

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2015～2017

課題番号：15KT0088

研究課題名(和文)腎臓老化における小胞体ストレスシグナル(UPR経路)のエピゲノム制御の解明

研究課題名(英文)Epigenetic regulation of endoplasmic reticulum stress signal in aging of kidney

研究代表者

稲城 玲子 (Inagi, Reiko)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：50232509

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：小胞体ストレス制御microRNAに関するこれまでの研究を基盤に、腎臓老化における長寿遺伝子SIRT1(ヒストン脱アセチル化酵素)のepigeneticsに関する解析を行った。腎臓老化は糸球体濾過量(GFR)低下を伴うので、糸球体足細胞特異的SIRT1欠損によるGFR低下(老化)を評価したところ、SIRT1欠損は障害時(酸化ストレス)のアクチン細胞骨格の破綻、足細胞の形態・機能低下を増悪させた。その機序として、SIRT1はcortactin(アクチン結合細胞骨格関連因子)を核内で脱アセチル化し、細胞への質局在を高め、アクチン細胞骨格の安定に寄与することを見いだした。

研究成果の概要(英文)：We investigated the role of SIRT1, a histone deacetylase, in podocytes by using podocyte-specific Sirt1 knockout (SIRT1pod^{-/-}) mice. In the experimental mice with glomerular disease, the disease severity was significantly greater in SIRT1pod^{-/-} mice than in wild-type mice. It was associated with actin cytoskeleton derangement. Actin cytoskeleton derangement in H2O2-treated cultured podocytes became prominent when the cells were pretreated with SIRT1 inhibitors. Importantly, we found that SIRT1 deacetylated actin-binding protein cortactin in the nucleus and that the deacetylated cortactin was localized in the cytoplasm for maintenance of actin cytoskeleton. Cortactin knockdown as well as inhibition of nuclear export of cortactin deranged actin cytoskeleton due to dissociation of cortactin from actin. We found that SIRT1 protects podocytes and prevents glomerular injury by deacetylating cortactin (SIRT1-cortactin-actin axis), and thereby maintaining actin cytoskeleton integrity.

研究分野：分子腎臓学

キーワード：ポドサイト SIRT1 アセチル化 cortactin アクチン細胞骨格 糸球体濾過量 腎臓老化 アクチン重合

1. 研究開始当初の背景

(1) 腎臓老化と健康寿命の因果関係

古くから腎臓では加齢に伴って構造変化や糸球体濾過機能低下が生じることは知られていたが、近年のパラダイムシフトとして、腎臓老化は腎臓病の増悪因子であり、慢性腎臓病 (CKD) の加速因子でもあることがわかってきた。日本では CKD 患者が 1330 万人を超え新たな国民病と言われている。その主な原因として糖尿病の増加や高齢化が指摘されているが、高血糖が細胞老化の加速因子であることから腎臓老化は無視できない問題と認識され、腎臓老化と CKD の悪循環が新たな病因論として非常に注目されている。さらに世界各国の臨床研究から、腎臓早期老化を呈する CKD が心血管-腎-脳連関を破綻し、心血管病、脳血管疾患、ひいては生命予後不良を増悪させることが明らかにされ、健康長寿社会構築のために老化バイオロジーを腎臓老化の観点から研究することは極めて革新的で、医学的、医療経済的、社会的に大きな貢献をもたらすことが期待される。(Jo-Watanabe, Aging cell 2014, Ikeda, Am J Pathol, 2012, Tanaka T, J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006)

(2) 腎臓病・腎老化における小胞体の蛋白恒常性維持の意義

小胞体ストレスとは、小胞体機能 (蛋白合成、折りたたみ、分解) が様々なストレス (虚血、酸化ストレス、糖化ストレス) によって機能劣化に陥り、蛋白恒常性が低下した状態を示す。小胞体ストレスはストレス適応応答シグナル (unfolded protein response, UPR) 経路を誘導し、蛋白恒常性、ひいては腎臓細胞の機能維持を司る。

