

令和元年6月21日現在

機関番号：14301
研究種目：挑戦的研究（萌芽）
研究期間：2017～2018
課題番号：17K19677
研究課題名（和文）代謝からみた組織の可塑性限界決定ダイナミズム

研究課題名（英文）Energy dynamics defining organ plasticity

研究代表者
柳田 素子（Motoko, Yanagita）

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：70378769
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：細胞内ATP濃度を可視化するFRETバイオセンサー（ATeam）を全身に発現したR26Ateamマウスに急性腎障害モデルを惹起し、そのATP動態指標を測定したところ、急性腎障害の主座である近位尿細管のATPが障害に伴って急激に変動し、その変動と1ヶ月後の線維化が相関することを見出した。以上の結果は、急性期のエネルギー代謝変化が予後を決定する重要な指標であることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、急性期のエネルギー代謝と腎予後を結びつけた点で意義が深い。急性期のエネルギー代謝を改善することが腎予後を改善するかどうかは今後の検討課題であり、新しい創薬標的としても有望である。

研究成果の概要（英文）：Acute kidney injury (AKI) model was induced in R26Ateam mice that expressed FRET biosensor (ATeam) to visualize intracellular ATP concentrations systemically, and its ATP dynamics in the kidney was monitored. ATP levels in proximal tubules, the most vulnerable segment in the nephron during AKI, fluctuated after injury, and the fluctuation was correlated with fibrosis after one month. These results indicate that energy dynamics in acute phase is an important indicator of kidney prognosis.

研究分野：腎臓病学

キーワード：修復

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

申請者は腎臓病における障害と修復に注目して研究を行ってきた。

申請者らは、回復しない臓器障害に共通する「線維化」に注目し、腎臓の線維芽細胞が myofibroblast へと形質転換することが線維化の原因であることを明らかにした (J Clin Invest 2011)。また、ネフロンの一部である近位尿細管の障害が線維芽細胞の形質転換を誘導し、線維化を惹起することを報告した (J Am Soc Nephrol 2016)。

高齢者の腎障害が特に回復しにくいことにも注目し、高齢個体の腎障害後にはリンパ節のような働きをする「三次リンパ組織」が腎臓内に多数形成され、炎症が遷延することで修復が遅延することを見出した (JCI Insight 2016)。

申請者らは、このように腎臓の障害と修復のメカニズムを様々な角度から解明してきたが、その予後を規定する指標は明らかでなかった。

2. 研究の目的

アデノシン三リン酸 (ATP) の動態は極めて重要だが、その詳細は謎に包まれていた。共同研究者の今村博臣らは細胞内 ATP 濃度を可視化する FRET バイオセンサー (ATeam) を開発し (PNAS 2009)、連携研究者の山本正道はこのバイオセンサーを全身に発現した R26Ateam マウスを作成した (未発表)。申請者らは、同マウスと二光子顕微鏡を用いて、腎臓における 1 細胞レベルの ATP 濃度のリアルタイムな可視化に成功した (未発表)。

申請者はこのマウスを用いて腎障害直後の ATP 動態と予後の関連の解析を試みた。

3. 研究の方法

前述の R26Ateam マウスに急性腎障害モデルである虚血再灌流を惹起し、その ATP 動態指標を測定し、1 ヶ月後の線維化との相関を検証した。

4. 研究成果

前述の R26Ateam マウスに急性腎障害モデルを惹起し、その ATP 動態指標を測定したところ、急性腎障害の主座である近位尿細管の ATP が障害に伴って急激に変動し、その変動と 1 ヶ月後の線維化が相関することを見出した。以上の結果は、急性期のエネルギー代謝変化が予後を決定する重要な指標であることを示している。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

1. Sho Sugahara, Shinji Kume, Masami Chin-Kanasaki, Issei Tomita, Makoto Yasuda- Yamahara, Kosuke Yamahara, Naoko Takeda, Norihisa Osawa, **Motoko Yanagita**, Shin-ichi Araki and Hiroshi Maegawa.
“Protein O-GlcNAcylation Is Essential for the Maintenance of Renal Energy Homeostasis and Function *via* Lipolysis during Fasting and Diabetes”
JAmSocNephrol. 2019 May 1. pii: ASN.2018090950.
doi: 10.1681/ASN.2018090950. [Epub ahead of print]
2. Shinsuke Sakai, Takeshi Yamamoto, Yoshitsugu Takabatake, Atsushi Takahashi, Tomoko Namba-Hamano, Satoshi Minami, Ryuta Fujimura, Hiroaki Yonishi, Jun Matsuda, Atsushi Hesaka, Isao Matsui, Taiji Matsusaka, Fumio Niimura, **Motoko Yanagita** and Yoshitaka Isaka.
“Proximal Tubule Autophagy Differs in Type 1 and 2 Diabetes”
J Am Soc Nephrol. 2019 Apr 30. pii: ASN.2018100983.
doi: 10.1681/ASN.2018100983. [Epub ahead of print]
3. Song Ho Chang, Daisuke Mori, Hiroshi Kobayashi, Yoshifumi Mori, Hideki Nakamoto, Keita Okada, Yuki Taniguchi, Shurei Sugita, Fumiko Yano, Ung-il Chung, Joo-ri Kim-Kaneyama, **Motoko Yanagita**, Aris Ecomomides, Ernesto Canalis, Di Chen, Sakae Tanaka & Taku Saito.
“Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis through the gremlin-1-NF-κB pathway”
Nat Commun. 2019 Mar 29;10(1):1442. doi: 10.1038/s41467-019-09491-5. PMID:30926814
4. Jin Nakamura, Yuki Sato, Yuichiro Kitai, Shuichi Wajima, Shinya Yamamoto, Akiko Oguchi, Ryo Yamada, Keiichi Kaneko, Makiko Kondo, Eiichiro Uchino, Junichi Tsuchida, Keita Hirano, Kumar Sharma, Kenji Kohno, **Motoko Yanagita**.

