

研究助成 2018 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	東京慈恵会医科大学内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科
氏 名	的場 圭一郎
研究テーマ	糖尿病腎症の病態における糸球体上皮細胞 ROCK2 の意義

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

【研究目的】

糖尿病腎症は世界的規模で増加しており、そのステージ進行にともなう生命予後と quality of life (QOL) 悪化への対策が大きな臨床的課題となっている。申請者らは、糖尿病のマウスおよびヒト腎組織で「Rho-kinase (ROCK) シグナル」が活性化される点に着目し、ROCK の阻害が糖尿病腎症の進展を抑制することを世界に先がけて報告した。さらに、ROCK アイソフォームに対する選択的な治療アプローチが、腎構成細胞のエネルギー代謝改善に有効であることを予備的検討において見出した。

本研究は、糖尿病の腎組織に発現する ROCK2 アイソフォームに着目し、これを介したエネルギー代謝異常による糖尿病腎症の発症機序を解明することを目的とする。本研究の成果は、ROCK2 を標的とした糖尿病腎症の治療薬開発につながるものである。

【方法と結果】

(1) マウスとヒトの腎組織を用いて、糖尿病では糸球体 ROCK2 の発現が増加することを見出した。この ROCK2 発現上昇は、糖尿病腎症の特徴的臨床所見であるアルブミン尿の程度と正の相関を示した。

(2) 糸球体 ROCK2 の病態意義を解明するため、糸球体上皮 (podocyte) 特異的 ROCK2 欠損マウスを独自に作製し、糖尿病腎症を発症させた。同マウスでは、アルブミン尿と糸球体硬化が野生型マウスと比較して軽度であり、糖尿病腎症の進展が抑制された。

(3) RNA-Seq による網羅的遺伝子解析から、ROCK2 と代謝経路の関わりが明らかになった。ROCK2 は糸球体上皮のエネルギー代謝異常を介した細胞死に関与することが示唆された。

【研究成果】

糖尿病の腎組織で活性化する ROCK2 シグナルは、糸球体上皮のエネルギー代謝異常を介した細胞死を誘導する。ROCK2 は糖尿病腎症の新たな治療標的となり得る。

<本研究による受賞歴>

- (1) 2019 年 11 月 日本医師会医学研究奨励賞
- (2) 2019 年 3 月 東京都医師会医学研究奨励賞

研究助成 2018 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所	属	東京慈恵会医科大学内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科
氏	名	的場 圭一郎