近年、申請者らは世界に先駆けて腎臓病における新しい病因論として小胞体ストレス研究を進めてきた。具体的に、病的なストレス刺激 (低酸素、酸化ストレス、糖化ストレス) では、UPR 経路の制御機構が破綻し (adaptive UPR と apoptotic UPR の不均衡) 腎糸球体・尿管細胞の機能低下、ひいては腎病態の形成・進展の要因となることを明らかにしてきた。(Reviews: Inagi, Nat Rev Nephrol 2014, 2010) また腎臓老化で亢進する蛋白尿や尿毒素が腎臓における小胞体ストレス亢進の要因となること (Ohse et al., Kidney Int 2006, Furuse et al., Physiol Rep 2014; Reviews: Inagi, Nat Rev Nephrol 2014, Curr Opin Pharmacol 2010, Nephron Exp Nephrol 2009)、人為的に UPR 経路活性化を制御することで腎臓病の進展を抑制でき、新規治療戦略の標的分子としての可能性などを提唱してきた (Inagi et al, J Am Soc Nephrol 2008)。

一方、小胞体ストレスと密接に関連し蛋白恒常性劣化の原因となる糖化ストレス (糖化修飾による蛋白機能異常) についても尿管障害のみならず腎臓老化にも深く関与し、それを改善することで尿管機能を維持し、腎

臓老化が遅延できることも示してきた。(Jo-Watanabe et al, Aging Cell 2014, Ikeda et al., Am J Pathol 2011, Kumagai et al, Am J Physiol Renal Physiol 2009; Reviews: Inagi, Biochem Soc Trans. 2014, Methods Enzymol 2011, Adv Exp Med Biol. 2010)

(3) 腎臓病におけるエピゲノム研究

エピゲノム研究は様々な生命現象や病態の基盤となる新しい研究領域として脚光を浴びている。腎臓病領域においてもエピゲノム研究が世界的に推進され、病変部でのエピゲノム変化やその病態生理学的意義の解明が急速に進められている。中でもヒトやげっ歯類の糖尿病性腎症におけるエピゲノムの網羅的解析によって、ヒストンや DNA の後天的化学修飾がクロマチン構造を多岐に渡り変化させ、それによって遺伝子の転写や翻訳が制御されることがわかってきた。それが細胞の機能恒常性を破綻させたり、病態形成に関連する反応経路を亢進させる要因となりえる。これらのことから外的ストレス要因によって生じる腎細胞のエピゲノム変化が腎臓病の病因となることが示唆されるが、いかなる外的ストレス要因がどのような機序によってエピゲノム変化を誘導し細胞機能に影響を及ぼすか、その詳細は明らかにされていない。

2. 研究の目的

そこで本研究ではこれまで申請者らが蓄積してきた小胞体ストレスシグナル UPR 経路に関する研究知識・手法と腎臓研究の専門的技術を駆使し、以下の作業仮説の検証を行う。(1) 加齢ラットや早期老化を呈する CKD モデルラットで見られる腎臓老化表現型の形成・進展は、UPR 経路の適応機構の破綻に起因し、心血管-腎臓-脳連関の恒常性低下や生命予後悪化の原因となる。

(2) 老化による UPR 経路の制御破綻にエピゲノム (microRNA 発現変動) が関与する。

本研究の特筆すべき独創性は、腎臓老化を腎臓病のみならず、腎臓と関連する臓器 (心臓、血管、脳) の病因因子、ひいては生体老化加速の重要な要因と位置づけ、腎臓老化防止から健康長寿社会の構築に向け医学的・社会的貢献を図ることにある。それに際し、これまで申請者らが世界に先駆け提唱してきた、小胞体ストレス研究とエピゲノム研究に関する蓄積した情報と技術を駆使し、エピゲノム変化による小胞体ストレス適応シグナル制御に基づいた腎臓老化の分子機序の解明を目指す。

3. 研究の方法

これまでに申請者らは、腎臓病における小胞体ストレス病因論として、腎病変で小胞体ストレス適応反応 (UPR 経路) の破綻とそれによって蛋白恒常性が低下し、病態形成に関与すること、それを制御することでその病態が

