

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08626

研究課題名(和文) プロリン水酸化酵素阻害による尿細管虚血障害後の修復、再生機構

研究課題名(英文) Repair and regeneration of proximal tubular cells by inhibiting prolyl hydroxylases

研究代表者

田中 哲洋 (Tanaka, Tetsuhiro)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90508079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではAKI後のCKDへの移行病態における近位尿細管の低酸素誘導因子HIF1の役割を検討した。タモキシフェン誘導近位尿細管プロリン水酸化酵素ノックアウトマウスに虚血再灌流障害(IRI)を惹起し、回復期にタモキシフェンを投与して近位尿細管のHIF1を活性化したところ、同群(IRI/Tam+)では対照群(IRI/Tam-)と比較して血清クレアチニン値やアルブミン尿が低下し、腎線維化が軽減していた。本効果は尿細管細胞の増殖やリン酸化ヒストンH3陽性細胞数の増加を伴っていた。以上により、近位尿細管のHIF1の活性化によりAKI後の尿細管修復・再生過程が促進される機序が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AKIは古典的には短時間で急激に腎機能が低下する一過性の病態と考えられてきたが、近年の疫学研究によって、AKIはCKDへの移行リスクが高く、末期腎不全リスクも3.1倍高まることが明らかになった。しかしながら本病態に対して確立された治療法は存在しない。本研究の成果は上記のAKI-CKD移行に対して、近位尿細管における低酸素誘導因子HIF1の活性化が障害軽減をもたらす可能性を示唆しており、将来の新規治療法の開発や実効的な医療介入につながる事が期待される。

研究成果の概要(英文)：This study investigated a possible role of HIF1 in proximal tubules in a AKI-CKD transition model. Tamoxifen-inducible, proximal tubular-specific prolyl hydroxylase knockout (Ndr1-CreERT2/Phd1,2,3cKO) mice were subjected to bilateral ischemia-reperfusion injury (IRI). Tamoxifen was given in the recovery phase to activate HIF1, and histological analyses were carried out at day 28. In the tamoxifen-treated group (IRI/Tam+), serum creatinine levels and albuminuria were significantly lower than the control (IRI/Tam-) group, and renal fibrosis was less severe. Mechanistically, the number of Ki-67-positive, proliferating proximal tubular cells was larger in the IRI/Tam+ group, and there was an increase in phosphorylated histone H3. These findings suggest that proximal tubular HIF1 contributes to ameliorating AKI-CKD transition by facilitating proliferation of tubular epithelial cells and reducing the production of inflammatory cytokines and fibrotic factors in the G2/M cells.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：低酸素 プロリン水酸化酵素 低酸素誘導因子 AKI-CKD移行

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

尿細管間質の慢性低酸素状態は、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) の病態進展因子である。近年では機能的 MRI の進歩により、ヒト CKD においても低酸素状態の可視化・定量評価が可能となり、低酸素は腎機能低下の独立したパラメータであることが明らかになった。

一方、生体の低酸素環境に対する応答として、低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor: HIF) を介する遺伝子転写機構が重要である。腎臓では虚血に応答して尿細管上皮細胞に HIF1 が、間質及び血管内皮細胞に HIF2 が発現する。このような HIF の協調的な発現は、虚血再灌流障害 (IRI) をはじめ多くの急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) モデルにおいて障害保護的に作用する。HIF による保護効果はプレコンディショニングとして HIF を活性化させた場合に最も顕著であると考えられており、障害惹起後に認められる尿細管上皮の修復・再生過程において同因子がもたらす影響は明らかでない。

最近の疫学調査により、AKI は急性期障害からの回復後、長期経過において高頻度に CKD を発症することが明らかになっている。患者数の増加や確立された治療法の欠如から医療経済的にも大きな問題となっており、その病態の解明は急務である。AKI から CKD への移行 (AKI-CKD 移行) においては、血管内皮細胞障害に伴う毛細血管網の消失や微小循環不全によって尿細管間質が低酸素状態に陥り、炎症や酸化ストレスが惹起されて尿細管再生不全・再分化異常を引き起こし、最終的に腎線維化に至る。

近年、HIF の発現調節機構が解明され、プロリン水酸化酵素 (prolyl hydroxylase domain: PHD) を阻害することによって HIF を人為的に活性化することが可能になった。PHD 阻害薬 (または HIF-PH 阻害薬) と呼ばれる本薬剤は新規腎性貧血治療薬として 2019 年 9 月に製造販売承認を取得し、保存期 CKD 及び透析患者の腎性貧血治療に臨床応用されている。前述の AKI-CKD 移行には尿細管間質の微小循環不全が背景病態として関与するため、生体の低酸素適応を担う HIF の活性化が病態の改善をもたらす可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、タモキシフェン誘導性近位尿細管特異的 PHD ノックアウトマウスを用いて AKI-CKD 移行における尿細管細胞の修復・再生過程への影響を検討した。