1. 論文発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 ・ 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。 ・ 国内外雑誌を問わない。 ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
1	Keiichiro Matoba* , Yusuke Takeda, Yosuke Nagai, Kensuke Sekiguchi, Tamotsu Yokota, Kazunori Utsunomiya, Rimei Nishimura. The Physiology, Pathology, and Therapeutic Interventions for ROCK Isoforms in Diabetic Kidney Disease. <i>Front Pharmacol.</i> 11: 1-8, 2020 査読有り *Corresponding author	
2	David Sweet, Neelakantan Vasudevan, Liyan Fan, Chloe Booth, Komal Keerthy, Xudong Liao, Vinesh Vinayachandran, Yoichi Takami, Derin Tugal, Nikunj Sharma, Ernest Chan, Lilei Zhang, Yulan Qing, Stanton Gerson, Chen Fu, Anthony Wynshaw-Boris, Panjamaporn Sangwung, Lalitha Nayak, Paul Holvoet, Keiichiro Matoba , Yuan Lu, Guangjin Zhou, and Mukesh Jain. Myeloid Krüppel-Like Factor 2 is a Critical Regulator of Metabolic Inflammation. <i>Nat Commun.</i> 2020 in press 査読有り	
3	Keiichiro Matoba* , Yusuke Takeda, Yosuke Nagai, Yasushi Kanazawa, Daiji Kawanami, Tamotsu Yokota, Kazunori Utsunomiya, Rimei Nishimura. ROCK Inhibition May Stop Diabetic Kidney Disease. <i>JMA Journal.</i> 3: 1-10, 2020 *Corresponding author 査読有り (日本医師会医学研究奨励賞受賞論文)	
4	的場 圭一郎* . 糖尿病透析予防指導の在り方と課題 病期に応じた糖尿病性腎症の治療. 糖尿病合併症. 34: 300-302, 2020 *Corresponding author 査読無し	
5	Keiichiro Matoba* , Yusuke Takeda, Yosuke Nagai, Tamotsu Yokota, Kazunori Utsunomiya, Rimei Nishimura. Targeting Redox Imbalance as an Approach for Diabetic Kidney Disease. <i>Biomedicines.</i> 8: 40-54, 2020 *Corresponding author 査読有り	
6	Takeda Yusuke, Matoba Keiichiro* , Sekiguchi Kensuke, Nagai Yosuke, Yokota Tamotsu, Utsunomiya Kazunori, Nishimura Rimei. Endothelial Dysfunction in Diabetes. <i>Biomedicines.</i> 8: 182-197, 2020 *Corresponding author 査読有り	
7	Tomoyo Akamine, Shizuka Takaku, Mari Suzuki, Naoko Niimi, Hideji Yako, Keiichiro Matoba , Daiji Kawanami, Kazunori Utsunomiya, Rimei Nishimura, Kazunori Sango. Glycolaldehyde Induces Sensory Neuron Death Through Activation of the c-Jun N-terminal Kinase and p-38 MAP Kinase Pathways. <i>Histochem Cell Biol.</i> 153: 111-119, 2020 査読有り	
8	Shuxin Han, Jonathan W. Ray, Preeti Pathak, David R. Sweet, Rongli Zhang, Huiyun Gao, Nisha Jain, Erik H. Koritzinsky, Keiichiro Matoba , Weixiong Xu, E. Ricky Chan, Daniel I. Simon & Mukesh K. Jain. KLF15 Regulates Endobiotic and Xenobiotic Metabolism. <i>Nat Metab.</i> 1: 422-430, 2019 査読有り	
9	Yosuke Nagai, Keiichiro Matoba* , Daiji Kawanami, Yusuke Takeda, Tomoyo Akamine, Sho Ishizawa, Yasushi Kanazawa, Tamotsu Yokota, Kazunori Utsunomiya, Rimei Nishimura. ROCK2 Regulates TGF- β -induced Expression of CTGF and Profibrotic Genes via NF- κ B and Cytoskeleton Dynamics in Mesangial Cells. <i>Am J Physiol Renal Physiol.</i> 317: F839-F851, 2019 *Corresponding author 査読有り	
10	Keiichiro Matoba* , Yusuke Takeda, Yosuke Nagai, Daiji Kawanami, Kazunori Utsunomiya, Rimei Nishimura. Unraveling the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Kidney Disease. <i>Int J Mol Sci.</i> 20: 3393-3408, 2019 *Corresponding author 査読有り	
11	Yosuke Takeda, Keiichiro Matoba* , Daiji Kawanami, Yosuke Nagai, Tomoyo Akamine, Sho Ishizawa, Yasushi Kanazawa, Tamotsu Yokota, Kazunori Utsunomiya. ROCK2 Regulates Monocyte Migration and Cell to Cell Adhesion in Vascular Endothelial Cells. <i>Int J Mol Sci.</i> 20: 1331-1347, 2019 *Corresponding author 査読有り	

