

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03697

研究課題名(和文)腎構成細胞「亜集団」の細胞老化が腎臓の老化と障害応答性に与える影響の解明

研究課題名(英文)Cellular senescence of renal "subpopulations" influences renal aging and injury responsiveness

研究代表者

柳田 素子 (Yanagita, Motoko)

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) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者はシングルセル解析を用いて、腎三次リンパ組織内外の腎実質細胞の亜集団が、三次リンパ組織との相互作用を介して炎症性を亢進させ、炎症遷延・修復障害の一因となること、CD153陽性老化関連T細胞と老化関連B細胞のCD153-CD30を介した相互作用が三次リンパ組織の成熟と腎機能低下に寄与することを明らかにした。また、線維芽細胞の一部を占めるエリスロポエチン産生線維芽細胞亜集団の挙動を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性腎臓病は世界人口の約10%が罹患し、様々な合併症を伴う重大な健康障害である。特に高齢者の慢性腎臓病患者は増加傾向であり、社会的、医療経済的な健康問題となっている。腎三次リンパ組織の形成はその一因と考えられ、それらを標的とした治療法の開発は重要である。本研究課題により、その病態を明らかにすることで、治療開発に貢献できるとともに、慢性腎臓病患者の減少、生活の質の改善、医療費の軽減に寄与できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The principal investigator found that subpopulations of renal parenchymal cells within and outside tertiary lymphoid tissues in the kidney promote inflammation and contribute to prolonged inflammation and maladaptive repair via their interactions with the tertiary lymphoid tissues, and that the interaction of CD153-CD30 interaction between senescence-associated T cells and senescence-associated B cells contributes to the maturation of tertiary lymphoid tissues and progression of kidney dysfunction. We also elucidated the behavior of erythropoietin-producing subpopulation within fibroblasts.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：慢性腎臓病 細胞老化 三次リンパ組織 亜集団 シングルセル解析 老化関連T細胞 エリスロポエチン 線維芽細胞

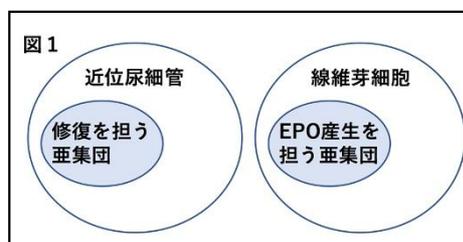
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

腎臓は10種類を超える細胞から構成されており、それぞれの細胞の機能不全が多彩な腎臓病を惹起することから、腎臓病の成因や進展機構を明らかにする上で、腎臓の構成細胞の振る舞いや可塑性を解明することは極めて重要である。

従来の臓器機能解析においては、臓器全体をすりつぶして解析するか、あるいは特定の細胞を単離して解析に用いていたが、近年の解析技術向上に伴い、1つ1つの細胞を分離し、各細胞における遺伝子発現を網羅的に解析する**シングルセル解析**が可能になった。その結果、様々な臓器において1種類の細胞集団とされていたものが複数の**亜集団**を包括していることが明らかになり、**細胞集団から平均化したデータは、1つ1つの細胞やその亜集団の形質を正しく反映していない**可能性が強く示唆された。実際に、さまざまな臓器においてシングルセル解析を用いて新しい細胞集団が続々と発見されており、2016年にはヒトの体を構成する細胞全ての分類とマッピングを目指す国際共同プロジェクト Human Cell Atlas「ヒト細胞アトラス計画」が開始されている。

研究代表者はこれまで、系譜追跡実験を用いて、腎臓の構成細胞の振る舞いを明らかにしてきたが、その過程で、**腎臓の構成細胞は現状、考えられているよりもっと多彩なのではないか**と考えるに至った。例えば研究代表者は、腎臓病では線維芽細胞が形質転換することで腎性貧血と線維化をきたすことを証明したが(Yanagita M et al. J Clin Invest. 2011;121(10): 3981-90)、エリスロポエチンを産生する線維芽細胞は強度の貧血においても線維芽細胞全体の10%以下であることから、線維芽細胞の中の特殊な**亜集団**ではないかと着想した。そこで研究代表者は任意の時点でエリスロポエチンを産生している数%の線維芽細胞を系譜追跡するマウス(EpoCreERT2 マウス)を作成し、数ヶ月後にもその細胞集団がエリスロポエチンを産生していることを見出し、**エリスロポエチン産生細胞が線維芽細胞の特殊な亜集団である可能性を予備的に見出した**(図1)。