改善すること、尿細管細胞において障害時にUPR 経路や低酸素応答 (HIF) 経路制御に関与する microRNA (miR-205) を同定してきた。

本研究では、作業仮説「小胞体ストレス応答経路のエピゲノム制御破綻が腎臓老化表現型の形成・進展に関与する」の検証をめざし、腎臓老化や腎臓早期老化を呈する CKD モデル動物の腎病変から UPR 経路制御機構に関与する microRNA を網羅解析によって同定し、それらが病態形成・進展にいかに関与するかを以下の手法にて明らかにする。

(1) 加齢ラット、CKD モデルラットにおける UPR 経路変動の網羅解析

(2) UPR 経路 (蛋白恒常性) を制御する microRNA 群の同定 (in vitro 解析)

(3) UPR 経路と腎臓老化に関連する miRNA 群の機能と発現制御の解明 (in silico 解析)

(4) UPR 経路制御 miRNA 群の同定 (in vivo 解析)

(5) UPR 経路と腎臓老化に関連する miRNA 群の in vitro 機能解析、特に候補 miRNA を高発現した尿細管上皮細胞の細胞機能解析、及び候補 miRNA を欠損させた尿細管上皮細胞の細胞機能解析

4. 研究成果

初年度は、腎臓老化に伴って発現が変動する老化関連 microRNA の同定、それらが腎臓老化、特に尿細管の老化表現型に及ぼす影響などを検討した。その結果、ヒト尿細管上皮細胞株(HK-2)の microRNA 発現プロファイルから、虚血による酸化ストレスや小胞体ストレスによって発現が変動する microRNA を同定、更にその中から加齢(12月齢以上)によって変動する microRNA 群を抽出した。その microRNA 群のひとつとして microRNA 205 (miR-205)が同定された。これまでに我々は、miR-205 が尿細管恒常性維持に必要な microRNA であることを報告しており、1) miR-205 は尿細管上皮細胞のストレスに対する適応応答を適切に制御、2)その標的遺伝子として PHD1 (prolyl hydroxylase 1) の遺伝子発現制御を司る、3)miR-205 の発現低下は PHD1 発現亢進を介して細胞内 ROS 上昇と尿細管上皮細胞死を招くことなどを明らかにしてきた。腎皮質の尿細管は、加齢によって尿細管拡張と尿細管上皮細胞の扁平化など老化に伴う病理所見を呈するが、それに伴って miR-205 発現が有意に低下することが示された(p<0.05)。加齢腎臓は酸化ストレスや小胞体ストレスが亢進しており、miR-205 発現低下が加齢腎臓におけるストレス適応応答能の低下と関連していることが示唆された。

さらに、慢性腎臓病 (CKD) は腎臓早期老化モデルといわれ、腎臓老化と類似の表現型、つまり腎機能低下や尿細管・間質の線維化を呈し、一方で腎臓老化に伴って生体内に蓄積してくる尿毒素が CKD の加速要因、さらに臓器連関破綻の原因となることが分かってきた。そこで本年度我々は、CKD の尿細管障害、

特に尿細管間質線維化に関連すると思われる D-アミノ酸の探索、及びそれらの腎臓老化に対する影響の検討を試みた。その結果、1) 2型糖尿病を伴う進行性腎障害 (CKD) 動物の血漿のメタボローム解析にて、腎障害に伴って血中に蓄積してくる D-アミノ酸の一つとして、D-セリンを同定、2) ヒト近位尿細管上皮細胞培養株やその初代培養細胞に D-セリンを負荷すると、細胞増殖障害が生じること、3) その現象が L-セリンや他の D-アミノ酸では認められないことなどを明らかにした。そこで D-セリンによる尿細管上皮細胞増殖抑制の機序を検討したところ、D-セリンによってミトコンドリア依存性のアポトーシスシグナル (bax, bcl-2 の発現変動) が惹起され、尿細管細胞死が惹起されることが明らかとなった。さらに興味深いことに、D-セリンは尿細管細胞において p16 と p21 の発現を上昇させ、細胞周期停止 (G2/M 期停止) 及び細胞老化 (H2AX 陽性、SA- β Gal 陽性) を誘導することも明らかにした。また D-セリンによる尿細管細胞老化は、IL-6 と IL-8 の発現上昇を伴っており、Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) を呈することから、周囲の尿細管・間質への炎症波及に繋がる可能性が示された。

