

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：13301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06394

研究課題名(和文) 進行性腎障害における慢性炎症の意義とそれに立脚した分子予防学の構築

研究課題名(英文) Inflammation and related molecular preventive medicine in kidney diseases

研究代表者

和田 隆志(Wada, Takashi)

金沢大学・その他部局等・その他

研究者番号：40334784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 70,400,000円

研究成果の概要(和文)：超高齢社会を背景に、感染症に関連した急性腎障害(AKI)の高い死亡率と慢性腎臓病への移行が社会課題となっている。本課題では感染症関連AKIにおいてsingle-cell transcriptome (SCT)解析を用いて検討を行った。また、病態に関与する細菌側遺伝子変異および代謝産物を解析した。その結果、SCT解析により、障害腎において新たな細胞集団を同定した。細菌の接着・バイオフィーム関連遺伝子変異が臨床病態に関与すること、同部位が新たな抗菌薬の創薬ターゲットになることなどが明らかとなった。さらに、腸内細菌の代謝産物である特定のDアミノ酸が腎保護作用を持つことが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎障害の進展機序に、腸内細菌およびその代謝産物が関わることは新たな腎障害の機序を明らかにするだけでなく、将来的な治療標的になる可能性を示しており重要な知見であると考えられた。進行性腎障害に対する治療は限られており、今後、この分野を進展させることで、新たな治療手段の開発につなげたい。

研究成果の概要(英文)：Recent studies indicated the mortality in patients with acute kidney injury (AKI) is high in infectious disease. We performed single-cell transcriptome analysis and identified a novel cell population in infection related AKI model. Moreover, we explored the association between bacterial gene mutation and clinical manifestation of infectious diseases. Attachment and biofilm related genes were associated with clinical manifestation and could be novel targets for anti-microbials. In addition, D-Serine and D-Alanine, those are metabolites of gut microbiota, have reno-protective roles in AKI. These findings suggested that bacteria and related metabolites are novel therapeutic target in AKI.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：腎臓病 慢性炎症 感染症 細菌 ゲノム シングルセル

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病から末期腎不全へと進行し、血液透析療法などの腎代替療法が必要な患者は依然として減少をみない。また慢性腎臓病の経過中に発症する様々な合併症が生命予後を低下させ、更なる医療費の増加を招いている。これらのことから、今や慢性腎臓病の予後改善は医学的・社会的そして医療経済的に非常に重要な課題となっている。さらに、超高齢化社会を背景にして、感染症による死亡が増加している。重症感染症に伴い、急性腎障害 (AKI) が発症し、末期腎不全などの進行性臓器障害に進展することも多い。また、AKI の発症に伴う高い死亡率も大きな問題である。感染症対策とその臓器合併症の病態解明は喫緊の課題である。加えて、近年、腸管環境と各全身臓器の連関が多く報告されている。主に腸内細菌叢の *dysbiosis* が、種々の疾患を発症させることが判明しており、我々も進行性障害の病態における腸内細菌叢の意義を報告した (Nakade, Iwata et al. JCI Insight 2018)。本研究課題では、進行性腎障害と合併する臓器連関を細菌ことに社会的影響をもつ多剤耐性菌の直接/間接的臓器作用を炎症の観点から検討する。本研究の骨格である炎症細胞社会解析センターを活用し、多剤耐性菌の正常細菌叢への攪乱、臓器障害機序を炎症から解明し、予防標的分子の探索、腎臓主体の臓器障害と全身臓器ネットワーク機序解明を目指す。また、菌体遺伝子の網羅的解析、ホスト側因子解析を介して、腎および全身への影響を解明し、予知、予防の観点から有用性を確立することを目指す。ことに、炎症細胞社会解析センターによる宿主細胞の single-cell transcriptome/epigenome (SCT) 解析を用いて、腎疾患、合併する臓器連関を細菌叢の観点から、病態に関与する菌種、特異遺伝子発現を解析する。関連する代謝産物を病期に応じて継時的に測定し、疾患の発症リスクとの相関と予防効果を検討する。これらの知見により、最終的に腎を中心とした全身性炎症細胞社会学とそれに立脚する分子予防学の構築を目指す。