一方、近位尿細管の修復を担う細胞の由来に関する議論は混迷を極めている。研究代表者らは独自の遺伝子組み換え動物を用いた近位尿細管の系譜追跡実験を行い、生き残った近位尿細管細胞が修復を担うことを報告したが(Yanagita M et al. J Pathol. 2015;236(2): 251-63)、全ての近位尿細管細胞が修復を担うのか、それとも修復を優先的に担う**亜集団**が存在するのかについては不明であった。

腎臓の構成細胞(例えば近位尿細管や線維芽細胞)の形質や機能は、実際には、その一部を占める亜集団によって担われている可能性があり、その亜集団の同定およびその機能や時間的動態の詳細な解析が必要である。亜集団の発現遺伝子が既知であれば分離可能だが、**未知の亜集団は従来の方法論では同定・分離・解析することが不可能**である。

研究代表者は**腎臓の老化**にも注目して解析を行ってきた。腎臓は老化とともにその多彩な機能が失われるだけでなく、**障害からの可逆性**も損なわれる。近年、研究代表者らは、高齢マウスと若齢マウスに虚血再灌流障害などを惹起すると、高齢マウスの障害腎にだけ**三次リンパ組織**が形成され、炎症が遷延することで修復が遅延することを見出した(Yanagita M et al. JCI Insight. 2016 Jul 21;1(11):e87680, Nat Rev Nephrol. 2019 Oct;15(10):625-40)。三次リンパ組織は、リンパ節と類似した組織が後天的に非リンパ組織に形成されたものであり、T細胞、B細胞の相互作用と増殖を介して免疫反応を増幅し、進展すると胚中心を形成する。しかしながら、**老化した腎臓だけに三次リンパ組織が惹起される原因には不明な点が多く残されている。**申請者はこの三次リンパ組織の形成にも**老化個体に特徴的な亜集団**が寄与している可能性があると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、上の背景を踏まえて、腎臓の構成細胞に注目し、以下を目的とした。

- (1) **シングルセル解析を用いて、特に三次リンパ組織形成における腎臓の構成細胞の亜集団を同定し、その機能を解明する**
- (2) **腎線維芽細胞におけるエリスロポエチン産生亜集団の挙動を解明する**

3. 研究の方法

(1) シングルセル解析を用いて、特に三次リンパ組織形成における腎臓の構成細胞の亜集団を同定し、その機能を解明する

三次リンパ組織を有する腎臓の構成細胞の亜集団が、三次リンパ組織形成や腎障害に関与すると考えられる。その機序解明のため、12 ヶ月齢の加齢 C57BL6J マウスに 45 分片側腎虚血再灌流障害 (ischemia-reperfusion injury; IRI) を惹起し、30 日後の三次リンパ組織が形成された障害腎と、sham 手術後の腎臓のシングル核解析を行った (障害腎の細胞単離が困難であったため、核単離を行った)。そして、近位尿細管集団や線維芽細胞の亜集団のクラスター分類と各亜集団の遺伝子発現解析、Ligand-Receptor 解析を用いた細胞間相互作用解析、Gene Regulatory Network 解析を用いた転写因子活性についての解析を行った。その結果を、マウス、ヒトの腎臓を用いた免疫染色、*in situ* hybridization (ISH) や、*in vitro* 実験で検証した。また、腎三次リンパ組織形成に重要な血球の亜集団を解析するため、12 ヶ月齢の加齢 C57BL6J マウスに 45 分片側 IRI 45 日後の障害腎の血球を単離し、シングルセル解析を実施した。その結果同定された分子機構についてノックアウト(KO)マウスを用いて三次リンパ組織における機能を解析した。

(2) 腎線維芽細胞におけるエリスロポエチン産生亜集団の挙動を解明する

エリスロポエチン産生細胞を任意の時点で標識するために *Epo^{CreERT2/+}* マウスを作成した。このマウスを用いて標識されたエリスロポエチン産生細胞の挙動を健康腎、障害腎で評価した。