- “Myofibroblasts acquire retinoic acid-producing ability during fibroblast-to-myofibroblast transition following kidney injury”
Kidney Int. 2019 Mar;95(3):526-539. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.017. Epub 2019 Jan 17.
5. Long Tan, Noriaki Sato, Atsuko Shiraki, **Motoko Yanagita**, Yoshihiro Yoshida, Yoshinori Takemura, Kimiyasu Shiraki.
“Everolimus delayed and suppressed cytomegalovirus DNA synthesis, spread of the infection”
Antiviral Res. 2019 Feb;162:30-38. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.12.004. Epub 2018 Dec 10. PMID:30543830
 6. Yuki Sato, **Motoko Yanagita**.
"Immune cells and inflammation in AKI to CKD progression"
Am J Physiol Renal Physiol. 2018 Dec 1;315(6):F1501-F1512. doi:10.1152/ajprenal.00195.2018. Epub 2018 Aug 29. PMID:30156114
 7. Naohiro Toda, Masashi Mukoyama, **Motoko Yanagita**, and Hideki Yokoi.
“CTGF in kidney fibrosis and glomerulonephritis”
Inflamm Regen. 2018 Aug 6;38:14. doi: 10.1186/s41232-018-0070-0. eCollection 2018.
 8. Hiroaki Kitamura, Daisuke Nakano, Yoshiharu Sawanobori, Takehiko Asaga, Hideki Yokoi, **Motoko Yanagita**, Masashi Mukoyama, Takeshi Tokudome, Kenji Kanagawa, Gotaro Shirakami, Akira Nishiyama.
“Guanylyl Cyclase A in Both Renal Proximal Tubular and Vascular Endothelial Cells Protects the Kidney against Acute Injury in Rodent Experimental Endotoxemia Models”
Anesthesiology. 2018 Aug;129(2):296-310. doi: 10.1097/ALN.0000000000002214.
 9. Rin Asao, Takuto Seki, Miyuki Takagi, Hiroyuki Yamada, Fumiko Kodama, Yoshiko Hosoe-Nagai, Eriko Tanaka, Juan Alejandro Oliva Trejo, Kanae Yamamoto-Nonaka, Yu Sasaki, Teruo Hidaka, Takashi Ueno, **Motoko Yanagita**, Yusuke Suzuki, Yasuhiko Tomino, Katsuhiko Asanuma.
“Rac1 in podocytes promotes glomerular repair and limits the formation of sclerosis”
Sci Rep. 2018 Mar 22;8(1):5061. doi: 10.1038/s41598-018-23278-6.
 10. Taku Iguchi, Koji Takaori, Akiko Mii, Yuki Sato, Yasunori Suzuki, Hajime Yoshifuji, Hiroshi Seno, Osamu Ogawa, Koichi Omori, Kazuhisa Bessho, Satoru Kondo, Tomokazu Yoshizaki, Hitoshi Nakashima, Takao Saito, Tsuneyo Mimori, Hironori Haga, Mitsuhiro Kawano, **Motoko Yanagita**.
“Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease”
Mod Pathol. 2018 Jun;31(6):890-899. doi: 10.1038/s41379-018-0036-4. Epub 2018 Feb 12.
 11. Yuki Sato, **Motoko Yanagita**.
“Resident fibroblasts in the kidney: a major driver of fibrosis and inflammation”
Inflamm Regen. 2017 Aug 7;37:17. Doi: 10.1186/s41232-017-0048-3. eCollection 2017. Review. PMID: 29259716
 12. Naohiro Toda, Kiyoshi Mori, Masato Kasahara, Kenichi Koga, Akira Ishii, Keita P.Mori, Keisuke Osaki, Masashi Mukoyama, **Motoko Yanagita** and Hideki Yokoi.
“Deletion of connective tissue growth factor ameliorates peritoneal fibrosis by inhibiting angiogenesis and inflammation”
Nephrol Dial Transplant. 2018 Jun 1; 33(6): 943-953. doi: 10.1093/ndt/gfx317.
 13. Akira Ishii, Goro Katsuura, Hirotaka Imamaki, Hiroyuki Kimura, Keita P.Mori, Takashige Kuwabara, Masato Kasahara, Hideki Yokoi, Kousaku Ohinata, Tomoko Kawanishi, Junichi Tsuchida, Yuji Nakamoto, Kazuwa Nakao, **Motoko Yanagita**, Masashi Mukoyama & Kiyoshi Mori.
“Obesity-promoting and anti-thermogenic effects of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in mice”
Sci Rep. 2017 Nov 14;7(1):15501. doi: 10.1038/s41598-017-15825-4.
 14. Naritoshi Shirata, Kan-ichiro Ihara, Kanae Yamamoto-Nonaka, Takuto Seki, Shin-ichi Makino, Juan Alejandro Oliva Trejo, Takafumi Miyake, Hiroyuki Yamada, Kirk Campbell, Takahiko Nakagawa, Kiyoshi Mori, **Motoko Yanagita**, Peter Mundel, Katsuhiko Nishimori, Katsuhiko Asanuma.
“Glomerulosclerosis Induced by Deficiency of Membrane-Associated Guanylate Kinase Inverted 2 in Kidney Podocytes”
J Am Soc Nephrol. 2017 Sep.;28(9):2654-2669. doi: 10.1681/ASN.2016121356. Epub 2017 May

