

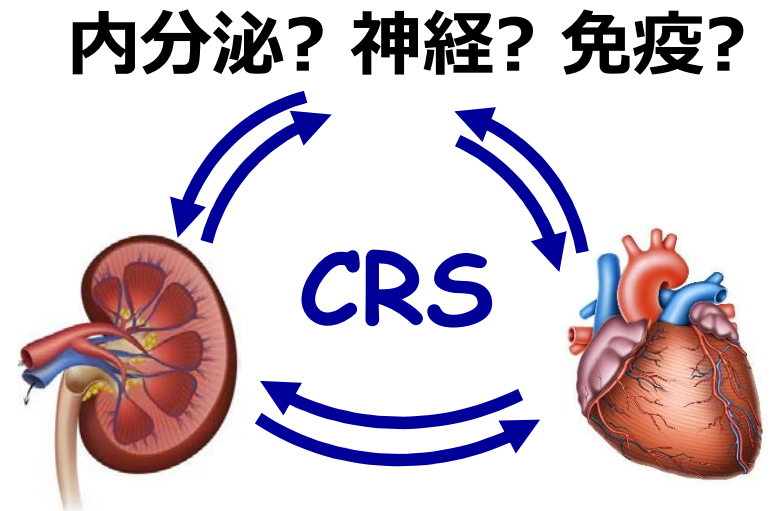
2024年3月19日

令和5年度熊本大学生命科学研究部退職記念講演会

医の道は道標(しるべ)なき旅 ～“The next one”を求めて～



Dept of Nephrology, Kumamoto Univ Grad Sch of Med Sci



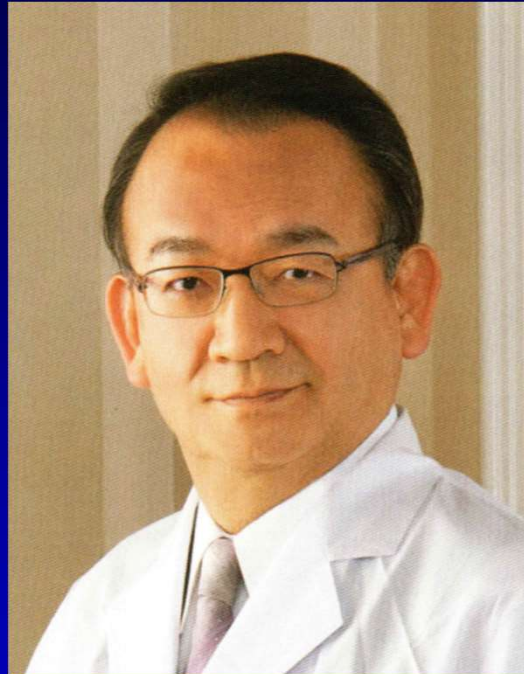
熊本大学大学院生命科学研究部
腎臓内科学講座 向山 政志

Acknowledgments



井村 裕夫 先生

Prof. Hiroo Imura
元京都大学総長・前日本学士院長



中尾 一和 先生

Prof. Kazuwa Nakao
京都大学メディカルイノベーションセンター



Prof. Victor J. Dzau

President of the US National
Academy of Medicine
米国医学アカデミー会長

医学上の発見・進歩と腎臓病学の歴史

1900

1950

2000

2050

Bright's disease (1827)

Essential HT, Traube (1856)

Mönckeberg arteriosclerosis (1903)

Diabetic nephropathy, Kimmelstiel & Wilson (1936)

IgA nephropathy, Berger (1968)

Glom hyperfiltration, Brenner (1981)

Renal transplantation, Russia (1936)

Hemodialysis, Kolff (1945)

Living kidney transplantation, Murray (1954)

CAPD, Moncrief & Popovich (1976)

Renin, Tigerstedt (1898)

Adrenalin, Takamine (1901)

RVHT, Goldblatt (1934)

Angiotensin, Page (1940)

Aldosterone, Conn (1955)

SHR, Okamoto (1963)

Epo, Miyake (1977)

ANP, Kangawa & Matsuo (1984)

BNP, Kangawa; ET, Yanagisawa (1988)

Barter/Gitelman, Lifton (1996)

Nephrin, Tryggvason (1998)

iPS cell, Yamanaka (2006)

糖尿病性腎症, 長與又郎 (1927)

馬杉腎炎, 馬杉復三 (1931)

腎生検 (1954)

腎移植 (1956)

生体腎移植 (1964)

血液透析 (1967)

腎炎・腎硬化症・糖尿病性腎症

CKDの概念

腎不全・透析療法

高血圧・基礎医学

本邦

薬剤開発

ACEi, rHuEpo, ARB, SGLT2i, HIF-PHi, ARNI, MRA

(演者作成)

私の経歴と研究の変遷

1977 山梨県立甲府第一高等学校卒業、京都大学医学部入学

1983 京都大学医学部卒業

1986 京都大学大学院(第二内科):
ナトリウム利尿ペプチド研究

ANPに対するMabの作製と応用
CHFでのBNP上昇

1991 スタンフォード大学心臓血管研究所:

1994 レニン・アンジオテンシン系研究

組織RASの意義
AT₂Rのクローニング

1995 京都大学大学院臨床病態医科学・
第二内科 助手

京都大学～熊本大学:

2002 同 講師

腎臓内科学領域における診療および研究

2006 同 准教授

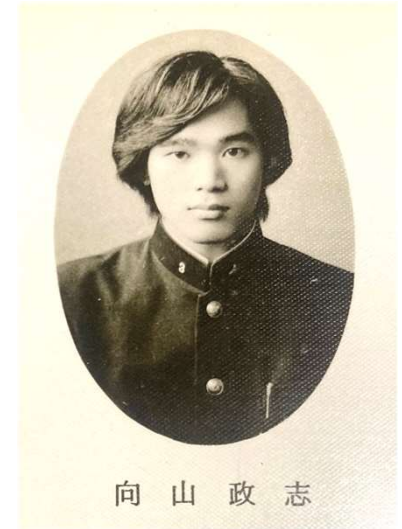
2013 京都大学大学院腎臓内科学 准教授

2014 熊本大学大学院腎臓内科学 教授

「起」～大学入学から大学院まで～



第29回卒業記念
 (昭和52年3月)
 山梨県立甲府第一高等学校



3年とも完走、いずれも
 40位以内。
 最高は2年生の18位。

回数	方面	変更の理由
第37回-76回 (昭和37-平成14年)	小諸方面コース	実施の理由 前回までのコースは、最近特に車輛の交通頻繁となり、集団歩行には不適當と認め現コースを選定して実施。(終点制とした。)
経過	37回 男子は松原湖終点、女子は箕輪新町→松原湖	40回 男子は小諸終点、女子は三軒家→小海
	38回 男子は中込終点、女子は箕輪新町→海の口	47回 男子は小諸終点、女子は高根東小→小海
	39回 男子は中込終点、女子は若神子→野辺山	65回 男子は小諸終点、女子は須玉小→小海

コース略図

甲府→小諸105km 強行遠足
 毎年10月に開催、900人(男子)参加



Dept of Nephrology, Kumamoto Univ Grad Sch of Med Sci

(京都大学S58卒業アルバム)

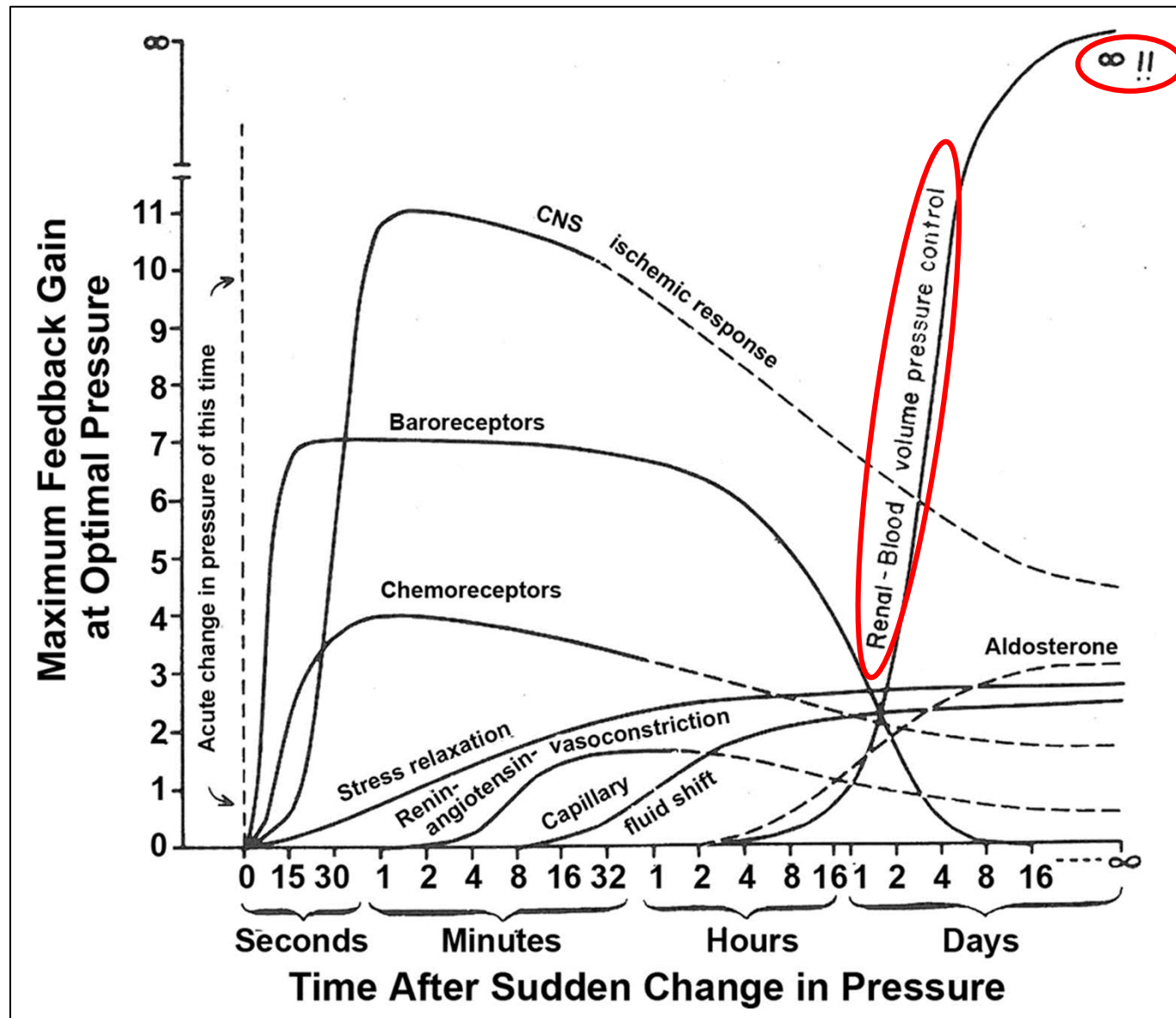


Dept of Nephrology, Kumamoto Univ Grad Sch of Med Sci

(京都大学S58卒業アルバム)



急激な血圧変化に対するフィードバック調節：腎臓の奥深さを知る



(Guyton AC, et al. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 2nd ed. 1995, p1314 より引用)

NEJM抄読会の経験から臨床推論の面白さを知った

4～5年生の頃、友人5人と週1回、
N Engl J Med のcase study の
抄読会



AIDSの(ほぼ)最初の報告に出会う！
(診断はKaposi's sarcomaとなっていた)

Opportunistic Infections and Kaposi's Sarcoma in Homosexual Men

David T. Durack, M.B., D.Phil.

December 10, 1981

N Engl J Med 1981; 305:1465-1467

DOI: 10.1056/NEJM198112103052408

Related Articles

In the summer of 1981, the Centers for Disease Control (CDC) alerted the medical world to an unexpected outbreak of *Pneumocystis carinii* pneumonia and Kaposi's sarcoma in young homosexual men who had no known reason to contract these uncommon diseases.^{1, 2} New and surprising though this association may be, enough cases have already been collected to establish its reality. More than 160 examples are now being analyzed at the CDC, and five or six new cases are being reported each week. Recently, eight cases of Kaposi's sarcoma in young homosexual men in New York City were reported in *Lancet*.³ In . . .

医師国家試験対策シリーズ ①

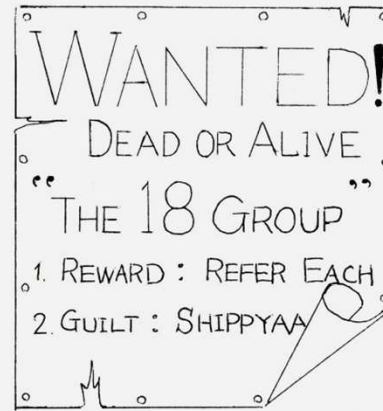
京大 58世代卒業アルバム

卒業アルバム 渡部 宗宏 編集長
 小畑 達郎
 遠山 照彦
 林 理之
 富井 啓介 編集
 中村 肇
 天満 真二

ALBUM

KK京都機関紙印刷センター

1983年 3月 24日 発行
印刷 機関紙協会



NAME : MASASHI MUKOYAMA

PROFIL : 山梨県立甲府第1高等学校卒

REWARD : ￥1,000,0000

GUILT : EVERY MONDAY IS HOLIDAY

FEATURE : 朝10時半頃出ていていつのまにか出席となるのが得意技

COMMENT : ウーム!



NAME : TAKANORI MURAYAMA

PROFIL : 三重県立四日市高等学校卒

REWARD : \$ (1),(2),(5)のb

GUILT : HYPERKINETIC ADULT SYNDROME

FEATURE : しょうもない事のみを覚るのが得意技

COMMENT : いってやあ! してやあこいた。



NAME : KAZUNORI MORI

PROFIL : 兵庫県 灘高等学校卒

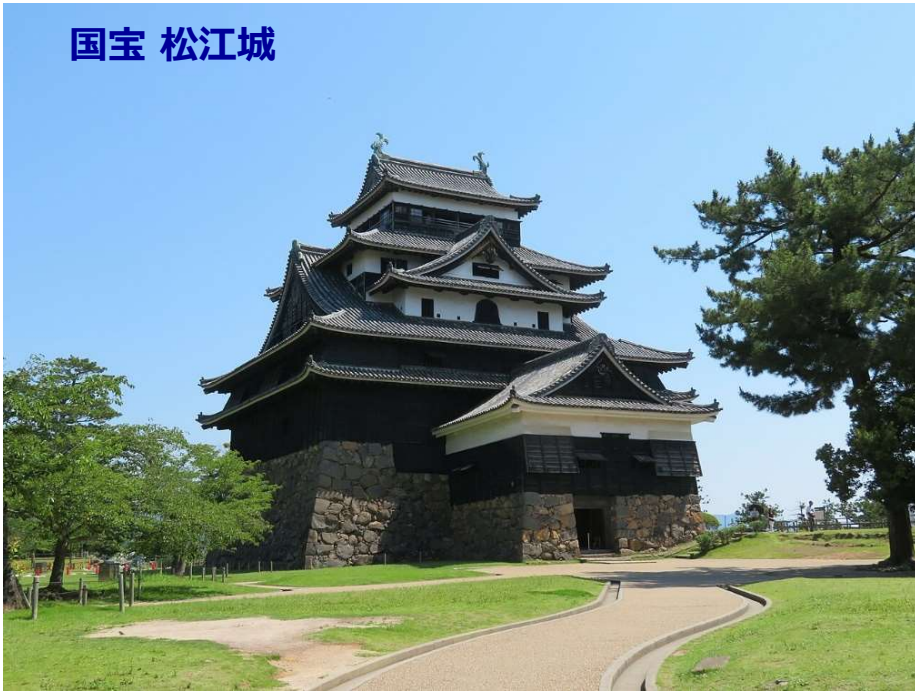
REWARD : \$ -1,000,000

GUILT : WORNOUT AT MONDAY MORNING

FEATURE : 鬼瓦, 大魔神, 直腸診を天敵とす。

COMMENT : 一宿一飯の義理で松岡一家にわらわぬぐ。

国宝 松江城



宍道湖に沈む夕日



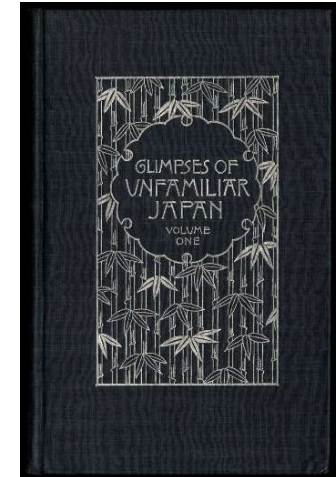


ヘルン旧居（国指定史跡）

小泉八雲は1890.9～1891.11の間、島根県尋常中学校（現・松江北高）、尋常師範学校（現・島根大学）の英語教師として着任、教鞭を執った。

（上：小泉セツ夫人との撮影。1891.11に結婚後、1891.6～1891.11の間、こ屋敷に住んだ）

(<https://ja.wikipedia.org/wiki/小泉八雲>、より)
(<https://www.hearn-museum-matsue.jp/> より)

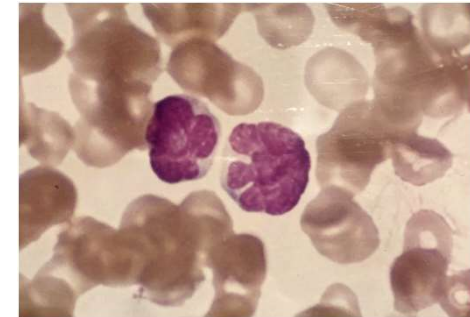


小泉八雲熊本旧居 (熊本市有形文化財)
 小泉八雲は1891.11~1894.12の間、第五高等学校(熊本大学の前身)にて英語教師として教鞭を執った。
 (上右: 知られざる日本の面影)

(<https://ja.wikipedia.org/wiki/小泉八雲>、より)
 (<https://kumamoto-guide.jp/spots/> より)

松江赤十字病院での忙しい日々と内科研修

- ・2年間で数百例の退院サマリーと約50の死亡診断書
- ・研修開始後すぐに当たった患者の特異な血液像



➡ ATLと診断

Adult T-cell Leukemia-Lymphoma (ATLL) の4例

松江赤十字病院内科 向山 政志、前迫 直久、…、池田 博

第13回 日本臨床免疫学会総会で発表
(1985, 恒松徳五郎先生, 出雲)

各症例の比較

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
発症年齢及び性別	58, 女	67, 男	62, 男	63, 女
出身地	島根県 〇〇町	島根県 〇〇町	島根県 〇〇町	島根県 〇〇町
臨床型	リンパ腫型	白血病型	白血病型	皮膚リンパ腫型
発症及び経過の型	慢性及び急性転化	亜急性	慢性	慢性
診断後生存期間	2年10ヵ月	> 10ヵ月	> 8ヵ月	> 5ヵ月
臨床所見				
初発症状	リンパ節腫脹	消化器症状 全身倦怠感	下肢浮腫 リンパ節腫脹	皮膚病変
リンパ節腫大	+	-	+	-
肝脾腫	-	+	+	-
皮膚病変	-	+(一過性)	-	+
検査所見				
白血球数(/mm ³)	※ 10,600(8,200)	46,400	23,500	5,800
異型細胞(%)	0(0)	38	54	0
赤血球数(×10 ⁹ /mm ³)	394(412)	405	517	400
血小板数(×10 ⁹ /mm ³)	111.3(18.2)	11.6	18.0	22.6
LDH (u)	732(364)	1387	228	443
Ca (mEq/l)	4.1(4.2)	6.0	4.1	4.3
IgG (mg/dl)	2,464	954	823	904
IgA (mg/dl)	534	172	102	210
IgM (mg/dl)	150	59	75	104
PPD	-	+	±	-
骨髓				
有核細胞数(/mm ³)	77,500	240,000	150,000	150,000
異型細胞(%)	4.8	50.2	3.2	0
異型細胞マーカー	T	T _{H1}	T _{H1}	T _{H1}
抗 ATLA 抗体	160×	40×	160×	640×

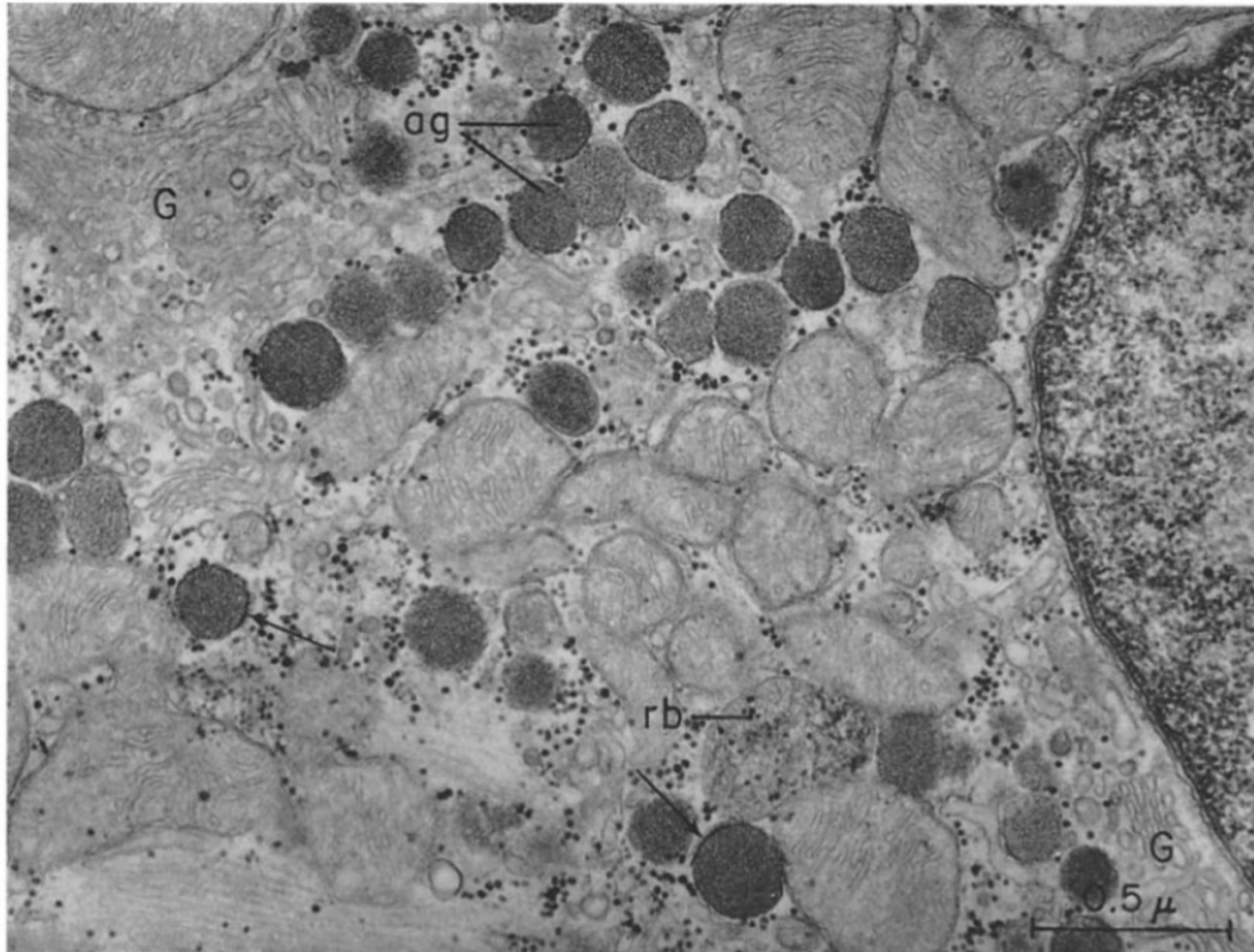


要約

1. 過去3年余りの間に当院で経験したATL患者4例について報告した。
2. 4例のうち男性2例、女性2例で、発症年齢は58～67歳であった。
3. 4例のうち2例は白血病型、2例はリンパ腫型(うち1例は皮膚リンパ腫型)として発症し、いずれも亜急性から慢性の経過をたどったが、1例は急性転化をきたし死の転帰をとった。
4. 患者の出身地はいずれも島根県東部の海岸地域に集中し、これまでの報告と関連性を認めた。

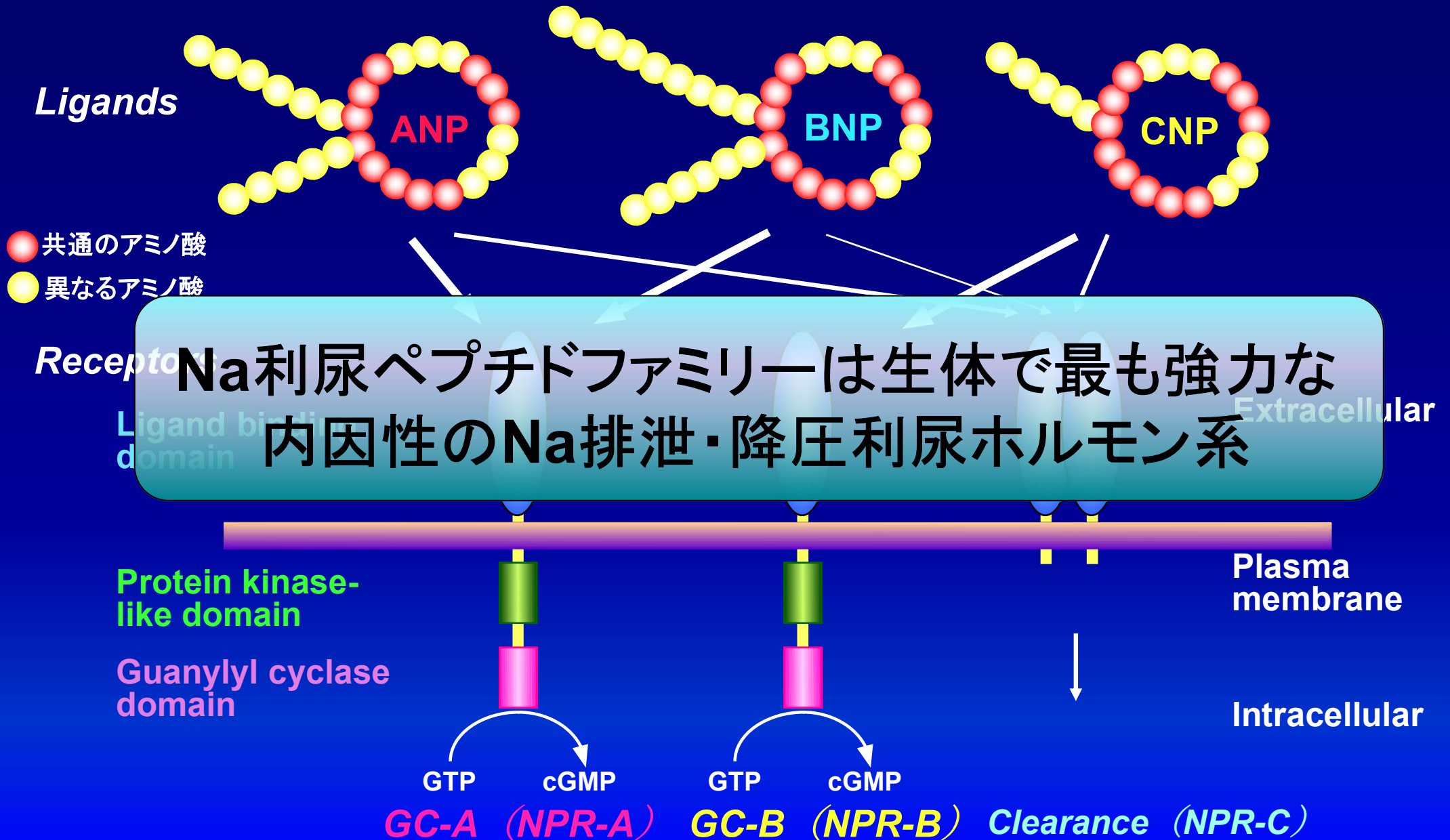
「承」～大学院時代から留学、そして 腎臓内科の道へ～

心房特殊顆粒の発見



(Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956)
(Jamieson JD, et al. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol* 1964)

ナトリウム利尿ペプチド系 (Natriuretic Peptide System)



A Monoclonal Antibody to α -Human Atrial Natriuretic Polypeptide

MASASHI MUKOYAMA, KAZUWA NAKAO, HIDEO SUGAWA,
NARITO MORII, AKIRA SUGAWARA, TAKAYUKI YAMADA,
HIROSHI ITOH, SHOZO SHIONO, YOSHIHIKO SAITO, HIROSHI ARAI,
TOHRU MORI, HISAO YAMADA, YUTAKA SANO, AND HIROO IMURA

SUMMARY A monoclonal antibody to α -hANP has been produced by fusion of a nonproducing BALB/c mice immunized with synthetic α -hANP and myeloma cells. Hybridomas were screened by ELISA and ^{125}I - α -hANP. They were cloned by intraperitoneally into BALB/c mice. The specificity of the antibody was analyzed by a Scatchard plot revealed a high affinity ($K_d = 1.5 \times 10^{-10} \text{ M}$). With this monoclonal antibody, a specific antibody in mouse ascites was available for use in radioimmunoassay. The IC_{50} in this radioimmunoassay were 3 and 0.9% with α -rat ANP. α -hANP and α -rat ANP on a molar basis. There was no cross-reactivity of α -hANP and α -rat ANP must be located in the N-terminal half of α -hANP. This monoclonal antibody could detect γ -hANP and γ -rat ANP and is useful for immunohistochemical studies. ANP and α -hANP can be detected by an avidin-biotin-peroxidase complex technique. This monoclonal antibody will become a powerful tool for investigation of ANP in hypertension. (*Hypertension* 12: 117-121, 1988)

> [Biochem Biophys Res Commun.](#) 1988 Mar 30;151(3):1277-84.

A monoclonal antibody against N-terminus of alpha-atrial natriuretic polypeptide (alpha-ANP): a useful tool for preferential detection of naturally circulating ANP

M Mukoyama ¹, K Nakao, T Yamada, H Itoh, A Sugawara, Y Saito, H Arai, K Hosoda, G Shirakami, N Morii, et al.

Affiliations + expand

PMID: 2965582

Abstract

A monoclonal antibody directed against the N-terminus of alpha-atrial natriuretic polypeptide (ANP), named KY-ANP-II, was produced by fusion of a non-producing myeloma cell line Ag8.653, with spleen cells from a BALB/c mouse immunized with synthetic alpha-atrial natriuretic polypeptide (hANP) conjugated to bovine thyroglobulin. The obtained

> [J Hypertens Suppl.](#) 1988 Dec;6(4):S320-2. doi: 10.1097/00004872-198812040-00099.

Preparation of monoclonal antibodies against atrial natriuretic polypeptide precursor and application to highly sensitive sandwich enzyme immunoassay

M Mukoyama ¹, K Nakao, T Yamada, H Itoh, K Hosoda, Y Saito, A Sugawara, H Arai, G Shirakami, N Morii, et al.