2. 研究の目的

菌体やその代謝産物などによる、腎固有細胞/腎内免疫担当細胞を含む炎症細胞社会の恒常性破綻、進行性腎障害の進展の機序を包括的 single cell omics により解析し、炎症の起点、遷延化、不可逆化の病態が解明を試みる。特に、我々が見出した、敗血症や AKI の発症に関わる菌体接着因子遺伝子領域の変異により、個々の細胞が、炎症の記憶とその遷延化へと向かい、進行性腎障害と関連する全身臓器ネットワークの病態を形成することが考えられる。これら変異蛋白の生体機能を、情報解析およびその数理化モデルを構築することにより、遺伝子変異産物による炎症機構の解明を試みる。さらに、正常細菌叢は、生体の免疫に関与することで、恒常性の維持に必須である。耐性菌が増殖することで、正常細菌叢が攪乱されることが予想されるが、詳細な検討は行われていない。この点に関して、攪乱された細菌叢の遺伝子・代謝産物の網羅的解析と機能解析を進めていく。これらの機序が明らかとなれば、AKI の発症・進展から末期腎不全へ移行し、腎障害が進行する病態において、あらたな予防対策、予後予測因子や、治療標的の創出につながるものと期待される。

3. 研究の方法

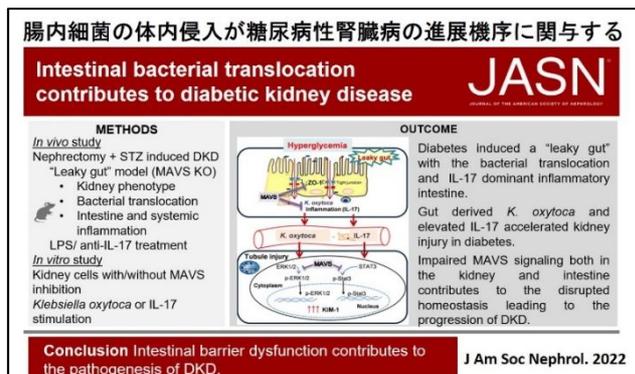
本研究課題では、進行性腎障害における炎症細胞社会の変遷を、慢性炎症に深くかかわる細菌叢の直接/間接的作用に着目し、その機序の解明および腎疾患の発症予防を目指した。腎疾患および慢性炎症性疾患を細菌叢の観点から、病態に関与する菌種、特異遺伝子および代謝産物などを、病期に応じて継時的に測定し、疾患の発症リスクとの相関および予防効果を検討した。細菌叢が、炎症担当細胞・臓器固有細胞に与えるストレス侵襲、遷延化、および炎症記憶など、

臓器局所における炎症細胞社会の解明を SCT 解析の手法を用いて試みた。これらの知見により、最終的に腎を場とした炎症細胞社会学とそれに 立脚する分子予防学の構築を試みた。

4 . 研究成果

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)誘発性腎障害モデルを確立し、未病腎、発症腎の SCT 解析を行った。その結果、未病状態においても、各種炎症細胞の腎内集積、遺伝子発現の変化が認められた。その細胞集団の中に、これまで腎臓では報告がない、新たな細胞集団が存在することが明らかとなった。表面マーカーなどによる検討の結果、新たなマクロファージの一細胞集団であることが判明した。現在マウスモデルにおいて、その機能解析などを進めている。また、ヒト腎生検標本においても、同様の細胞集団が免疫染色により同定された。疾患特異性、腎障害の重症度、腎予後など、臨床データとの相関を現在評価している。さらに、MRSA の遺伝子情報が、感染症の臨床病態に及ぼす影響について検討した。その結果、接着・バイオフィーム関連の遺伝子領域に変異を持つ株は、有意に血流感染症を増加させることを明らかにした。(Iwata Y. Wada T. et al. Int J Infect Dis. 2020, 特願 2015-056620)。また、接着・バイオフィーム関連の遺伝子発現の制御物質は、新規の感染予防薬となり得ることを明らかにした(Iwata Y. Wada T. et al. BBRC 2021)。さらに、抗 MRSA 薬のダプトマイシン(DAP)耐性に関する遺伝子学的評価(Iwata Y. Wada T. et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017)や、最近増加している市中感染株の薬剤耐性と遺伝子変異の関与(Iwata Y. Wada T. et al. J Infect Chemother.2020)などを報告した。