24.

15. Yukiko Kato, Kiyoshi Mori, Masato Kasahara, Keisuke Osaki, Akira Ishii, Keita P. Mori, Naohiro Toda, Shoko Ohno, Takashige Kuwabara, Takeshi Tokudome, Ichiro Kishimoto, Moin A. Saleem, MD, Taiji Matsusaka, Kazuwa Nakao, Masashi Mukoyama, **Motoko Yanagita**, Hideki Yokoi. "Natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A pathway counteracts glomerular injury evoked by aldosterone through p38 mitogen-activated protein kinase inhibition" **Sci Rep.** 2017 Apr 21;7:46624. doi: 10.1038/srep46624.

[学会発表] (計 13 件)

2018 年度

1. 第 48 回日本腎臓学会西部学術大会、徳島、9/28-9/29
柳田素子
教育講演 10 「腎と老化」
拡大する腎臓病学-基礎研究から実地臨床への展開-
2. 第 63 回日本透析医学会学術集会、神戸、6/29-7/1
柳田素子
シンポジウム 「腎性貧血治療の現状と未来」
Update to EPO-producing cells
3. 第 61 回日本腎臓学会学術総会、新潟、6/8-6/10
柳田素子
総会長主導企画 3 近位尿細管から見た腎障害の発症・進展機序と治療戦略
近位尿細管細胞と線維芽細胞のクロストーク：障害、修復と線維化
4. 第 61 回日本腎臓学会学術総会、新潟、6/8-6/10
柳田素子
第 61 回日本腎臓学会学術総会共催セミナー
「急性腎障害の発症と進展のメカニズム」
5. 第 115 回日本内科学会総会・講演会、京都、4/13-4/15
柳田素子
パネルディスカッション
日常診療における難治性疾患への対応とピットフォール

2017 年度

6. Kidney Week 2017、New Orleans、10/31-11/5
Motoko Yanagita
Mechanisms of Injury and Repair in AKI: An Update
Epithelial Pericyte Reciprocal Signaling in AKI
7. 第 11 回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会、博多、9/30-10/1
柳田素子
教育講演
腎性貧血のメカニズム
8. 2017 ANZSN ASM、Darwin、9/1-9/7
Motoko Yanagita
Theme7:Chronic Kidney disease
Update in Onconephrology
9. 日本炎症・再生医学会シンポジウム、大阪、7/18-7/19
柳田素子
炎症制御と再生医療の調和
オーガナイズ講演
10. 第 60 回日本腎臓学会学術総会、仙台、5/26-5/28
柳田素子
シンポジウム 14 「腎臓の酸素代謝異常」
エリスロポエチン産生細胞の挙動と腎生貧血

11. 第60回日本腎臓学会学術総会、仙台、5/26-5/28
柳田素子
シンポジウム2「腎と老化のサイエンス」
老化腎の可塑性低下のメカニズム
12. KSN 2017、Seoul、5/18-5/21
Motoko Yanagita
Session Title: Acute Kidney Injury
13. 第6回臨床高血圧フォーラム、岡山、5/13-5/14
柳田素子
特別企画3 腎臓病学のフロンティア：高血圧診療に活かす
臓器線維化の分子機構

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 URL: <http://www.kidney.kuhp.kyoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：なし

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：山本正道

ローマ字氏名：Yamamoto Masamichi

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。