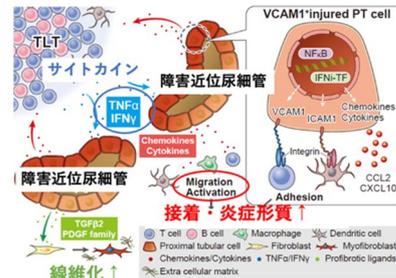
4. 研究成果

(1) シングルセル解析を用いた、腎構成細胞の亜集団の同定と機能解析

向炎症性質を持つ VCAM1 陽性障害近位尿細管の同定とその局在解析

シングル核解析により、IRI 後に KIM1 (近位尿細管障害マーカー) 陽性 VCAM1 陽性の障害尿細管亜集団や様々な免疫細胞種が増加していた。VCAM1 陽性近位尿細管の発現遺伝子を用いた Enrichment 解析から、これが炎症・接着性質を持つ亜集団であると分かった。また、免疫染色により VCAM1 陽性障害近位尿細管が三次リンパ組織の近傍に多く存在していることが判明した。Ligand-Receptor 解析と ISH による検証で、この障害近位尿細管が *Ccl2*, *Cxcl10*, *Cxcl16*, *Csf1*, *Il134* などのケモカイン、サイトカインを発現し、マクロファージ、樹状細胞、T細胞など様々な免疫細胞と相互作用し、炎症を増幅すると推測された。続いて、Gene Regulatory Network 解析により、この障害近位尿細管で NFκB とインターフェロン (IFN) に誘導される転写因子の活性が亢進していることが分かり、免疫染色でそれらの転写因子が三次リンパ組織周囲の VCAM1 陽性障害尿細管で活性化していることが確認できた。さらに、ISH により三次リンパ組織内でこれらの転写因子活性を亢進させるサイトカインである TNFα と IFNγ の高発現細胞が集積していることが分かった。続いて、ヒト近位尿細管上皮細胞株を、TNFα、IFNγ あるいはその両方で刺激すると、VCAM1、ICAM1、CCL2、CXCL10 といった接着分子やケモカインの発現が相乗的に亢進したことから、三次リンパ組織内の免疫細胞が過剰に産生する TNFα や IFNγ が周囲の近位尿細管の炎症性質を直接増強し、炎症性の VCAM1 陽性近位尿細管上皮が様々なケモカインやサイトカインを産生し、さらに周辺の炎症を増幅させているという、三次リンパ組織周囲の炎症性微小環境の存在が示唆された (図 2: Yanagita et al. in revision)。なお、VCAM1 陽性障害近位尿細管はヒトの移植腎生検組織の三次リンパ組織の周囲でも確認することができ、三次リンパ組織がヒトでも尿細管障害に関わる可能性があると考えられた。

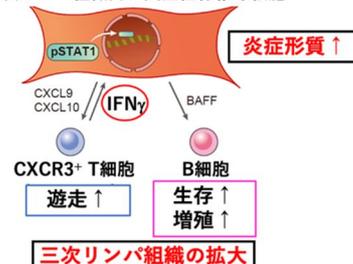
図 2 三次リンパ組織は周囲の近位尿細管上皮の修復不全・炎症形質増強に関わる



加齢個体障害腎における線維芽細胞の亜集団の同定と性質の解析

加齢個体障害腎の線維芽細胞亜集団の中に二種類の特殊な線維芽細胞集団が同定された。Enrichment 解析により、一方は細胞外基質、TGFβシグナルに関連した遺伝子発現が亢進した向線維化の特徴を持つ亜集団であり、もう一方は、サイトカインやケモカインを高発現する向炎症性の亜集団であった。向線維化線維芽細胞が産生する Collagen1a1、Tenascin-C 等の様々な細胞外基質は三次リンパ組織外部に顕著に増加していた。また、向炎症性線維芽細胞は、*Cxcl10*, *Cxcl9*, *Tnfsf13b* (B cell activating factor: BAFF) や二次リンパ組織の線維芽細胞マーカーの Podoplanin や MFGE8 を発現し、三次リンパ組織内部の線維芽細胞がそれらを発現することも免疫染色で確認でき、この亜集団が三次リンパ組織内部の特殊な線維芽細胞であることが同定された。さらに、Gene Regulatory Network 解析で三次リンパ組織内部線維芽細胞が IFN に誘導され

図 3 三次リンパ組織内線維芽細胞は T 細胞と相互作用し、IFNγ/STAT1 依存性に炎症形質を増強する
三次リンパ組織内の炎症性線維芽細胞



る転写因子活性が極めて亢進していることが分かり、免疫染色や ISH でも確認できた。マウス線維芽細胞株を IFN γ で刺激すると、*Cxcl9*、*Cxcl10*、*Tnfsf13b*(BAFF) の発現が亢進し、STAT1 KO 細胞では IFN γ 刺激によるこれらの遺伝子発現亢進が消失した。以上の結果から、三次リンパ組織内部線維芽細胞のケモカイン、サイトカイン発現の一部が、IFN γ 刺激により STAT1 依存性に増強されると考えられた。三次リンパ組織内では主に T 細胞が IFN γ を産生し、この T 細胞は *Cxcl9* や *Cxcl10* の受容体である *Cxcr3* を発現していることがシングルセル解析データ (Yanagita M et al. J Clin Invest 2022;132(2):e146071.) から分かった。以上の結果から、三次リンパ組織内で、CXCR3 陽性 T 細胞と線維芽細胞の密な相互作用が線維芽細胞の向炎症性質を亢進させ、三次リンパ組織拡大の正のフィードバックループを作ることが想定された (図 3: in revision)。