また、糖尿病性腎症の進展において、腸内細菌である *K. oxytoca* が体内移入し、病態に関与することを見出した(図 1)。糖尿病の発症に伴い、腸管上皮の脆弱性が惹起され、腸内細菌が腎臓に移行した。腸管上皮脆弱性モデルでは、侵入細菌の増加、血中 IL-17 増加を背景に腎障害が増悪した。腸内細菌による直接的な腎尿細管障害に加え、血中、腎内 IL-17 上昇による腎細胞障害などにより、糖尿病性腎臓病が進行することを明らかとした。また、抗 IL-17 中和抗体の投与により腎障害が軽減したことより、腸内細菌の体内移入に引き続く、慢性炎症も新たな治療標的として有用である可能性を示した。



さらに、細菌の代謝産物であるキラルアミノ酸にも着目し、検討を進めてきた。D-アラニンは、低酸素によるミトコンドリアの活性酸素種の産生を抑制することで、腎尿細管細胞の障害を軽減すること、また、この効果は、キラルアミノ酸受容体を介することが明らかとなった。また、大腸菌をはじめとする腸内細菌によって D-アラニンが産生されることを見出し、腎腸連関を介した、新たな腎疾患に対する治療薬創出の基礎的知見を見出した(Iwata Y. Wada T. et al. Am J Physiol Renal Physiol 2022)。特に、以前我々が報告した D-セリンは腎保護作用を持つ一方で、高濃度で腎毒性を示すことが知られていた。D-アラニンは高濃度でも腎毒性を示さず、将来的な腎保護薬への応用を考えた際、腎毒性を示さないことは有意性が高いと考えられた。これらの検討により、細菌及び代謝産物が、腎障害の発症・進展機序に関与することが示された。以上のように、本研究課題を通して、SCT 解析による未病状態での新規細胞群の同定、細菌および代謝産物による新たな腎障害の機序さらに、治療標的としての可能性を提唱することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 27件）