最終年度では、腎臓における SIRT1(ヒストン脱アセチル化酵素で酵母の長寿遺伝子 Sir2 のヒト相同遺伝子)のエピゲノム活性による病態生理学的意義の解明を目指しポドサイト特異的 SIRT1 欠損マウスを用いた実験で行った。その結果、糸球体ポドサイトにおける SIRT1 のエピゲノム活性の標的分子を同定することはできなかったが、興味深いことに、ポドサイト機能(糸球体濾過 機能)を担うアクチン細胞骨格の重合・安定性にはコタクチン(cortactin、アクチンに結合する細胞骨格関連分子)の SIRT1 による脱アセチル化が重要であることや、SIRT1-cortactin-actin 経路の破綻はポドサイトの機能的形態障害、ひいては蛋白尿の原因になることなどを明らかにしてきた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 19 件、すべて査読有り)

Nangaku M, Inagi R, Mimura I, Tanaka T. Epigenetic Changes Induced by Hypoxia-Inducible Factor: a Long Way Still To Go as a Target for Therapy? J Am Soc Nephrol. 2015 Jul;26(7):1478-80.

Persson P, Friederich-Persson M, Fasching A, Hansell P, Inagi R, Palm F. Adenosine A2 a receptor stimulation prevents proteinuria in diabetic rats by promoting an anti-inflammatory phenotype without affecting oxidative stress. Acta Physiol (Oxf). 2015

Jul;214(3):311-8.
Motonishi S, Nangaku M, Wada T, Ishimoto Y, Ohse T, Matsusaka T, Kubota N, Shimizu A, Kadowaki T, Tobe K, Inagi R. Sirtuin1 maintains actin cytoskeleton by deacetylation of cortactin in injured podocytes. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Aug;26(8):1939-59.
Inagi R. The gut-kidney connection in advanced chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2015 Dec;34(4):191-3.
Ishimoto Y, Inagi R. Mitochondria: a therapeutic target in acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jul;31(7):1062-9.
Nakatani Y, Inagi R. Epigenetic Regulation Through SIRT1 in Podocytes. *Curr Hypertens Rev*. 2016;12(2):89-94.
Inagi R. RAGE and glyoxalase in kidney disease. *Glycoconj J*. 2016 Aug;33(4):619-26.
Yamaguchi J, Tanaka T, Inagi R. Effect of AST-120 in Chronic Kidney Disease Treatment: Still a Controversy. *Nephron*. 2017;135(3):201-206.
Hirakawa Y, Inagi R. Glycative Stress and Its Defense Machinery Glyoxalase 1 in Renal Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 17;18(1). pii: E174.
Maekawa H, Inagi R. Stress Signal Network between Hypoxia and ER Stress in Chronic Kidney Disease. *Front Physiol*. 2017 Feb 8;8:74.
Tanaka S, Tanaka T, Kawakami T, Takano H, Sugahara M, Saito H, Higashijima Y, Yamaguchi J, Inagi R, Nangaku M. Vascular adhesion protein-1 enhances neutrophil infiltration by generation of hydrogen peroxide in renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int*. 2017 Jul;92(1):154-164.
Hasegawa S, Jao TM, Inagi R. Dietary Metabolites and Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2017 Apr 4;9(4). pii: E358.
Hirakawa Y, Jao TM, Inagi R. Pathophysiology and therapeutics of premature ageing in chronic kidney disease, with a focus on glycative stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017 Dec;44(1):70-77.
Nangaku M, Hirakawa Y, Mimura I, Inagi R, Tanaka T. Epigenetic Changes in the Acute Kidney Injury-to-Chronic Kidney Disease Transition. *Nephron*. 2017;137(4):256-259.