3. 研究の方法

(1) タモキシフェン誘導型 Cre による近位尿細管特異的 Phd ノックアウトマウスの作製と、AKI-CKD 移行モデルの評価

近位尿細管細胞特異的に誘導型 Cre を発現する Ndr1-CreERT2 マウス (京都大学腎臓内科 柳田素子教授より分与) と Phd1,2,3 triple flox マウス (University of Connecticut, Fong Guo-Hua 教授より分与) を交配し、近位尿細管細胞特異的 Phd コンディショナルノックアウトマウス (Ndr1-CreERT2/Phd1,2,3cKO) を作製した。本マウスにおける近位尿細管特異的 PHD ノックアウトは、Phd1,2,3 mRNA 定量および HIF1 高感度免疫染色法によって確認した。

次に、本マウスに IRI を惹起し、回復期の第 7 病日よりタモキシフェン投与を行って近位尿細管の Phd 遺伝子をノックアウトした。CKD 移行期の第 28 病日にて BUN、血清クレアチニンおよびアルブミン尿を測定し、腎組織障害の評価を行った。すべての動物実験は、大学の委員会に本課題に沿った申請を行い、承諾を得て実行した。

(2) 組織評価と分子機序の検討

AKI の回復期における尿細管細胞の増殖と細胞死を Ki67 染色と TUNEL 染色によって評価し、間質線維化を sirius-red 染色によって評価した。炎症性サイトカインや細胞外基質の定量比較を、real-time PCR 法および Western blot 法によって行った。また、リン酸化ヒストン H3 染色を行うことにより、本疾患で炎症性サイトカインや向線維化物質の産生が高いとされる細胞周期 G2/M 期にある尿細管細胞の割合を間接的に評価した。

4. 研究成果

(1) 近位尿細管細胞特異的 Phd コンディショナルノックアウトマウスの作製

近位尿細管細胞に誘導型 Cre を発現する Ndr1-CreERT2 マウスと Phd1,2,3 triple flox マウスを交配して近位尿細管細胞特異的 Phd コンディショナルノックアウトマウスを作製 (Ndr1-CreERT2/Phd1,2,3cKO) し、本マウスの validation を行った。

タモキシフェン投与後に腎臓における Phd 1, 2, 3 の mRNA 定量を行ったところ、対照群のマウスと比較してそれぞれ 80%前後の発現低下とともに、vascular endothelial growth factor (VEGF) や glucose transporter 1 (GLUT1) などの HIF1 標的遺伝子の発現亢進が確認された。一方、間質で産生される erythropoietin (EPO) の発現には変化がなく、ヘマトクリットの増加は確認されなかった。さらに HIF1 免疫組織化学法によって近位尿細管に特異的な HIF1 の発現が確認された。他方、腎臓以外の臓器の一例として、肝臓における HIF 標的遺伝子の発現を検

討したところ、GLUT1 や VEGF などの発現レベルは対照群のマウスと同レベルであった。

(2) 近位尿細管細胞特異的 Phd ノックアウトが AKI の病態にもたらす影響

次に、Ndr1-CreERT2/Phd1,2,3cKO マウスに対してあらかじめタモキシフェン誘導を行い、近位尿細管の HIF1 を発現させた後に両側腎動脈クランプによって IRI を惹起した。24 時間後の評価において、BUN、クレアチニンおよび組織での neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) の発現がノックアウト群で抑制されており、全身性に HIF を活性化した際に認められる腎保護効果の既報内容と一致する知見が得られた。

(3) 近位尿細管細胞特異的 Phd ノックアウトが AKI-CKD 移行の病態にもたらす影響

次に、近位尿細管特異的 HIF1 が、AKI 後に高頻度で生じる CKD の病態進展に及ぼす影響を検討した。Ndr1-CreERT2/Phd1,2,3cKO マウスに対して同様に IRI を惹起し、障害がピークアウトする 24 時間後以降にタモキシフェン投与を行って近位尿細管の HIF1 を活性化した。IRI 後 24 時間時点での BUN、クレアチニンはタモキシフェン投与を行った群 (IRI/Tam+) と行わなかった群 (IRI/Tam-) にて差を認めなかったものの、第 28 病日では前者においてクレアチニンおよびアルブミン尿が有意に改善していた。また、腎線維化も前者において軽度であり、real-time PCR 法および Western blot 法による SMA および collagen I, III の mRNA/タンパク定量評価によっても同様の傾向が確認された。以上により、近位尿細管での HIF1 の活性化が AKI-CKD 移行の障害プロセスを軽減すると考えられた。