1. 著者名 Iwata Y, Sakai N, Yoneda I, Satou K, Furuichi K, Senda Y, Sakai-Takemori Y, Wada T, Fujita S, Ogura H, Sato K, Minami T, Yamaguchi K, Kitajima S, Toyama T, Yamamura Y, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Sakai Y, Ikeo K, Shichino S, Ueha S, Nakajima T, Matsushima K, Wada T	4. 巻 26
2. 論文標題 The increased frequency of methicillin-resistant Staphylococcus aureus with low MIC of beta-lactam antibiotics isolated from hospitalized patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 604 ~ 610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.01.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwata Yasunori, Sakai Norihiko, Yoneda Ikuko, Senda Yasuko, Sakai-Takemori Yukiko, Oshima Megumi, Nakagawa-Yoneda Shiori, Ogura Hisayuki, Sato Koichi, Minami Taichiro, Kitajima Shinji, Toyama Tadashi, Yamamura Yuta, Miyagawa Taro, Hara Akinori, Shimizu Miho, Furuichi Kengo, Matsushima Kouji, Wada Takashi	4. 巻 537
2. 論文標題 D-Serine inhibits the attachment and biofilm formation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 50 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.12.078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi Koichi, Saigusa Daisuke, Kanemitsu Yoshitomi, Matsumoto Yotaro, Thanai Paxton, Suzuki Naoto, Mise Koki, Wada Takashi, et al	4. 巻 10
2. 論文標題 Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09735-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sako Keisuke, Furuichi Kengo, Yamamura Yuta, Oshima Megumi, Toyama Tadashi, Kaneko Shuichi, Wada Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Association between the recurrence period of acute kidney injury and mortality: a single-centre retrospective observational study in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e023259 ~ e023259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2018-023259	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwata Yasunori, Satou Kenji, Furuichi Kengo, Yoneda Ikuko, Matsumura Takuhiro, Yutani Masahiro, Fujinaga Yukako, Hase Atsushi, Morita Hidetoshi, Ohta Toshiko, Senda Yasuko, Sakai-Takemori Yukiko, Wada Taizo, Fujita Shinichi, Miyake Taito, Yasuda Haruka, Sakai Norihiko, Wada Takashi, et al.	4. 巻 91
2. 論文標題 Collagen adhesion gene is associated with bloodstream infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 22 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2019.11.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Matsue Miki, Ogura Kohei, Sugiyama Hironori, Miyoshi-Akiyama Tohru, Takemori-Sakai Yukiko, Iwata Yasunori, Wada Takashi, Okamoto Shigefumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Pathogenicity Characterization of Prevalent-Type Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis Strains	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.00097	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Iwata Yasunori, Sakai Norihiko, Yoneda Ikuko, Satou Kenji, Furuichi Kengo, Senda Yasuko, Sakai-Takemori Yukiko, Wada Taizo, Fujita Shinichi, Ogura Hisahiro, Sato Kouichi, Minami Taichiro, Yamaguchi Kaori, Kitajima Shinji, Toyama Tadashi, Yamamura Yuta, Miyagawa Taro, Hara Akinori, Shimizu Miho, Wada Takashi, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 The increased frequency of methicillin-resistant Staphylococcus aureus with low MIC of beta-lactam antibiotics isolated from hospitalized patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.01.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 中出祐介・岩田恭宜・和田隆志	4. 巻 8
2. 論文標題 細菌由来D-アミノ酸を介した新たな腎腸関連機序	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 D-アミノ酸学会誌	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Miho, Research Group of Diabetic Nephropathy, the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan and Japan Agency for Medical Research and Development, Furuichi Kengo, Toyama Tadashi, Funamoto Tomoaki, Kitajima Shinji, Hara Akinori, Ogawa Daisuke, Wada Takashi et al.	4. 巻 22
2. 論文標題 Decline in estimated glomerular filtration rate is associated with risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes with macroalbuminuria: an observational study from JDNCS	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 377 ~ 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-017-1467-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Furuichi Kengo, Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and AMED, Shimizu Miho, Yuzawa Yukio, Hara Akinori, Toyama Tadashi, Kitamura Hiroshi, Suzuki Yoshiki, Sato Hiroshi, Uesugi Noriko, Ubara Yoshifumi, Hohino Junichi, Wada Takashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Clinicopathological analysis of biopsy-proven diabetic nephropathy based on the Japanese classification of diabetic nephropathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 570 ~ 582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-017-1485-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Furuichi Kengo, Research Group of Diabetic Nephropathy and Nephrosclerosis, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and Japan Agency for Medical Research and Development, Shimizu Miho, Yuzawa Yukio, Hara Akinori, Toyama Tadashi, Kitamura Hiroshi, Wada Takashi et al.	4. 巻 22