Affiliations + expand

PMID: 2977170 DOI: 10.1097/00004872-198812040-00099

Abstract

We produced three monoclonal antibodies against different epitopes of the precursor form of atrial natriuretic polypeptide (ANP), gamma-human ANP (gamma-hANP) [human atrial natriuretic factor (ANF)-(1-126)]. Monoclonal antibodies were prepared by fusion of mouse myeloma cells X63-Ag8.653 with spleen cells from BALB/c mice immunized with synthetic alpha-hANP or gamma-hANP-(1-25) [human ANF-(1-25)] conjugated to thyroglobulin. Of three monoclonal antibodies obtained, two were directed against the alpha-ANP sequence: one antibody (KY-ANP-I) recognizes the N-terminal half of

モノクローナル抗体を用いたANPサンドイッチ
アッセイの確立

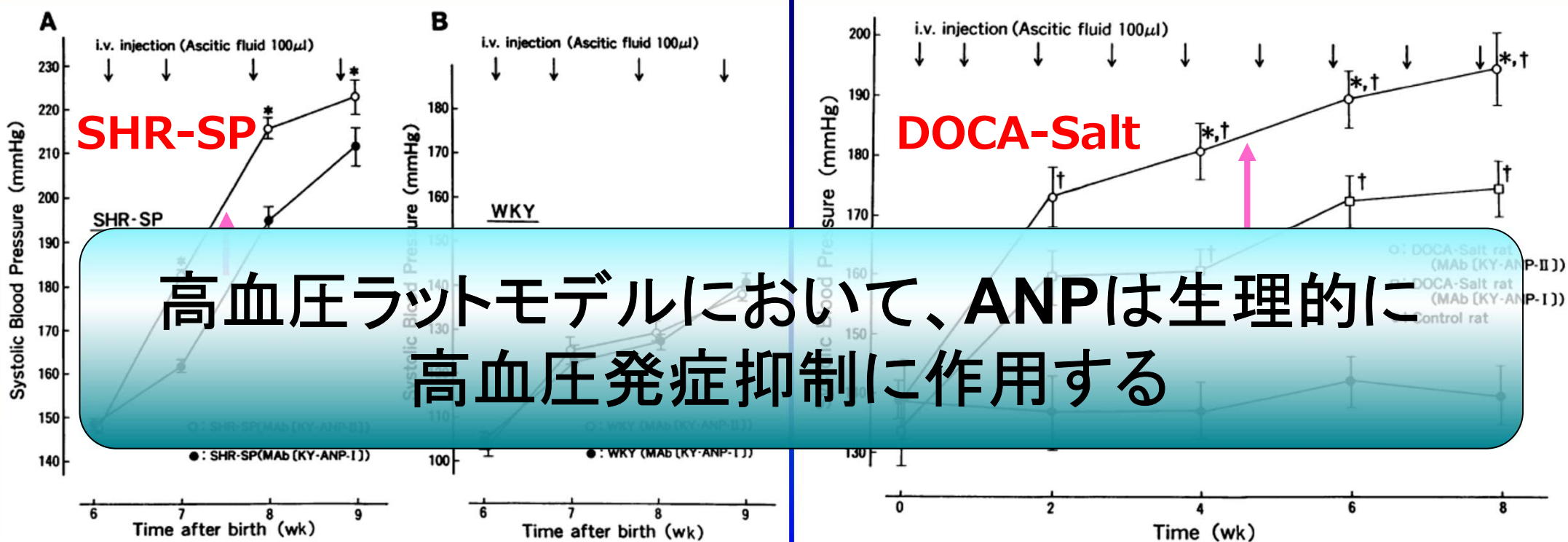
⇒ANPアッセイキットへ

高血圧ラットモデルにおける内因性ANPの意義

Chronic Blockade of Endogenous Atrial Natriuretic Polypeptide (ANP) by Monoclonal Antibody against ANP Accelerates the Development of Hypertension in Spontaneously Hypertensive and Deoxycorticosterone Acetate-Salt-Hypertensive Rats

Hiroshi Itoh,* Kazuwa Nakao,* Masashi Mukoyama,* Takayuki Yamada,* Kiminori Hosoda,* Gotaro Shirakami,* Narito Morii,* Akira Sugawara,* Yoshihiko Saito,* Shozo Shiono,* Hiroshi Arai,* Ikuyo Yoshida,* and Hiroo Imura*
 *Second Division, Department of Medicine, Kyoto University School of Medicine, Kyoto 606, Japan; †Radioisotope Research Center, Kyoto University, Kyoto 606, Japan

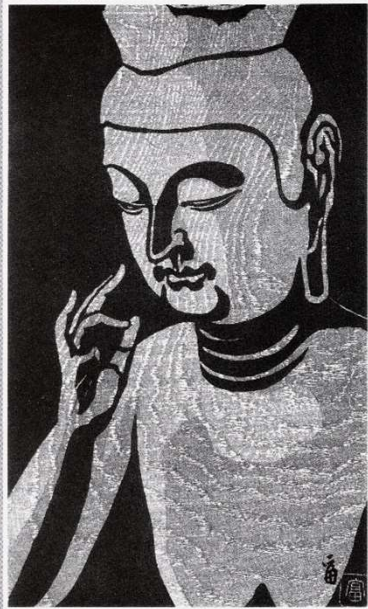
KY-ANP II:
 anti-rat and human ANP
KY-ANP I:
 anti-human ANP



高血圧ラットモデルにおいて、ANPは生理的に高血圧発症抑制に作用する

KYOTO SYMPOSIUM ON ANP

Satellite of 8th International
Congress of Endocrinology



July 15 and 16, 1988 KYOTO, JAPAN.



Chairmen: Dr. W.K. Samson (University of Missouri, Columbia, USA)
Dr. K. Nakao (Kyoto University, Kyoto, Japan)

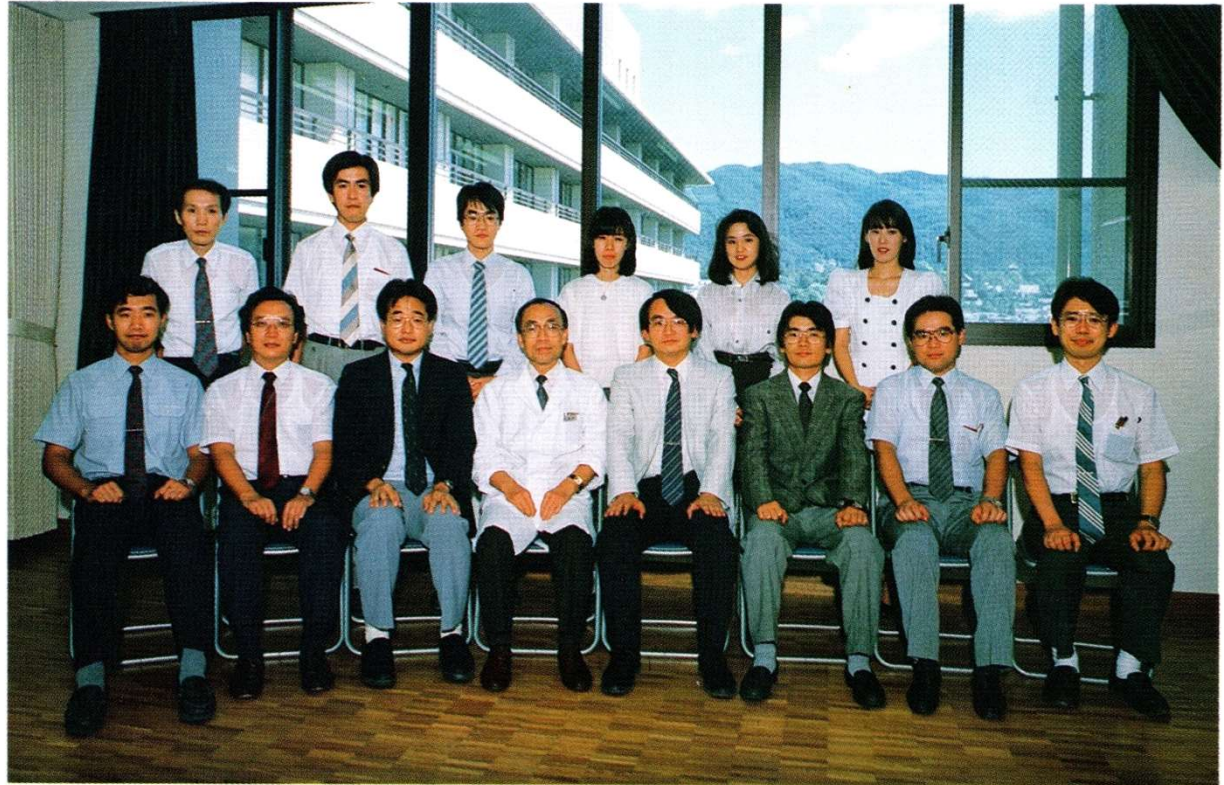


Chairmen: Dr. J. C. Burnett Jr. (Mayo Clinic, Rochester, USA)
Dr. H. Yasue (Kumamoto University, Kumamoto, Japan)





京都ANPシンポジウム1988
中尾研のメンバー・秘書さんと



井村教授（前列中央）と中尾研のメンバー

BNPおよびCNPの発見

A new natriuretic peptide in porcine brain.

(Sudoh T, Kangawa K, et al. *Nature* 1988)

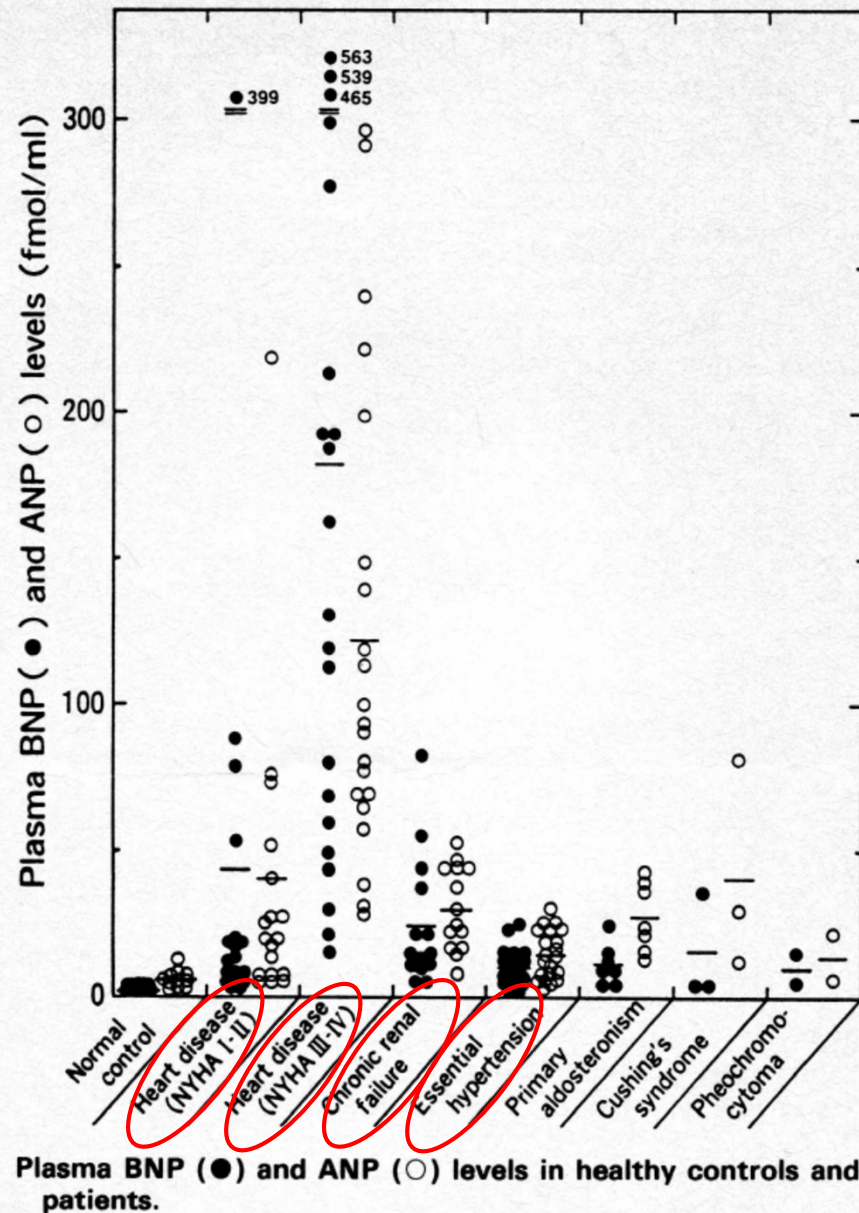
C-type natriuretic peptide (CNP): A new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain.

(Sudoh T, Minamino N, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 1990)

<u>BNP</u>	
Human	SPKMQGSGCFGRKMDRISSSGLGCKVLRRH-----
Bovine	-PKMMRDSGCFGRRLDRIGSLGSLGCVLRRY-----
Pig	SPKMRDSGCFGRRLDRIGSLGSLGCVLRRY-----
Dog	SPKMMHKSGCFGRRLDRIGSLGSLGCVLRKY-----
Rat	-SKMAHSSSCFGQKIDRIGACSRLGCDGLRLF-----
Fowl	---MMRDSGCFGRRI DRIGSLSGMGCNGSRKN-----

(Hagiwara H, et al. *Zoolog Sci* 1995)

心不全、高血圧における血漿ANP、BNP濃度の上昇



THE LANCET
FULL-TEXT ARTICLE

Comparative Study Lancet. 1990 Mar 31;335(8692):801-2. doi: 10.1016/0140-6736(90)90925-u.

Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone

M Mukoyama, K Nakao, Y Saito, Y Ogawa, K Hosoda, S Suga, G Shirakami, M Jougasaki, H Imura

PMID: 1969551 DOI: 10.1016/0140-6736(90)90925-u

INCREASED HUMAN BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN CONGESTIVE HEART FAILURE

To the Editor: Brain natriuretic peptide (BNP), first isolated from the brains of pigs,¹ has a striking similarity to atrial natriuretic peptide (ANP) both in structure and in peripheral and central actions.¹⁻⁴ BNP is also a cardiac hormone in pigs⁵ and rats.^{6,7} Antiserums against porcine or rat BNP, however, failed to detect BNP-like immunoreactivity in human tissues, indicating the structural diversity of BNP among species. Recently, we isolated human BNP from the atrium and determined its 32-amino-acid sequence.⁸

We have developed a specific radioimmunoassay for human BNP⁸ with the use of a monoclonal antibody, modeling it on a radioimmunoassay for ANP described previously.⁹ The minimal detectable level of human BNP was 0.3 fmol per tube, and the cross-reactivity with α -human ANP was less than 0.01 percent. We have previously demonstrated that the synthesis and secretion of ANP in the heart are augmented in patients with congestive heart failure.¹⁰⁻¹² Therefore, using our assay, we measured plasma levels of

finding, along with the presence of a receptor more specific for BNP¹⁴ and the equivalence of the biologic actions of BNP and ANP, suggest the possibility that human BNP has pathophysiologic importance as a cardiac hormone in congestive heart failure.

MASASHI MUKOYAMA, M.D., KAZUWA NAKAO, M.D., PH.D.,
YOSHIHIKO SAITO, M.D., YOSHIHIRO OGAWA, M.D.,
KIMINORI HOSODA, M.D., SHIN-ICHI SUGA, M.D.,
GOTARO SHIRAKAMI, M.D., MICHIHISA JOUGASAKI, M.D.,
AND HIROO IMURA, M.D., PH.D.

Kyoto 606, Japan

Kyoto University School of Medicine

1. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78-81.
2. Itoh H, Nakao K, Yamada T, et al. Antidipsogenic action of a novel peptide, "brain natriuretic peptide," in rats. *Eur J Pharmacol* 1988; 150:193-6.
3. Shirakami G, Nakao K, Yamada T, et al. Inhibitory effect of brain natriuretic peptide on central angiotensin II-stimulated pressor response in conscious rats. *Neurosci Lett* 1988; 91:77-83.
4. Yamada T, Nakao K, Itoh H, et al. Intracerebroventricular injection of brain natriuretic peptide inhibits vasopressin secretion in conscious rats. *Neurosci Lett* 1988; 95:223-8.

Table 1. Plasma Levels of BNP and ANP in Blood from Peripheral Veins and the Coronary Sinus of Patients with Congestive Heart Failure and Normal Subjects.

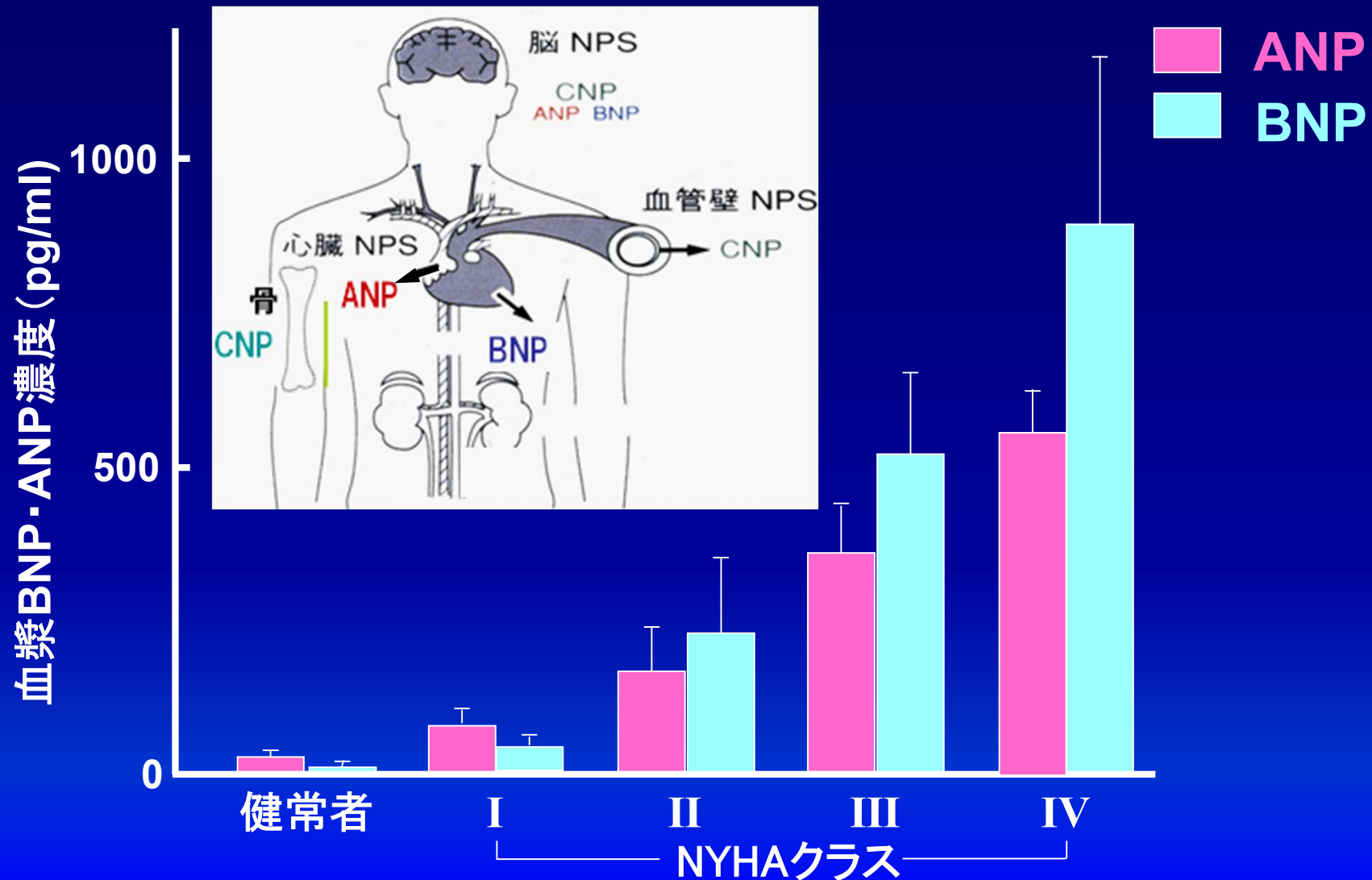
PLASMA LEVEL	NORMAL SUBJECTS (N = 11)	PATIENTS ACCORDING TO NYHA CLASS (N = 41)			
		I (N = 10)	II (N = 10)	III (N = 16)	IV (N = 5)
		<i>fmol/ml — mean ± SEM</i>			
Peripheral blood					
BNP (relative ratio)	0.90 ± 0.07 (1.0)	13.4 ± 3.1 (14.9)	68.9 ± 37.9 (76.6)	155.4 ± 39.1 (172.7)	267.3 ± 79.9 (297.0)
ANP (relative ratio)	6.4 ± 0.9 (1.0)	26.5 ± 7.2 (4.1)	52.4 ± 19.4 (8.2)	109.3 ± 21.8 (17.1)	164.4 ± 20.3 (25.7)
		<i>fmol/ml — mean ± SEM</i>			
Step-up in coronary sinus*					
BNP	<22.0	147.5 ± 84.8	180.9 ± 31.1		
ANP	179.1 ± 48.7	324.8 ± 77.1	386.9 ± 158.1		

5. Saito Y, Nakao K, Itoh H, et al. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158:360-8.
6. Itoh H, Nakao K, Kambayashi Y, et al. Occurrence of a novel cardiac natriuretic peptide in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161:732-9.
7. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Rat brain natriuretic peptide — tissue distribution and molecular form. *Endocrinology* 1990; 126:2225-7.
8. Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett* 1990; 259:341-5.
9. Nakao K, Sugawara A, Morii N, et al. Radioimmunoassay for α -human and rat atrial natriuretic polypeptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 124:815-21.
10. Sugawara A, Nakao K, Morii N, et al. Synthesis of atrial natriuretic polypeptide in human failing hearts: evidence for altered processing of atrial natriuretic polypeptide precursor and augmented

(Mukoyama M, et al. *Lancet* 1990)

(Mukoyama M, et al. *N Engl J Med* 1990)

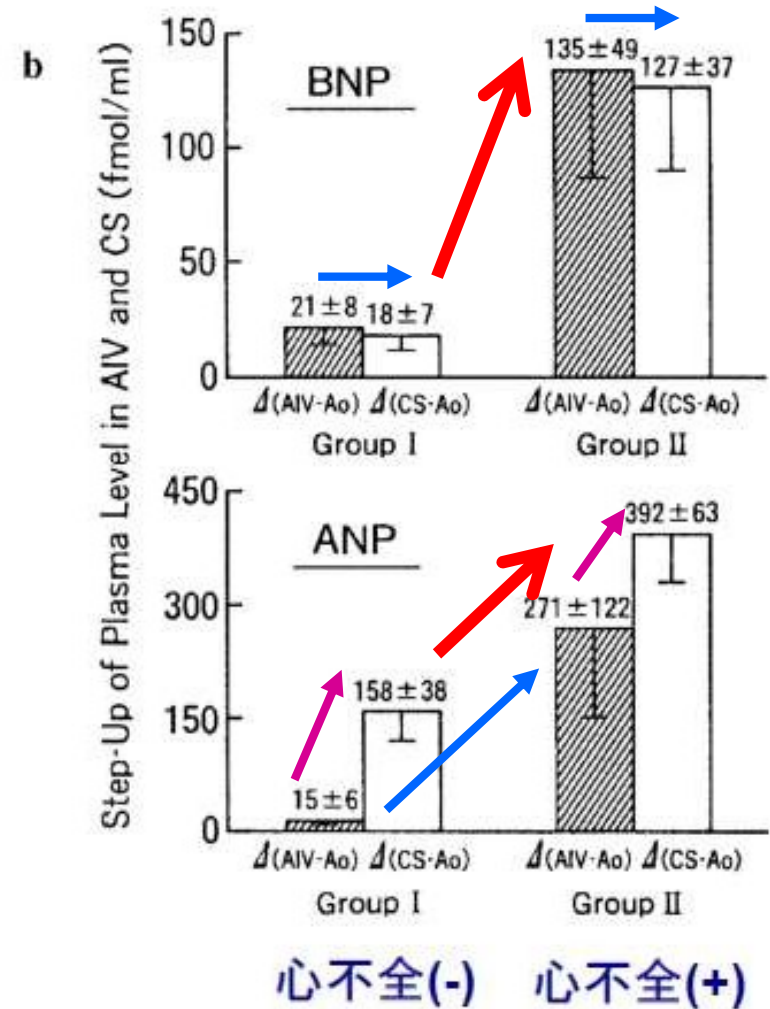
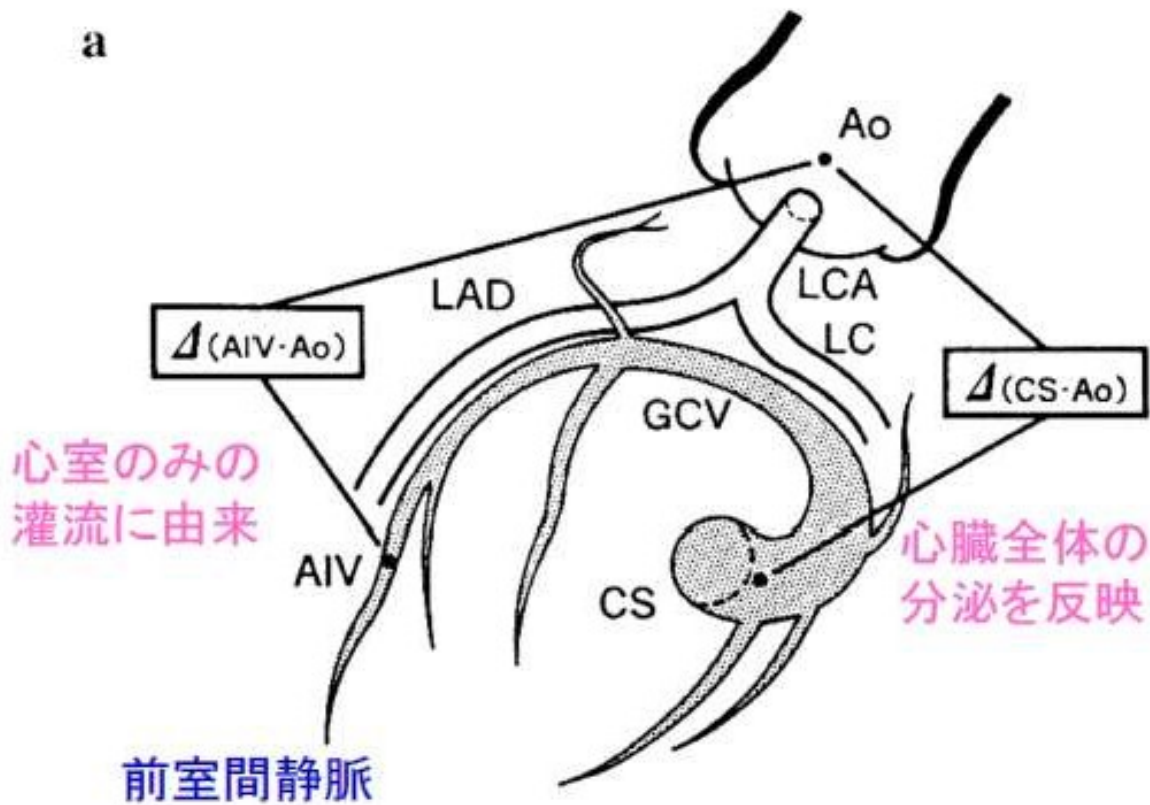
心不全における血漿BNP濃度の上昇



(Mukoyama M, et al. *J Clin Invest* 1991)

➡ **‘BNPは心室負荷により主に心室から分泌される’**

BNPの心室からの分泌の証明



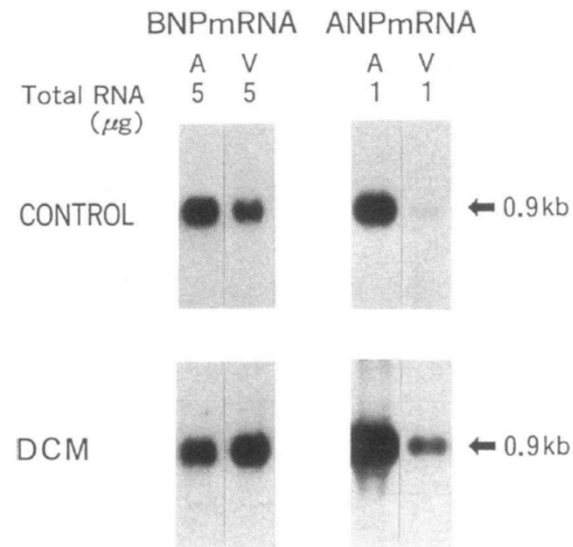


Table III. Clearance Profile and Plasma Half-Times of hBNP

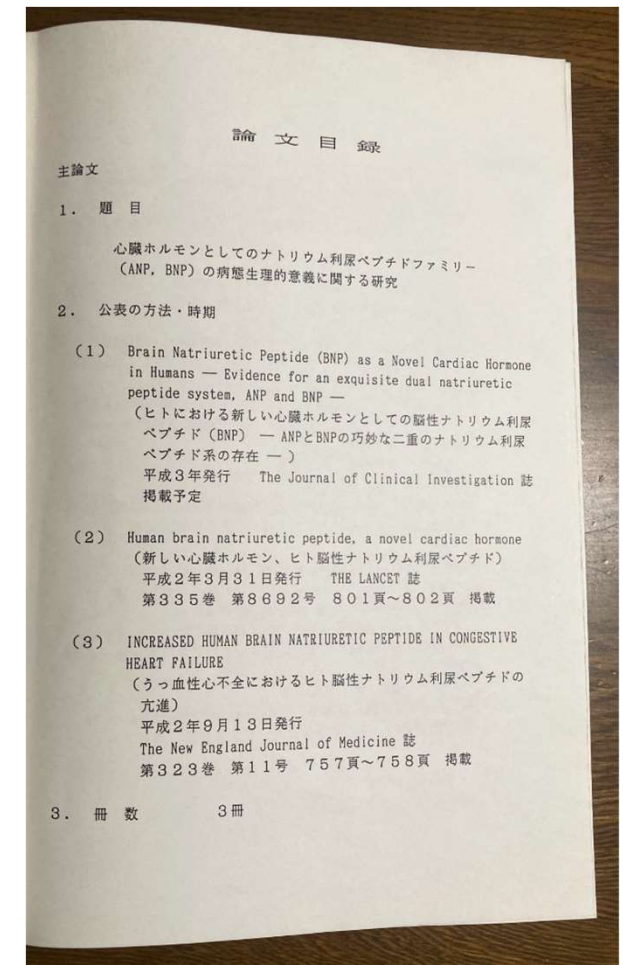
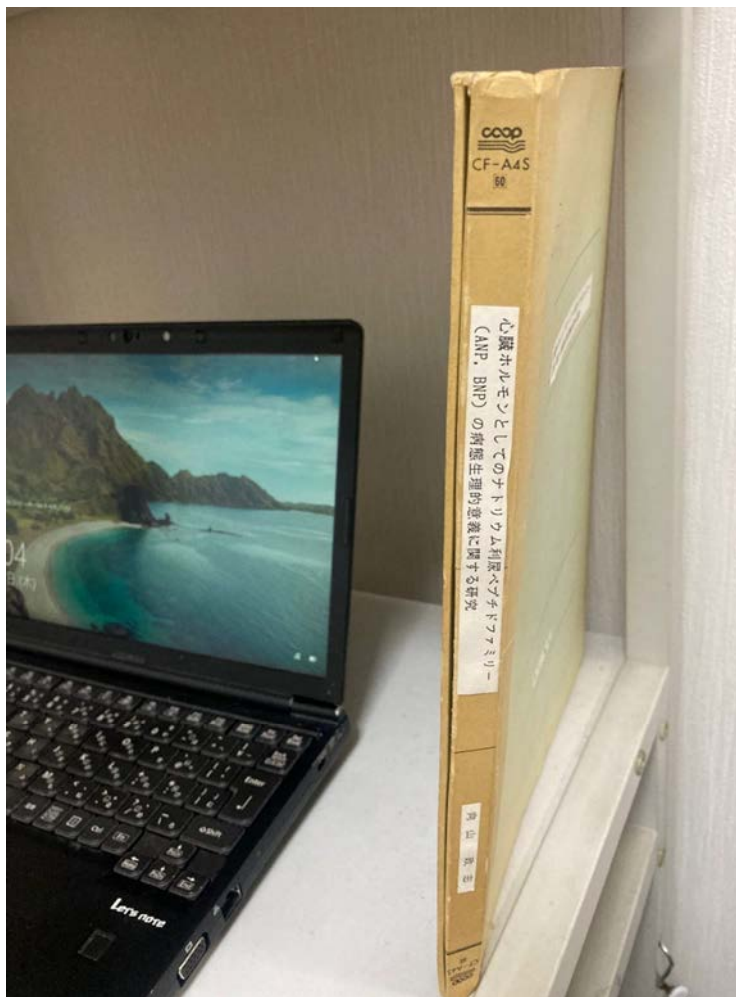
Plasma hBNP levels	
min	fmol/ml
0	923.1±85.3
1	983.6±106.5
3	741.1±49.8
5	532.0±44.6
10	299.8±16.5
15	178.7±13.4
30	69.1±5.9
45	48.1±3.5
60	34.1±4.3
75	23.5±3.1
90	18.8±2.7
min	
Half-times	
Fast	3.9±0.23
Slow	20.7±1.87

Brain Natriuretic Peptide as a Novel Cardiac Hormone in Humans

Evidence for an Exquisite Dual Natriuretic Peptide System, Atrial Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide

Masashi Mukoyama,* Kazuwa Nakao,* Kiminori Hosoda,* Shin-ichi Suga,* Yoshihiko Saito,* Yoshihiro Ogawa,* Gotaro Shirakami,* Michihisa Jougasaki, Kenji Obata,† Hirofumi Yasue,† Yoshikazu Kambayashi,** Ken Inouye,‡ and Hiroo Imura***

*Second Division, Department of Medicine, Kyoto University School of Medicine, Kyoto 606, Japan; †Division of Cardiology, Kumamoto University Medical School, Kumamoto 860, Japan; and ‡Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd., Osaka 553, Japan



