉藤典子. 乳がんのホルモン療法抵抗性の機序と治療ポテンシャル. 日本がん分子標的治療学会 第13回TRワークショップ(エピゲノム研究の飛躍的進歩がもたらすがん治療へのインパクト)、2018年1月23日(都市センターホテル、東京、口頭発表、審査無)
27	Tomohiro Kohata, Shingo Ito, Mio Hirayama, Takuya Furuta, Mitsutoshi Nakada, <u>Sumio Ohtsuki</u> : Identification of Cerebrospinal Fluid Peptide Markers for Recurrent Malignant Brain Tumor by Quantitative Proteomics, 65th ASMS Conference on Mass Spectrometry, Indianapolis, 4-8 Jun, 2017
28	Takeshi Masuda, Naoyuki Sugiyama, <u>Sumio Ohtsuki</u> , Yasushi Ishihama: MS-compatible Subcellular Fractionation Protocol based on Phase Transfer Surfactants, 65th ASMS Conference on Mass Spectrometry, Indianapolis, 4-8 Jun, 2017
29	Takuya Kuno, Shingo Ito, <u>Sumio Ohtsuki</u> : Effect of intestinal flora on drugs, glucose and lipid metabolism in mouse. HUPO2017, Dublin, Ireland, 17-20 Sep, 2017
30	Seiryu Ogata, Shingo Ito, Takeshi Masuda, <u>Sumio Ohtsuki</u> : Effects of diet-induced insulin resistance on protein expression at the blood-brain barrier in mice, 12th International Conference on Cerebral Vascular Biology, Melbourne, Australia, 28 November - 1 December, 2017
○ 31	Shingo Ito, Mari Yanai, Shunsuke Yamaguchi, Pierre-Olivier Couraud, <u>Sumio Ohtsuki</u> : Regulation of tight-junction integrity by insulin in an in vitro model of human blood-brain barrier, 12th International Conference on Cerebral Vascular Biology, Melbourne, Australia, 28 November - 1 December, 2017
32	加世田 将大、大町 紘平、桑水流 淳、横田 翼、嘉村 美里、寺本 啓祐、小嶋 遥、 <u>Mary Ann Suico</u> 、 <u>首藤 剛</u> 、大槻 純男、※ <u>甲斐 広文</u> . Metforminによる進行性子宮体腎炎に対する保護効果 第39回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム(2017年10月26日-27日. 金沢商工会議所会館(石川))口頭, 審査有
33	寺本 啓祐、大町 紘平、横田 翼、嘉村 美里、連川 雄、加世田 将大、小嶋 遥、桑水流 淳、 <u>Mary Ann Suico</u> 、 <u>首藤 剛</u> 、※ <u>甲斐 広文</u> . Adriam 誘導性腎障害モデルに対する微弱パルス電流・温熱同時印加の影響 第10回トランスポーター研究会九州部会(2017.9.2. 熊本大学 薬学部 宮本記念館コンベンションホール(熊本))ポスター, 審査有
34	加世田 将大、大町 紘平、横田 翼、嘉村 美里、寺本 啓祐、小嶋 遥、桑水流 淳、 <u>Mary Ann Suico</u> 、 <u>首藤 剛</u> 、※ <u>甲斐 広文</u> . 代謝異常の改善を企図した遺伝性腎疾患アルポート症候群に対する新規治療法の確立 第10回トランスポーター研究会九州部会(2017.9.2. 熊本大学 薬学部 宮本記念館コンベンションホール(熊本))ポスター, 審査有
35	Kohei Omchi, Targeting the protein misfolding in hereditary nephritis Alport syndrome Summer Retreat 2017 (2017.8.3-4. ホテルグリーンピア南阿蘇(熊本))口頭, 審査有
36	大町 紘平、寺本 啓祐、嘉村 美里、 <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の原因タンパク質COL4A5の正常化を目指した新規評価系の樹立 第30回モロシヌス研究会(2017.6.23-24. ホテルグリーンピア南阿蘇(熊本))ポスター, 審査有
37	寺本 啓祐 微弱パルス電流及び温熱の同時印加が急性腎炎病態に与える影響 第30回モロシヌス研究会(2017.6.23-24. ホテルグリーンピア南阿蘇(熊本))口頭, 審査有
38	嘉村 美里、大町 紘平、横田 翼、寺本 啓祐、小嶋 遥、桑水流 淳、福田 亮介、 <u>Mary Ann Suico</u> 、 <u>首藤 剛</u> 、※ <u>甲斐 広文</u> がん抑制遺伝子 p53 の podocyte における役割と podocyte 障害性腎症への関与 第52回小児腎臓病学会学術集会(2017.6.1-3. 京王プラザホテル(東京))口頭, 審査有
39	Kohei Omachi, Misato Kamura, Keisuke Teramoto, Haruka Kojima, Tsubasa Yokota, Shota Kaseda, Jun Kuwazuru, <u>Mary Ann Suico</u> , <u>Tsuyoshi Shuto</u> , ※ <u>Hirofumi Kai</u> High throughput screening system of type IV collagen α 345 trimer 第52回小児腎臓病学会学術集会(2017.6.1-3. 京王プラザホテル(東京))口頭, 審査有
40	嘉村 美里、大町 紘平、横田 翼、寺本 啓祐、加世田 将大、小嶋 遥、福