Sasaki M, Sasako T, Kubota N, Sakurai Y, Takamoto I, Kubota T, Inagi R, Seki G, Goto M, Ueki K, Nangaku M, Jomori T, Kadowaki T. Dual Regulation of Gluconeogenesis by Insulin and Glucose in the Proximal Tubules of the Kidney. *Diabetes*. 2017 Sep;66(9):2339-2350.
Okada A, Nangaku M, Jao TM, Maekawa H, Ishimono Y, Kawakami T, Inagi R. D-serine, a novel uremic toxin, induces senescence in human renal tubular cells via GCN2 activation. *Sci Rep*. 2017 Sep 11;7(1):11168.
Inagi R, Ishimoto Y, Jao TM. Foreseeing the future of glomerular disease through slits: miR-NPNT axis. *Kidney Int*. 2017 Oct;92(4):782-784.
Ishimoto Y, Inagi R, Yoshihara D, Kugita M, Nagao S, Shimizu A, Takeda N, Wake M, Honda K, Zhou J, Nangaku M. Mitochondrial abnormality facilitates cyst formation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mol Cell Biol*. 2017 Oct 9. pii: MCB.00337-17.
Anusornvongchai T, Nagaku M, Jao TM, Wu CH, Ishimoto Y, Maekawa H, Tanaka T, Shimizu A, Yamanoto M, Suzuki N, Sassa R, Inagi R. Palmitate deranges erythropoietin production via ATF4 activation of unfolded protein response. *Kidney Int*. 2018 "In press"

〔学会発表〕(計 99 件)

(1)海外招待講演 計 14 件

Inagi R. Hypoxia and ER stress in chronic kidney disease. An International Symposium on Oxygen Biology, Tokyo, 2015 Jul 26

Inagi R. Anemia in PD patients: lessons from HD and CKD patients. The Asia Pacific Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis (APCM-ISPD 2015) in Daegu, Korea, 2015 Sep 17-19

Inagi R. ER stress, chronic kidney disease, and aging. Toxicology Society of Taiwan (TSTA) meeting in Taipei, Taiwan, 2015 Mar 26-27

Inagi R. Kidney disease and ER stress in aging society. Lecture in National Taiwan University in Taipei, Taiwan, 2015 Mar 28

Inagi R. The link between uremic toxins and proteostasis on Gut-Kidney axis. XVIII International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease (ICRNM 2016) in Okinawa,

Japan, 2016 Apr 1-23

Inagi R. Role of ER stress on AKI: Organelle stress network between ER and mitochondria. Korean Society of Nephrology Congress (KSN 2016) in Seoul, Korea, 2016 Jun 2-5

Inagi R. Chronic Kidney disease and kidney aging in super aging society. Jongbloed Seminar in Utrecht University in Utrecht, Netherlands, 2016 Sep 1

Inagi R. Renal cellular metabolism and oxidative stress. The 15th Asian Pacific Congress of Nephrology & the 52th Australian and New Zealand Society of Nephrology (APCN/ANSN 2016) in Perth, Australia, 2016 Sep 17-21

Inagi R. Unfolded Protein Response and Epigenetic Change in Kidney Diseases. Kidney Week 2016 in Chicago, USA, 2016 Nov 15-20

Inagi R. Premature aging and chronic kidney disease. NTU-UTOKYO Joint Conference in Taipei, Taiwan, 2016 Nov 30-Dec 1

Inagi R. ATF6 deranges tubular homeostasis via mitochondrial fatty acid metabolism: a role for ATF6-PPAR α axis. Uppsala Kidney Oxygen Meeting in Uppsala, Sweden, 2017 Aug 17-20

Inagi R. Pathophysiological impact of uremic toxin and uremic management in CKD. Annual Congress of Chinese Society of Nephrology 2017 -CME- in Wuhan, China, 2017 Sep 13-16

Inagi R. Proteostasis in ER: A New Mechanism in Kidney Disease. Kidney Week 2017 in New Orleans, USA, 2017 Nov 2-5

Inagi R. Organelle Stress Signal in Chronic Kidney Disease. Renal Ground Rounds in University of Miami in Miami, USA, 2017 Nov 9