学位取得1か月後、米国留学へ



Dept of Nephrology, Kumamoto Univ Grad Sch of Med Sci

ラボメンバーの楽木先生(大阪大)から私の就任時に送っていただいた写真





Dept of Nephrology, Kumamoto Univ Grad Sch of Med Sci

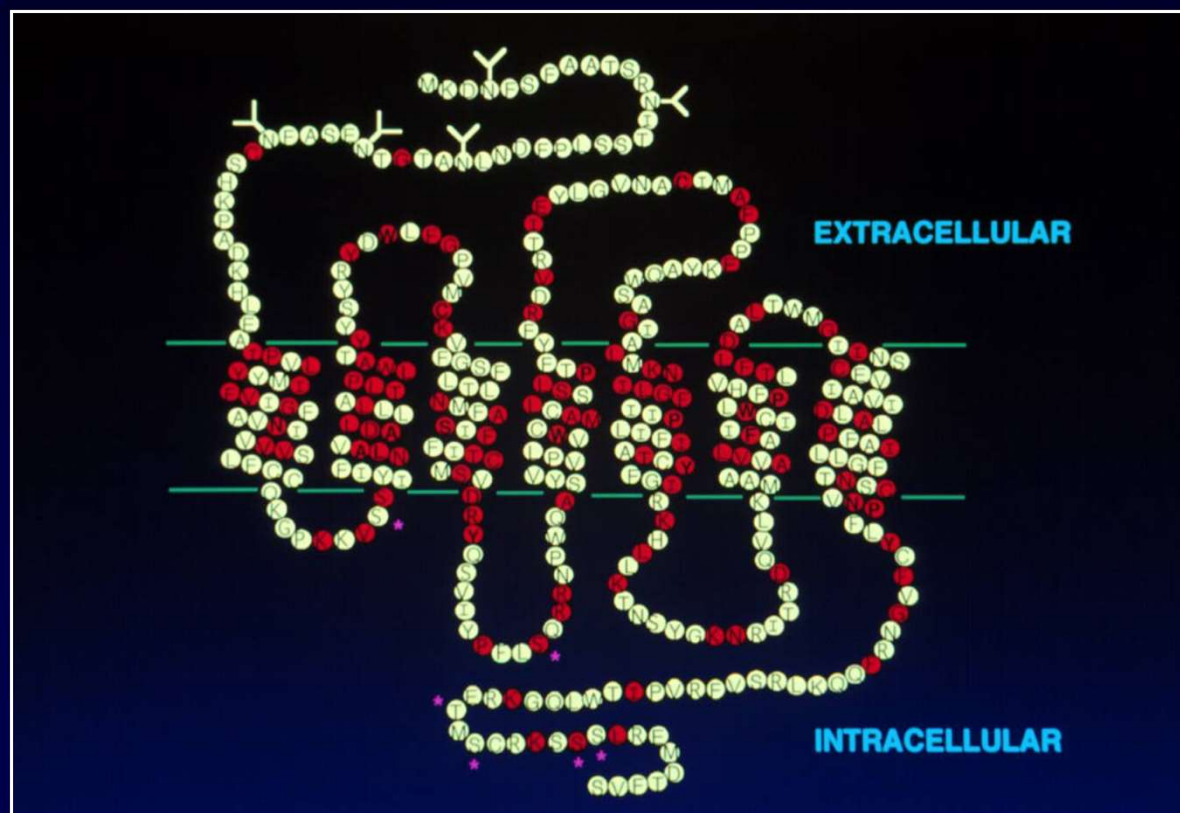
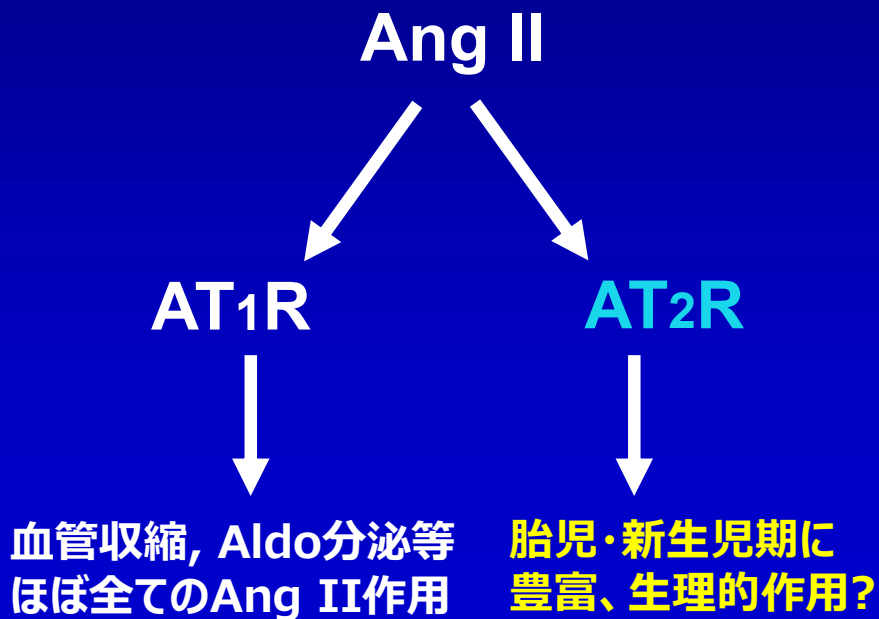
アンジオテンシンII type 2 (AT₂) 受容体のクローニング



VJ Dzau博士



堀内正嗣先生



Expression Cloning of Type 2 Angiotensin II Receptor Reveals a Unique Class of Seven-transmembrane Receptors*

(Received for publication, August 3, 1993)

Masashi Mukoyama, Masatoshi Nakajima, Masatsugu Horiuchi, Hiroyuki Sasamura, Richard E. Pratt, and Victor J. Dzau†

From the Falk Cardiovascular Research Center, Stanford University School of Medicine, Stanford, California 94305-5246

Angiotensin II acts on at least two distinct receptor subtypes (AT₁ and AT₂). Most known effects of angiotensin II in adult tissues are attributable to the AT₁ receptor. The function of AT₂ receptor is undefined, but its abundant expressions in fetal tissues, immature brain, skin wound, and atretic ovarian follicles suggest a role in growth and development. Previous studies suggested that AT₂ receptor may not be G protein-coupled. Here, from a rat fetus expression library, we cloned a cDNA encoding a unique 363-amino acid protein with pharmacological specificity, tissue distribution, and developmental pattern of the AT₂ receptor. It is 34% identical in sequence to the AT₁ receptor, sharing a seven-transmembrane domain topology. A review of prior data on other receptors suggests that this receptor may belong to a unique class of seven-transmembrane receptors (including somatostatin SSTR1, dopamine D₃, and frizzled protein Fz) for which G protein coupling has not been demonstrated. All members of this class exhibit fetal and developmental and/or neuronal-specific expression. A conserved motif in the third intracellular loop, distinguishing this class from "classical" G protein-coupled receptors, may mediate novel intracellular effects.

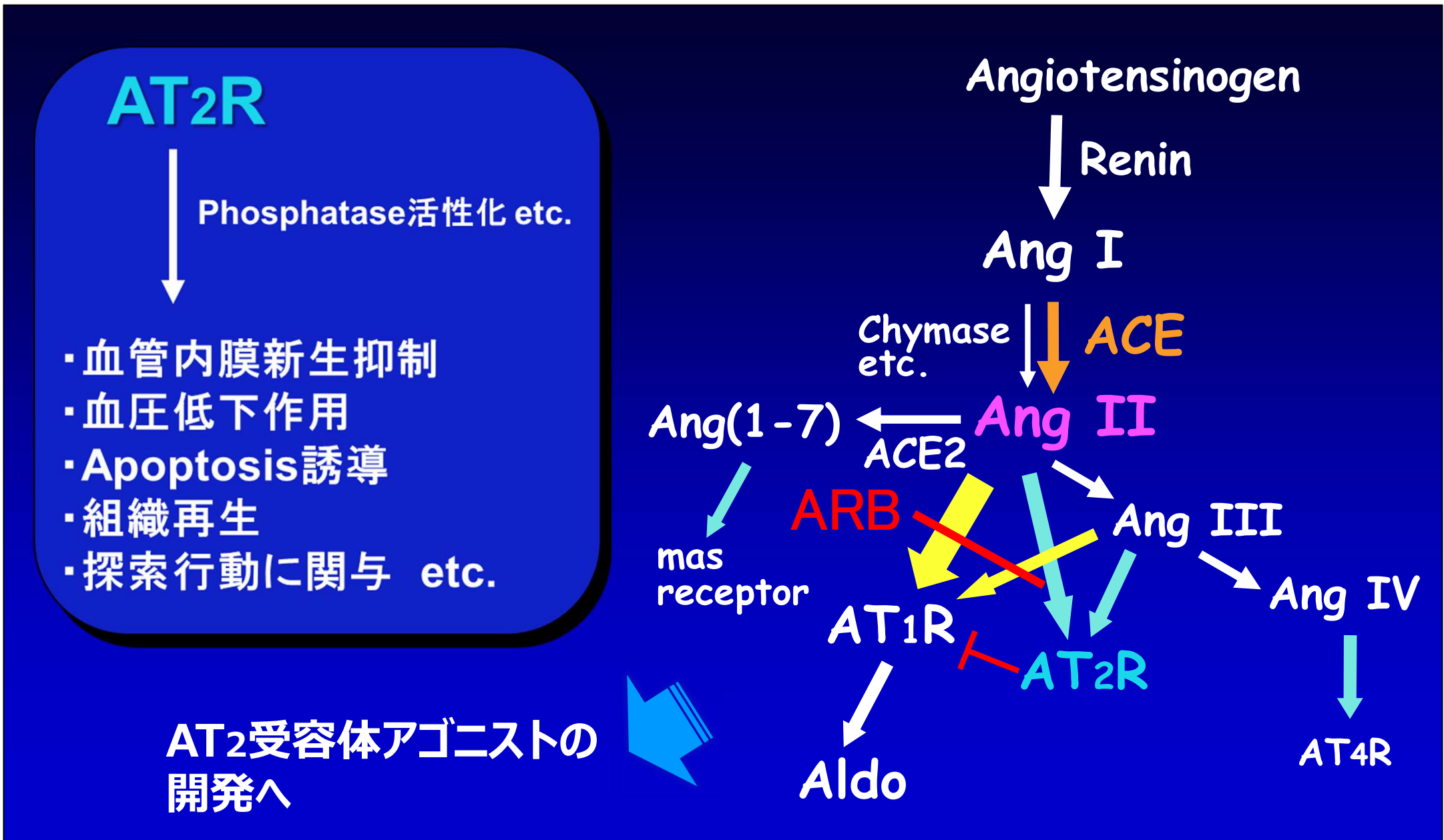
ceptor subtypes were defined, based on their differential pharmacological and biochemical properties, and designated as type 1 (AT₁) and type 2 (AT₂) receptors (1, 2). Recent cloning of the AT₁ receptor from adrenal glomerulosa and vascular smooth muscle cells has revealed that it belongs to a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor superfamily (3, 4). Subsequent genomic analyses and homology cloning demonstrated that the AT₁ receptor comprises two isoforms, named AT_{1a} and AT_{1b}, with a striking similarity to each other in amino acid structure, pharmacological specificity, and signal transduction mechanism (5, 6). To date, extensive pharmacological evidence indicates that almost all the known effects of Ang II in adult tissues are attributable to the AT₁ receptor, through its ability to activate the phosphoinositide/calcium pathway or to inhibit adenylate cyclase activity (3-6).

In contrast, much less is known about the structure and function of the AT₂ receptor. It is abundantly and widely expressed in fetal tissues and immature brain (7-9) but is present only in scant tissues in adult including adrenal gland, brain, uterine myometrium, and atretic ovarian follicles (1, 2, 9, 10). Interestingly, its expression is activated in skin wound and the neointima following vascular injury. These patterns of expression of the AT₂ receptor suggest an important role in growth and development. However, when examined in cells with endogenous AT₂ receptor expression, this receptor does not appear to involve any known classical intracellular signaling pathways, nor has it been observed to be linked to classical G proteins (8, 10, 11). Therefore, the cloning of its cDNA should provide further insight into the structure and function of this receptor subtype.

Here, using the expression cloning strategy in COS-7 cells, we report the successful cloning of the AT₂ receptor, which fulfills the following criteria: 1) ligand binding specificity, 2) amino acid similarity to the AT₁ receptor, 3) effect of dithiothreitol (DTT) on binding characteristics, 4) lack of the effect of guanylnucleotide analogs on binding states, 5) lack of phosphoinositide or calcium signaling, and 6) tissue distribution and developmental pattern of receptor mRNA expression.

MATERIALS AND METHODS

AT₂受容体の機能とARBの作用におけるAT₂受容体活性化の意義



「転」～京都大学、熊本大学において 腎臓内科医として生きる～

私の経歴と腎臓内科学

- 1983 京都大学医学部卒業
- 1986 京都大学大学院(第二内科):
ナトリウム利尿ペプチド研究
- 1991 スタンフォード大学心臓血管研究所:
レニン・アンジオテンシン系研究
- 1994 京都大学大学院臨床病態医科学・
1995 第二内科 助手
- 2002 同 講師
京都大学～熊本大学:
腎臓内科学領域における診療および研究
- 2006 同 准教授
- 2013 京都大学大学院腎臓内科学 准教授
- 2014 熊本大学大学院腎臓内科学 教授

ANPに対するMabの作製と応用
CHFでのBNP上昇

組織RASの意義
AT₂Rのクローニング

metabolic kidney diseaseに
おける内分泌因子の意義と
translational research



中尾教授（前列中央）と第二内科集合写真 2011

腎臓グループ

Laboratory of Nephrology



〈602研究室〉 TEL 751-4285

〈603研究室〉 TEL 751-4286

構成メンバー

スタッフ

氏名	所属・役職	出身大学	卒業年度	出身高等学校
向山政志	准教授	京大	(S58)	甲府第一
森 潔	特定准教授	京大	(H2)	洛星
笠原正登	京都大学 EBM センター 特定准教授	滋賀医大	(H3)	山城
横井秀基	特定助教	京大	(H7)	西宮北
栗原孝成	シニア医員	三重大	(H11)	五条

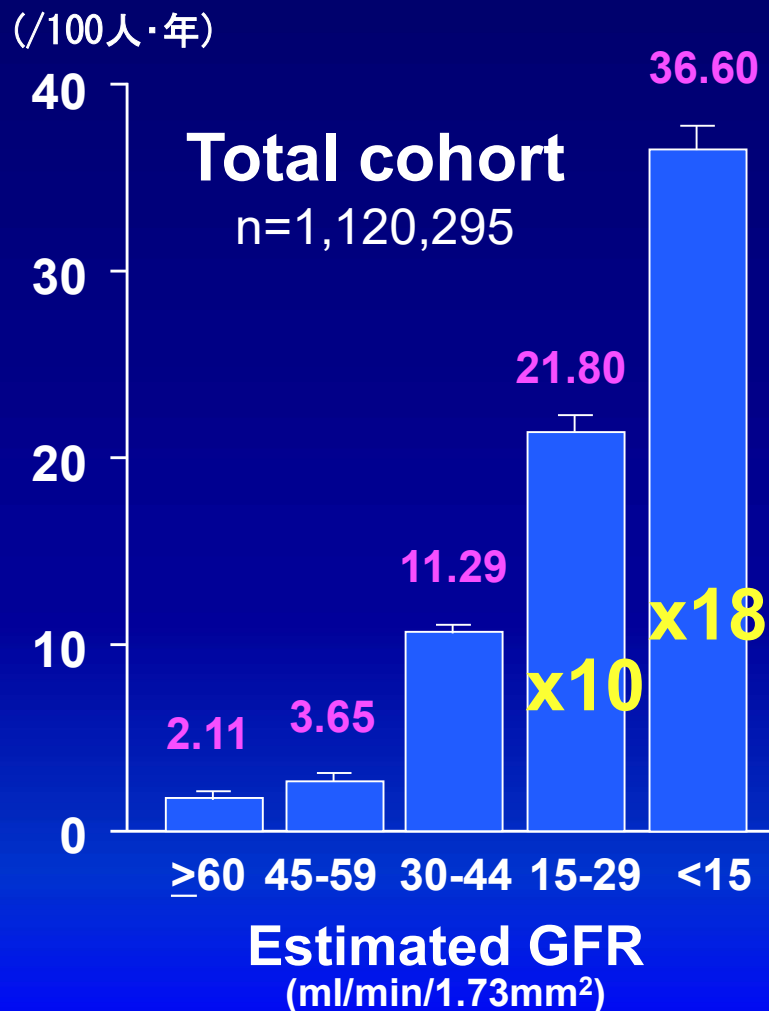
歴代スタッフ

田中一成	枚方公済病院 院長	京大	(S50)	灘
森井成人	森井内科クリニック 院長	京大	(S54)	八鹿
菅原 照	大阪赤十字病院 腎臓内科部長	京大	(S55)	洛星
菅 真一	群馬県済生会前橋病院 腎臓内科部長	京大	(S60)	前橋
菅波孝祥	東京医科歯科大学 助教	京大	(H6)	東大寺

慢性腎臓病は心臓病発症の重要なリスク因子

GFR別の心血管
イベント発症率

心腎連関



対象：血清クレアチニンの測定値がある統合健康管理システムの20歳以上の1,120,295例

方法：登録期間は1996～2000年、追跡期間2.84年(中央値)、推定GFR値と年齢調整心血管疾患発症率を調査

心腎連関とCardio-Renal Anemia Syndrome

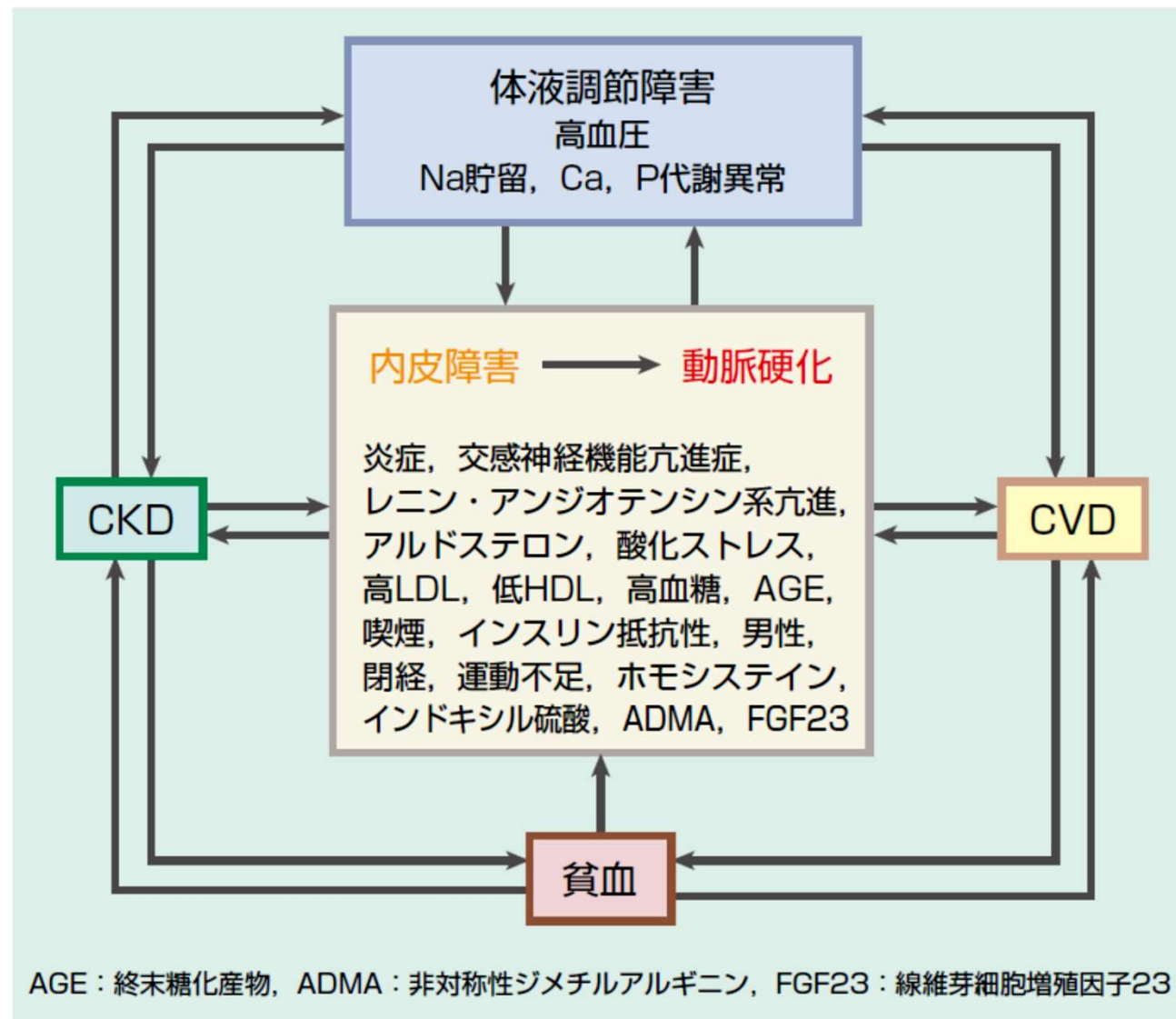
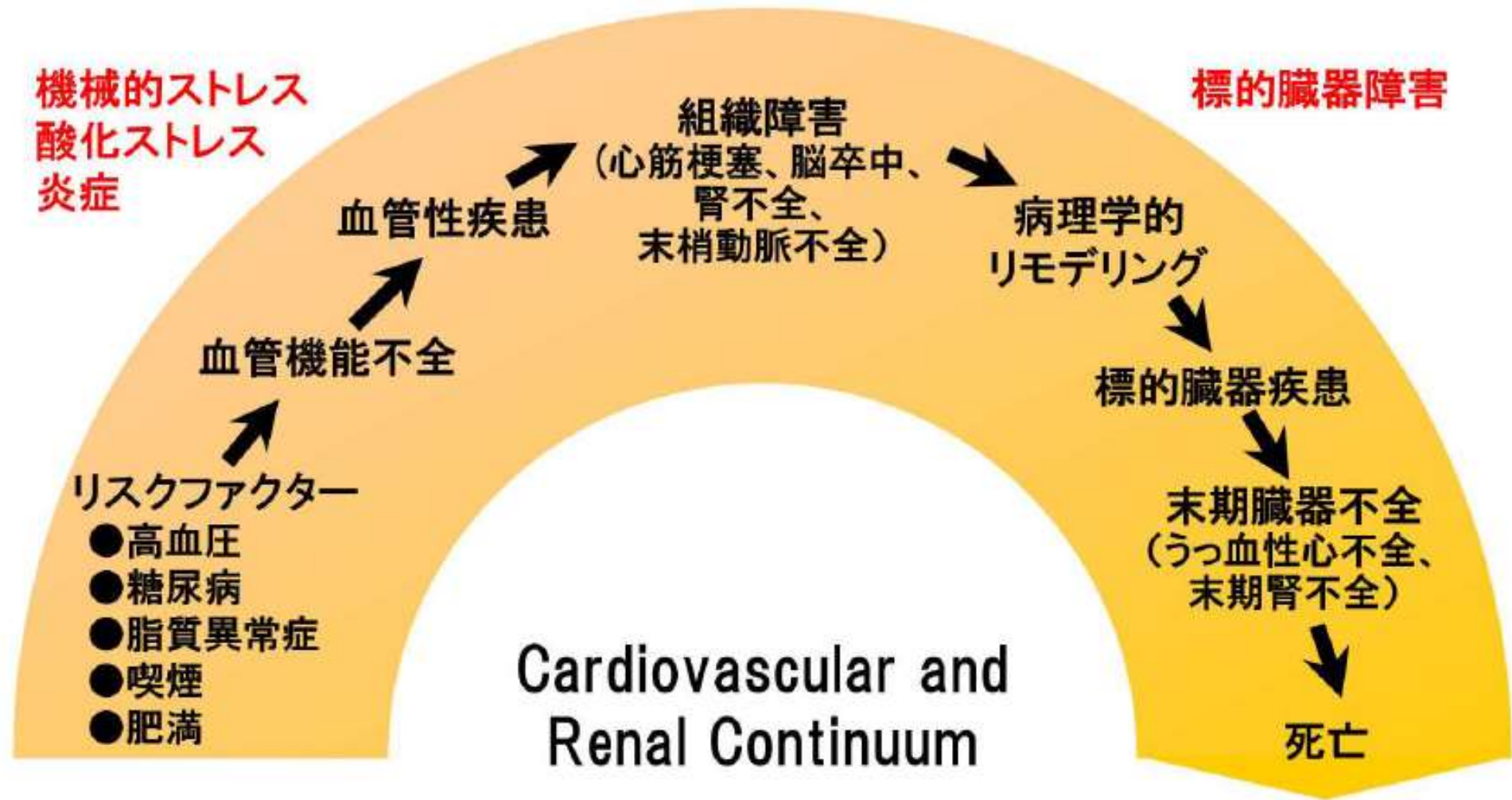