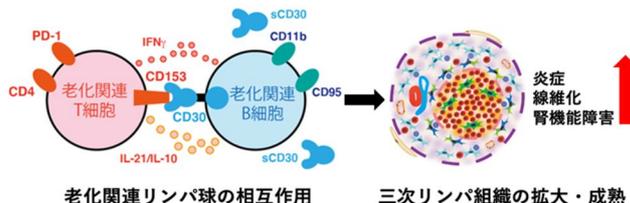
三次リンパ組織における老化関連 T 細胞と老化関連 B 細胞の同定とその機能解析

三次リンパ組織形成腎の血球のシングルセル解析により、CD4 陽性 T 細胞に *Tnfsf8*、*Pdcd1* の発現を特徴とする亜集団が同定された。この亜集団では *Spp1*、*Sostdc1*、*Angpt12* といった分泌因子の遺伝子発現や、*Il21*、*Il10* といった B 細胞ヘルパー機能を有するサイトカインの遺伝子発現が亢進しており、全身性ループスエリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus : SLE) の進展や加齢にともなって増加することが報告されている老化関連 T 細胞 (Senescence-associated T cells : SAT) であると考えられた。次に CD19 陽性 B 細胞について解析したところ、*Tbx21*、*Fas*、*Cd80* の発現を特徴とする亜集団が同定された。この亜集団は自己免疫性疾患に関連して増加し、自己抗体の産生に関与すると報告されている老化関連 B 細胞 (Age-associated B cells : ABC) であると考えられた。続いて、加齢マウスの IRI 腎を FACS により評価したところ、三次リンパ組織の増大に相関して SAT と ABC が増加することを見出した。また *Spp1-GFP* マウスや免疫染色を用いて、これらの細胞が三次リンパ組織に限局していることを明らかにした。

腎三次リンパ組織における SAT と ABC の相互作用の分子機構の解明

CD4 陽性 T 細胞と B 細胞について注目し、Ligand-receptor 解析により、SAT に特徴的な *Tnfsf8*(CD153) と ABC に特徴的な *Tnfrsf8*(CD30) の相互作用が抽出された。続いて、三次リンパ組織形成における CD153 の機能を解析するため、加齢 CD153KO マウスに IRI を惹起したところ WT と比較して三次リンパ組織が有意に小さく未成熟であった。また、CD153KO の CD4 陽性 T 細胞は SAT に特徴的な osteopontin (*Spp1*) の産生能が低下していた。ABC は減少しているのみならず *Tbx21*、*Fas* といった ABC に特徴的な遺伝子発現が低下していた。リンパ球を持たない Rag2 KO マウスに CD153 KO マウスあるいは WT マウスの骨髄を移植して IRI を惹起したところ、CD153 KO マウスの骨髄移植群では有意に三次リンパ組織の縮小を認め、免疫細胞における CD153 発現が三次リンパ組織の拡大に重要であることを示した。腎機能評価のため、両側に腎障害が生じるアデニン腎症モデルによりさらに検討を行った結果、CD153 KO マウスでは三次リンパ組織が縮小し、有意に腎障害の軽減を認めた。CD30 KO マウスの IRI モデルでも同様に三次リンパ組織が有意に縮小した。WT と比較して SAT の割合は変わらなかったものの、*Il21*、*Il10* といった B 細胞ヘルパー機能に関わる遺伝子発現の低下を認め、機能的な SAT の誘導が出来ていないことが明らかになった。以上の結果から SAT と ABC の CD153/CD30 を介した相互作用は、SAT がもつ ABC の誘導機能に不可欠であり、さらに三次リンパ組織の成熟や腎障害増悪において重要な役割を果たしていることを示した (図 4)(Yanagita M et al. J Clin Invest. 2022 ; 132(2) : 146071)。