	田 亮介、 <u>Mary Ann Suico</u> 、 <u>首藤 剛</u> 、 <u>※甲斐 広文</u> p53 の podocyte における役割と podocyte 障害性腎症への関与 第60回日本腎臓学会学術総会 (2017.5.26-28. 仙台国際センター (宮城)) ポスター, 審査有
41	加世田 将大、大町 紘平、 <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疾患アルポート症候群の治療効果メカニズムの解明 第60回日本腎臓学会学術総会 (2017.5.26-28. 仙台国際センター (宮城)) ポスター, 審査有
42	大町 紘平、寺本 啓祐、嘉村 美里、 <u>Mary Ann Suico</u> 、 <u>首藤 剛</u> 、 <u>※甲斐 広文</u> アルポート症候群 原因タンパク質 $\alpha 345$ (IV) 三量体形成の HTS 評価系の確立と治療応用 第60回日本腎臓学会学術総会 (2017.5.26-28. 仙台国際センター (宮城)) 口頭, 審査有
43	横田 翼、大町 紘平、福田 亮介、 <u>Mary Ann Suico</u> 、 <u>首藤 剛</u> 、 <u>※甲斐 広文</u> STAT3 阻害はアルポート症候群の腎病態進展を抑制する 第60回日本腎臓学会学術総会 (2017.5.26-28. 仙台国際センター (宮城)) 口頭, 審査有

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	2人 (2人)	3人 (2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、2017年1月から9月まで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 (IBMS)の Dr.Jian-Dong Li 研究室にて研究活動に従事した。さらに2018年3月から7月の期間で再訪問を計画しており、計12ヶ月間の予定で研究を実施する予定である。スイコ氏の卓越した研究遂行能力と Dr.Jian-Dong Li、在籍する研究員および日米間の密なやり取りが功を奏し、国際共同研究の円滑な進行が実現している。ジョージア州立大学内外の実験施設研究者や専任研究員とも共同研究体制も確立にも取り組んできたが、具体的には、Mass spectrometry 解析には Dr.Siming Wang (ジョージア州立大学)と Dr.Ronghu Wu (ジョージア工科大学)、CRISPR/Cas9 system には Dr.Chengliu Jin (ジョージア州立大学)と Dr.Chen Yan (ロチェスター大学)、DNA 解析には Dr.Ping Liang Jian (ジョージア州立大学) らとの協力体制の構築に成功し、研究遂行における強力な推進力となっている。現在スイコ氏は、phosphodiesterase4B2 (PDE4B2) の細胞内セカンドメッセンジャー cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate (cAMP) 分解酵素活性に依存しない新規機能の役割の解明を目的として研究を展開している。本件は、前回報告した PDE4B2 と Protein kinase A (PKA)-C β のクロストークによる気道上皮細胞の炎症制御機構の解析中に見出された PDE4B2 の新規生体機能についての仮説であり、PDE ファミリーの機能として一般的に知られている cAMP や cyclic guanosine monophosphate (cGMP) など細胞内セカンドメッセンジャー分解活性とは異にするものである。この大胆な仮説は、PDE の酵素活性を制御することが種々の疾患に奏功するという考えから、重要な“Druggable target” とされてきた PDE ファミリーの機能について新たな風を吹き込むものであり、将来的な成果に対する期待は疑いの余地がないと考えられる。

（具体的な成果）

3Dr. 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、スイコ氏は無莢膜型インフルエンザ菌感染症に焦点をおき、PDE4B アイソフォームの中で感染刺激時に唯一発現が誘導される PDE4B2 の機能解析に取り組んでいる。ルシフェラーゼ発光を測定することで NF κ B の活性を測定できる系を活用し、無莢膜型インフルエンザ菌感染時に自然免疫応答の重要な役割を担う TLR2-NF κ B 経路活性化を模擬した IKK 恒常活性化体 (IKK-CA) および各種 PDE4B2 の共発現の影響を検討したところ、野生型 PDE4B2 で相乗