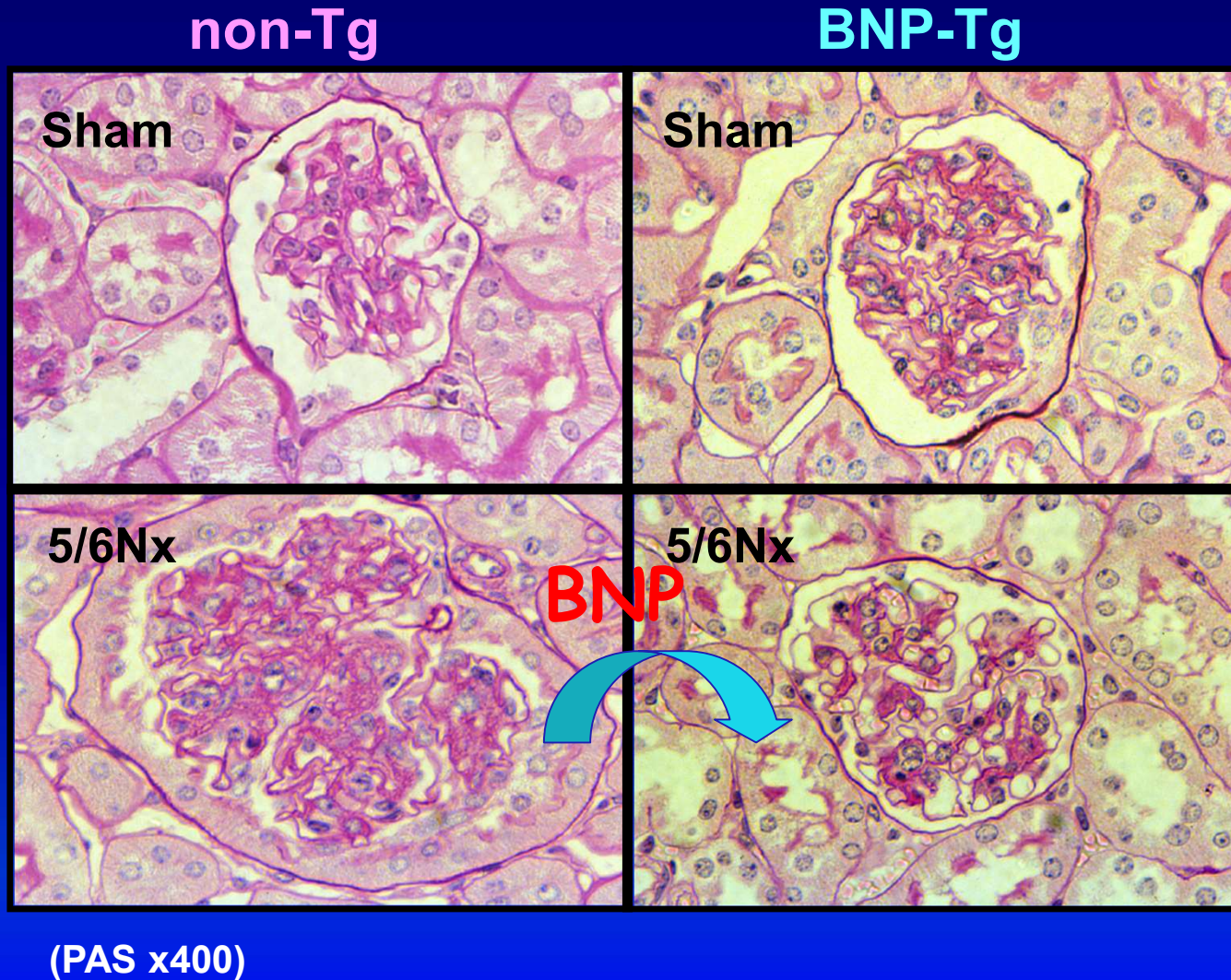
図 11 心腎連関：体液調節障害，内皮障害による動脈硬化，貧血が悪循環をきたす

心血管病と腎臓病の連鎖

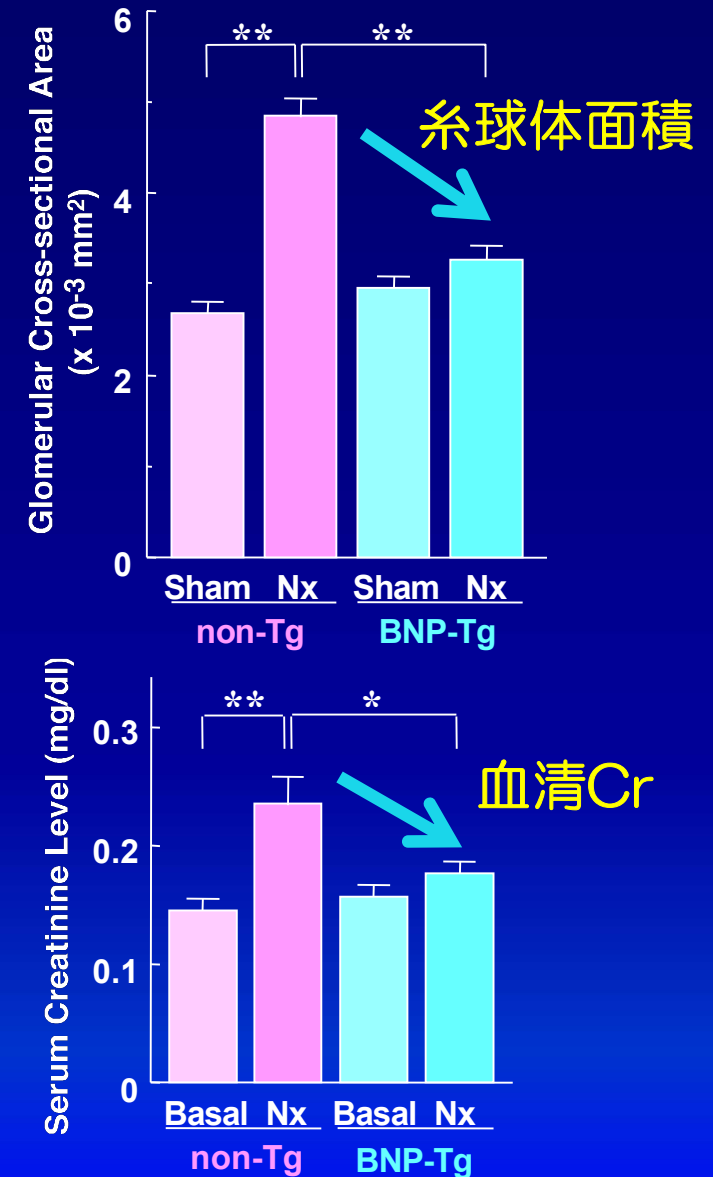


Dzau VJ, et al. Circulation 2006;114:2850-2870改変

5/6腎摘後の糸球体肥大と基質増加に対するBNP-Tgでの抑制

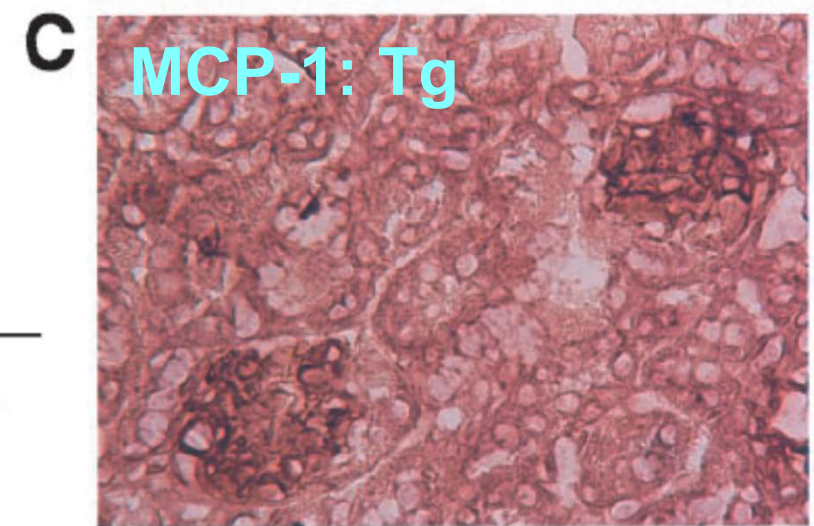
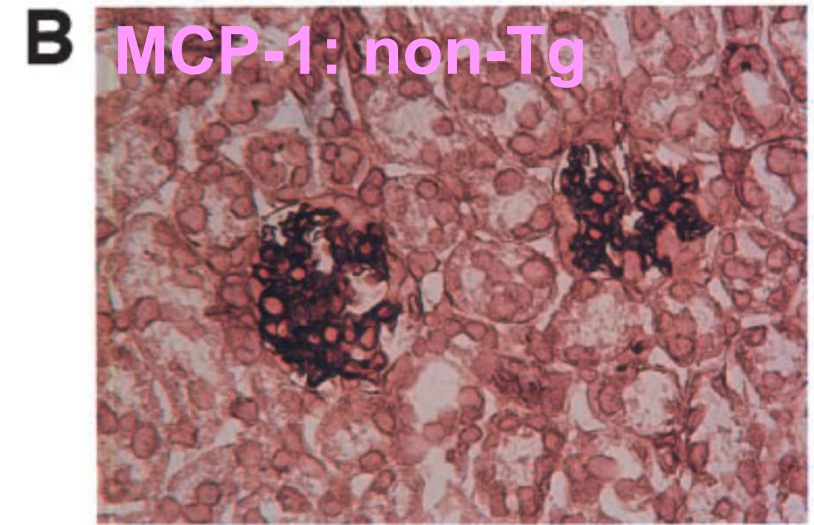
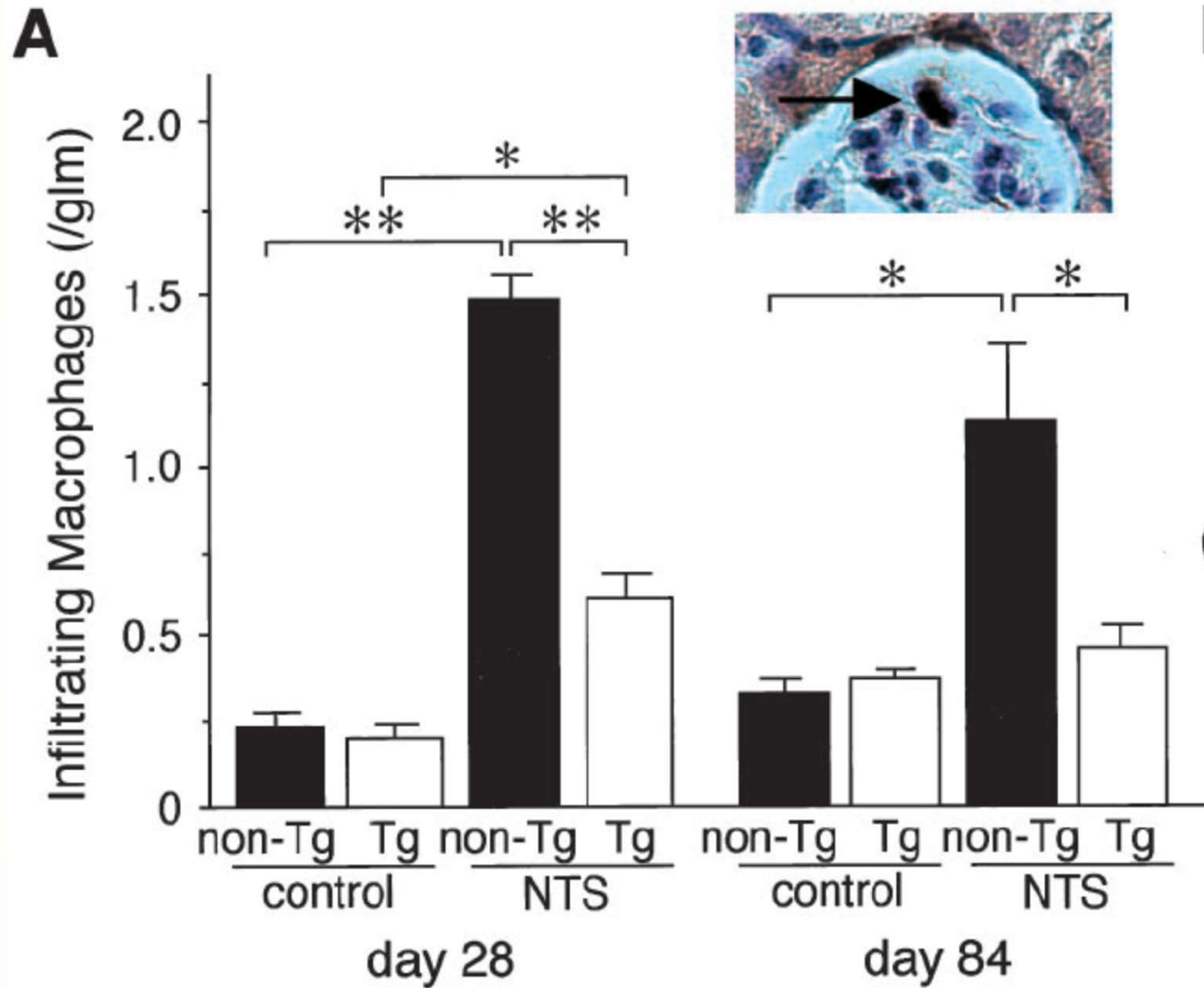


(Kasahara, Mukoyama, et al. *J Am Soc Nephrol* 2000)



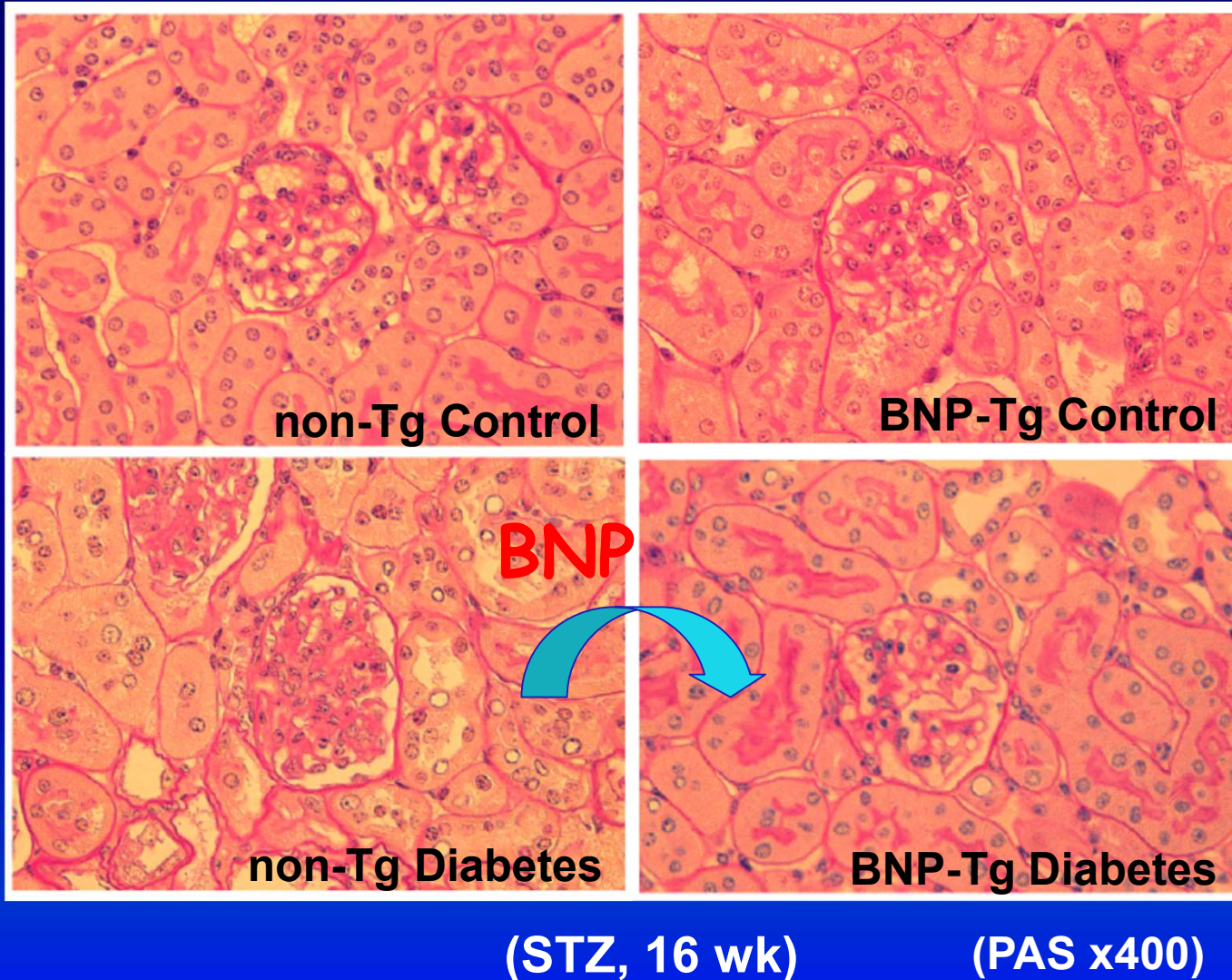
*p < 0.05, **p < 0.01, n = 6

BNP-Tgにおける抗GBM腎炎の蛋白尿減少とMφの抑制



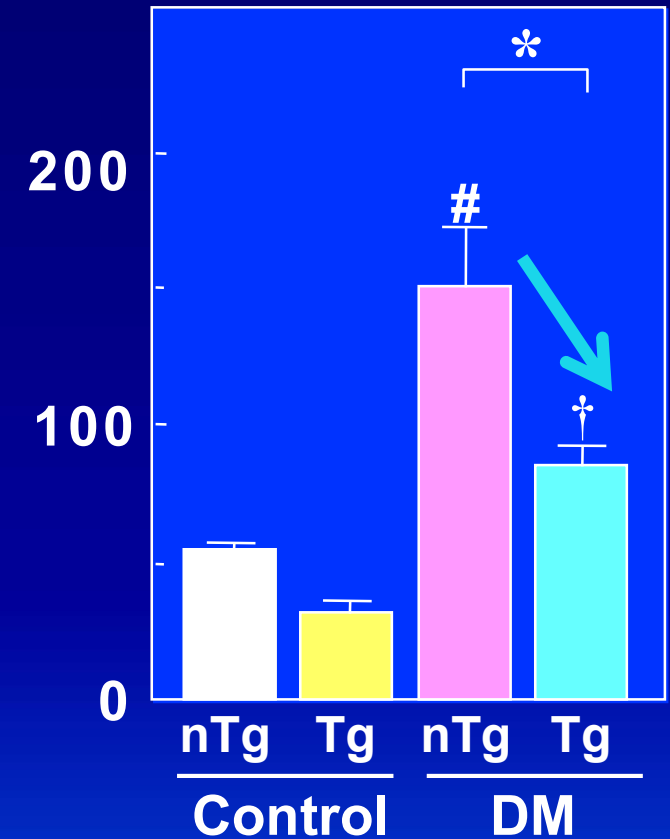
(Suganami, Mukoyama, et al. *J Am Soc Nephrol* 2001)

BNP-Tgにおける糖尿病性腎症の改善



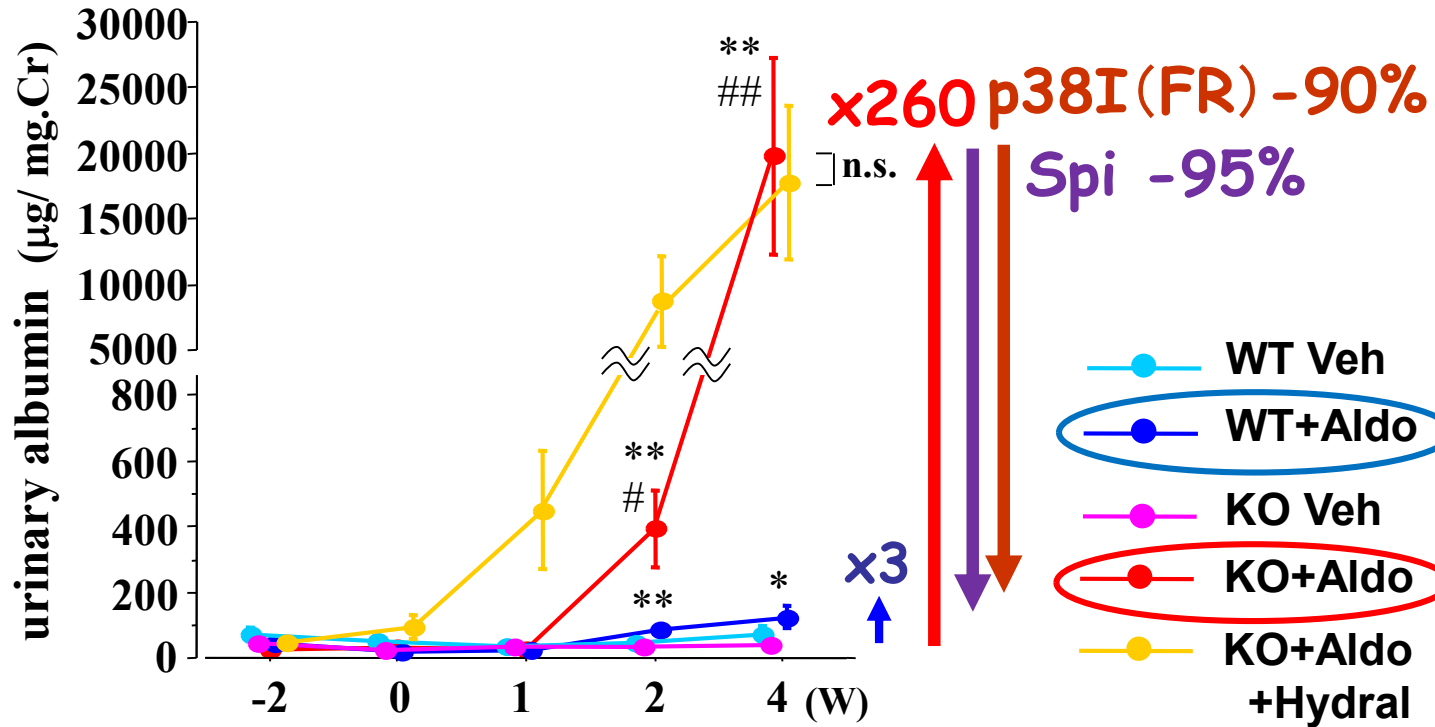
Albuminuria

$\mu\text{g}/\text{mgCr}$ (16 wk)

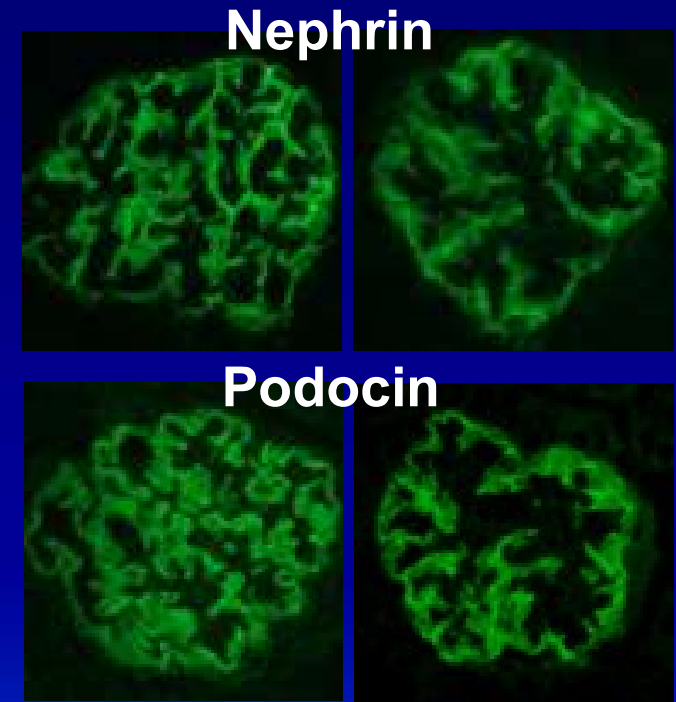


(Makino, Mukoyama, et al. *Diabetologia* 2006)

NP受容体 (GC-A) 欠損マウスのAldo負荷による著しい蛋白尿と腎障害



*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, #: $p < 0.05$, ##: $p < 0.01$
 WT vehicle vs. WT aldo. WT aldo vs. KO aldo.
 KO vehicle vs. KO aldo.



WT+aldo KO+aldo
 Podocyte特異的
 蛋白の減少

KOではネフローゼレベルの著しい蛋白尿とpodocyte傷害を認める

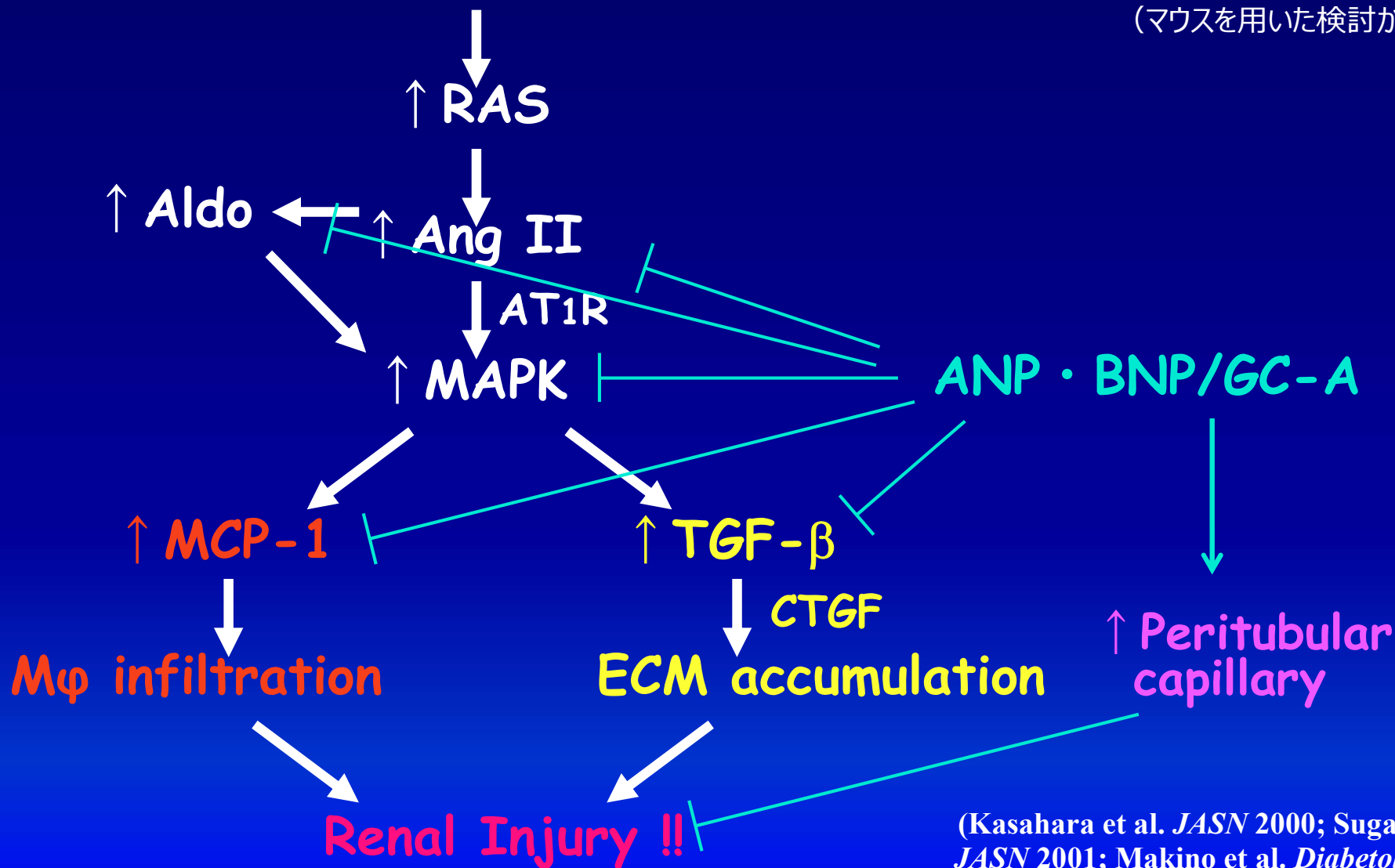
FR167653: p38MAPK inhibitor

(Ogawa Y, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012; Kato Y, et al. *Sci Rep* 2017)

腎障害進展の機序とNa利尿ペプチドの腎保護作用

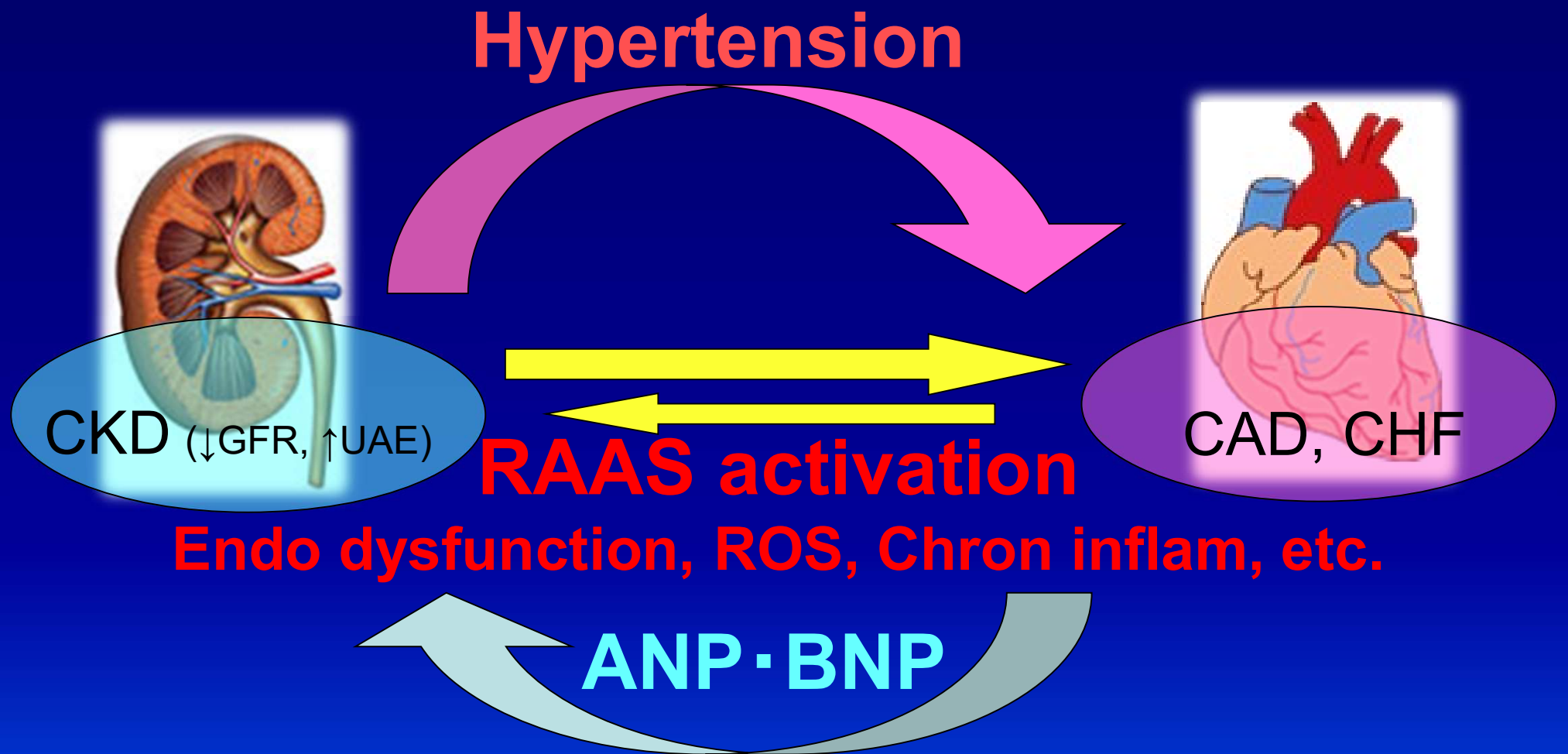
Immunologic insult, high glucose, hemodynamic/mechanical stress, etc.

(マウスを用いた検討からの仮説)



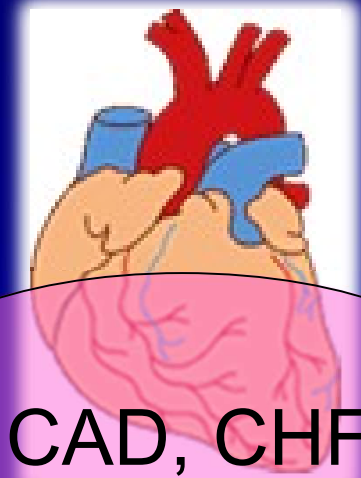
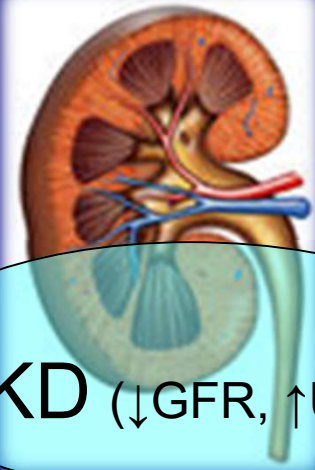
(Kasahara et al. *JASN* 2000; Suganami et al. *JASN* 2001; Makino et al. *Diabetologia* 2006; Ogawa et al. *JASN* 2012; Kato et al. *Sci Rep* 2017)

CKDと心腎連関



CKDと心腎癒關連

BP·Volume↑, Anemia, Coag↑, Ca/P abn, Cytokines?, ADMA↑, Klotho↓?, etc.



CKD (↓GFR, ↑UAE)

CAD, CHF

RAAS activation

Endo dysfunction, ROS, Chron inflam, etc.

ANP·BNP

RPF↓ (ischemia), SNS↑, Renal congestion, Cytokines?, etc.

Metabolic factors

(DM, Insulin resistance, HL, Adipocytokines, ...)

生活習慣病とその成因（仮説）

- **T2DM:** Insulin抵抗性
- **Obesity:** Leptin抵抗性
- **HT, CHF, CKD:** Na利尿ペプチド抵抗性？
(RAA系の相対的機能亢進とそれに伴うNa排泄不全)

旧帝・・・北海道、東北、東京、名古屋、京都、大阪、九州
旧六・・・新潟、岡山、千葉、金沢、長崎、熊本

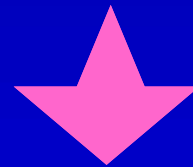
熊本大学医学部附属病院(現 熊本大学病院)

旧制五高と再春館の流れを汲む歴史を持つ



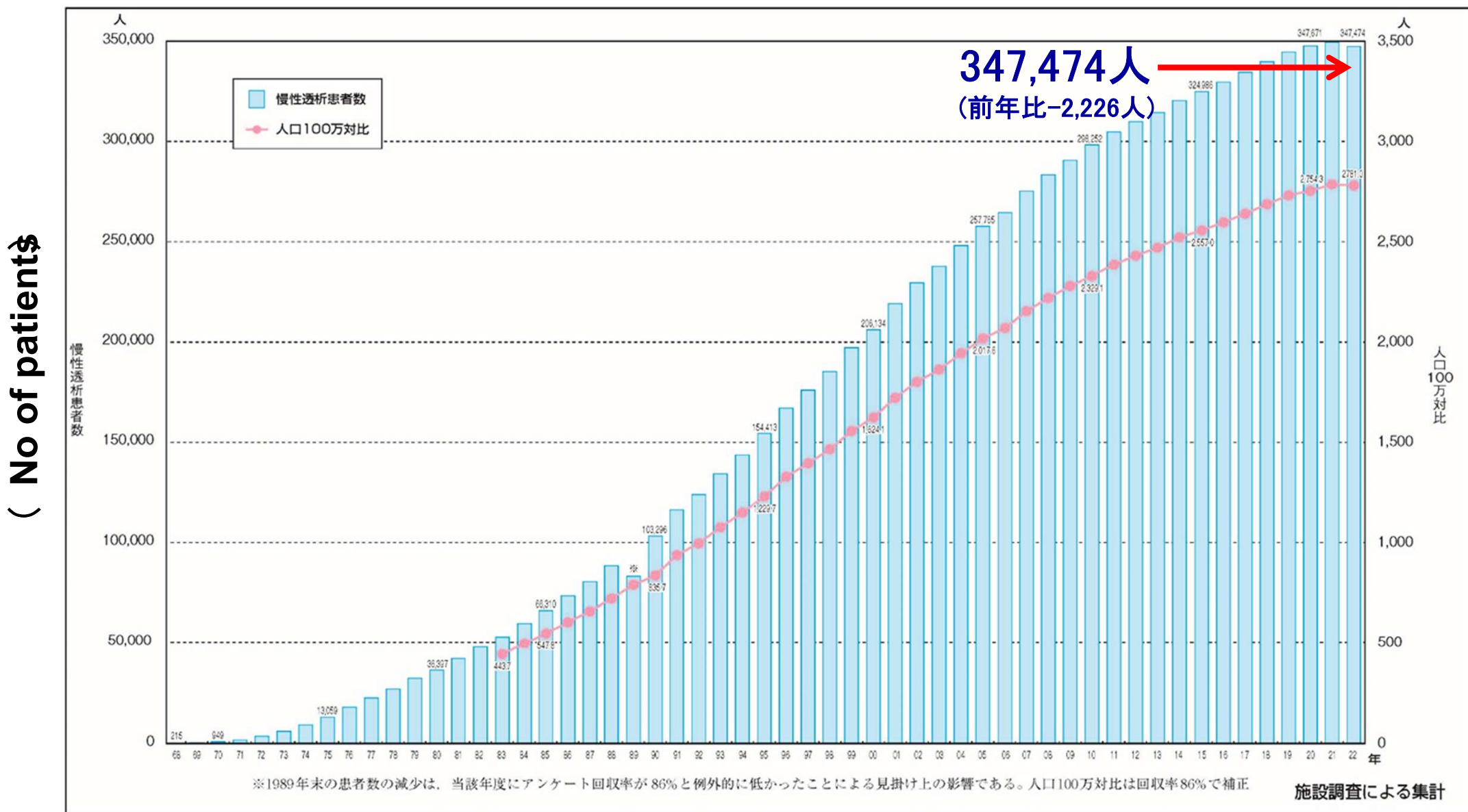
腎臓内科学教室の目標

- 臨床に還元できる研究：世界に発信できる研究！
 - metabo-nephrology, onco-nephrology, regenerative nephrology
 - 病態に根差した腎臓内科診療の追求
 - 幅広い腎臓内科診療の展開（横幅・縦幅・前後幅・回転幅）
- 他科との連携のさらなる強化：きめ細かい協力体制！
総合内科としての腎臓内科。腎臓は守りの要！
- 専門医・指導医の育成：専門医の倍増！
- CKD診療拠点のセンター化、地域医療への貢献