次に、HIF の活性化が AKI-CKD 移行における尿細管修復・再生過程を促進する機序を検討した。第 28 病日の腎組織標本を用いて細胞増殖のマーカーである Ki-67 染色を行ったところ、IRI/Tam+ 群において IRI/Tam- よりも有意に Ki-67 陽性細胞数が増加していた。このことから AKI 後の尿細管修復・再生機序の活性化が障害軽減に寄与した可能性が示唆された。一方で尿細管細胞の細胞死を TUNEL 染色で評価したところ、群間差は認められず、近位尿細管の HIF1 がアポトーシスに及ぼす影響は限定的と考えられた。

さらに、近位尿細管特異的 PHD ノックアウトが CKD への移行を抑制する分子機序を検討した。AKI-CKD 移行期において、障害を受けた近位尿細管では interleukin (IL) -6, IL-1 や tumor necrosis factor (TNF)- α などの炎症性サイトカインや transforming growth factor (TGF)- β 1 をはじめとする向線維化物質が産生されるが、これらの産生は細胞周期 G2/M 期にある尿細管細胞で多いことが報告されている。そこで本研究では、細胞周期の G2 期から M 期への後期移行と強く相関するリン酸化ヒストン H3 に注目して陽性細胞数を評価したところ、IRI/Tam+ 群において IRI/Tam- よりも陽性細胞数が増加していた。これらの検討結果により、近位尿細管の PHD 阻害によって同部位の HIF1 が活性化すると、AKI 後の尿細管修復・再生過程において細胞周期 G2 期から M 期への移行が促進されることで抗炎症・抗線維化作用をもたらす、CKD の病態軽減につながった可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsumura M, Okada A, Yokoyama H, Sekiguchi M, Shimizu A, Tanaka T, Nangaku M, Takano H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Usefulness of gallium-67 scintigraphy for evaluating the histopathological activity in interstitial nephritis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol.	6. 最初と最後の頁 251-261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-022-02302-0	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 Doi K, Kimura H, Kim SH, Kaneda S, Wada T, Tanaka T, Shimizu A, Sano T, Chikamori M, Shinohara M, Matsunaga YT, Nangaku M, Fujii T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Enhanced podocyte differentiation and changing drug toxicity sensitivity through pressure-controlled mechanical filtration stress on a glomerulus-on-a-chip.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lab Chip.	6. 最初と最後の頁 437-450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2lc00941b.	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 Watanabe K, Sato E, Mishima E, Miyazaki M, Tanaka T.	4. 巻 24
2. 論文標題 What's New in the Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease: Recent Advances.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24010570.	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 Maruno Sayako, Tanaka Tetsuhiro, Nangaku Masaomi	4. 巻 -
2. 論文標題 Exploring molecular targets in diabetic kidney disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney Research and Clinical Practice	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) 10.23876/j.krcp.21.251	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 Ishii T, Mimura I, Nagaoka K, Naito A, Sugasawa T, Kuroda R, Yamada D, Kanki Y, Kume H, Ushiku T, Kakimi K, Tanaka T, Nangaku M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of M2-like macrophages of the injured-kidney cortex on kidney cancer progression.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Death Discov.	6. 最初と最後の頁 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41420-022-01255-3.	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 Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M.	4. 巻 239
2. 論文標題 Future perspectives of anemia management in chronic kidney disease using hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmacol Ther.	6. 最初と最後の頁 108272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pharmthera.2022.108272.	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 Ishii Taisuke, Tanaka Tetsuhiro, Nangaku Masaomi	4. 巻 101
2. 論文標題 Is HIF activation Janus faced? The therapeutic effects of the HIF-2 inhibitor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 866-869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2022.01.023	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 Wu Chia-Hsien, Inoue Tsuyoshi, Nakamura Yasuna, Uni Rie, Hasegawa Sho, Maekawa Hiroshi, Sugahara Mai, Wada Youichiro, Tanaka Tetsuhiro, Nangaku Masaomi, Inagi Reiko	4. 巻 590
2. 論文標題 Activation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors attenuates monocyte-endothelial adhesion through FUT7 inhibition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 89 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.12.094	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 Kurata Yu, Tanaka Tetsuhiro, Cernecka Hana, Eitner Frank, Nangaku Masaomi	4. 巻 3
2. 論文標題 TRPM2 Plays a Minor Role in AKI and Kidney Fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 153 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34067/KID.0005492021	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 Kurata Yu, Tanaka Tetsuhiro, Nangaku Masaomi	4. 巻 23
2. 論文標題 An evaluation of roxadustat for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Expert Opinion on Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 19 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14656566.2021.1993821	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 Doi Kotaro, Kimura Hiroshi, Wada Takehiko, Tanaka Tetsuhiro, Hiromura Keiju, Saleem Moin A., Inagi Reiko, Nangaku Masaomi, Fujii Teruo	4. 巻 570
2. 論文標題 A novel method for successful induction of interdigitating process formation in conditionally immortalized podocytes from mice, rats, and humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 47 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.07.029	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 Sasako Takayoshi, Tanaka Tetsuhiro, Yamauchi Toshimasa	4. 巻 6
2. 論文標題 Adaptive Response as a Potential Key Link Between SGLT2 Inhibition and Renoprotection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 2022 ~ 2024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2021.05.035	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 Sakashita Midori, Tanaka Tetsuhiro, Inagi Reiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Metabolic Changes and Oxidative Stress in Diabetic Kidney Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 1143 ~ 1143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox10071143	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 Sugahara Mai, Pak Wai Lun Will, Tanaka Tetsuhiro, Tang Sydney C. W., Nangaku Masaomi	4. 巻 26