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2020年10月	第63回日本糖尿病学会年次学術集会。 的場 圭一郎 , 竹田 裕介, 永井 洋介, 赤嶺 友代, 金澤 康, 川浪 大治, 横田 太持, 宇都宮 一典, 西村 理明. 腎糸球体 ROCK2 の生理的機能と糖尿病腎症における病態意義 (口演発表)
2	2020年10月	第63回日本糖尿病学会年次学術集会。 竹田 裕介, 的場 圭一郎 , 永井 洋介, 金澤 康, 川浪 大治, 横田 太持, 宇都宮 一典, 西村 理明. 血管内皮 ROCK2 欠損は白色脂肪細胞の褐色化を介して糖・脂質代謝を改善する (口演発表)
3	2020年10月	第63回日本糖尿病学会年次学術集会。 永井 洋介, 的場 圭一郎 , 竹田 裕介, 赤嶺 友代, 横田 太持, 川浪 大治, 八子 英司, 三五 一憲, 宇都宮 一典, 西村 理明. ROCK1/AMPK axis による脂肪酸の利用障害を介した糖尿病腎症進展機構 (口演発表)
4	2020年10月	第63回日本糖尿病学会年次学術集会。 赤嶺 友代, 高久 静香, 鈴木 マリ, 新見 直子, 八子 英司, 永井 洋介, 竹田 裕介, 的場 圭一郎 , 川浪 大治, 宇都宮 一典, 西村 理明, 三五 一憲. グリコールアルデヒドによるニューロン細胞死の機構説明 (口演発表)
5	2020年9月	56th Annual Meeting of the. European Association for the Study of Diabetes. Keiichiro Matoba , Yusuke Takeda, Yosuke Nagai, Tomoyo Akamine, Yasushi Kanazawa, Tamotsu Yokota, Daiji Kawanami, Kazunori Utsunomiya, Rimei Nishimura. Differential Expression of ROCK Isoforms in Diabetic Kidney
6	2020年9月	56th Annual Meeting of the. European Association for the Study of Diabetes. Yusuke Takeda, Keiichiro Matoba , Daiji Kawanami, Yosuke Nagai, Yasushi Kanazawa, Tamotsu Yokota, Kazunori Utsunomiya, Rimei Nishimura. Blocking Endothelial ROCK2 Promotes Fat Browning and Improves Metabolic Dysfunction (Oral Presentation)
7	2020年9月	56th Annual Meeting of the. European Association for the Study of Diabetes. Yosuke Nagai, Keiichiro Matoba , Yusuke Takeda, Tomoyo Akamine, Yasushi Kanazawa, Tamotsu Yokota, Daiji Kawanami, Kazunori Utsunomiya, Rimei Nishimura. ROCK1/AMPK Axis Regulates the Development of Diabetic Kidney Disease via Modulation of Fatty Acid Utilization (Oral Presentation)
8	2020年8月	第63回日本腎臓学会学術総会。 的場圭一郎 . 「ポスト SGLT2 阻害薬時代の糖尿病性腎臓病の新規治療戦略」 低分子量 G タンパク質シグナル異常と腎障害 (シンポジウム)
9	2020年6月	American Diabetes Association 80th Scientific Sessions. Keiichiro Matoba , Yusuke Takeda, Yosuke Nagai, Tomoyo Akamine, Yasushi Kanazawa, Tamotsu Yokota, Daiji Kawanami, Kazunori Utsunomiya, Rimei Nishimura. Renal Distribution and Expression Analysis of ROCK Isoforms in Diabetic Kidney Disease
10	2020年6月	American Diabetes Association 80th Scientific Sessions. Yusuke Takeda, Keiichiro Matoba , Daiji Kawanami, Yosuke Nagai, Yasushi Kanazawa, Tamotsu Yokota, Kazunori Utsunomiya, Rimei Nishimura. Ablation of Endothelial ROCK2 Promotes Fat Browning and Improves Metabolic Dysfunction
11	2020年6月	American Diabetes Association 80th Scientific Sessions. Yosuke Nagai, Keiichiro Matoba , Yusuke Takeda, Tomoyo Akamine, Tamotsu Yokota, Daiji Kawanami, Kazunori Utsunomiya, Rimei Nishimura. ROCK1/AMPK Axis Regulates the Development of Diabetic Kidney Disease via Modulation of Fatty Acid Metabolism
12	2020年1月	第34回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会。 竹田 裕介, 的場 圭一郎 , 川浪 大治, 永井 洋介, 金澤 康, 横田 太持, 宇都宮 一典, 西村 理明. 血管内皮 ROCK2 欠損は白色脂肪細胞の褐色化を介して糖・脂質代謝を改善する (口演発表)