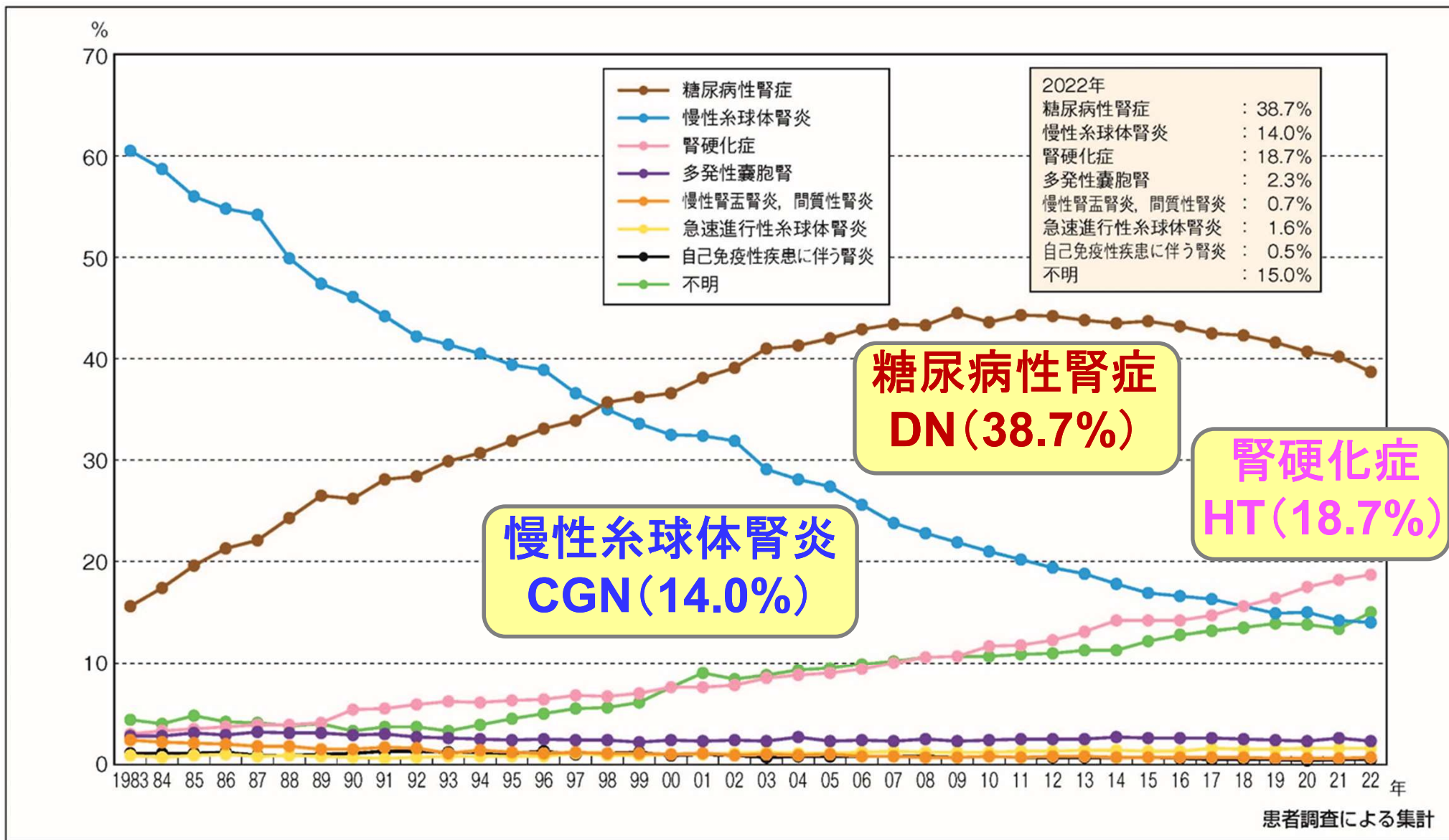
新たな腎臓内科学を目指して

透析患者数の年次推移



一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況 (2022年12月31日現在)」

透析導入患者の原疾患割合の推移



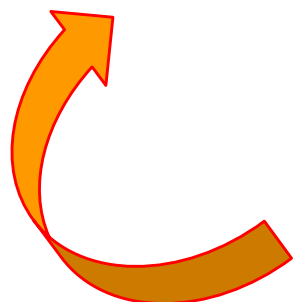
一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況 (2022年12月31日現在)」

都道府県別透析患者数

表 2 都道府県別の透析患者数および治療形態, 2022

都道府県名	調査対象施設数	施設調査票回収施設数	血液透析等				腹膜透析等				計	人口100万あたり患者数		
			血液透析(HD)	血液透析濾過(HDF)	血液濾過(HF)	在宅血液透析	腹膜透析(PD)	週1回のHD(F)等との併用	週2回のHD(F)等との併用	週3回のHD(F)等との併用			上記以外の併用	
北海道	266	265	6,365	9,281	0	11	507	94	2	1	6	16,267	3,164.8	
青森県	39	39	846	2,521	0	3	120	16	2	0	2	3,510	2,915.3	
岩手県	44	44	2,002	1,148	0	0	75	13	1	0	0	3,239	2,742.6	
宮城県	68	68	3,018	2,879	0	8	165	26	2	0	0	4,088	2,658.0	
徳島県	38	38	1,000	1,643	0	6	120	32	4	0	9	3,997.2	1	
香川県	49	48	1,009	1,530	0	6	84	61	0	0	1	2,691	2,881.2	
愛媛県	53	53	1,598	2,276	0	0	101	31	1	0	3	4,010	3,070.4	15
高知県	38	38	645	1,899	0	0	17	9	0	0	1	2,571	3,803.3	3
福岡県	199	195	7,039	7,684	6	24	733	57	0	0	1	15,544	3,038.3	16
佐賀県	35	35	1,614	970	0	4	55	13	2	0	0	2,658	3,318.4	10
長崎県	65	64	2,236	1,671	0	25	101	9	3	2	1	4,048	3,155.1	14
熊本県	93	91	3,892	2,595	0	5	82	34	2	0	2	6,612	3,848.7	2
大分県	70	68	2,551	1,409	0	4	66	27	3	0	0	4,060	3,667.6	5
宮崎県	65	64	2,453	1,414	0	0	44	5	0	0	1	3,917	3,723.4	4
鹿児島県	97	95	2,717	2,527	1	1	163	39	0	0	4	5,452	3,488.2	7
沖縄県	74	74	1,870	2,836	0	8	137	28	1	1	1	4,882	3,325.6	9
合計	4,521	4,464	144,337 (41.5)	191,492 (55.1)	287 (0.1)	827 (0.2)	8,393 (2.4)	1,906 (0.5)	134 (0.0)	27 (0.0)	71 (0.0)	347,474 (100.0)	2,781.0	全国順位

熊本県は徳島と並んで人口当たりの透析患者数が最多。



九州は全国平均と比較し、透析患者数が多い。CKD発症率が高いのか、透析医療が進んでいるのかは必ずしも明らかでない。

兵庫県	203	197	6,031	8,125	2	67	203	43	5	1	0	14,477	2,679.9
奈良県	51	51	1,321	2,114	0	9	100	25	0	2	0	3,571	2,734.3
和歌山県	47	47	1,640	1,343	0	32	46	19	0	0	2	3,082	3,413.1
鳥取県	27	26	449	1,080	0	2	57	7	2	0	0	1,597	2,935.7
島根県	30	30	475	1,188	0	4	66	11	1	2	0	1,747	2,655.0
岡山県	64	64	2,205	2,990	0	7	229	25	1	0	1	5,458	2,931.3
広島県	99	99	3,262	4,329	4	20	242	59	24	0	2	7,942	2,877.5
山口県	58	56	1,464	2,074	0	1	92	27	7	0	0	3,665	2,791.3
徳島県	38	38	1,000	1,643	0	6	120	32	4	0	9	2,814	3,997.2
香川県	49	48	1,009	1,530	0	6	84	61	0	0	1	2,691	2,881.2
愛媛県	53	53	1,598	2,276	0	0	101	31	1	0	3	4,010	3,070.4
高知県	38	38	645	1,899	0	0	17	9	0	0	1	2,571	3,803.3
福岡県	199	195	7,039	7,684	6	24	733	57	0	0	1	15,544	3,038.3
佐賀県	35	35	1,614	970	0	4	55	13	2	0	0	2,658	3,318.4
長崎県	65	64	2,236	1,671	0	25	101	9	3	2	1	4,048	3,155.1
熊本県	93	91	3,892	2,595	0	5	82	34	2	0	2	6,612	3,848.7
大分県	70	68	2,551	1,409	0	4	66	27	3	0	0	4,060	3,667.6
宮崎県	65	64	2,453	1,414	0	0	44	5	0	0	1	3,917	3,723.4
鹿児島県	97	95	2,717	2,527	1	1	163	39	0	0	4	5,452	3,488.2
沖縄県	74	74	1,870	2,836	0	8	137	28	1	1	1	4,882	3,325.6
合計	4,521	4,464	144,337 (41.5)	191,492 (55.1)	287 (0.1)	827 (0.2)	8,393 (2.4)	1,906 (0.5)	134 (0.0)	27 (0.0)	71 (0.0)	347,474 (100.0)	2,781.0

(施設調査による集計)

熊本市CKD病診連携体制

熊本市のCKD対策について

熊本市のCKD対策は、平成21年度より全国に先駆けてスタートしました。当初は新規人工透析導入者の割合が全国平均の1.47倍ありましたが、現在は全国平均まで引き下げられるなどの成果を生んでいます。(H29年度の結果：対全国比1.03倍)

しかし、今後高齢化が進む中で生活習慣病に由来する腎疾患患者数の増加が続くと予想されており、CKD対策の取組をさらに進めなければならぬと考えています。熊本市医師会や腎臓専門医など関係機関との協働による取組を進め、本市における人工透析患者数を減らすとともに、心血管疾患の予防を進めていき、市民の健康寿命の延伸を図りたいと考えております。

目標

- ◆ 年間の新規人工透析者を200人以下に減少する
- ◆ CKDが大きな原因である心血管疾患の予防を進める



CKD対策病診連携医システムとは…

進行度に応じた良質で適切な治療により、CKDの重症化予防と合併症予防の徹底を図るため、

かかりつけ医の先生方と腎臓専門医の先生方が、「紹介基準」をもとに連携する仕組みです。

熊本市のCKD対策推進にご協力いただけるかかりつけ医の先生方を、熊本市CKD対策推進「病診連携医」として登録し、その名簿(「病診連携医リスト」)を本市ホームページで公開するとともに、健康診断受診者等への紹介に活用します。



専門医への紹介基準

①～⑤いずれかに該当するもの

eGFR値 (ml/min/1.73m) による紹介基準	① eGFR45未満(40歳未満では、60未満) ※糖尿病がある場合は、60未満(70歳以上では、50未満)
	② 3カ月以内に、30%以上のeGFRの低下
尿蛋白による紹介基準	③ 検尿の場合、尿蛋白1+以上
	④ 尿生化学検査の場合、尿蛋白/尿Cr比0.5g/g・creat以上(随時尿) (1日蓄尿は、蛋白尿0.5g/日以上)
	⑤ 糖尿病がある場合又は血尿がある場合、程度は問わず蛋白尿を呈する者全て (血尿のみの場合、泌尿器科紹介または経過観察とし、経過観察にて症状・蛋白尿が出たら紹介)

※糖尿病がある場合には、眼科受診の有無の確認および毎回の尿検査(微量アルブミン定量は3カ月に1度)をお願いします。eGFR値は、クレアチニン検査をかかりつけ医から熊本市医師会検査センター等※に依頼した場合、自動的に算出され連絡されます。

※株式会社エスアールエル、株式会社CIS 熊本研究所、株式会社チュークン日本医薬中央研究所熊本支社、株式会社ピーエム・エルBML熊本、パンソラ熊本ラボ、ファルコバイオシステムズ熊本研究所、保健科学研究所 熊本ラボ(平成30年7月末現在)

日本腎臓学会によるCKD診療ガイドラインにおいては、腎臓専門医への紹介のタイミングとして、(1)0.5g/gCr以上または1+以上の尿蛋白 (2)eGFR45ml/min/1.73ml未満 (3)尿蛋白(±)かつ血尿(1+以上) (4)3カ月以内に30%以上の腎機能の悪化を認める場合 の4項目があげられています。特に上記基準の①～⑤いずれかに該当する方については、是非速やかにご紹介いただきますようお願い致します。

熊本市CKD対策推進連携図



CKD対策病診連携 様式1(診療情報提供書)

様式は熊本市ホームページよりダウンロードできます!

<http://www.city.kumamoto.jp/> (熊本市ホームページから「CKD」を検索)

診療情報提供書

熊本市CKD対策病診連携 FAX連絡票

【ダウンロード可能な様式】

様式1 病診連携紹介状・病診連携 FAX 連絡票

様式2 再紹介チェックシート(腎臓専門医がかかりつけ医に返信・逆紹介するときを使用します。)

熊本市CKD対策 普及・啓発活動

ホームページでの啓発
食環境整備



CKD啓発ホームページ



くまもと減塩美食メニュー



健康づくりできます店ガイドブック

世界腎臓デー月間 (3月) における啓発活動



令和2-3年度 厚生労働行政推進連携推進委員会 (腎臓病政策研究事業)「腎臓病対策検討会報告書」に基づき「減塩研究」及び「食生活改善」に関するウェブ掲載と、動画版「3食道」厚生労働科学研究推進助成金 (臨床医・医学生研究事業)「慢性腎臓病 (CKD) に対する全国での普及啓発の推進、地域における診療連携体制構築を目的とした医師会への依頼」



熊本県薬剤師会発案
CKDシールとのコラボ



表紙に貼付することで、医療従事者が認識しやすくなりました。

院外処方箋に検査データを印刷できない、薬局の検査は処方箋にお断りしている、などの際にはお薬手帳の情報が貴重!

熊本地震の際にも有効であった
～災害医療でも有効活用～

お薬手帳の中に、eGFR値とCKDステージを記載した。

(崇城大学薬学部 教授 門脇大介先生よりスライド提供)

悪化防止・啓発

熊本市CKD対策NEWSレターの発行
(2~3回/年)



NEWSレター VOL.20

地域一体で行う啓発活動

行政・医師会・専門医・医療多職種
地元企業・飲食業も参画!

早期発見

● 特定健診強化月間キャンペーン



病診連携登録医リストをHPで広く案内

「病診連携医」登録制度の創設

・CKD対策推進に賛同・協力するかかりつけ医を「熊本市CKD対策推進病診連携医」として登録し、市のホームページ等で紹介



広域で行う

好事例共有検討会

～九州・沖縄ブロック合同会議～

CKD対策推進研究会 in九州 2021

日時：2021年3月18日(木) 18時～20時
 熊本会場：熊本県第一庁舎 中央会議室2F 平場505号 熊本県熊本中央市民館4階401号
 開催方法：参加者手帳にて参加したい
 お問い合わせ先：事務局 佐藤 096-328-2280

プログラム

18:00-18:05 開会
 熊本大学大学院国際医療福祉学 腎臓病学 内山 政志 氏
 福岡県十津川郡 腎臓病対策推進委員会 栗生 志寿 氏

18:05-18:30 各エリアでの発表 (報告と質疑応答について) 18:30-18:35 閉会

題目：九州大学大学院国際医療福祉学 腎臓病学 内山 政志 氏
 熊本県 熊本県第一庁舎 中央会議室2F 平場505号

1. 「鹿児島市CKDの予防ネットワーク構築状況について」
 鹿児島市市民健康推進課 健康づくり推進課 白根子 氏

2. 「福岡市のCKD対策について」
 福岡県 腎臓病対策推進委員会 栗生 志寿 氏

3. 「大分市のCKD対策について」
 大分県 腎臓病対策推進委員会 小川 聡章 氏

4. 「大分市のCKD対策推進に向けての取り組み」
 大分県 腎臓病対策推進委員会 小川 聡章 氏

18:35-18:40 閉会

参加者数：計400名超 (現地、Web(個別+集合))
 医師 69名、コメディカル 74名、行政 141名、その他 61名

18:40-18:45 閉会
 九州大学大学院国際医療福祉学 腎臓病学 内山 政志 氏

18:45-18:50 閉会
 九州大学大学院国際医療福祉学 腎臓病学 内山 政志 氏

18:50-19:00 閉会
 九州大学大学院国際医療福祉学 腎臓病学 内山 政志 氏

19:00-19:05 閉会
 九州大学大学院国際医療福祉学 腎臓病学 内山 政志 氏

■ 啓発・早期発見

① 啓発・啓発媒体、各種イベント、講演会、HPなど啓発



バスカード

競輪場でのイベント

動物園でのイベント

② 特定健診受診率向上への取り組み

・特定健診実施機関からの未受診者への受診勧奨 (国保実績：約51万件)
 ・国保特定健診受診案内様式変更 (腎機能注意書追加)

③ 腎機能評価のためのeGFR値算出促進

・特定健診の個人結果通知にeGFR値を記載する旨、各衛生検査所への働きかけ (8箇所中8箇所)

熊本市CKD対策 ～新たな活動～

熊本市CKD対策推進会議 (年1回)

発足当初～前半：士気を高めた大会議形式
後半：全く異なる業種でスモールグループディスカッション
⇒実を採る形式へ、次年度へ活かす

変更前 変更後



PDCAサイクルを回す施策 ～その1～

CKD病診連携説明会を 専門医－連携登録医間の意見交換の場に～



▲平成28年度 病診連携説明会
▲説明会での配布資料
説明会には毎年200名以上が参加

CKD対策/生活習慣病重症化予防対策 共同企画

- ✓共同でYouTubeへ教育ビデオをアップ
- ✓視聴の最後に行政と協働作成したアンケート協力呼びかけ
- ✓アンケート調査結果を次年度以降へ活かす



PDCAサイクルを回す施策 ～その2～

他企画と共同したYouTubeアップにより、 CKD病診連携登録医の新規登録者数がアップ!



新規事業の企画・実践 PDCAサイクルを回す施策 腎臓病療養指導士の参画推進 Webの積極的活用

腎臓病療養指導士参画、全県企画 地域一体で進める高齢者のCKD対策・支援

・コメディカル研修会

- ✓「高齢者」をキーワードに
- ✓「全県挙げて」取り組むことの重要性を企画者一同で認識
- ✓「県内全域」で高齢者と関わる職種に参加呼びかけ



熊本県腎臓病療養指導士連絡協議会の立ち上げ



連絡協議会メンバーによる
ロゴマーク作成



くまもとけん
じんぞう 療養指導士
連絡協議会

令和2年度 厚生労働行政推進調査事業補助金(腎疾患政策研究事業)
「腎疾患対策検討会報告書に基づく対策の進捗管理および新たな対策の提言に資するエビデンス構築」
令和2年度 厚生労働科学研究費補助金(腎疾患政策研究事業)
「慢性腎臓病(CKD)に対する全国での普及啓発の推進、地域における診療連携体制構築を介した医療への貢献」

プリントバス運行・社用車用マグネットシート配布

～コロナ禍においても県内幅広い啓発効果を期待して～



地元企業(保険者)へ CKD啓発の協力を直接依頼

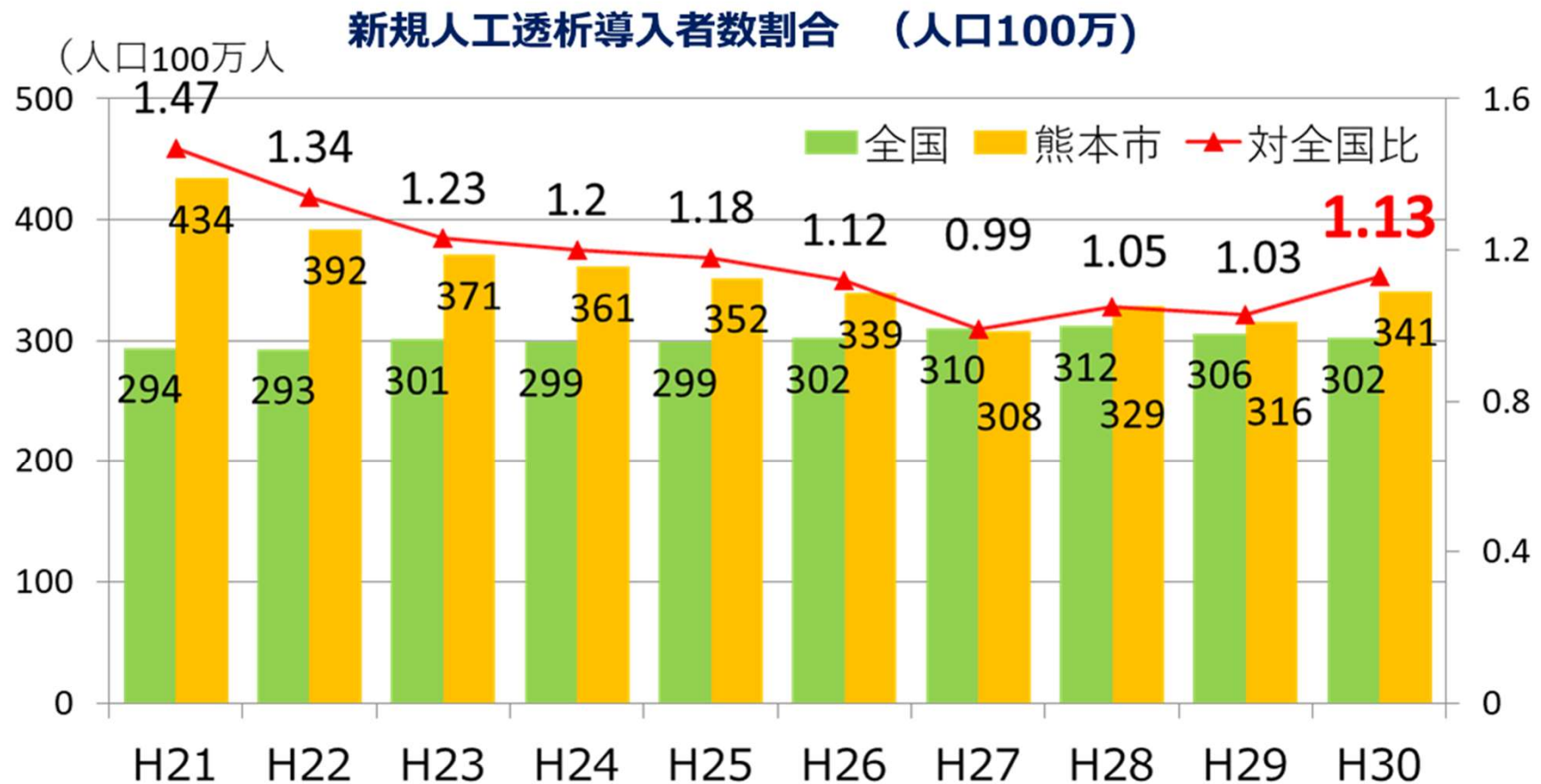


全国平均と比較した 熊本市の新規透析導入者数の推移

新規人工透析導入者数割合（全国比）

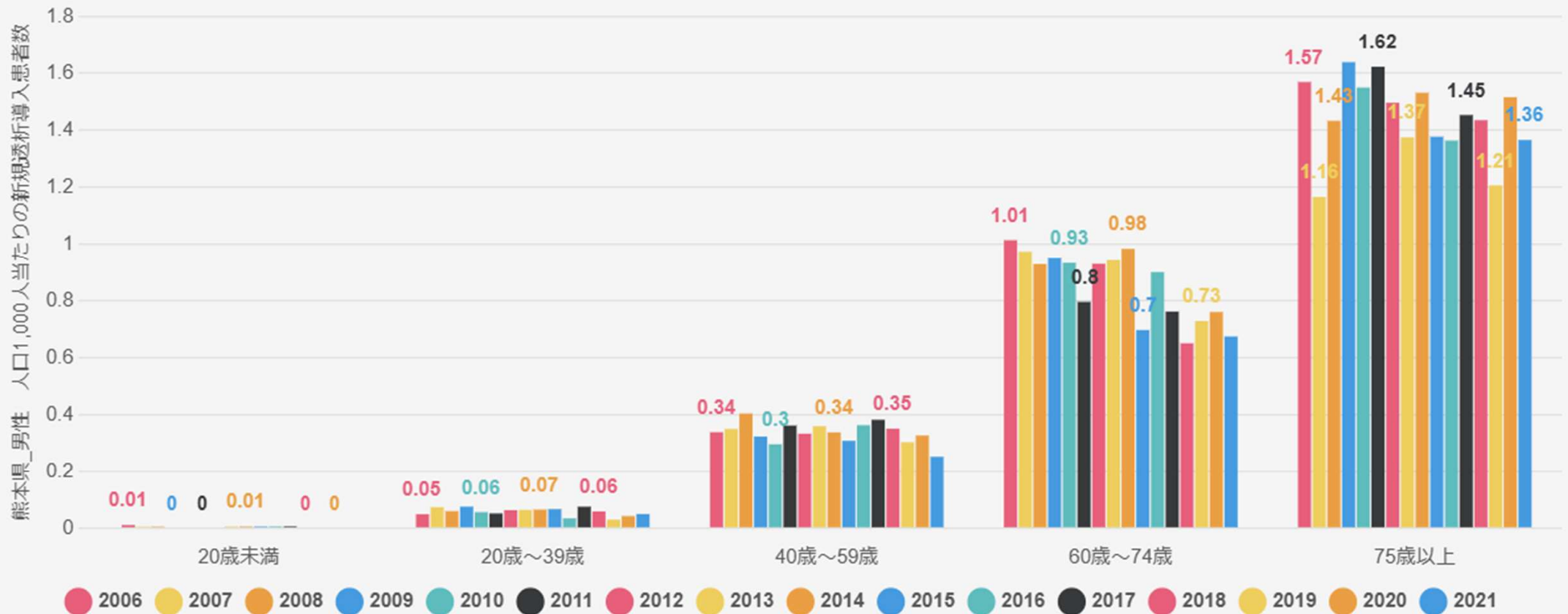


1.47倍（H21） → 1.13倍（H30）



熊本県の人口1,000人当たりの新規透析導入患者数の推移

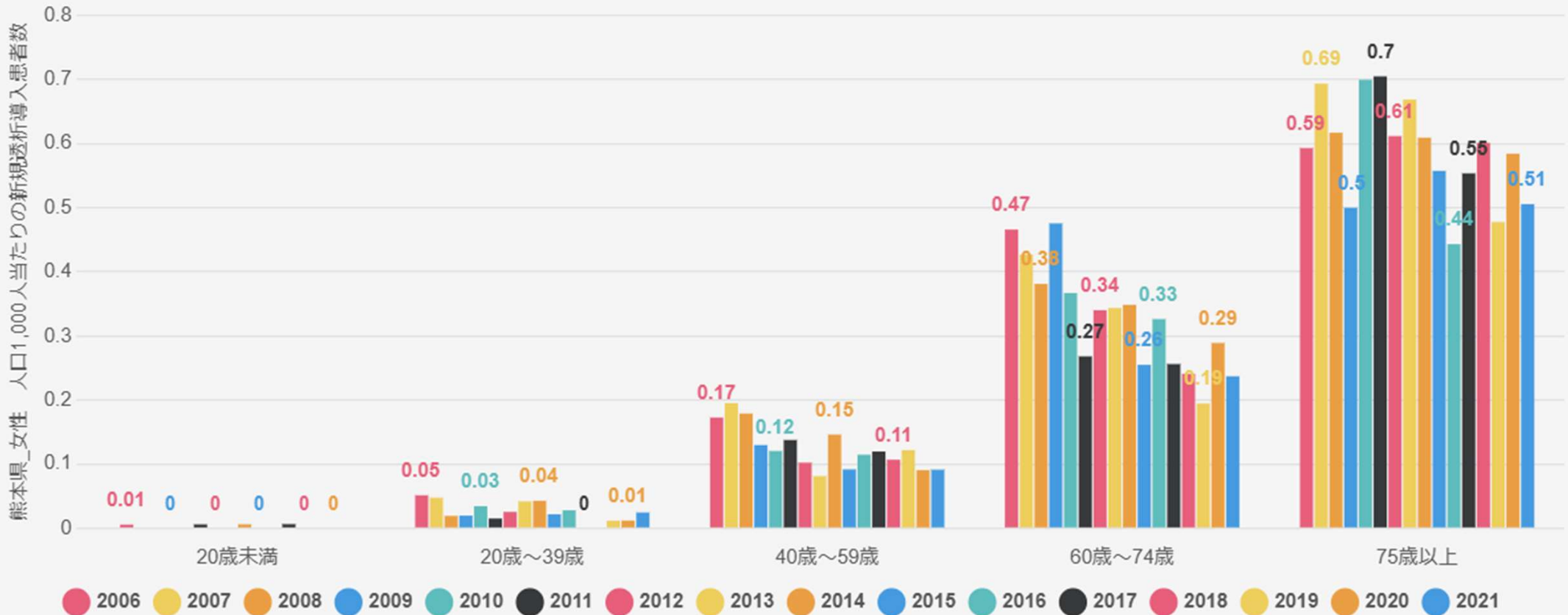
男性



(日本腎臓病協会/腎疾患政策研究事業HPより. <https://ckd-research.jp>)

熊本県の人口1,000人当たりの新規透析導入患者数の推移

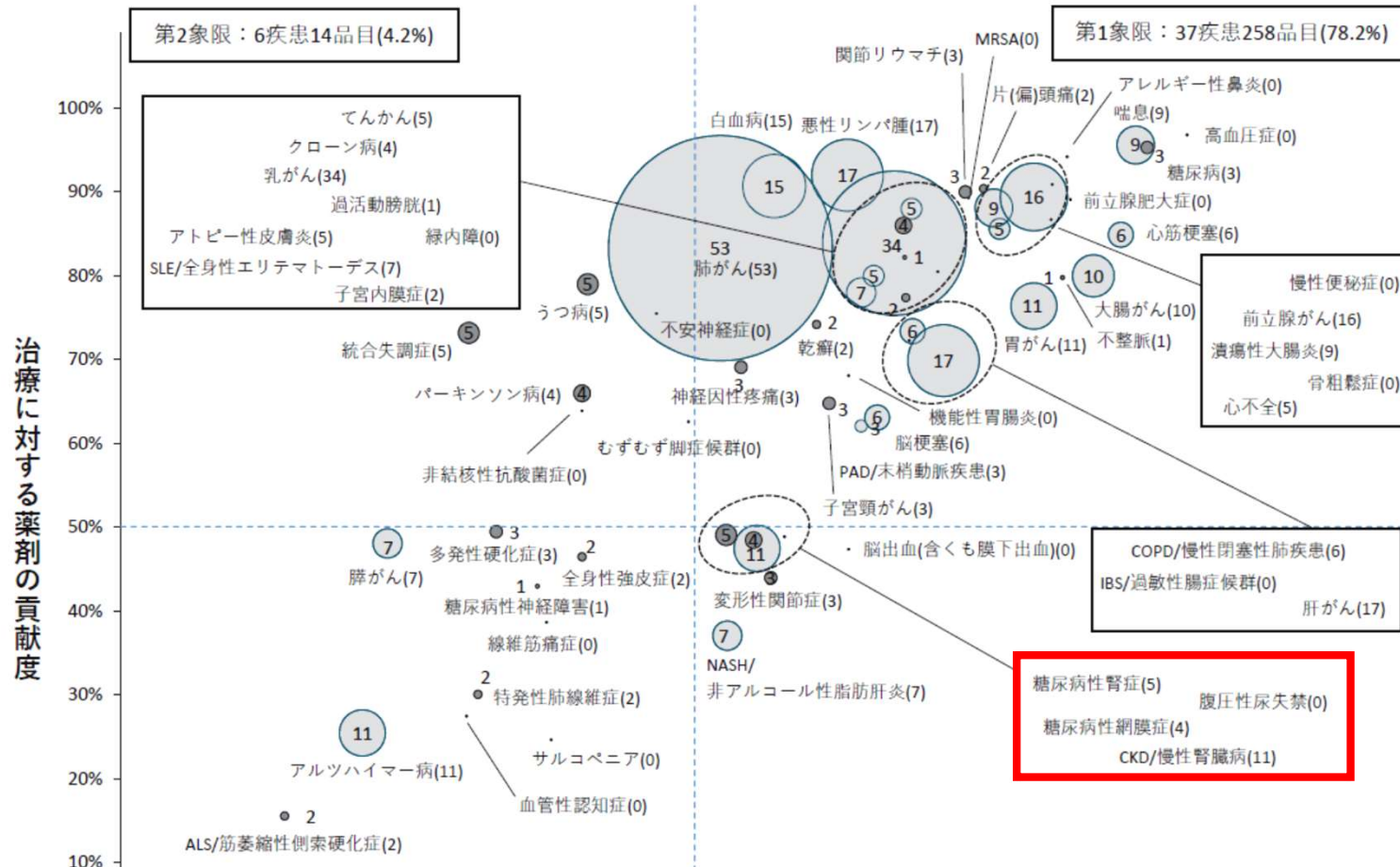
女性



(日本腎臓病協会/腎疾患政策研究事業HPより. <https://ckd-research.jp>)

アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発状況

図1 治療満足度・薬剤貢献度（2019年度）別にみた開発件数（2022年5月末日時点）

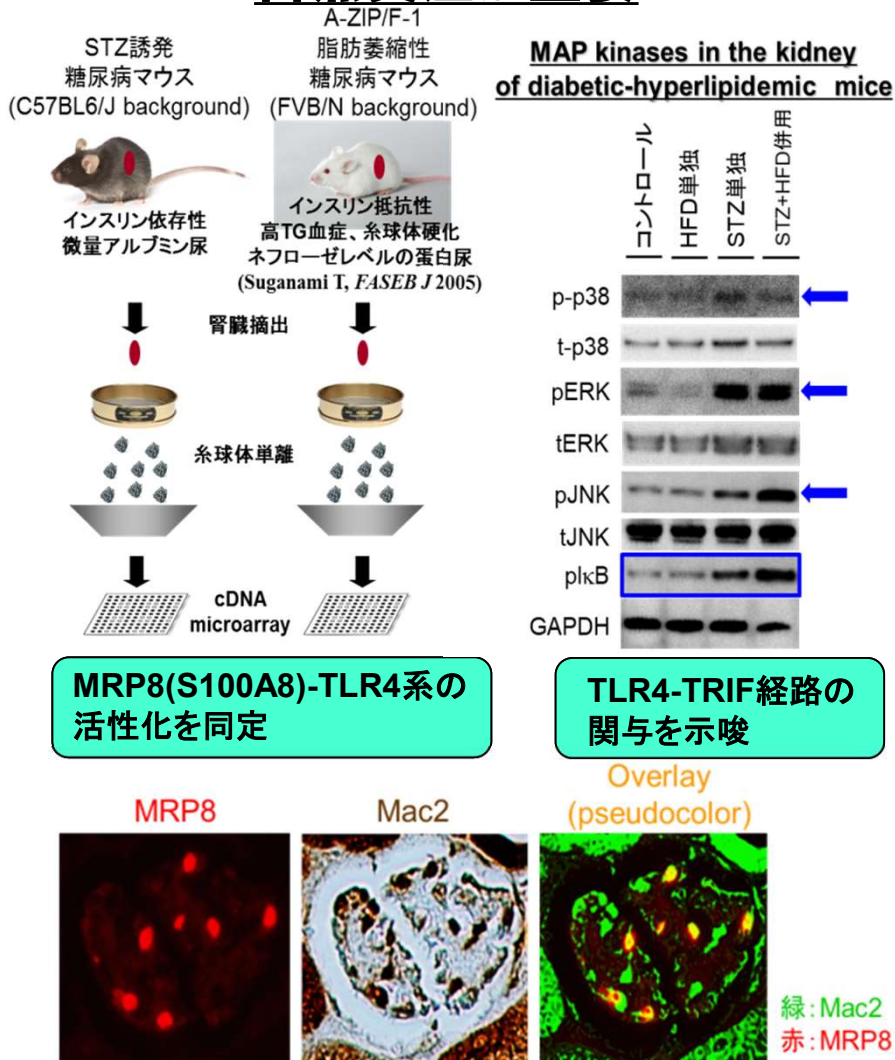


- ・糖尿病性腎症の発症・進展機序解明
- ・CKD進行のcommon pathwayとしての蛋白尿・間質線維化

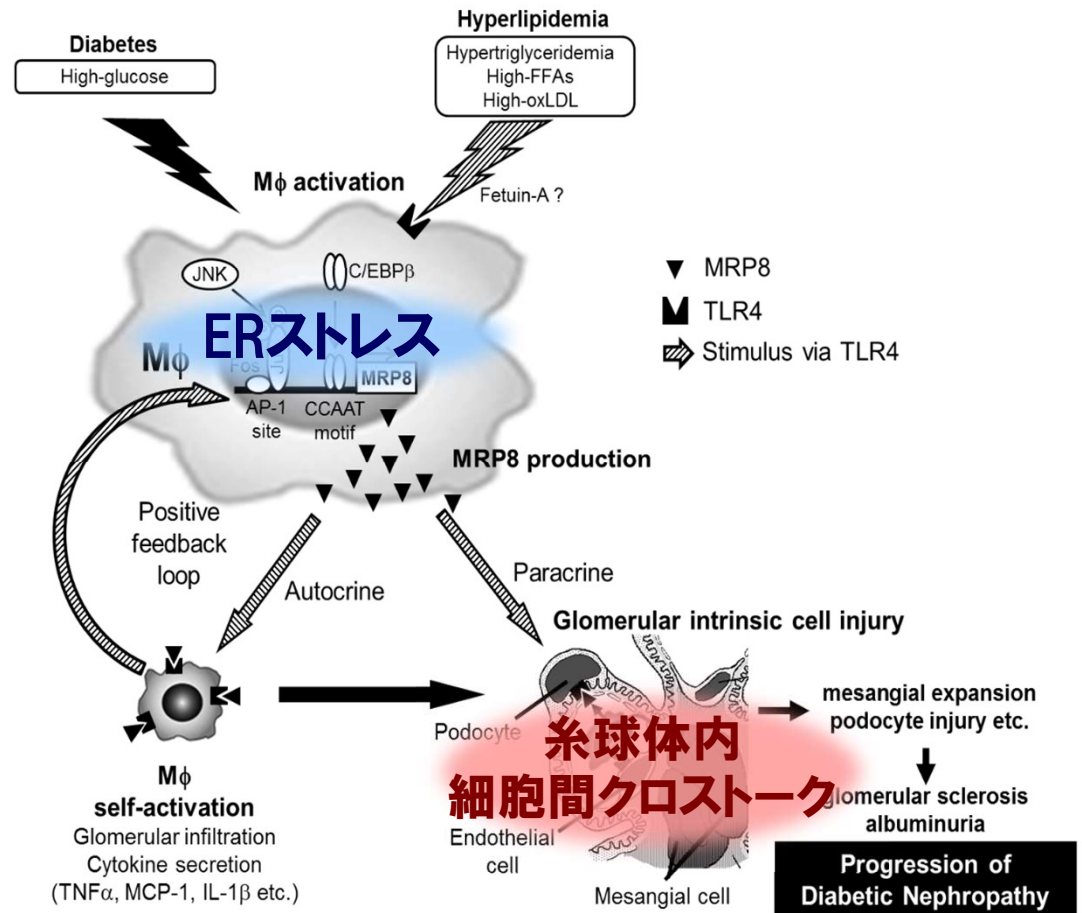
出所：HS財団による調査結果、各社公表情報、製薬協ホームページ、明日の新薬をもとに医薬産業政策研究所にて作成

糖尿病性腎症の病態解明、新規治療を目指した研究

糖尿病性腎症の糸球体病変進展には 自然炎症が重要

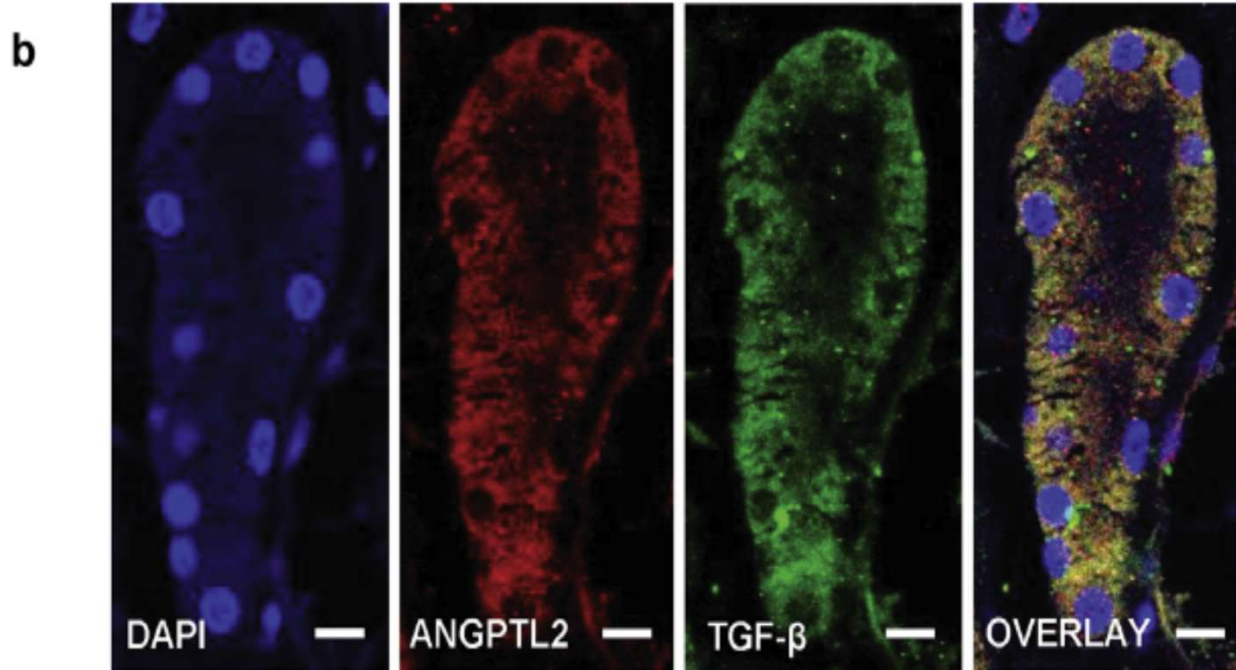
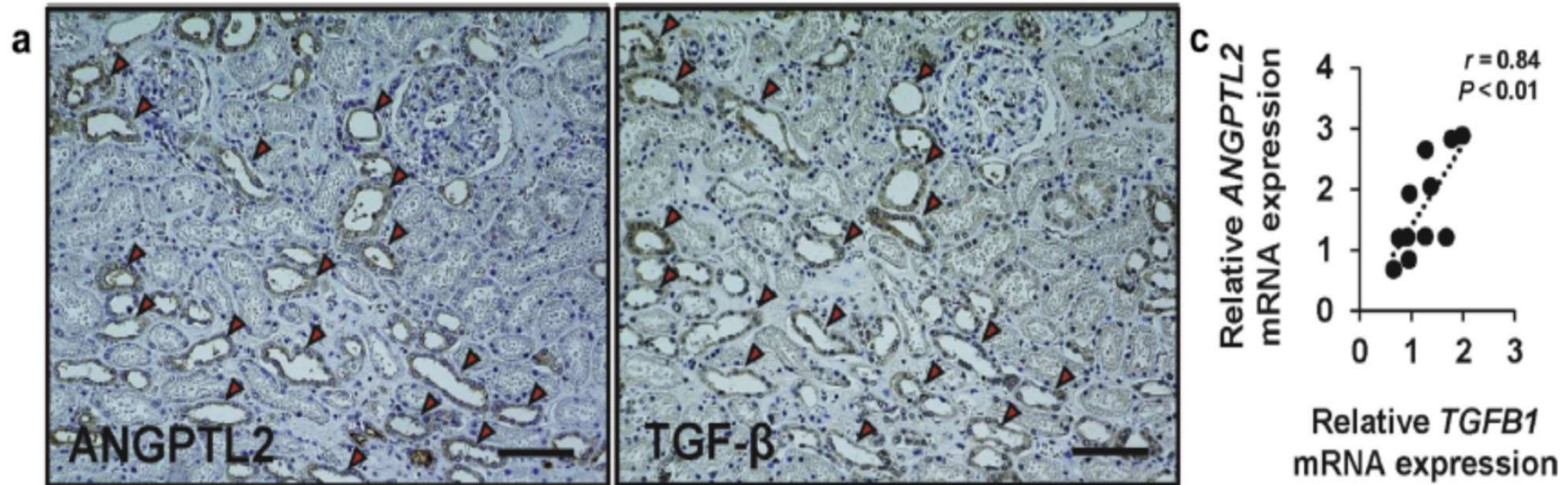


自然炎症誘導に関わる2つの因子 “ERストレス, 糸球体内クロストーク”

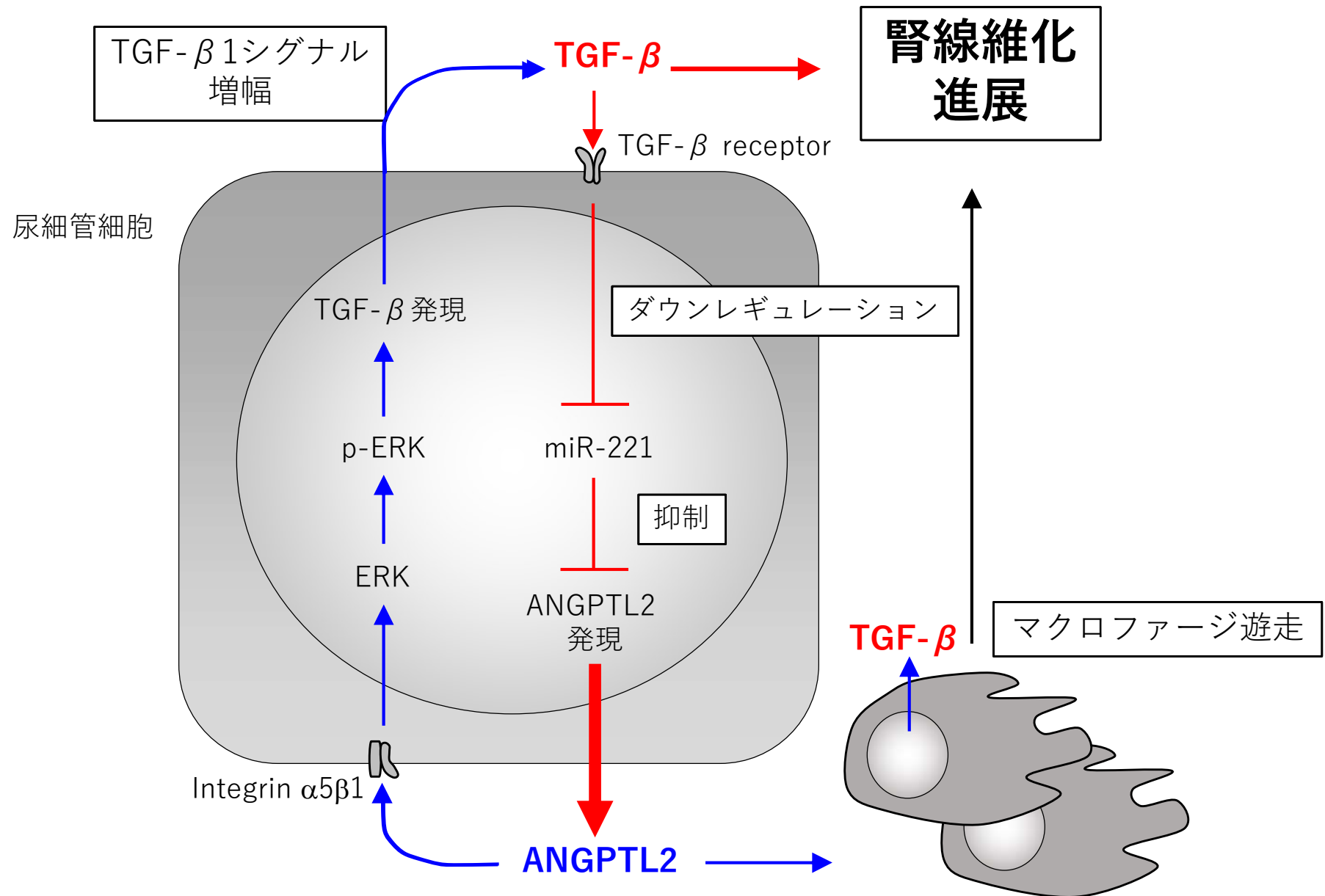


(Kuwabara T, et al. *Diabetologia* 2012, *Clin Exp Nephrol* 2014, *PLoS One* 2014; Fujimoto D, Kuwabara T, et al. *FASEB J* 2020)

CKD進展(腎線維化)におけるANGPTL2の役割



CKD進展(腎線維化)におけるANGPTL2の役割



HD患者の血清MRP8およびANGPTL2濃度：予後予測マーカー

The predictive role of serum calprotectin on mortality in hemodialysis patients with high phosphoremia



Tomoko Kanki^{1†}, Takashige Kuwabara^{1**†}, Jun Morinaga^{1,2*†}, Hirotaka Fukami¹, Shuro Umemoto¹, Daisuke Fujimoto¹, Teruhiko Mizumoto¹, Manabu Hayata¹, Yutaka Kakizoe¹, Yuichiro Izumi¹, Saeko Tajiri³, Tetsuya Tajiri³, Kenichiro Kitamura⁴ and Masashi Mukoyama¹

**Calprotectin:
MRP8/MRP14 complex**

(Kanki T, et al. *BMC Nephrol* 2020)

Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and mortality risk in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study

Jun Morinaga^{1,2,3,4}, Tatsuyuki Kakuma⁴, Hirotaka Fukami^{1,2}, Manabu Hayata¹, Kohei Uchimura⁵, Teruhiko Mizumoto¹, Yutaka Kakizoe¹, Taku Miyoshi¹, Naoki Shiraishi¹, Masataka Adachi¹, Yuichiro Izumi¹, Takashige Kuwabara¹, Yusuke Okadome², Michio Sato², Haruki Horiguchi², Taichi Sugizaki², Tsuyoshi Kadomatsu², Keishi Miyata², Saeko Tajiri⁶, Tetsuya Tajiri⁶, Kimio Tomita¹, Kenichiro Kitamura⁵, Yuichi Oike² and Masashi Mukoyama¹

(Morinaga J, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2020)

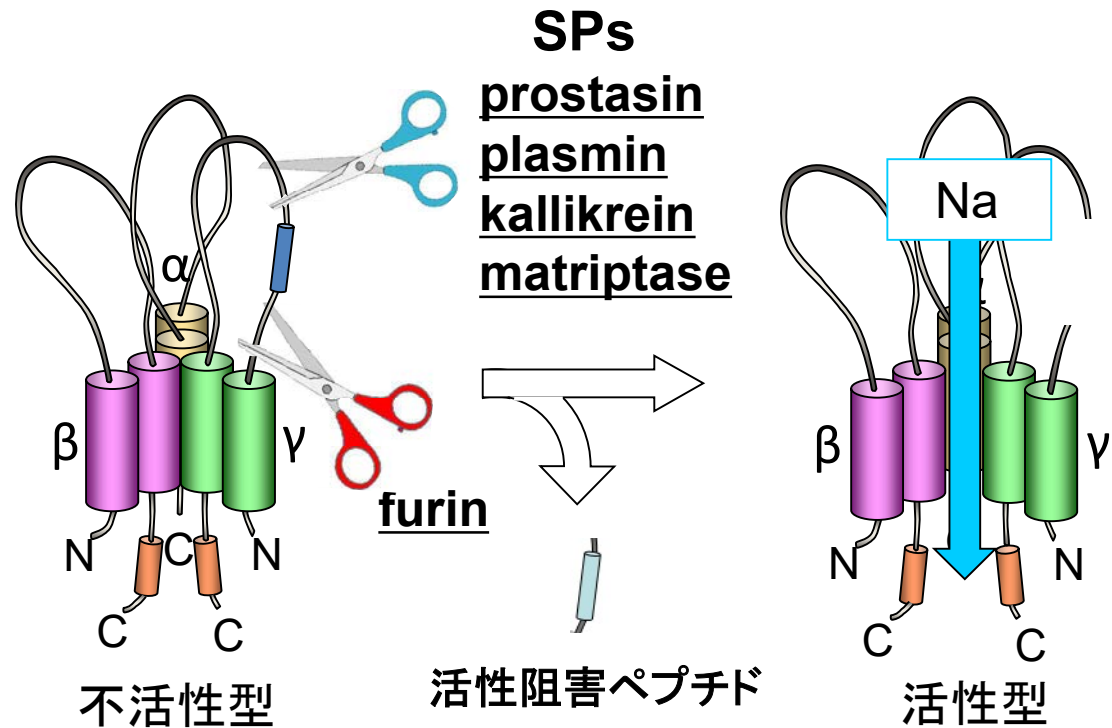
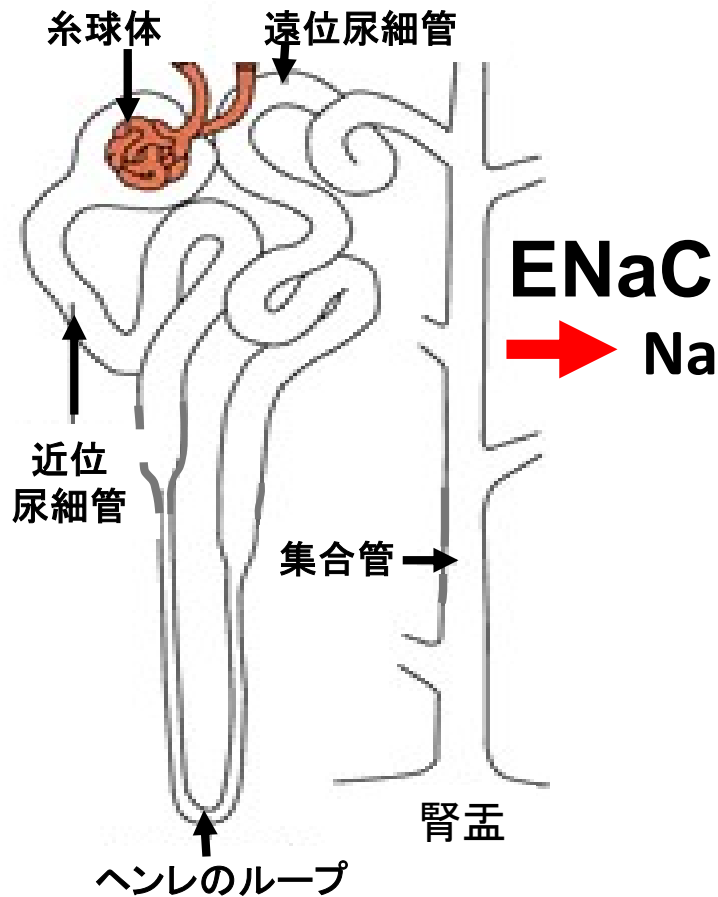
Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and arterial stiffness in patients receiving maintenance hemodialysis: A cross-sectional study

Hirotaka Fukami^{a,b,1}, Jun Morinaga^{a,b,c,*,1}, Yusuke Okadome^b, Yoshihiko Nishiguchi^a, Yasunobu Iwata^a, Tomoko Kanki^a, Terumasa Nakagawa^a, Yuichiro Izumi^a, Yutaka Kakizoe^a, Takashige Kuwabara^a, Haruki Horiguchi^b, Michio Sato^b, Tsuyoshi Kadomatsu^b, Keishi Miyata^b, Tetsuya Tajiri^d, Yuichi Oike^{b,**}, Masashi Mukoyama^{a,***}

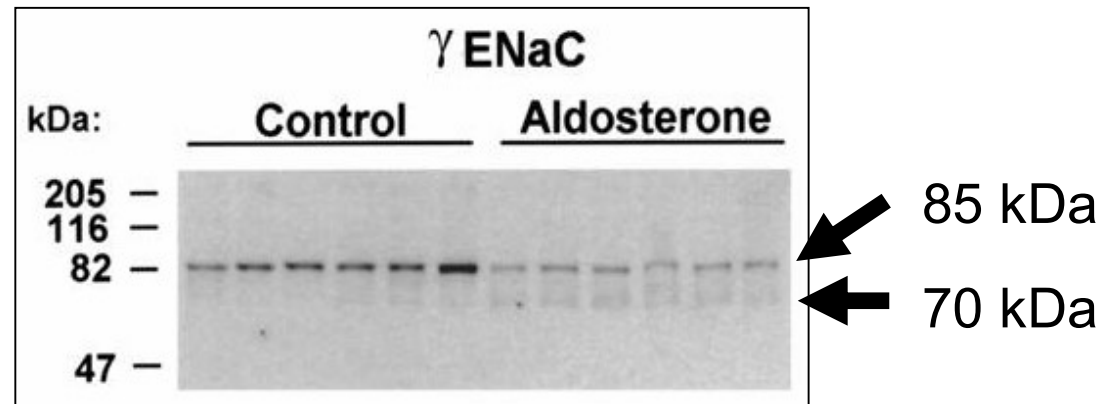
(Fukami H, et al. *Atherosclerosis* 2020)

上皮型Naチャンネル(ENaC)とセリンプロテアーゼ(SP)

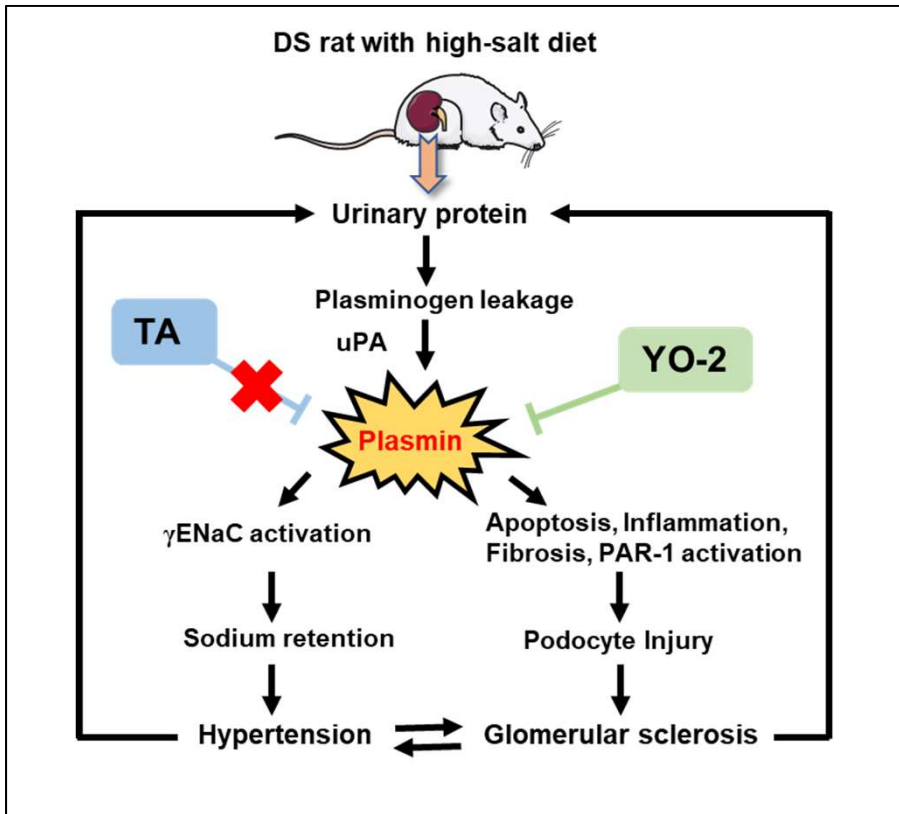
SPによる γ ENaCの切断・活性化が重要



機能獲得型遺伝子変異:
Liddle症候群
食塩感受性高血圧



セリンプロテアーゼと腎障害



The serine protease plasmin plays detrimental roles in epithelial sodium channel activation and podocyte injury in Dahl salt-sensitive rats

プラスミン及びセリンプロテアーゼの高血圧・ポドサイト傷害への関与。
蛋白尿は尿中プラスミン漏出を介して腎障害を増悪させる。セリンプロテアーゼ阻害薬及び特異的プラスミン阻害薬はこのモデルにおいて腎障害を軽減する。

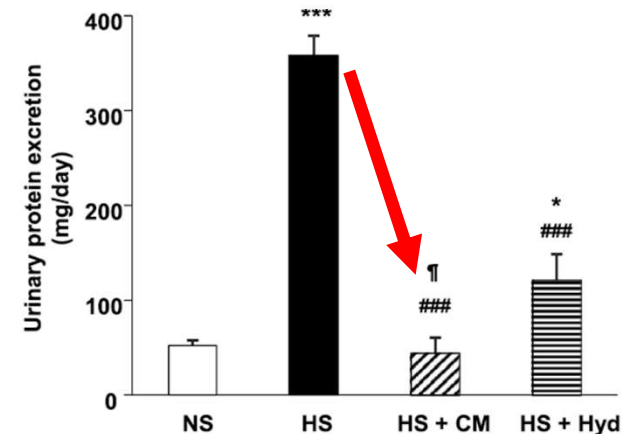
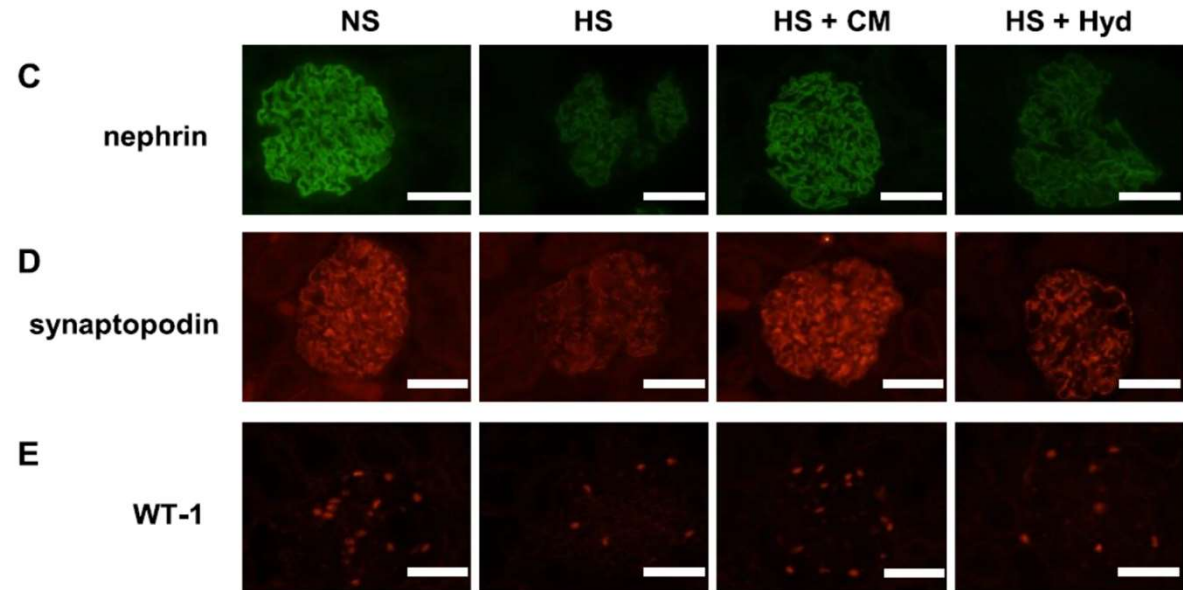
(Deng, Kakizoe, et al. *Hypertens Res* 2023; Iwata, Kakizoe, et al. *Int J Mol Sci* 2023)

Dept of Nephrology, Kumamoto Univ Grad Sch of Med Sci

A serine protease inhibitor camostat mesilate prevents podocyte apoptosis and attenuates podocyte injury in metabolic syndrome model rats

MetSモデル : SHR/ND mcr-cp

Teruhiko Mizumoto^a, Yutaka Kakizoe^{a,*}, Terumasa Nakagawa^a, Yasunobu Iwata^a, Yoshikazu Miyasato^a, Kohei Uchimura^b, Masataka Adachi^a, Qinyuan Deng^a, Manabu Hayata^a, Jun Morinaga^a, Taku Miyoshi^a, Yuichiro Izumi^a, Takashige Kuwabara^a, Yoshiki Sakai^c, Kimio Tomita^d, Kenichiro Kitamura^e, Masashi Mukoyama^a



(Mizumoto, Kakizoe, et al. *J Pharmacol Sci* 2021)