2. 論文標題 Nationwide multicenter kidney biopsy study of Japanese patients with hypertensive nephrosclerosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 629 ~ 637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-017-1496-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hara Akinori, Wada Takashi, Sada Ken-ei, Amano Koichi, Dobashi Hiroaki, Harigai Masayoshi, Takasaki Yoshinari, Yamada Hidehiro, Hasegawa Hitoshi, Hayashi Taichi, Fujimoto Shouichi, Muso Eri, Kawakami Tamihiro, Homma Sakae, Yoshida Masaharu, Hirahashi Junichi, et al	4. 巻 45
2. 論文標題 Risk Factors for Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis in Japan: A Nationwide, Prospective Cohort Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 521 ~ 528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3899/jrheum.170508	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wada Takashi, Hosoya Tatsuo, Honda Daisuke, Sakamoto Ryusuke, Narita Kazutaka, Sasaki Tomomitsu, Okui Daisuke, Kimura Kenjiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Uric acid-lowering and renoprotective effects of topiroxostat, a selective xanthine oxidoreductase inhibitor, in patients with diabetic nephropathy and hyperuricemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (UPWARD study)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 860 ~ 870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1530-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Furuichi Kengo, Shimizu Miho, Okada Hirokazu, Narita Ichiei, Wada Takashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Clinico-pathological features of kidney disease in diabetic cases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1046 ~ 1051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1556-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamanouchi Masayuki, Hoshino Junichi, Ubara Yoshifumi, Takaichi Kenmei, Kinowaki Keiichi, Fujii Takeshi, Ohashi Kenichi, Mise Koki, Toyama Tadashi, Hara Akinori, Shimizu Miho, Furuichi Kengo, Wada Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinicopathological predictors for progression of chronic kidney disease in nephrosclerosis: a biopsy-based cohort study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfy121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhao Juanjuan, Okamoto Yasuo, Asano Yuya, Ishimaru Kazuhiro, Aki Sho, Yoshioka Kazuaki, Takuwa Noriko, Wada Takashi, Inagaki Yutaka, Takahashi Chiaki, Nishiuchi Takumi, Takuwa Yoh	4. 巻 13
2. 論文標題 Sphingosine-1-phosphate receptor-2 facilitates pulmonary fibrosis through potentiating IL-13 pathway in macrophages	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0197604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0197604	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Komura Takuya, Yano Masaaki, Miyake Akimitsu, Takabatake Hisashi, Miyazawa Masaki, Ogawa Norihiko, Seki Akihiro, Honda Masao, Wada Takashi, Matsui Shigeyuki, Kaneko Shuichi, Sakai Yoshio	4. 巻 2018
2. 論文標題 Immune Condition of Colorectal Cancer Patients Featured by Serum Chemokines and Gene Expressions of CD4+ Cells in Blood	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/7436205	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakade Yusuke, Iwata Yasunori, Furuichi Kengo, Mita Masashi, Hamase Kenji, Konno Ryuichi, Miyake Taito, Sakai Norihiko, Kitajima Shinji, Toyama Tadashi, Shinozaki Yasuyuki, Sagara Akihiro, Miyagawa Taro, Hara Akinori, Shimizu Miho, Kamikawa Yasutaka, Sato Kouichi, Oshima Megumi, Wada Takashi et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Gut microbiota-derived D-serine protects against acute kidney injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e97957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.97957	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda Haruka, Iwata Yasunori, Nakajima Satoshi, Furuichi Kengo, Miyake Taito, Sakai Norihiko, Kitajima Shinji, Toyama Tadashi, Shinozaki Yasuyuki, Sagara Akihiro, Miyagawa Taro, Hara Akinori, Shimizu Miho, Kamikawa Yasutaka, Sato Kouichi, Oshima Megumi, Yoneda-Nakagawa Shiori, Kaneko Shuichi, Wada Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Erythropoietin signal protected HUVEC from high glucose induced injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13518	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Toyama Tadashi, Neuen Brendon L., Jun Min, Ohkuma Toshiaki, Neal Bruce, Jardine Meg J., Heerspink Hiddo L., Wong Muh Geot, Ninomiya Toshiharu, Wada Takashi, Perkovic Vlado	4. 巻 21