図 4 老化関連リンパ球間のCD153-CD30経路を介した相互作用が三次リンパ組織拡大と腎障害に寄与する



(2) 腎線維芽細胞におけるエリスロポエチン産生亜集団の挙動を解明する

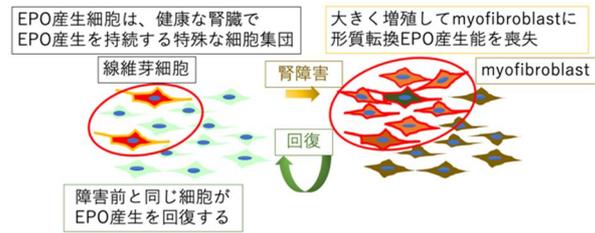
エリスロポエチン産生細胞が線維芽細胞の中の特殊な亜集団であるという仮説を検証するために、*Epo^{CreERT2/+}* マウスを作成した。これまでの研究ではエリスロポエチンを産生していること自体を目印としてエリスロポエチン産生細胞の観察を行っていたため、障害腎でエリスロポエチン産生能を失ったエリスロポエチン産生細胞の挙動は分かっていなかった。今回の *Epo^{CreERT2/+}* マウスを用いたエリスロポエチン産生細胞の系譜追跡実験により、同細胞の特殊な挙動が明らかになった。

腎障害がない状況ではエリスロポエチン産生細胞は線維芽細胞のごく一部を占める亜集団であり、長期間エリスロポエチン産生を繰り返した。一方、腎障害を惹起するとエリスロポエチン産生細胞は myofibroblast に形質転換し、エリスロポエチン産生能を失ったが、他の線維芽細胞よりも強い増殖能を示した。また腎障害から回復すると、同じ標識された細胞がエリスロポエチン産生能を回復することを示した。

これらの結果から、当初の着想の通り、エリスロポエチン産生細胞は線維芽細胞の中の特殊な亜集団であると考えられた。

腎障害から回復すると同じエリスロポエチン産生細胞がエリスロポエチン産生能を回復することは、腎性貧血治療薬の開発においてエリスロポエチン産生細胞自体を治療標的とする根拠となる (図5: Yanagita M et al. Kidney Int. 2022 ; 102(2) : 280-92)。