尿細管におけるNa handlingと高血圧：NFAT5の意義

NFAT5 (Nuclear Factor of Activated T-Cells 5)/TonEBP/OREBP: 高浸透圧環境下で活性化される核内転写因子

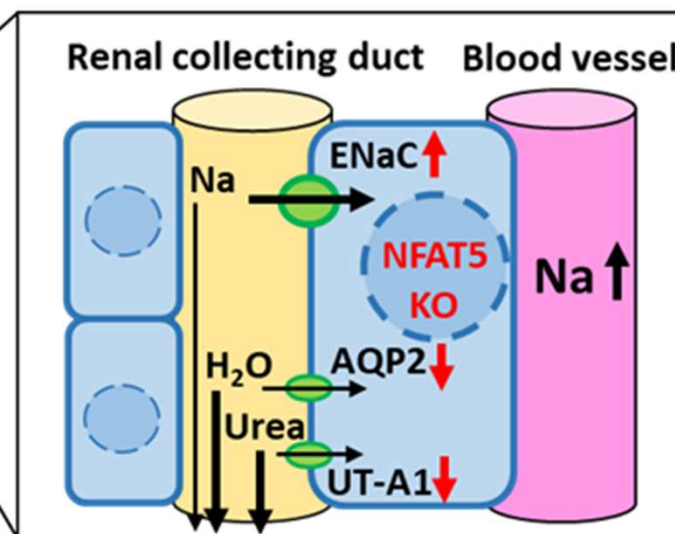
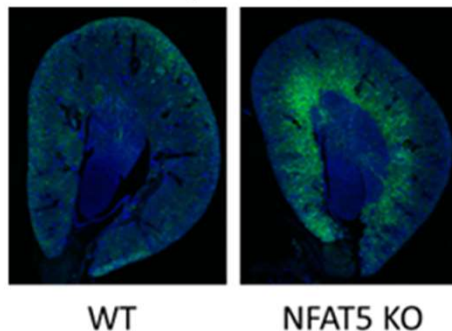
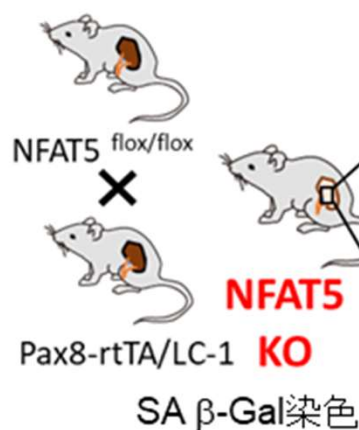
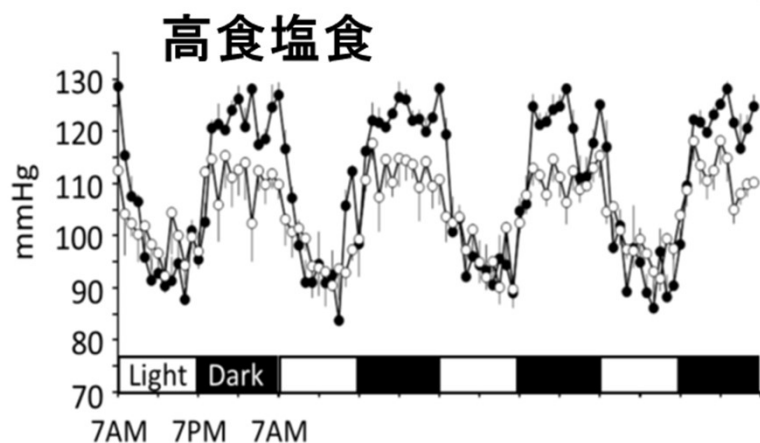
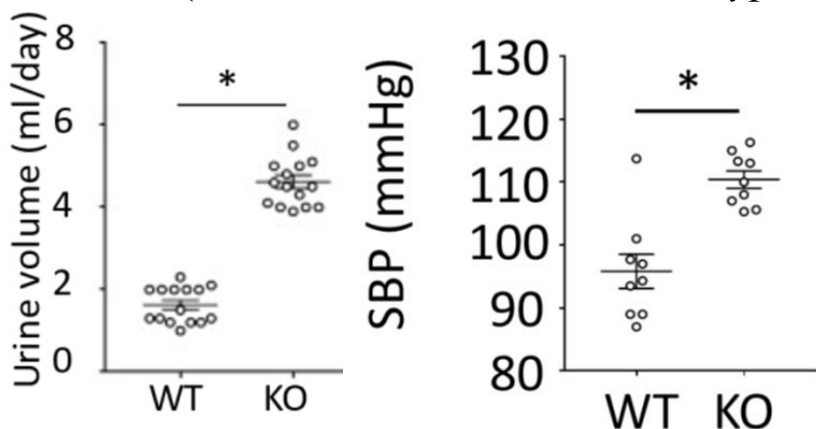
Salt-Sensitive Hypertension of the Renal Tubular Cell-Specific NFAT5 (Nuclear Factor of Activated T-Cells 5) Knockout Mice

RESEARCH ARTICLE

Characterization of gene expression in the kidney of renal tubular cell-specific NFAT5 knockout mice

(Hiramatsu A, Izumi Y, et al. *Hypertension* 2021)

(Ono M, Izumi Y, et al. *Am J Physiol Renal* 2024)

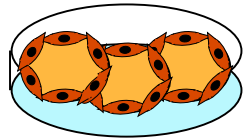


尿細管特異的NFAT5欠損マウスの表現型。
明らかな尿濃縮力障害、食塩感受性高血圧を示すとともに、間質線維化進行、SAβG染色の亢進を認め、加齢腎の形質に類似する。

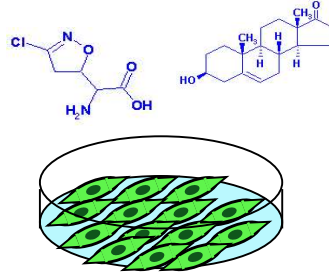
(Maruyama, Ono, Izumi, et al.)

iPS細胞を用いた再生医学研究, 創薬と応用

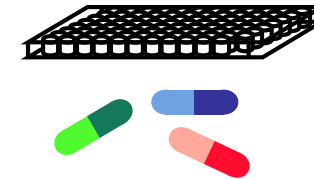
Disease Modeling
疾患モデル



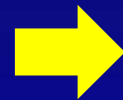
Pathophysiology
病態解析・薬物評価



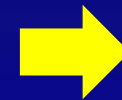
Drug Discovery
治療薬探索



- ・多発性嚢胞腎
- ・尿細管疾患 etc.

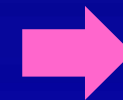


尿細管

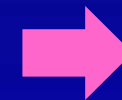


病態解析

- ・家族性ネフローゼ
- ・糖尿病性腎症 etc.



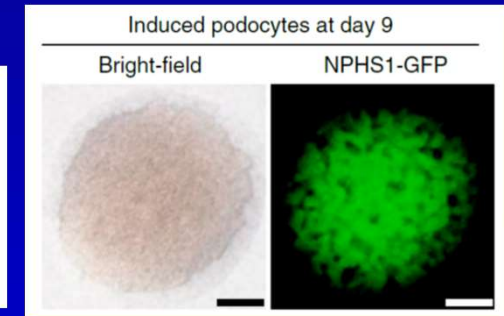
Podocyte



病態解析

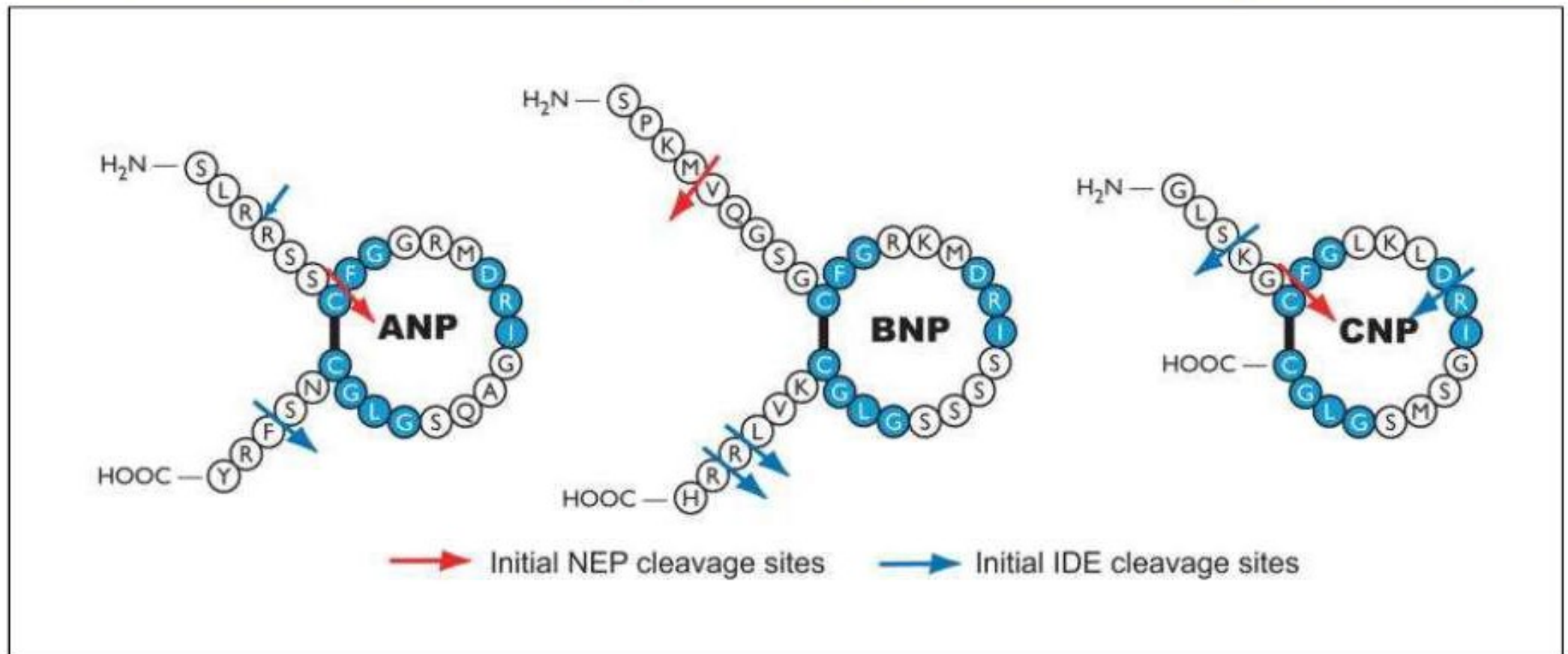


Manipulation of Nephron-Patterning Signals Enables Selective Induction of Podocytes from Human Pluripotent Stem Cells



NEPによるNPファミリーの分解

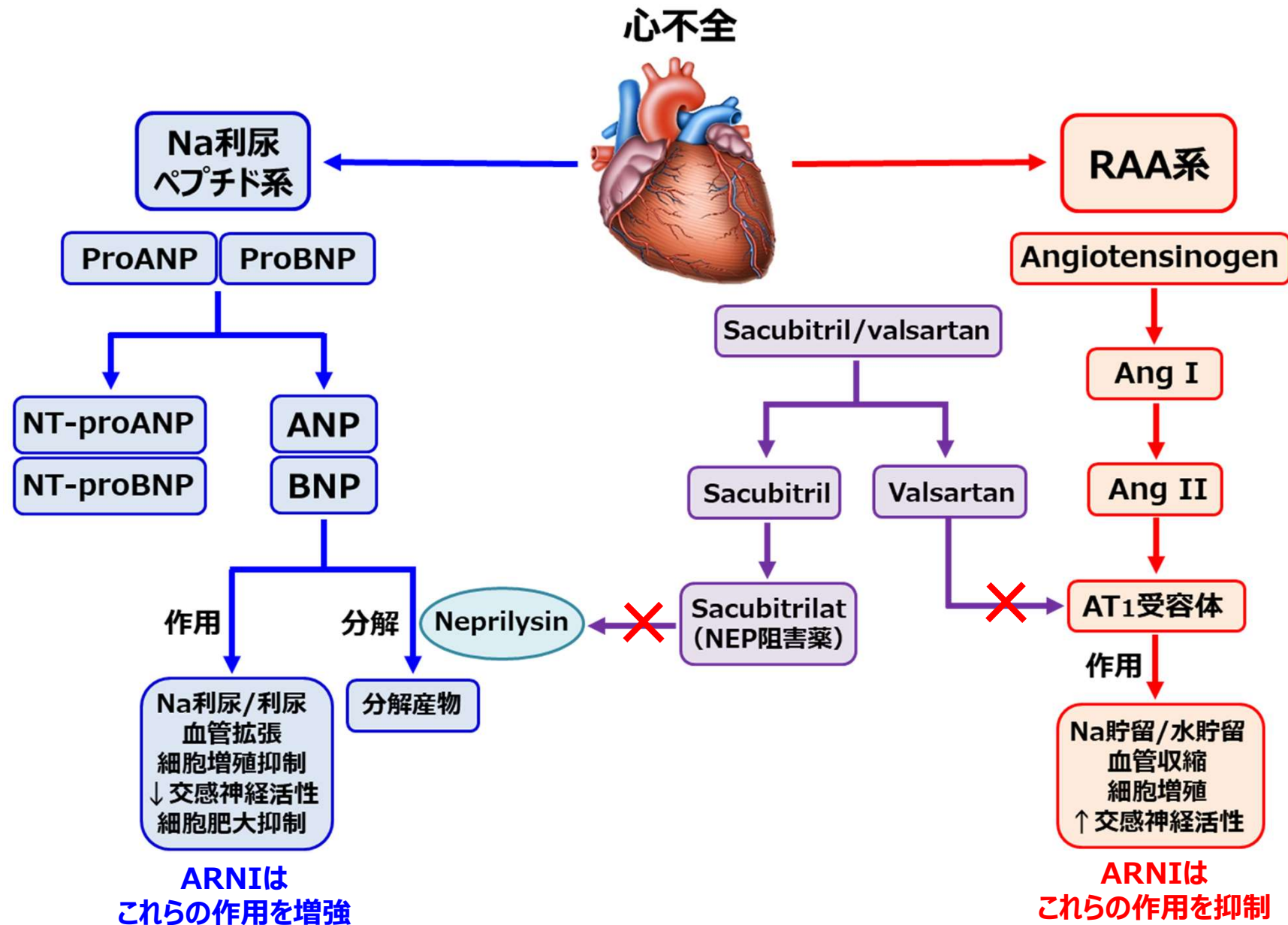
NEP (neprilysin): neutral endopeptidase 24.11, enkephalinase, CD10, common acute lymphoblastic leukemia antigen (CALLA)



(Potter LR. *FEBS J* 2011)

その他のNEPの基質: bradykinin, substance P, enkephalin, bombesin, angiotensin I, somatostatin, endothelin, adrenomedullin, $A\beta_{42}$...

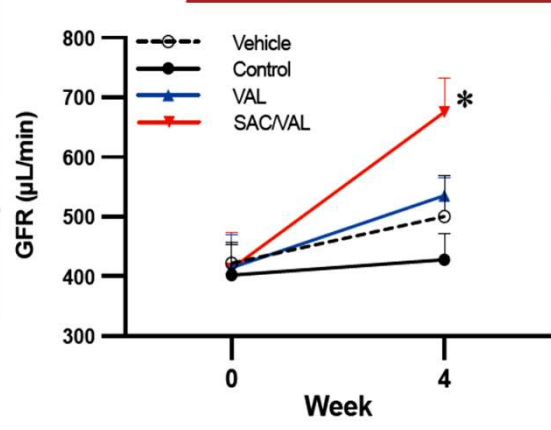
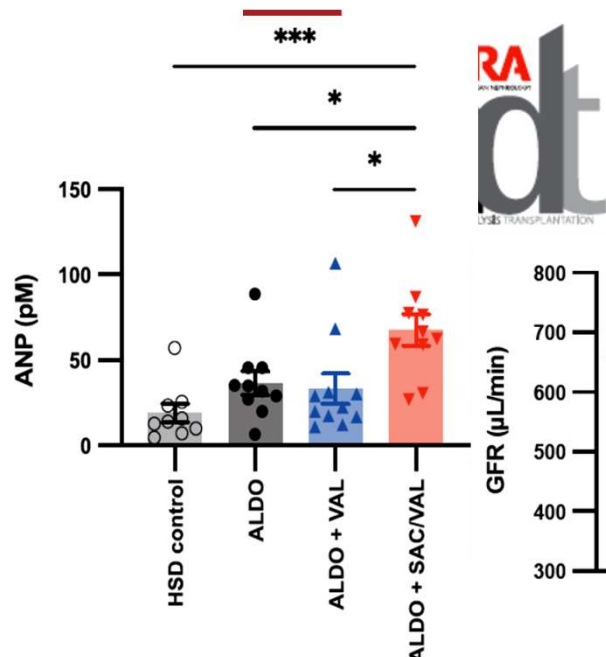
サクビトリルバルサルタン(ARNI)の作用機序



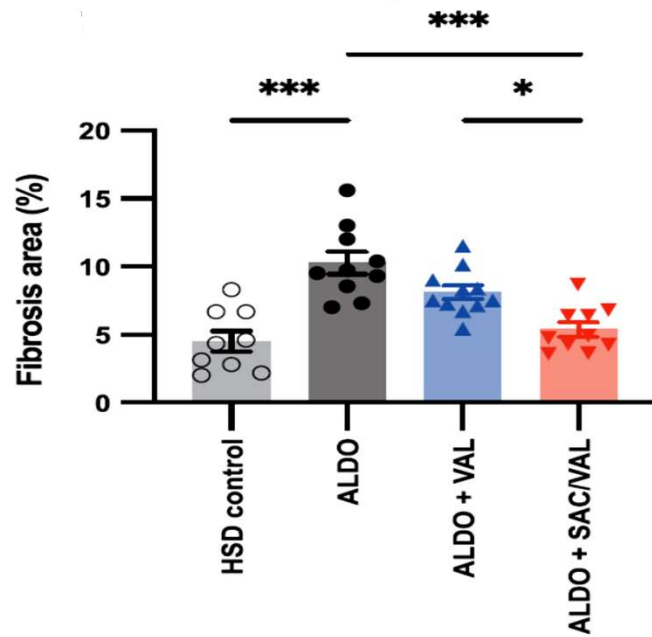
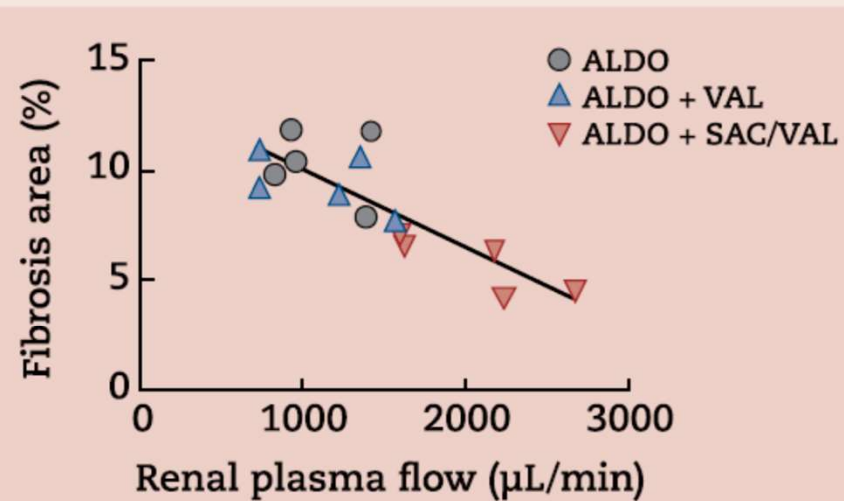
糖尿病＋高血圧モデルにおけるARNIの腎への影響

Sacubitril/valsartan ameliorates renal tubulointerstitial injury through increasing renal plasma flow in a mouse model of type 2 diabetes with aldosterone excess

(db/dbマウスを用いた検討)



Results



SAC/VAL:

↓Fibrosis

↑Perfusion

SAC/VAL increased GFR and RPF, and improved tubulointerstitial fibrosis. The beneficial effects of SAC/VAL could be through increased RPF with enhanced natriuretic peptide bioavailability.

CKD・心不全合併高血圧におけるARNIの位置づけ

Immunologic insult, high glucose, hemodynamic/mechanical stress, etc.



ARNIは明らかな降圧作用とともに、心保護のみならず腎保護作用を有する可能性が示された。今後、CKDあるいは心不全合併高血圧の治療において、第一に優先されるべき治療戦略と考えられる。

Renal Injury !!

基礎研究・臨床研究に関するRoadmap

0 5 10 yr

基礎・TR関連

腎臓病のTRの推進と創薬 ⇒ 臨床応用へ

CREST

- ・Na利尿ペプチド, NEP阻害薬, AT₂Rアゴニスト
- ・抗CTGF抗体
- ・MRP8/TLR4系介入薬剤

再生医療研究(基礎部門と共同)

新規腎臓病マーカーの保険適用へ

・Ngal

・CTGF, MRP8

臨床関連

急性腎障害(AKI)研究

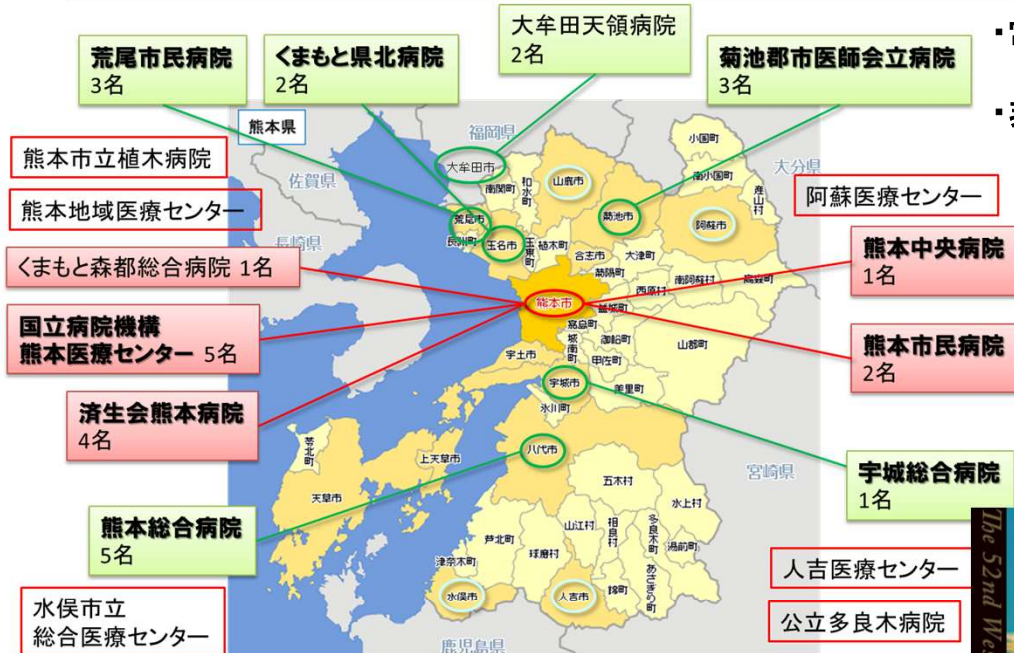
- ・AKI monitoring systemの構築
- ・Onconeurology分野の創設

・AKI-to-CKD continuum研究

臨床介入試験の企画と参加

・CKDセンター化構想へ

10年間の医局運営を振り返って



第54回 高血圧関連疾患モデル学会 学術総会

The 54th Annual Meeting of the Society for Hypertension Related Disease Model Research

モデル動物からみた高血圧関連疾患研究の復興

会期 2018年12月6日(木)~7日(金)

CVEM International Symposium on Cardiovascular Endocrinology and Metabolism

CVEM2022

The 26th Scientific Session of the Society of Cardiovascular Endocrinology and Metabolism
第26回 日本心血管内分泌代謝学会学術総会
CVEM, the Past, Present and Future

実行委員会
〒812-0216
福岡県福岡市中央区天神区 1-3-6 第3東洋ビル3F
TEL: 092-417-4183
FAX: 092-417-4182
E-mail: cvem@cvem-japan.org.jp

毎年恒例の医局旅行 (4年振りに復活)



第52回 日本腎臓学会西部学術大会

ネットワークが創る 新たな腎臓病学

会期 2022年11月18日~19日
会場 熊本城ホール
WEB併用ハイブリッド開催
大会長 向山 政志

熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学 〒860-0856 熊本県熊本市中央区本町1丁目1-1
大会事務局 / 〒862-0815 熊本県熊本市西区南町4丁目1-1 熊本城ホール 2248-1
TEL: 096-269-9379 FAX: 096-269-7692 E-mail: jansenbu52@nephrology.jp

https://www.kwcs.jp/jansenbu52/



「これから」～The next oneを求めて～

糖尿病性腎症進展に関わる因子の探索

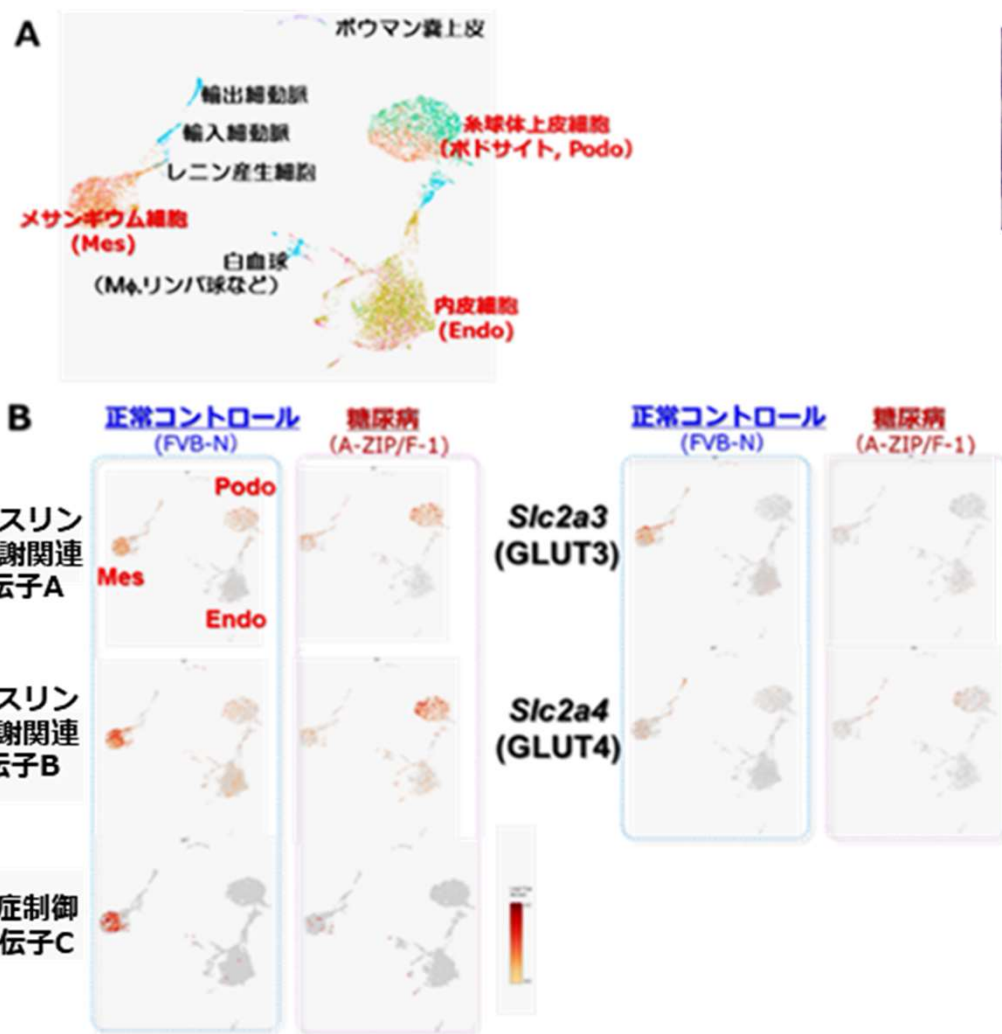
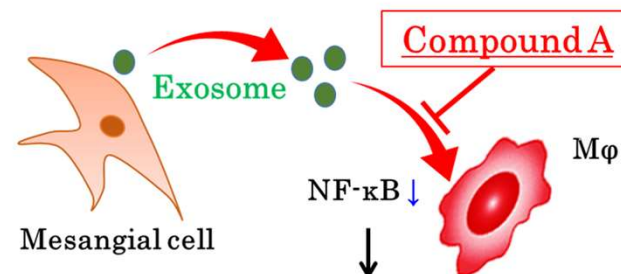
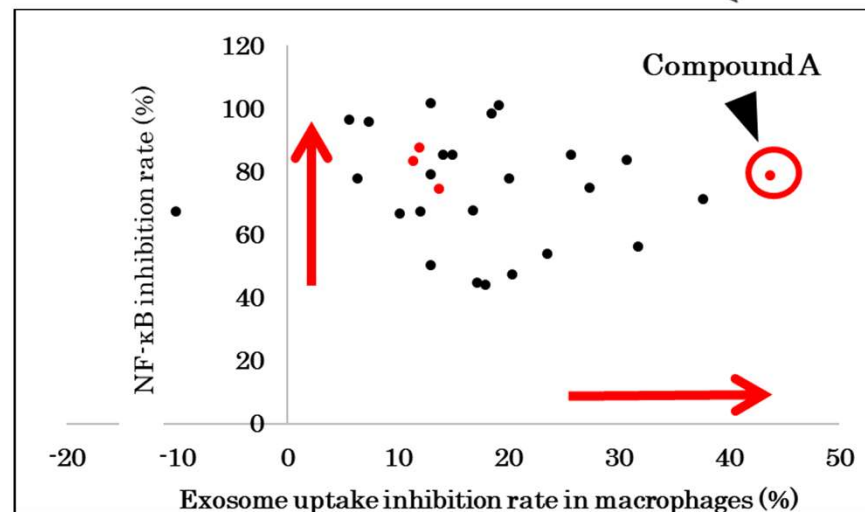
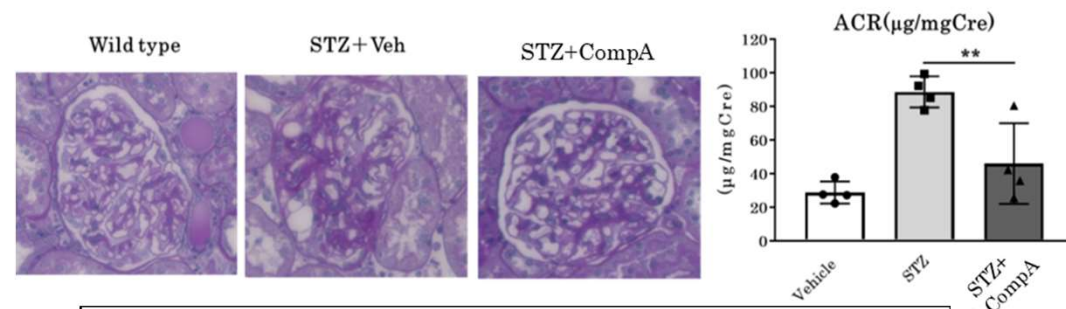


図1. 糖尿病マウス糸球体を用いたシングルセルRNA解析 (scRNA-seq) によるUMAP plot。(A) 各細胞種ごとの解析が可能。(B) 糖尿病状態で変化する遺伝子の一例。

(Date, Fujimoto, Kuwabara, et al.)