(2) 国内招待講演 計 25 件から抜粋

稲城玲子. シンポジウム: 炎症を標的とした病態発症メカニズムの解明. 慢性腎臓病 (CKD) と炎症 ~ 高齢化社会における CKD ~. 第 15 回抗加齢医学会総会 福岡 2015 年 5 月 29-31 日

稲城玲子. ワークショップ 6: 基礎研究への招待. 世界と繋がる基礎研究の魅力. 第 58 回日本腎臓学会学術総会 名古屋 2015 年 6 月 5-7 日

稲城玲子. 糖尿病性腎症 ~ 診断と治療 ~. 第 12 回つくば糖尿病と眼合併症研究会 つくば 2015 年 6 月 16 日

稲城玲子. ワークショップ: 小胞体ストレス応答による生体内恒常性維持: 臓器

連関の新展開. 尿毒素による臓器連関障害と小胞体ストレス. BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会) 神戸 2015 年 12 月 1-4 日

稲城玲子. シンポジウム: 腎泌尿器疾患と酸化ストレス 超高齢社会における腎障害と酸化ストレス. 第 16 回抗加齢医学会総会 横浜 2016 年 6 月 10-12 日

稲城玲子. 小胞体ストレス応答と慢性腎臓病 (CKD). 第 11 回臨床ストレス応答学会 山口 2016 年 11 月 11-12 日

稲城玲子. 臓器老化による臓器間ネットワークの破綻を探る - 慢性腎臓病と臓器連関 -. 第 39 回日本分子生物学会年会 横浜 2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日 石本遊, 稲城玲子. シンポジウム 7: ミトコンドリア・メディスン. ミトコンドリアと多発性嚢胞腎. 第 60 回日本腎臓学会学術総会 仙台 2017 年 5 月 26 日-28 日

稲城玲子. シンポジウム: 尿毒素から紐解く臓器連関と生体恒常性破綻のメカニズム. 尿毒素が引き起こす細胞小器官ストレス. ConBio 2017 (日本生化学会、日本分子生物学会合同総会) 神戸 2017 年 12 月 6-9 日

(3) 国際学会 計 33 件から抜粋

Anusornvongchai T, Tanaka S, Hirakawa Y, Suzuki N, Yamamoto M, Nangaku M, Inagi R. Palmitate suppresses EPO production via ER stress in renal EPO producing cells. Keystone Symposium in Kyoto, Japan, 2015 Oct 25-29

Inagi R, Anusornvongchai T, Ishimoto Y, Okada A, Suzuki N, Yamamoto M, Nangaku M. Palmitate Exacerbates Renal Anemia: Suppression of Renal Erythropoietin Production via Endoplasmic Reticulum Stress. Kidney Week 2015 in San Diego, USA, 2015 Nov 3-8

Ishimoto Y, Nangaku M, Nagao S, Yoshihara D, Kugita M, Yoshida Y, Zhou J, Murphy M, Shimizu A, Inagi R. Mitochondrial dysfunction contributes to cyst proliferation of autosomal dominant polycystic kidney disease. The 15th Asian Pacific Congress of Nephrology & the 52th Australian and New Zealand Society of Nephrology (APCN/ANSN 2016) in Perth, Australia, 2016 Sep 17-21

Okada A, Jao TM, Maekawa H, Ishimoto Y, Nangaku M, Inagi R. D-Serine, a novel emerging uremic toxin candidate, induces cell cycle arrest and apoptosis through up-regulation of ER stress and oxidative stress in

proximal tubular cells. *Kidney Week 2016 in Chicago, USA*, 2016 Nov 15-20
Okada A, Jao TM, Nangaku M, Inagi R. D-serine accelerates chronic kidney disease progression via increase in tubular senescence associated with oxidative and ER stress. WCN 2017 (International Society of Nephrology Meeting) in Mexico City, Mexico, 2017 Apr 21-25

Ishimoto Y, Nangaku M, Tanaka S, Okabe S, Inagi R. Pathophysiological impact of elasticity, estimated by atomic force microscopy, on podocyte function. ISN-Frontiers Meetings 2018 in Tokyo, Japan, 2018 Feb 22-25