2. 論文標題 Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 491 ~ 500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13860	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 Higashihara Takaaki, Nishi Hiroshi, Takemura Koji, Watanabe Hiroshi, Maruyama Toru, Inagi Reiko, Tanaka Tetsuhiro, Nangaku Masaomi	4. 巻 11
2. 論文標題 2-adrenergic receptor agonist counteracts skeletal muscle atrophy and oxidative stress in uremic mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88438-7	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 Ishii T, Tanaka T, Nangaku M	4. 巻 17
2. 論文標題 Profile of Daprodustat in the Treatment of Renal Anemia Due to Chronic Kidney Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ther Clin Risk Manag	6. 最初と最後の頁 155-163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/TCRM.S293879	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 Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, Tang SCW, Nangaku M	4. 巻 26
2. 論文標題 Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nephrology (Carlton)	6. 最初と最後の頁 491-500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13860	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 Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M	4. 巻 45
2. 論文標題 Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Metab J	6. 最初と最後の頁 11-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4093/dmj.2020.0217	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 Honda T, Hirakawa Y, Mizukami K, Yoshihara T, Tanaka T, Tobita S, Nangaku M	4. 巻 9
2. 論文標題 A distinctive distribution of hypoxia-inducible factor-1 in cultured renal tubular cells with hypoperfusion simulated by coverslip placement	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiol Rep	6. 最初と最後の頁 e14689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14689	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 Kurata Y, Tanaka T, Nangaku M	4. 巻 29
2. 論文標題 Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor in the treatment of anemia in chronic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Opin Nephrol Hypertens	6. 最初と最後の頁 414-422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MNH.0000000000000617	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 Kurata Y, Tanaka T, Nangaku M	4. 巻 98
2. 論文標題 The role of hypoxia in the pathogenesis of lupus nephritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney Int	6. 最初と最後の頁 821-823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.06.008	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 Sakashita M, Tanaka T, Nangaku M	4. 巻 97
2. 論文標題 New insights into tubular cell recovery after ischemic acute kidney injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney Int	6. 最初と最後の頁 845-846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2020.01.014	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 Yoshida Y, Kashiwabara K, Hirakawa Y, Tanaka T, Noso S, Ikegami H, Ohsugi M, Ueki K, Mita T, Watada H, Koya D, Mise K, Wada J, Shimizu M, Wada T, Ito Y, Narita I, Kashihara N, Nangaku M, Matsuyama Y	4. 巻 8
2. 論文標題 Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Res Care	6. 最初と最後の頁 e000902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2019-000902	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 Sugahara M, Tanaka S, Tanaka T, Saito H, Ishimoto Y, Wakashima T, Ueda M, Fukui K, Shimizu A, Inagi R, Yamauchi T, Kadowaki T, Nangaku M	4. 巻 31
2. 論文標題 Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitor Protects against Metabolic Disorders and Associated Kidney Disease in Obese Type 2 Diabetic Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Am Soc Nephrol	6. 最初と最後の頁 560-577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2019060582	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 Tanaka T	4. 巻 155
2. 論文標題 Multiple consequences of HIF activation in CKD	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nihon Yakurigaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 30-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.19113	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 Ito M, Tanaka T, Nangaku M	4. 巻 29
2. 論文標題 Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 as a treatment target of kidney diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Opin Nephrol Hypertens	6. 最初と最後の頁 128-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MNH.0000000000000556	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 Hasegawa S, Tanaka T, Saito T, Fukui K, Wakashima T, Susaki EA, Ueda HR, Nangaku M	4. 巻 97
2. 論文標題 The oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat counteracts alterations in renal energy metabolism in the early stages of diabetic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney Int	6. 最初と最後の頁 934-950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.12.007	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 Uchida L, Tanaka T, Saito H, Sugahara M, Wakashima T, Fukui K, Nangaku M	4. 巻 318
2. 論文標題 Effects of a prolyl hydroxylase inhibitor on kidney and cardiovascular complications in a rat model of chronic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Physiol Renal Physiol	6. 最初と最後の頁 F388-F401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00419.2019	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 Ito M, Tanaka T, Ishii T, Wakashima T, Fukui K, Nangaku M	4. 巻 97
2. 論文標題 Prolyl hydroxylase inhibition protects the kidneys from ischemia via upregulation of glycogen storage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney Int	6. 最初と最後の頁 687-701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.10.020	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 -