図5 EPO産生細胞は他の線維芽細胞と異なる特徴を持つ特殊な細胞集団



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 山本伸也、柳田素子	4. 巻 63
2. 論文標題 【腎臓の細胞と形態Update-機能と病態の可視化-】生体腎における細胞内ATPイメージング法の確立	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本腎臓学会誌	6. 最初と最後の頁 942 ~ 948
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 有
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 佐藤有紀、柳田素子	4. 巻 17
2. 論文標題 【腎臓と老化】免疫と腎老化 腎三次リンパ組織を中心に	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アンチ・エイジング医学	6. 最初と最後の頁 330 ~ 333
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 大久保明紘、高橋昌宏、山本恵則、佐藤有紀、柳田素子	4. 巻 17
2. 論文標題 老化腎と線維化	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アンチ・エイジング医学	6. 最初と最後の頁 268 ~ 272
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 佐藤有紀、柳田素子	4. 巻 63
2. 論文標題 【腎臓と免疫】腎臓病の免疫学	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本腎臓学会誌	6. 最初と最後の頁 239 ~ 243
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 有
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 Sato Yuki, Lee Yu Ho, Taniguchi Keisuke, Yoshikawa Takahisa, Boor Peter, Floege Jurgen, Yanagita Motoko	4. 巻 33
2. 論文標題 Authors' Reply: Advanced Tertiary Lymphoid Tissues in Protocol Biopsies in Kidney Transplant Recipients: Addressing Additional Methods To Detect Intragraft B Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 868 ~ 869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2021121588	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Inotani Satoshi, Taniguchi Yoshinori, Nakamura Keisyun, Nishikawa Hirofumi, Matsumoto Tatsuki, Horino Taro, Fujimoto Shimpei, Sano Shigetoshi, Yanagita Motoko, Terada Yoshio	4. 巻 37
2. 論文標題 Knockout of Zeb2 ameliorates progression of renal tubulointerstitial fibrosis in a mouse model of renal ischemia-reperfusion injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 454 ~ 468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfab311	査読の有無 有
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 Sato Yuki, Oguchi Akiko, Fukushima Yuji, 中略, Murakawa Yasuhiro, Minato Nagahiro, Yanagita Motoko	4. 巻 132
2. 論文標題 CD153/CD30 signaling promotes age-dependent tertiary lymphoid tissue expansion and kidney injury	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 e146071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI146071	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 Yamamoto Shinya, Yanagita Motoko	4. 巻 33
2. 論文標題 A Novel Pathological Mechanism of Tertiary Lymphoid Structure Formation in the Renal Pelvis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 4 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2021111465	査読の有無 有
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 Lee Yu Ho, Sato Yuki, Saito Mitsuru, Fukuma Shingo, Saito Masaya, Yamamoto Shigenori, Komatsuda Atsushi, Fujiyama Nobuhiro, Satoh Shigeru, Lee Sang-Ho, Boor Peter, Habuchi Tomonori, Floege Jurgen, Yanagita Motoko	4. 巻 33
2. 論文標題 Advanced Tertiary Lymphoid Tissues in Protocol Biopsies are Associated with Progressive Graft Dysfunction in Kidney Transplant Recipients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 186 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2021050715	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Yamada Ryo, Yanagita Motoko	4. 巻 100
2. 論文標題 Unexpected cause of vemurafenib-induced nephrotoxicity: ferrochelatase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1158 ~ 1160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2021.09.010	査読の有無 有
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 Kawakami Ryo, Matsui Miki, Konno Ayumu, 中略, Yanagita Motoko, Hirai Hirokazu, Kurabayashi Masahiko, Iso Tatsuya	4. 巻 255
2. 論文標題 Urinary FABP1 is a biomarker for impaired proximal tubular protein reabsorption and is synergistically enhanced by concurrent liver injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 362 ~ 373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5775	査読の有無 有
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 Handa Takaya, Mori Keita P., Ishii Akira, Ohno Shoko, Kanai Yugo, Watanabe-Takano Haruko, Yasoda Akihiro, Kuwabara Takashige, Takahashi Nobuyuki, Mochizuki Naoki, Mukoyama Masashi, Yanagita Motoko, Yokoi Hideki	4. 巻 11
2. 論文標題 Osteocrin ameliorates adriamycin nephropathy via p38 mitogen-activated protein kinase inhibition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01095-8	査読の有無 有
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 Matsushita Katsuyuki, Mori Kiyoshi, Saritas Turgay, Eiwaz Mahaba B., Funahashi Yoshio, Nickerson Megan N., Hebert Jessica F., Munhall Adam C., McCormick James A., Yanagita Motoko, Hutchens Michael P.	4. 巻 32
2. 論文標題 Cilastatin Ameliorates Rhabdomyolysis-induced AKI in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 2579 ~ 2594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2020030263	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Sato Noriaki, Uchino Eiichiro, Kojima Ryosuke, Sakuragi Minoru, Hiragi Shusuke, Minamiguchi Sachiko, Haga Hironori, Yokoi Hideki, Yanagita Motoko, Okuno Yasushi	4. 巻 6
2. 論文標題 Evaluation of Kidney Histological Images Using Unsupervised Deep Learning	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 2445 ~ 2454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2021.06.008	査読の有無 有