2. 論文標題 Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes, Obesity and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1237 ~ 1250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.13648	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sakai Yoshio, Honda Masao, Matsui Shigeyuki, Komori Osamu, Murayama Toshinori, Fujiwara Tadami, Mizuno Masaaki, Imai Yasuhito, Yoshimura Kenichi, Nasti Alessandro, Wada Takashi, Iida Noriho, Kitahara Masaaki, Horii Rika, Toshikatsu Tamai, Nishikawa Masashi, Okafuji Hirofumi, Mizukoshi Eishiro, et al	4. 巻 110
2. 論文標題 Development of novel diagnostic system for pancreatic cancer, including early stages, measuring mRNA of whole blood cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1364 ~ 1388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13971	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamato Masatoshi, Sakai Yoshio, Mochida Hatsune, Kawaguchi Kazunori, Takamura Masayuki, Usui Soichiro, Seki Akihiro, Mizukoshi Eishiro, Yamashita Taro, Yamashita Tatsuya, Ishida Kousuke, Nasti Alessandro, Tuyen Ho Thuy Bich, Komura Takuya, Yoshida Keiko, Wada Takashi, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Adipose tissue derived stem cells prevent fibrosis in murine steatohepatitis by suppressing IL-17 mediated inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14647	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Toyama T, Hara A, Shimizu M, Kinowaki K, Fujii T, Ohashi K, Yuzawa Y, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Hisano S, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishino T, Samejima K, Kohagura K, Shibagaki Y, Mise K, Makino H, Matsuo S, Ubara Y, Wada T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc18-1320	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wada Taizo, Iwata Yasunori, Kamikawa Yasutaka, Wada Takashi, Yachie Akihiro.	4. 巻 70
2. 論文標題 Peripheral blood plasmacytosis in severe fever with thrombocytopenia syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Jpn J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 470 ~ 471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2016.575.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shinozaki Yasuyuki, Furuichi Kengo, Toyama Tadashi, Kitajima Shinji, Hara Akinori, Iwata Yasunori, Sakai Norihiko, Shimizu Miho, Kaneko Shuichi, Isozumi Noriyoshi, Nagamori Shushi, Kanai Yoshikatsu, Sugiura Tomoko, Kato Yukio, Wada Takashi	4. 巻 92
2. 論文標題 Impairment of the carnitine/organic cation transporter 1?ergothioneine axis is mediated by intestinal transporter dysfunction in chronic kidney disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Kidney Int	6. 最初と最後の頁 1356 ~ 1369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2017.04.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwata Y., Satou K., Tsuzuku H., Furuichi K., Senda Y., Sakai-Takemori Y., Wada T., Fujita S., Miyake T., Yasuda H., Sakai N., Kitajima S., Toyama T., Shinozaki Y., Sagara A., Miyagawa T., Hara A., Shimizu M., Kamikawa Y., Kaneko S., Wada T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Down-regulation of the two-component system and cell-wall biosynthesis-related genes was associated with the reversion to daptomycin susceptibility in daptomycin non-susceptible methicillin-resistant Staphylococcus aureus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Clin Microbiol Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 1839 ~ 1845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10096-017-2999-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakai Norihiko, Nakamura Miki, Lipson Kenneth E., Miyake Taito, Kamikawa Yasutaka, Sagara Akihiro, Shinozaki Yasuyuki, Kitajima Shinji, Toyama Tadashi, Hara Akinori, Iwata Yasunori, Shimizu Miho, Furuichi Kengo, Kaneko Shuichi, Tager Andrew M., Wada Takashi	4. 巻 7
2. 論文標題 Inhibition of CTGF ameliorates peritoneal fibrosis through suppression of fibroblast and myofibroblast accumulation and angiogenesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 5392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-05624-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamikawa Yasutaka, Sakai Norihiko, Miyake Taito, Sagara Akihiro, Shinozaki Yasuyuki, Kitajima Shinji, Toyama Tadashi, Hara Akinori, Iwata Yasunori, Shimizu Miho, Furuichi Kengo, Imamura Ryu, Suda Takashi, Kaneko Shuichi, Wada Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Involvement of p38MAPK in Impaired Neutrophil Bactericidal Activity of Hemodialysis Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ther Apher Dial	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.12651	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計33件（うち招待講演 15件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 岩田恭宜・中出祐介・和田隆志
2. 発表標題 The gut-kidney axis in diabetic kidney disease
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 和田隆志
2. 発表標題 慢性腎臓病と糖尿病性腎臓病：病態と最新治療
3. 学会等名 第65回日本透析医学会学術集会・総会（WEB開催）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 急性腎障害における線維化，リモデリング機序と新規治療の可能性
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩田恭宜・中出祐介・和田隆志
2. 発表標題 細菌叢と腎臓を繋ぐD-アミノ酸
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂井宣彦・和田隆志