Dept of Nephrology, Kumamoto Univ Grad Sch of Med Sci

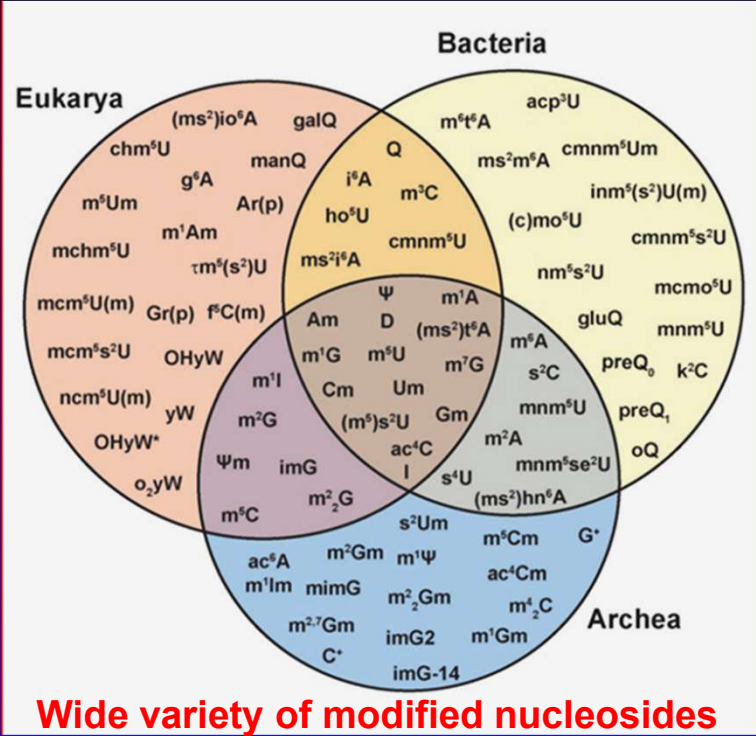


Suppression of local inflammation in DKD glomeruli

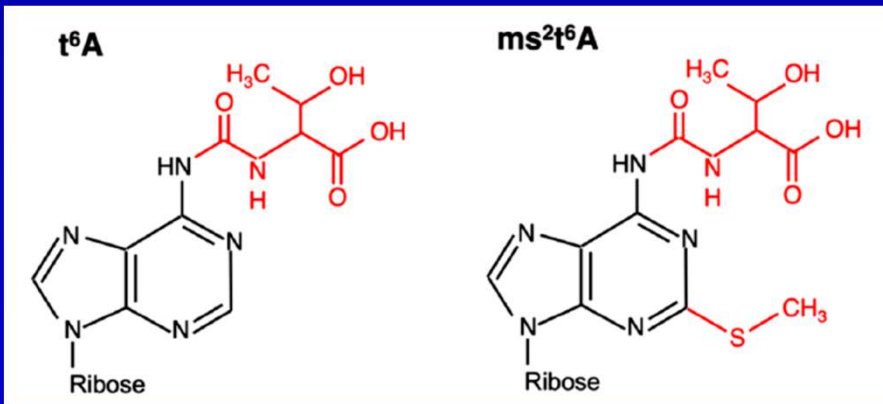
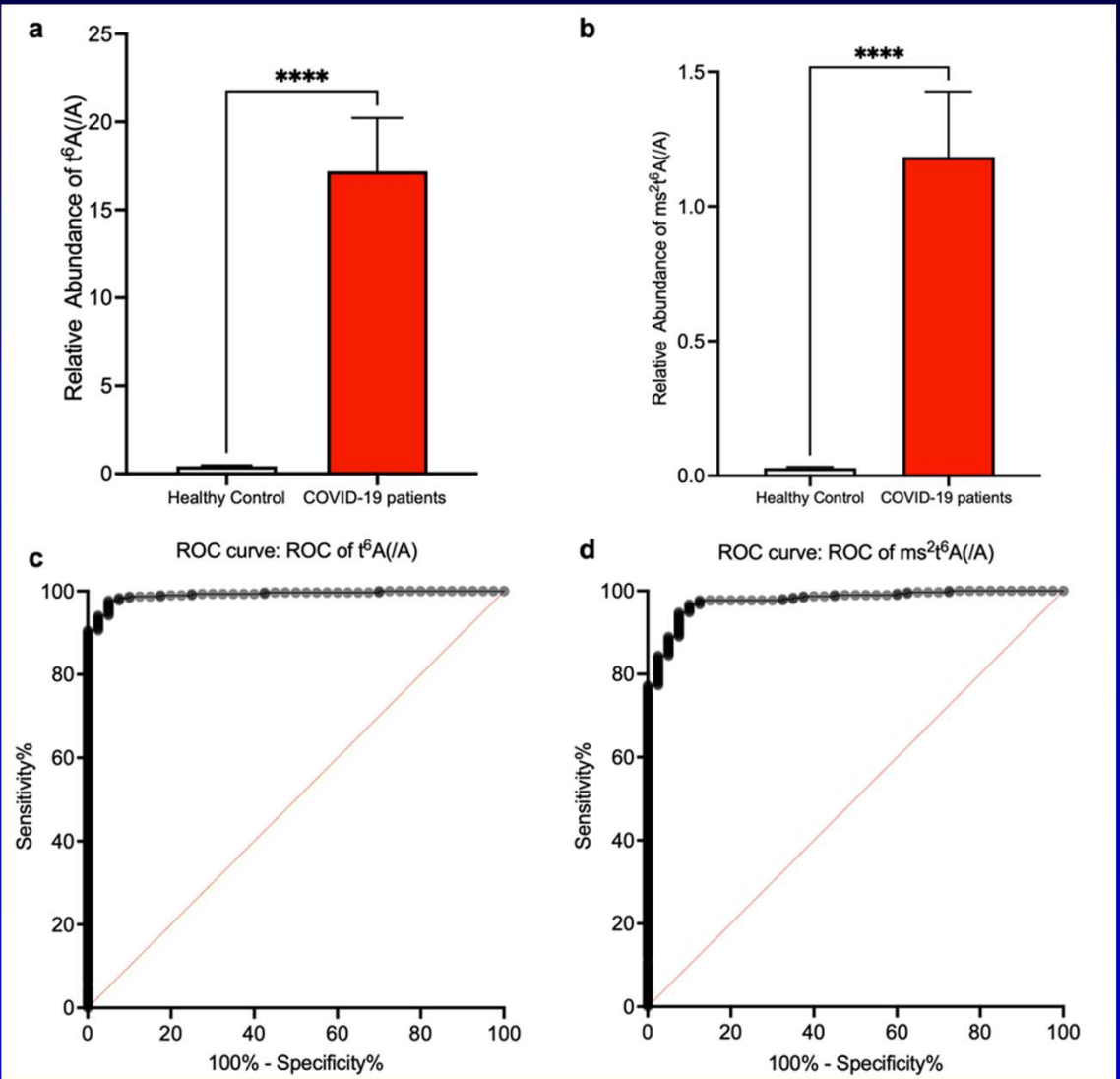
図2. Drug repositioningの手法を用いた糖尿病メサンギウム由来exosomeの作用抑制剤の探索とその効果。

(Fujimoto, Kuwabara, et al.)

修飾ヌクレオシド：マーカーとしての意義と心腎連関への関与



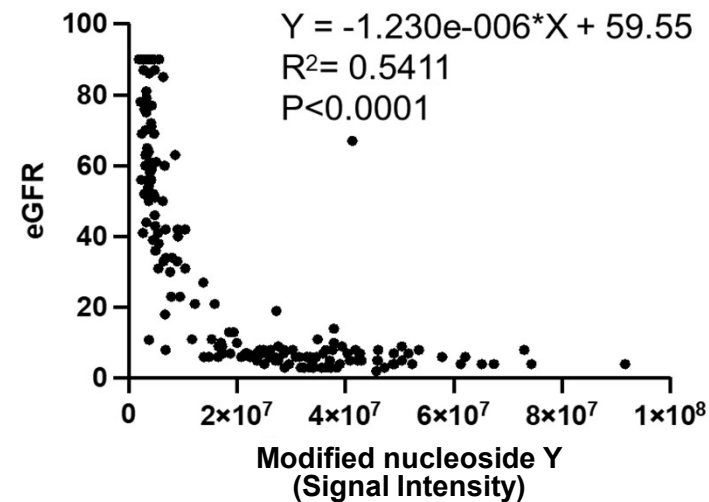
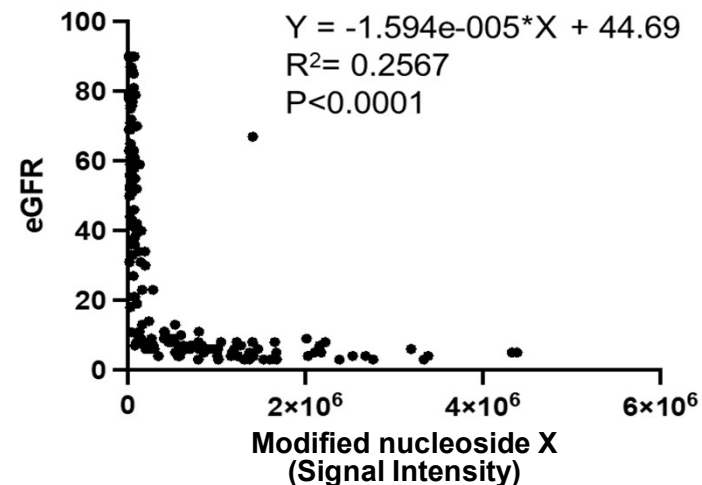
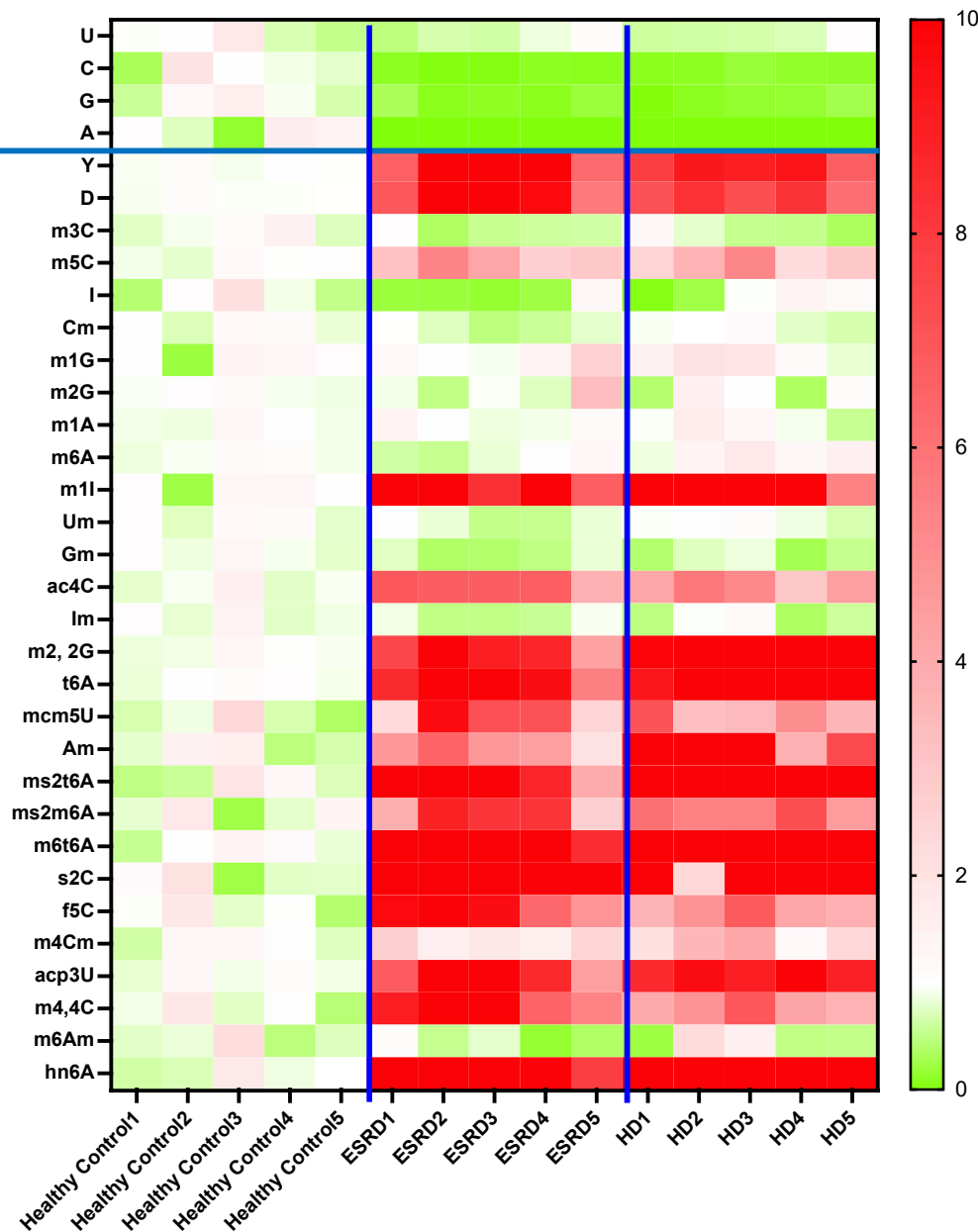
t⁶A and ms²t⁶A Modified Nucleosides in Serum and Urine as Strong Candidate Biomarkers of COVID-19 Infection and Severity



血中修飾ヌクレオシドと腎機能との相関

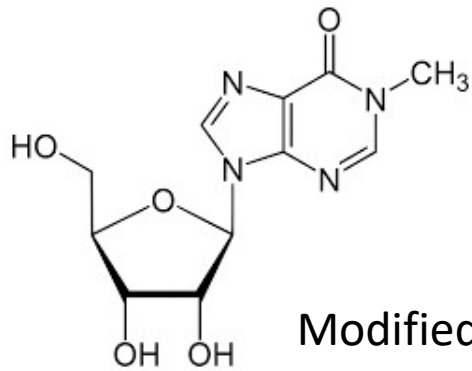
(健常人 vs 末期腎不全 vs 透析患者)

修飾なし
修飾あり

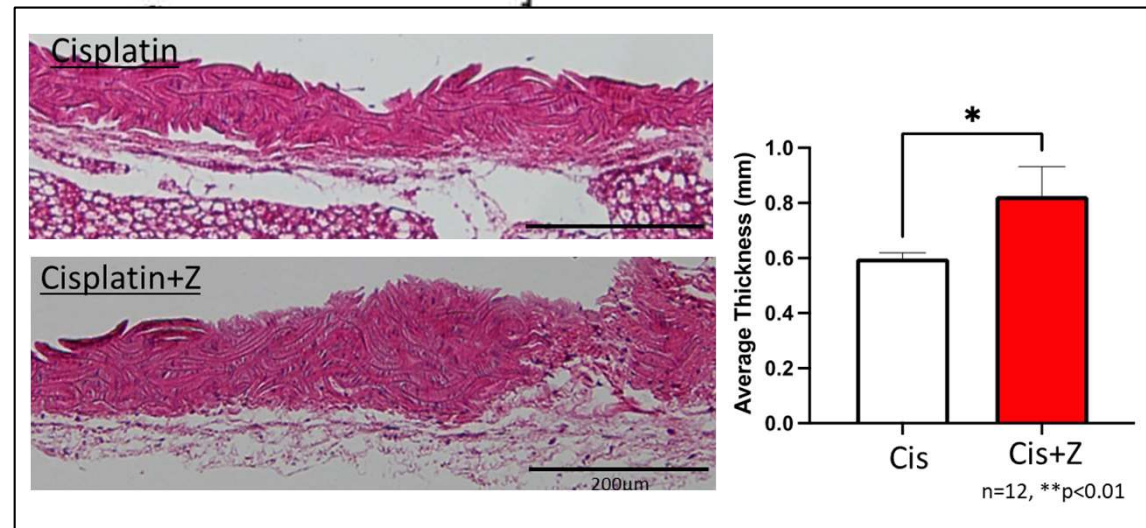
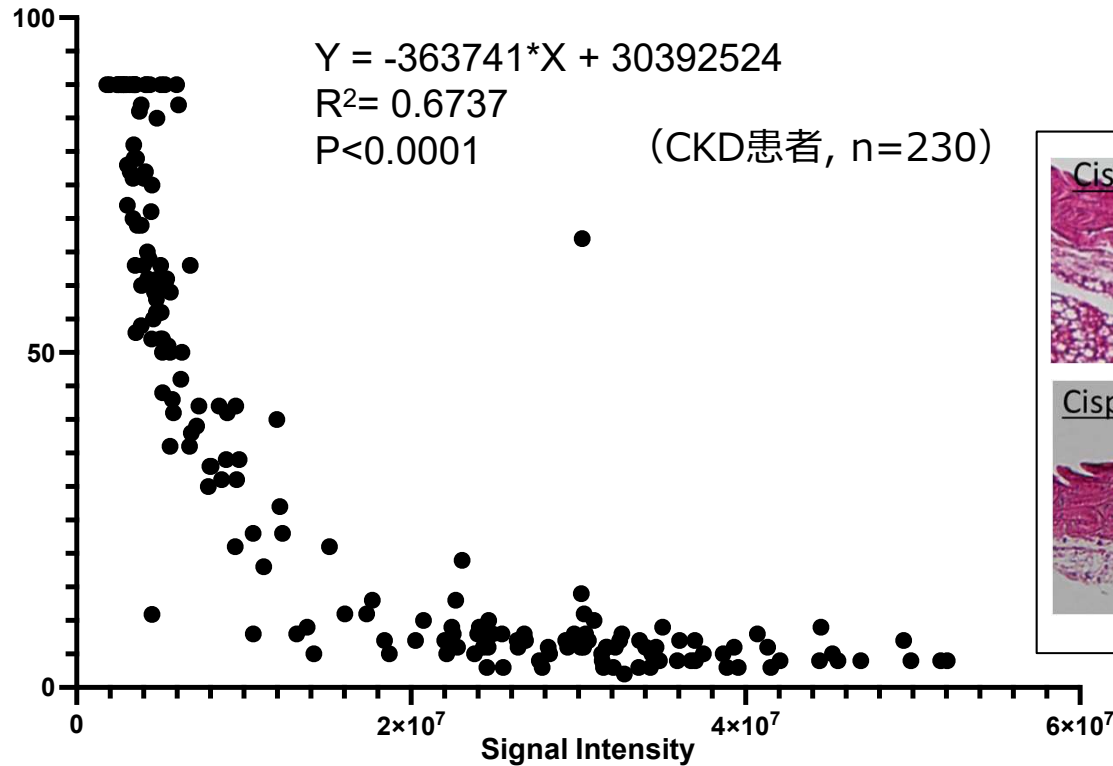
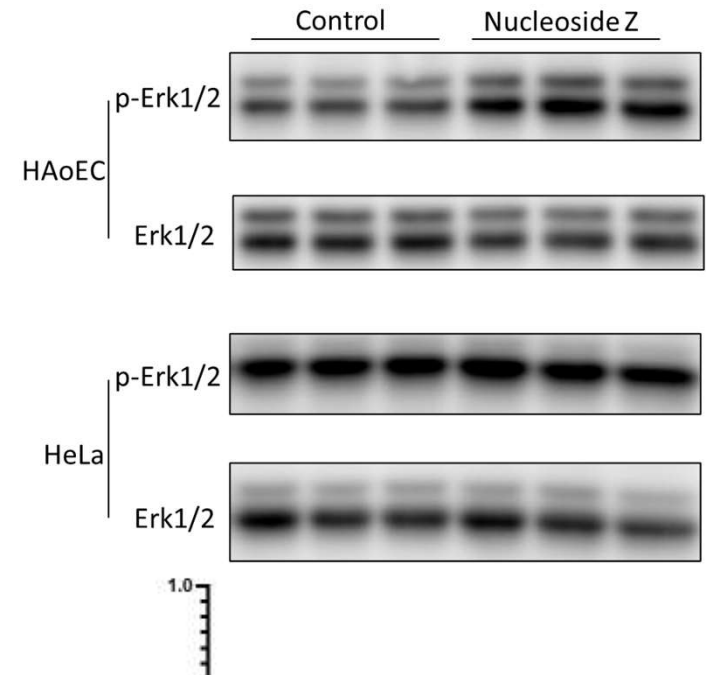
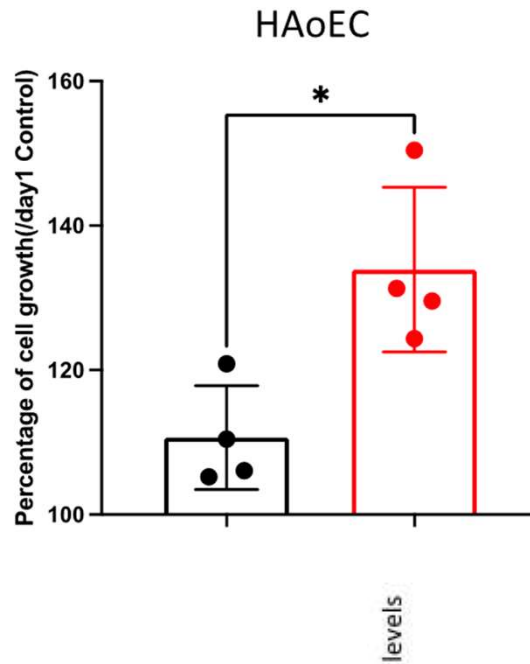


(Nagayoshi, Mukoyama, Tomizawa, et al.)

腎不全における血中修飾ヌクレオシド上昇と病態的意義



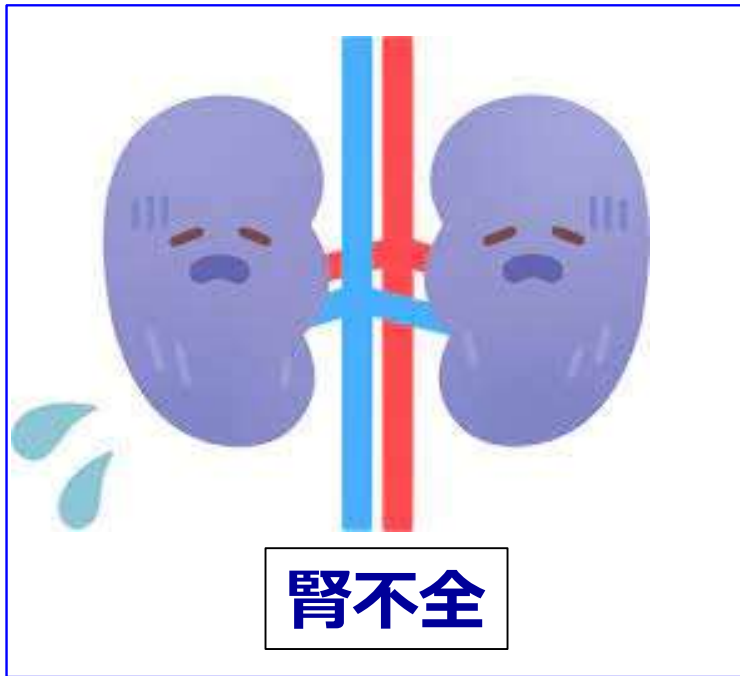
Modified nucleoside Z



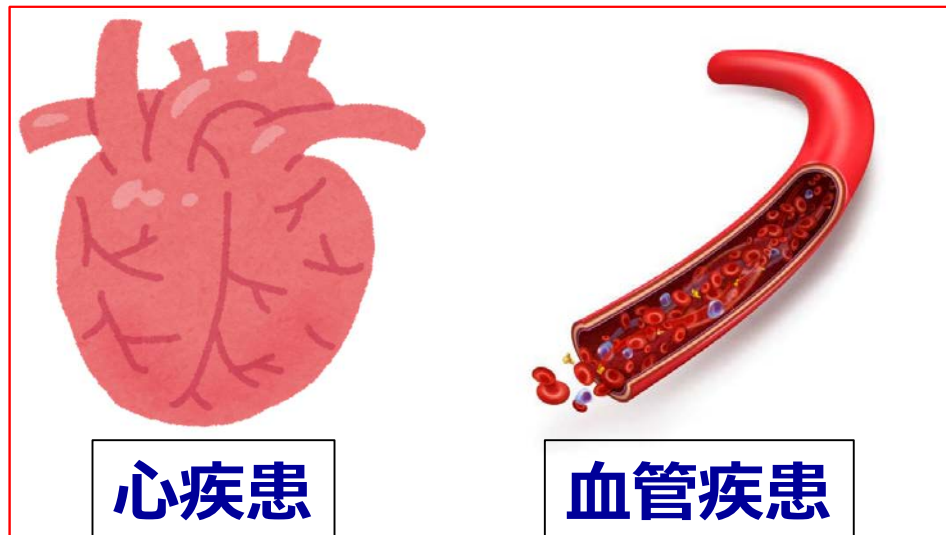
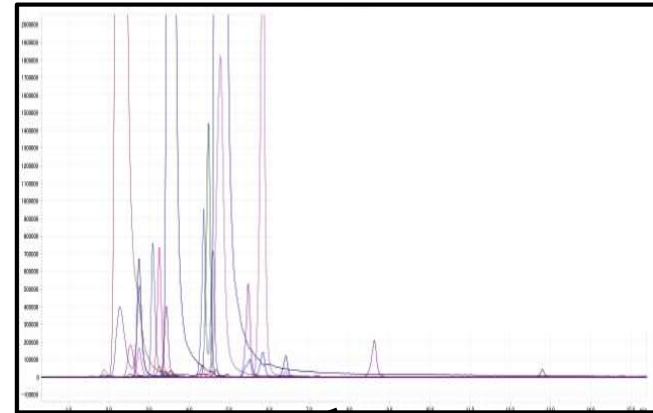
R between BNP and modified nucleoside levels

(Nagayoshi, Mukoyama, Tomizawa, et al.)

新規心腎連関分子メカニズム仮説



血中の
修飾ヌクレオシドの上昇

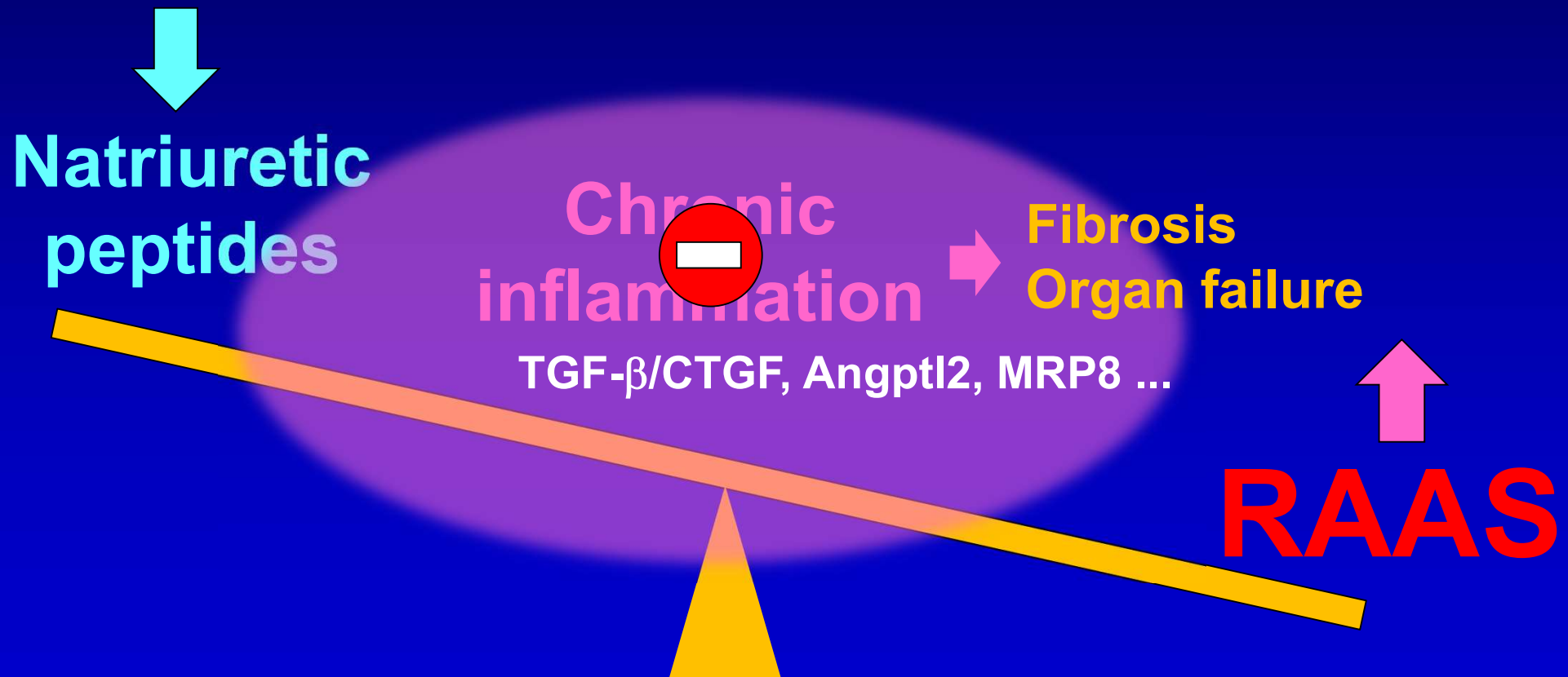


高濃度
修飾ヌクレオシドによる
新規疾患発症メカニズム

CKD、内分泌因子と慢性炎症

Cardio-renal syndrome
(Cardio-reno-metabolic syndrome)

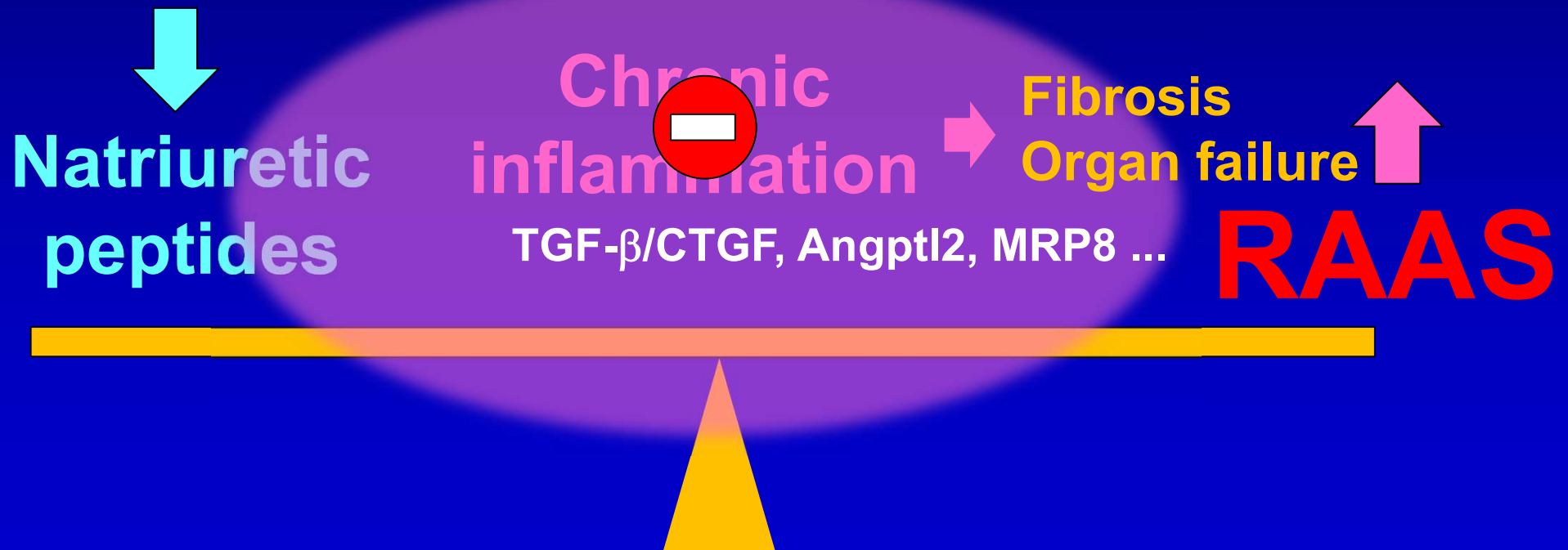
CKD · HF · MetS



CKD、内分泌因子と慢性炎症

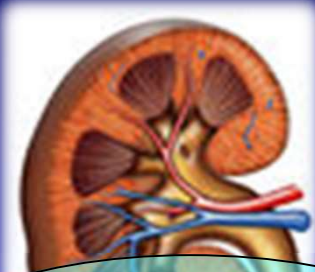
Cardio-renal syndrome
(Cardio-reno-metabolic syndrome)

CKD・HF・MetS



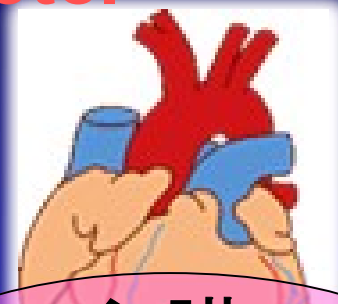
CKDと心腎代謝連関

高血圧・Na貯留, 貧血, 凝固能↑, Ca/P異常, ADMA↑,
Klotho↓?, miR, exosome, nucleosides?, etc.



腎臓

CKD (↓GFR, ↑UAE)



心臓

CAD, CHF

RAAS活性化

内皮機能障害, 酸化ストレス, 慢性炎症, etc.

ANP・BNP

RPF↓(虚血), 交感神経↑, うっ血腎, Cytokines?, etc.

代謝異常

(糖尿病・脂質異常・高尿酸血症・
インスリン抵抗性・adipokines・・・)

ご清聴有難うございました

謝辞 (敬称略)

前日本学士院長
 京都大学MIC
 US National Academy of Medicine
 熊本加齢医学研究所
 国立循環器病研究センター研究所
 国立循環器病研究センター研究所
 京都大学腎臓内科学
 京都大学腎臓内科学
 国立循環器病研究センター
 信州大学循環器内科
 国立病院機構京都医療センター
 奈良県立医科大学循環器内科
 慶應義塾大学内科
 九州大学病態制御内科学
 愛媛大学分子心血管生物薬理学
 香川大学薬理学

井村 裕夫
 中尾 一和
 Victor J. Dzau
 泰江 弘文
 寒川 賢治
 望月 直樹
 柳田 素子
 横井 秀基
 細田 公則
 桑原 去一郎
 八木 正昭
 斎藤 能彦
 伊藤 裕
 小川 佳宏
 堀内 正嗣
 西山 成

京都大学腎臓内科学(横井研)

静岡県立総合病院

熊本大学腎臓内科学

東名厚木病院
 熊本大学分子遺伝学
 熊本大学発生医学研究所
 熊本大学分子生理学
 熊本大学病態生化学
 熊本大学腎臓内科学

田中 一成
 菅原 照潔
 森 正登
 笠原 公夫
 富田 雄一
 尾池 隆一
 西中村 一仁
 富澤 和也
 山縣 健一郎
 北村 裕史
 中山 政隆
 安達 拓
 實吉 秀樹
 長瀬 孝成
 泉 裕一郎
 柿添 豊潤
 森永 潤
 医局員の先生方
 横井研の先生方

(熊大腎臓内科医局集合写真)