- (4) 国内学会 口頭発表計 27 件から抜粋
Anusornvongchai T, Nangaku M, Inagi R. Asian Session: Palmitate suppresses EPO production via ER stress in renal EPO producing cells. 第 58 回日本腎臓学会総会 名古屋 2015 年 6 月 5-7 日
石本 遊, 南学正臣, 稲城玲子. ミトコンドリア機能阻害は多発性嚢胞腎の嚢胞形成に關与する. 第 59 回日本腎臓学会総会 横浜 2016 年 6 月 17-19 日
Okada A, Jao TM, Ishimoto Y, Maekawa H, Nangaku M, Inagi R. D-Serine accelerates chronic kidney disease progression via increase in tubular senescence associated with oxidative and ER stress. 第 39 回日本分子生物学会年会 横浜 2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日
岡田啓, Tzu-Ming Jao, 南学正臣, 稲城玲子. D-セリンは、アミノ酸欠乏シグナルを介した尿細管老化を亢進させる新規尿毒素である. 第 54 回日本臨床分子医学会 東京 2017 年 4 月 14-15 日
Jao TM, Ishimoto Y, Okada A, Maekawa H, Nangaku M, Inagi R. ATF6 deranges tubular homeostasis via mitochondrial fatty acid metabolism: a role for ATF6-PPAR α axis. 第 60 回日本腎臓学会学術総会 仙台 2017 年 5 月 26-28 日 (Highest Asian Session Oral Award 受賞)
岡田 啓, Jao Tzu-Ming, 南学正臣, 稲城玲子. D-セリンは、セリン欠乏シグナルを介した尿細管老化を亢進させる尿毒素である. 第 60 回日本腎臓学会学術総会 仙台 2017 年 5 月 26-28 日

〔図書〕計 13 件から抜粋

本西秀太, 稲城玲子. ポドサイトにおける SIRT1 の新たな役割. <公募研究助成報告書> 日本透析医会雑誌. 日本透析医会 2015;30:306-312.

平川陽亮, 稲城玲子. 小胞体ストレスと Proteostasis. *Annual Review 腎臓*

2015. 中外医学社 2015; pp19-25.

本西秀太, 稲城玲子. ポドサイトとストレス応答. *腎と透析*. 東京医学社 2015;78:395-399.

正路久美, 稲城玲子. 飽和脂肪酸の生物学. *腎臓内科・泌尿器科*. 科学評論社 2016;4:521-528.

前川洋, 稲城玲子. 小胞体ストレス、UPR 経路は慢性腎臓病の創薬ターゲットである. *尿酸と血糖*. 先端医学社 2017;3:175-179.

岡田啓, 稲城玲子. 腎臓を中心とした小胞体ストレスと臓器間ネットワーク. *最新醫學*. 最新医学社 2017;72:752-772.

〔その他〕

(1) 受賞

石本 遊 : The 5th Chronic Kidney Disease Frontier Meeting で Investigators Award 受賞

石本 遊 : The 15th Asian Pacific Congress of Nephrology & the 52th Australian and New Zealand Society of Nephrology (APCN/ANSN 2016) で Young Investigator Award Basic Science, Runner-up 受賞

Jao TM : The 6th Chronic Kidney Disease Frontier Meeting で Investigators Award 受賞

岡田 啓 : The 3rd International Conference of D-amino acid Research (IDAR2017, Varese, Italy) で Travel grant 受賞

(2) ホームページ

東京大学大学院医学系研究科 CKD 病態生理学講座

<http://www.todai-ckd.com>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲城 玲子 (INAGI, Reiko)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号 : 5 0 2 3 2 5 0 9

(2) 研究分担者

南学 正臣 (NAGAGU, Masaomi)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号 : 9 0 3 1 1 6 2 0

田中 哲洋 (TANAKA, Tetsuhiro)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号 : 9 0 5 0 8 0 7 9

川上 貴久 (KAWKAMI, Takahisa)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号 : 1 0 7 2 2 0 9 3