13	2020年1月	第57回日本糖尿病学会関東甲信越地方会. 山崎 永幹, 的場 圭一郎 , 高橋 紘, 山城 健二, 西村理明. 起床時に超速効型インスリンを1単位投与することで血糖変動が安定した2型糖尿病の1例(口演発表)
14	2020年1月	第57回日本糖尿病学会関東甲信越地方会. 松井 牧子, 的場 圭一郎 , 須藤 英訓, 山城 健二, 西村 理明. 自殺目的でインスリンスプロを3,600単位自己注射した1型糖尿病の1例(口演発表)
15	2020年1月	第57回日本糖尿病学会関東甲信越地方会. 安藤 まりな, 高橋 紘, 的場 圭一郎 , 山城 健二, 西村 理明. 低血糖発作を繰り返しインスリンノーマが強く疑われた1例(口演発表)
16	2019年11月	第29回日本内分泌学会臨床内分泌代謝 Update. 山崎 永幹, 小林 久美, 伊藤 綾香, 渡邊 侑依, 的場 圭一郎 , 山城 健二, 西村 理明. 嗅神経芽細胞腫に伴う異所性 ACTH 症候群の一例
17	2019年10月	第136回東京慈恵会医科大学成医会総会. 竹田 裕介, 的場 圭一郎 , 川浪 大治, 永井 洋介, 石澤 将, 金澤 康, 横田 太持, 宇都宮 一典, 西村 理明. 血管内皮 ROCK2 は白色脂肪細胞の browning を制御し糖代謝を改善する(口演発表)
18	2019年9月	第34回日本糖尿病合併症学会・第25回日本糖尿病眼学会総会. 的場 圭一郎 . 「糖尿病透析予防指導の在り方と課題」病期に応じた糖尿病性腎症の治療(シンポジウム)
19	2019年6月	第62回日本腎臓学会学術総会. 竹田 裕介, 的場 圭一郎 , 川浪 大治, 永井 洋介, 石澤 将, 金澤 康, 横田 太持, 宇都宮 一典. ROCK2 は血管内皮において単球の遊走と接着を制御する(口演発表)
20	2019年6月	第62回日本腎臓学会学術総会. 永井 洋介, 的場 圭一郎 , 川浪 大治, 竹田 裕介, 赤嶺 友代, 石澤 将, 金澤 康, 横田 太持, 宇都宮 一典. ROCK1/AMPK シグナルを介した脂肪酸代謝障害による糖尿病腎症進展機構(口演発表)
21	2019年6月	American Diabetes Association 79th Scientific Sessions. Keiichiro Matoba , Daiji Kawanami, Yusuke Takeda, Yosuke Nagai, Kazunori Utsunomiya. ROCK2 Activation Accelerates Podocyte Injury in Diabetic Kidney Disease
22	2019年6月	American Diabetes Association 79th Scientific Sessions. Yusuke Takeda, Keiichiro Matoba , Daiji Kawanami, Yosuke Nagai, Sho Ishizawa, Yasushi Kanazawa, Tamotsu Yokota, Kazunori Utsunomiya. ROCK2 Regulates Monocyte Migration and Cell to Cell Adhesion in Vascular Endothelial Cells
23	2019年6月	American Diabetes Association 79th Scientific Sessions. Yosuke Nagai, Daiji Kawanami, Keiichiro Matoba , Yusuke Takeda, Tomoyo Akamine, Sho Ishizawa, Yasushi Kanazawa, Tamotsu Yokota, Kazunori Utsunomiya. ROCK2 Regulates TGF- β -induced Expression of CTGF and Profibrotic Genes via NF- κ B and Cytoskeleton Dynamics in the Mesangial Cells
24	2019年5月	第92回日本内分泌学会学術総会. 辻本 裕紀, 須藤 英訓, 森武 美帆, 山城 健二, 的場 圭一郎 , 宇都宮 一典. ALP 高値を契機に診断され両側副腎腫を合併した Multiple endocrine neoplasia1 の1例
25	2019年5月	第62回日本糖尿病学会年次学術集会. 的場 圭一郎 , 竹田 裕介, 永井 洋介, 赤嶺 友代, 石澤 将, 金澤 康, 横田 太持, 宇都宮 一典. 腎組織における ROCK アイソフォーム発現分布(口演発表)
26	2019年5月	第62回日本糖尿病学会年次学術集会. 竹田 裕介, 的場 圭一郎 , 川浪 大治, 永井 洋介, 石澤 将, 金澤 康, 横田 太持, 宇都宮 一典. ROCK2 は血管内皮において単球の遊走と接着を制御する(口演発表)
27	2019年5月	第62回日本糖尿病学会年次学術集会. 永井 洋介, 的場 圭一郎 , 川浪 大治, 竹田 裕介, 赤嶺 友代, 石澤 将, 金澤 康, 横田 太持, 八子 英司, 三五 一憲, 宇都宮 一典. ROCK1/AMPK axis を介した脂肪酸代謝障害による糖尿病腎症進展機構(口演発表)
28	2019年5月	第62回日本糖尿病学会年次学術集会. 赤嶺 友代, 高久 静香, 鈴木 マリ, 新見 直子, 八子 英司, 永井 洋介, 竹田 裕介, 的場 圭一郎 , 川浪 大治, 宇都宮 一典, 三五 一憲. グリコールアルデヒドによるニューロンやシュワン細胞死誘導の機構解明(口演発表)
29	2019年1月	第56回日本糖尿病学会関東甲信越地方会. 辻本 裕紀, 須藤 英訓, 松井 牧子, 的場 圭一郎 , 宇都宮 一典. SGLT2 阻害薬投与中に喘息発作を契機に Euglycemic diabetic ketoacidosis を生じた1例(口演発表)

30	2019年1月	第56回日本糖尿病学会関東甲信越地方会。菅沼 由佳, 的場 圭一郎 , 原 興一郎, 榮本 昭仁, 須藤 英訓, 宇都宮 一典。視神経脊髄炎関連疾患に糖尿病を併発した1例(口演発表)
1. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	Yosuke Nagai, Keiichiro Matoba *, Yusuke Takeda, Hideji Yako, Tomoyo Akamine, Yasushi Kanazawa, Tamotsu Yokota, Kazunori Sango, Daiji Kawanami, Kazunori Utsunomiya and Rimei Nishimura. ROCK1/AMPK Axis Regulates the Development of Diabetic Kidney Disease via Modulation of Fatty Acid Metabolism *Corresponding author
2	2020年内投稿予定	Yusuke Takeda, Keiichiro Matoba *, Daiji Kawanami, Yosuke Nagai, Yasushi Kanazawa, Tamotsu Yokota, Kazunori Utsunomiya, Rimei Nishimura. Endothelial ROCK2 Regulates Fat Browning and Metabolic Homeostasis *Corresponding author
3	2020年内投稿予定	Keiichiro Matoba *, Takeda Yusuke, Nagai Yosuke, Tamotsu Yokota, Kazunori Utsunomiya, Rimei Nishimura. Targeting ROCK2 Attenuates Podocyte Injury in Experimental and Human Diabetic Kidney Disease *Corresponding author