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 Sato Noriaki, Kakuta Masanori, Hasegawa Takanori, Yamaguchi Rui, Uchino Eiichiro, Murashita Koichi, Nakaji Shigeyuki, Imoto Seiya, Yanagita Motoko, Okuno Yasushi	4. 巻 36
2. 論文標題 Metagenomic profiling of gut microbiome in early chronic kidney disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 1675 ~ 1684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfaa122	査読の有無 有
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 Sato Yuki, Tamura Masaru, Yanagita Motoko	4. 巻 -
2. 論文標題 Tertiary lymphoid tissues: a regional hub for kidney inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	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) 10.1093/ndt/gfab212	査読の有無 有
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 Sato Noriaki, Uchino Eiichiro, Kojima Ryosuke, Hiragi Shusuke, Yanagita Motoko, Okuno Yasushi	4. 巻 206
2. 論文標題 Prediction and visualization of acute kidney injury in intensive care unit using one-dimensional convolutional neural networks based on routinely collected data	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Computer Methods and Programs in Biomedicine	6. 最初と最後の頁 106129 ~ 106129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmpb.2021.106129	査読の有無 有
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 Arai Hiroyuki, Sato Yuki, Yanagita Motoko	4. 巻 302
2. 論文標題 Fibroblast heterogeneity and tertiary lymphoid tissues in the kidney	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Immunological Reviews	6. 最初と最後の頁 196 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imr.12969	査読の有無 有
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 Yamamoto Takeshi, Takabatake Yoshitsugu, Minami Satoshi, Sakai Shinsuke, Fujimura Ryuta, Takahashi Atsushi, Namba-Hamano Tomoko, Matsuda Jun, Kimura Tomonori, Matsui Isao, Kaimori Jun-Ya, Takeda Hiroaki, Takahashi Masatomo, Izumi Yoshihiro, Bamba Takeshi, Matsusaka Taiji, Niimura Fumio, Yanagita Motoko, Isaka Yoshitaka	4. 巻 17
2. 論文標題 Eicosapentaenoic acid attenuates renal lipotoxicity by restoring autophagic flux	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1700 ~ 1713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1782034	査読の有無 有
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 Nakamura Kazuki, Kojima Ryosuke, Uchino Eiichiro, Ono Koh, Yanagita Motoko, Murashita Koichi, Itoh Ken, Nakaji Shigeyuki, Okuno Yasushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Health improvement framework for actionable treatment planning using a surrogate Bayesian model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23319-1	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 Fujimaru Takuya, Kawanishi Kunio, Mori Takayasu, 中略, Yanagita Motoko, 中略, Nagata Michio, Uchida Shinichi, Sohara Eisei	4. 巻 6
2. 論文標題 Genetic Background and Clinicopathologic Features of Adult-onset Nephronophthisis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 1346 ~ 1354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2021.02.005	査読の有無 有
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 Makino Shin-ichi, Shirata Naritoshi, Oliva Trejo Juan Alejandro, Yamamoto-Nonaka Kanae, Yamada Hiroyuki, Miyake Takafumi, Mori Kiyoshi, Nakagawa Takahiko, Tashiro Yoshitaka, Yamashita Hirofumi, Yanagita Motoko, Takahashi Ryosuke, Asanuma Katsuhiko	4. 巻 32
2. 論文標題 Impairment of Proteasome Function in Podocytes Leads to CKD	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 597 ~ 613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2019101025	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 Yamada Hiroyuki, Shirata Naritoshi, Makino Shinichi, Miyake Takafumi, Trejo Juan Alejandro Oliva, Yamamoto-Nonaka Kanae, Kikyo Mitsuhiro, Empitu Maulana A., Kadariswantiningsih Ika N., Kimura Maiko, Ichimura Koichiro, Yokoi Hideki, Mukoyama Masashi, Hotta Akitsu, Nishimori Katsuhiko, Yanagita Motoko, Asanuma Katsuhiko	4. 巻 99
2. 論文標題 MAGI-2 orchestrates the localization of backbone proteins in the slit diaphragm of podocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 382 ~ 395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.09.027	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 Yamamoto Shinya, Yamamoto Masamichi, Nakamura Jin, Mii Akiko, Yamamoto Shigenori, Takahashi Masahiro, Kaneko Keiichi, Uchino Eiichiro, Sato Yuki, Fukuma Shingo, Imamura Hiromi, Matsuda Michiyuki, Yanagita Motoko	4. 巻 31
2. 論文標題 Spatiotemporal ATP Dynamics during AKI Predict Renal Prognosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 2855 ~ 2869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2020050580	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 Sato Yuki, Boor Peter, Fukuma Shingo, Klinkhammer Barbara M., Haga Hironori, Ogawa Osamu, Floege Jurgen, Yanagita Motoko	4. 巻 98