的に上昇する IKK-CA による NFκB 活性化は、cAMP 分解酵素活性を消失させた PDE4B2 D392A 変異体では減弱をするものの完全に消失はしなかった。このことは 1) PDE4B2 は IKK-CA による NFκB 活性化を正に制御すること、2) PDE4B2 は酵素活性非依存的な役割を有することを示唆した。次に、酵素活性非依存的な作用についてさらに詳細な検討を行うために、種々の欠失変異体を活用したドメイン解析を行った。PDE4B2 は N 末端側からタンパク質間結合への重要性が示唆されている UCR2、UCR2 と触媒ドメインのリンカーとなる LR2、触媒ドメイン、そしてアミノ酸長 300 残基ほどの機能未知の C 末端配列から成る。これらの中で、触媒ドメインのみ有する欠失体、および C 末端配列の欠失体で、野生型と D392A の IKK-CA による NFκB 活性化に差異はなくなった。つまり、PDE4B2 は触媒ドメインによる酵素活性のみならず C 末端配列の未知機能を介して NFκB 活性を制御することが考えられた。また、ビオチンリガーゼである BirA との融合タンパク質 PDE4B-BirA を利用した Mass spectrometry を行いインタラクトームを精査したところ、いくつかの興味深い新規相互作用分子の存在を明らかにできており、それらと PDE4B2 の酵素活性非依存的な役割との関連性については再渡米時の検討課題となっている。これらと並行して、CRISPR/Cas9 system により作成した PDE4B KO マウスを用いた in vivo での検討により、無莢膜型インフルエンザ菌感染時の PDE4B の病態生理学的な機能解析を実施する予定である。以上、スイコ氏がこれまでの検討により PDE ファミリーについて酵素活性非依存的な機能を提起し、その詳細に迫っていることは大きなブレイクスルーであると確信しており、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、細菌感染による慢性閉塞性肺疾患病態形成過程の理解、および新たな治療戦略の提起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	191 日	87 日	356 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開始し、7 月から 12 月上旬まで熊本大学での教育業務のために一時帰国したが、12 月中旬から Dr. Iwakiri 研究室での研究活動を再開した。本年度は、Dr. Iwakiri 研究室の様々な研究ツールと猿渡氏が保有する研究技術や臨床情報を融合した共同研究を開始した。具体的には、Dr. Iwakiri が積極的に研究を進めている fibrosis 並びに arterial flow に関する基礎的研究へ主体的に参画し、マウスから得られた肝臓や脾臓等の組織から各種細胞を単離・精製し、猿渡氏の持つ bioinformatics の技術を駆使して線維化関連分子を探索した。加えて、一時帰国時に、猿渡氏が熊本大学で保有する患者情報を用いて、上記関連分子の遺伝子解析も進めたことで、Dr. Iwakiri 研究室での研究内容との融合を図った。さらには、毎週月曜日の午後には開催される 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 は肝臓並びにその周辺臓器での線維化研究で世界を牽引する研究者であり、これまでに本学からの研究者の派遣実績がなかったが、昨年度からの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、猿渡氏が細胞生物学的知見に基づいた研究活動を主体的に実施し、様々な研究者と議論を交わすことができたことは、合理的で多角的な研究の進め方について学ぶことに繋がり、今後の研究生活に有益であると思われる。さらに、precision medicine を目指した臨床研究を進めてきた猿渡氏が、これまでの実績で培った遺伝子解析や生物統計解析技術、様々な臨床疫学的情報と、Dr. Iwakiri 研究室での基礎的研究とを融合するための基盤を構築できたことで、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することが可能となり、来年度以降に向けた国際共同研究活動のさらなる発展が期待される。

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	207 日	138 日	369 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	2 人 (0 人)	3 人 (2 人)	4 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③の氏名・職名： Yasuko Iwakiri, Associate Professor

(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.Iwakiri は、組織の繊維化シグナル研究において極めて評価が高いことから、毎年、日本の様々な学会、研究会、臨床セミナー等に講師として招待を受けている。これまでも熊本大学で主催した国際シンポジウムなどにおいて交流を持っていることから、毎年の招聘については何ら問題なく、かつ、日本側の研究者にとって今までにない発想を腎臓研究領域にもたらしてくれることは疑う余地はない。したがって以下に示すような招聘計画とした。

(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メトホルミンの投与による線維化病態に対する解析を実施した。その結果、メトホルミンは、線維化組織の改善、線維化マーカーの発現及びその他の腎病態 (タンパク尿、炎症) 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 AMPK や代謝系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	
Yale 大学、医学部、米国、甲斐広文（熊本大学）	0 日	11 日	15 日	26 日

招へい者④の氏名・職名： Jian-Dong Li、 Professor & Director

<p>（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）</p> <p>Dr. Li は、炎症シグナル研究において極めて評価が高い。すでに招へい計画にあった Dr. Komatsu のメンターであるが、Dr. Li との研究内容に関するディスカッションと研究の実施、日本側の研究者にとって有用な発想を腎臓研究領域にもたらしてくれることは疑う余地はないことから以下に示すような招聘計画とした。</p> <p>（具体的な成果）</p> <p>熊本大学で進める AS モデルマウスに対するメトホルミン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、メトホルミンは、各種炎症マーカーの発現及びその他の腎病態（タンパク尿、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 AMPK や代謝系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。</p>				
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）	0 日	8 日	0 日	11 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

--

※ 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。