[学会発表] 計28件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Tetsuhiro Tanaka
2. 発表標題 Clinical indication of HIF-PH inhibitors - who and when?
3. 学会等名 Nephrology and Transplantation Update Course, Australian and New Zealand Society of Nephrology Annual Scientific Meeting 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tetsuhiro Tanaka
2. 発表標題 Hypoxia + HIF-1alpha
3. 学会等名 Australian and New Zealand Society of Nephrology Annual Scientific Meeting 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 CKD診療における最近の話題
3. 学会等名 日本内科学会東北支部主催第226回東北地方会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 HIF-PH阻害薬をどう使うか
3. 学会等名 第67回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 HIF-PHI使用に関するエビデンス
3. 学会等名 第67回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 HIF-PH阻害薬が腎疾患関連にもたらす影響の基礎的検討
3. 学会等名 第46回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 保存期CKDにおけるESA, HIF-PH阻害薬の選択
3. 学会等名 第52回日本腎臓学会東部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 低酸素障害としてのCKDの病態
3. 学会等名 第175回日本循環器学会東北地方会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 血流調節からみる慢性腎臓病の病態
3. 学会等名 CVMW2022 心血管代謝週間（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tetsuhiro Tanaka
2. 発表標題 Overview of Anemia of CKD
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 代謝を標的とした腎疾患の治療戦略
3. 学会等名 第118回日本内科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 身近になった腎性貧血治療
3. 学会等名 日本内科学会関東支部主催第65回生涯教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 腎硬化症における腎虚血の重要性：基礎の面から
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中哲洋，剣持佑介，福井健人，井上峻，藤岡正樹，南学正臣
2. 発表標題 HIF-PH阻害薬エナロデュスタットのがん原性及び腫瘍体積への影響の検討
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中哲洋，福井健人，藤岡正樹，水戸部祐子，南学正臣
2. 発表標題 HIF-PH阻害薬エナロデュスタットの肝臓からのエリスロポエチン（EPO）産生への影響の検討
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中哲洋, 福井健人, 照屋慶太, 藤岡正樹, 南学正臣
2. 発表標題 腎性貧血治療薬エナロデュスタットの作用機序および有効性の検討
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 倉田遊、田中哲洋、南学正臣
2. 発表標題 p300/CBP関連因子 (PCAF) はHIF-1活性を多段階的に制御する
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂下碧、菅原真衣、田中哲洋、南学正臣
2. 発表標題 近位尿細管におけるHIF-PH 阻害は虚血再灌流障害後の腎障害を軽減する
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎智貴、三村維真理、田中哲洋、南学正臣
2. 発表標題 ヒストン修飾阻害薬Dz nep1は、TIMP2遺伝子領域のH3K4me3を減らすことで発現を減少させ、腎線維化を抑制する
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 腎性貧血に対するHIF-PH阻害薬 vs ESA
3. 学会等名 第51回日本腎臓学会東部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 HIF-PH阻害薬
3. 学会等名 第51回日本腎臓学会西部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 ESA/HIF-PH阻害薬の切替、ナীব患者では
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 Tetsuhiro Tanaka
2. 発表標題 HIF signaling in CKD
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 HIF-PHD阻害薬の腎臓への影響について
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 低酸素生物学とHIF
3. 学会等名 第65回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 HIF治療の現況と課題
3. 学会等名 第65回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 HIF活性化薬を用いた慢性腎臓病治療
3. 学会等名 第20回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中哲洋
2. 発表標題 低酸素障害としての糖尿病性腎臓病
3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会・第26回日本糖尿病眼学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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

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