2. 論文標題 Developmental stages of tertiary lymphoid tissue reflect local injury and inflammation in mouse and human kidneys	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 448 ~ 463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.02.023	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 Fukushima Kiyoharu, Satoh Takashi, Sugihara Fuminori, Sato Yuki, Okamoto Toru, Mitsui Yuichi, Yoshio Sachiyo, Li Songling, Nojima Satoshi, Motooka Daisuke, Nakamura Shota, Kida Hiroshi, Standley Daron M., Morii Eiichi, Kanto Tatsuya, Yanagita Motoko, Matsuura Yoshiharu, Nagasawa Takashi, Kumanogoh Atsushi, Akira Shizuo	4. 巻 52
2. 論文標題 Dysregulated Expression of the Nuclear Exosome Targeting Complex Component Rbm7 in Nonhematopoietic Cells Licenses the Development of Fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 542 ~ 556.e13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2020.02.007	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 Tomita Issei, Kume Shinji, Sugahara Sho, Osawa Norihisa, Yamahara Kosuke, Yasuda-Yamahara Mako, Takeda Naoko, Chin-Kanasaki Masami, Kaneko Tatsuroh, Mayoux Eric, Mark Michael, Yanagita Motoko, Ogita Hisakazu, Araki Shin-ichi, Maegawa Hiroshi	4. 巻 32
2. 論文標題 SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-Induced mTORC1 Inhibition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 404 ~ 419.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2020.06.020	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 Choi Jinwook, Park Jong-Eun, Tsagkogeorga Georgia, Yanagita Motoko, Koo Bon-Kyoung, Han Namshik, Lee Joo-Hyeon	4. 巻 27
2. 論文標題 Inflammatory Signals Induce AT2 Cell-Derived Damage-Associated Transient Progenitors that Mediate Alveolar Regeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 366 ~ 382.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2020.06.020	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 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 15件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 鳥生直哉、中家雅隆、山田龍、好川貴久、岩谷千鶴、土屋英明、築山(藤井)勢津子、中川孝博、築山智之、柳田素子
2. 発表標題 NPHP1 ノックアウトカニクイザルの作成による若年性ネフロン癆の病態再現
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 多彩な腎臓病を制御する微小環境、三次リンパ組織
3. 学会等名 第52回日本腎臓学会西部学術大会（招待講演）（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 免疫老化と腎臓病：加齢依存性三次リンパ組織を誘導する免疫細胞の同定と解析
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会（招待講演）（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Motoko Yanagita
2. 発表標題 Role of tertiary lymphoid tissues in kidney inflammation
3. 学会等名 International Society of Hypertension 2022 (ISH2022)（招待講演）（国際学会）（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Motoko Yanagita
2. 発表標題 Conference on the New Trend in Precision Medicine
3. 学会等名 Annual Meeting of Taiwan Society of Nephrology (招待講演) (国際学会) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 炎症性微小環境 3次リンパ組織が制御する腎修復
3. 学会等名 第14回日本獣医腎泌尿器学会学術集会 (招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 好川貴久、小口綾貴子、佐藤有紀、山本拓也、村川泰裕、柳田素子
2. 発表標題 腎三次リンパ組織の形成メカニズムの解明
3. 学会等名 第119回日本内科学会講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahisa Yoshikawa, Akiko Ogushi, Yuki Sato, Takuya Yamamoto, Yasuhiro Murakawa, Motoko Yanagita
2. 発表標題 “Proinflammatory proximal tubules, fibroblasts and immune cells orchestrate tertiary lymphoid tissue formation in aged kidneys”
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 Senolysisによるリジューネーション
3. 学会等名 第64回日本老年医学会学術集会（招待講演）（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 線維芽細胞の多彩な役割と腎性貧血を含む病態との関わり-シンポジウム:腎性貧血に関する基礎・臨床の最新知見-
3. 学会等名 第66回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yanagita Motoko
2. 発表標題 Functional fibroblast heterogeneity in CKD progression
3. 学会等名 19th Asia Pacific Congress of Nephrology (APCN2021)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yanagita Motoko
2. 発表標題 Tertiary lymphoid tissues:unique microenvironment in injured kidney
3. 学会等名 Korean Society of Nephrology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 炎症老化"inflamaging"の深化と展開 (Molecular and cellular networks of inflamaging)
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yanagita Motoko
2. 発表標題 Renal microenvironment regulating renal injury, inflammation, and fibrosis
3. 学会等名 Frontiers in Epithelial Cell Biology, the 51th NIPS International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yanagita Motoko
2. 発表標題 Kidney Tissue Inflammation and Fibrosis
3. 学会等名 World Congress of Nephrology ' 22 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 CKD診療はどう変わるのか
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 急性腎障害 (AKI) から慢性腎臓病 (CKD) への移行メカニズム
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳田素子
2. 発表標題 腎線維芽細胞は多彩な機能を獲得し、尿細管障害と修復を制御する
3. 学会等名 第41回日本炎症・再生医学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Yoshikawa Takahisa, Sato Yuki, Yanagita Motoko	4. 発行年 2021年
2. 出版社 IntechOpen Limited	5. 総ページ数 118
3. 書名 IntechOpen Book Series Biochemistry	

1. 著者名 Kitai Yuichiro, Nangaku Masaomi, Yanagita Motoko	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Karger AG	5. 総ページ数 359
3. 書名 Nephrology and Public Health Worldwide	

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学医学研究科腎臓内科学
https://www.kidney-kyoto-u.jp
京都大学医学研究科腎臓内科学
https://www.kidney-kyoto-u.jp/research

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	築山 智之 (Tsujiyama Tomoyuki) (60612132)	滋賀医科大学・動物生命科学センター・特任准教授 (14202)	

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
---------	---------