2. 発表標題 The involvement of cytoskeleton-dependent signaling pathway mediated by bioactive substances in the pathogenesis of organ fibrosis.
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田隆志
2. 発表標題 腎腸関連機構の解明とその制御
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norihiko Sakai, Takashi Wada
2. 発表標題 The involvement of cytoskeleton-dependent signaling pathway mediated by bioactive substances in the pathogenesis of organ fibrosis.
3. 学会等名 The 62nd Annual Meeting of the Japanese Society of Nephrology（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原章規・北川清樹・北島信治・遠山直志・岩田恭直・坂井宣彦・清水美保・古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 ANCA関連血管炎における抗エリスロポエチン受容体抗体の臨床的意義
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐田憲映・原章規・和田隆志・本間栄・針谷正祥
2. 発表標題 クラスター解析を用いたANCA関連血管炎の分類と重症度に関する検討
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北川清樹・安藤舞・相良明宏・古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 ANCA関連腎炎の臨床病理所見および予後の変遷
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原章規・古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎症の進展マーカー候補としての抗エリスロポエチン受容体抗体
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中出祐介・岩田恭直・和田隆志
2. 発表標題 キラルアミノ酸の可能性
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 和田隆志・清水美保・遠山直志・原章規・湯澤由紀夫・古市賢吾
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病と糖尿病性腎症：腎病変の不均一性と病態
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山村雄太・古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 成人領域の腎コロナーマ症候群と病態
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 糖尿病腎生検コホートの最新知見
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩田恭直・中出祐介・和田隆志
2. 発表標題 細菌遺伝子情報の病態への関与
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 和田隆志
2. 発表標題 腎臓病におけるバイオマーカー
3. 学会等名 第58 回日本臨床化学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 遠山直志・原章規・清水美保・古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 DKD・高血圧性腎硬化症の病理と臨床
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水美保・古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 DKDにおける臨床と病理の相互理解
3. 学会等名 第48回日本腎臓学会西部学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病update
3. 学会等名 第59回日本内科学会 信越支部主催生涯教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎症・糖尿病性腎臓病の病態と治療
3. 学会等名 第33回日本糖尿病合併症学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北島信二・原章規・古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎症に対するLDLアフェレンス療法
3. 学会等名 第39回日本アフェレンス学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Wada
2. 発表標題 Long-term outcome of biopsy-proven lupus nephritis and novel insight of autoantibodies to erythropoietin receptor for prognosis.
3. 学会等名 The 62nd Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Wada
2. 発表標題 Diabetic Kidney Diseases with Type 2 Diabetes.
3. 学会等名 CSN Annual General Meeting 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Wada
2. 発表標題 Nationwide Clinicopathological Study & Related Biomarkers in Diabetic Nephropathy.
3. 学会等名 Dynamo Townhall
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Wada
2. 発表標題 Diabetic nephropathy and diabetic kidney disease: Clinicopathological aspects and biomarkers.
3. 学会等名 Advanced Course on Renal Pathology and Nephrology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Wada
2. 発表標題 Kidney diseases and related organ-cross talk - pathogenesis, therapy and biomarkers-
3. 学会等名 Kick-Off Symposium of the Double Degree Programs Between Hanoi Medical University and Kanazawa University
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田隆志
2. 発表標題 腎腸連関とマイクロバイオーム
3. 学会等名 第52回日本小児腎臓病学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 遠山直志・北島信治・古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 CKDと新たな検査
3. 学会等名 日本臨床検査自動化学会第49回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三宅泰人・坂井宣彦・古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 マウス腹膜線維化モデルにおけるトレハロースの線維化抑制効果の検討
3. 学会等名 第23回日本腹膜透析学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 腎不全における臓器連関破綻～腸・腎連関～
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 和田隆志
2. 発表標題 進行性腎障害における炎症細胞社会と分子標的
3. 学会等名 平成29～33年度文部科学省新学術領域研究 予防を科学する炎症細胞社会学 第1回公開シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 和田隆志
2. 発表標題 慢性腎臓病における腸腎関連 トランスポーターの観点から
3. 学会等名 日本薬学会第138年会（金沢）（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 岩田恭宜・中出祐介・和田隆志	4. 発行年 2020年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 624
3. 書名 ヒトマイクロバイーム Vol.2	

1. 著者名 和田 隆志、柏原 直樹	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 224
3. 書名 糖尿病性腎臓病の診かた、考えかた	

1. 著者名 迫患輔、和田隆志、阿部 雅紀(編集)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 262
3. 書名 AKI急性腎障害治療の実際	

1. 著者名 和田隆志、日本薬学会(編集)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 東京化学同人(編集)	5. 総ページ数 264
3. 書名 知っておきたい臨床検査値 第2版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	古市 賢吾 (FURUICHI Kengo) (50432125)	金沢医科大学・医学部・教授 (33303)	
研究分担者	坂井 宣彦 (SAKAI Norihiko) (60377421)	金沢大学・附属病院・准教授 (13301)	
研究分担者	岩田 恭宜 (IWATA Yasunori) (90432137)	金沢大学・附属病院・特任教授 (13301)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	山村 雄太 (YAMAMURA Yuta)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------