

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23790946

研究課題名(和文)腎疾患におけるオートファジーとサーチュインの病態への関与と新規治療薬の開発

研究課題名(英文) Mechanism elucidation of autophagy and Sirt1 in AKI and development of novel therapeutic agents

研究代表者

島村 芳子 (SHIMAMURA, Yoshiko)

高知大学・教育研究部医療学系・助教

研究者番号：20554679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々は急性腎障害(AKI)におけるオートファジーとアポトーシスの情報伝達系と病態での役割について検討した。Sirt1のAKIでの役割についての検討では、虚血再灌流モデルラットを用いてAKIにおいてSirt1の発現亢進が抗アポトーシス効果を増強されていることを報告した。しかし、AKIの病態は依然として不明な点が多く、さらにsestrin2やBNIP3、VASH、TxNIP、MicroRNA(miR)-34a、PNUTSの系においてのAKIの病態についての検討を行った。以上のようにオートファジーとアポトーシスの腎障害、主にAKIにおける情報伝達系と病態解明のため検討を進めている。

研究成果の概要(英文)：Apoptosis participates in kidney physiologic remodeling processes and is thought to contribute to pathophysiology of AKI. Understanding the signaling pathways of ROS-induced cell apoptosis would provide important clues to the elucidation of the mechanisms of AKI. One genetic pathway that mediates cell survival or response to ROS stress comprises the sirtuin family. The aim of this study is to understand the protective roles of Sirt1 in AKI. Sirt1 is transcriptionally up-regulated in hypoxic condition in renal tubules, and endogenous Sirt1 maintains cell survival by regulating catalase expression. Sirt1 constitutes a determinant of renal tubular cell apoptosis by regulating cellular ROS levels. The current study therefore unravels both physiological and pathological significance of Sirt1 in ROS-dependent cell survival and apoptosis of renal tubular cells. Furthermore we reported that regulated TxNIP, miR-34a, PNUTS, sestrin2 and BNIP3 play a key role in the pathophysiology of AKI.

研究分野：急性腎障害

キーワード：急性腎障害

1. 研究開始当初の背景

近年の日本において末期腎不全により透析療法に至っている患者数は29万人を越え、患者のQOLの改善や医療経済上の問題から腎不全への抜本的対策が急務である。各種腎障害時にはオートファジーの低下による異常蛋白の蓄積と細胞障害が病態に関与している可能性があり、また虚血などによる急性腎不全では、細胞が栄養飢餓状態となることで急速に誘導されるオートファジーの関与が考えられている。

2. 研究の目的

腎臓病の病態におけるオートファジーの役割については急性腎障害(AKI: Acute Kidney Injury)でオートファジーが観察されるという研究代表者らを含めた報告をのぞいては不明である。そこで我々はオートファジーと栄養低下時に誘導されるSirt1(サーチュイン)の腎障害での役割について、遺伝子改変マウスを使用し解析し、新規診断・治療法の開発を目指している。

3. 研究の方法

急性腎障害のモデルとして腎動脈虚血/再灌流モデル及び、シスプラチン投与の急性腎不全モデルを作成する。腎組織の免疫組織学的検討、Western blotなどを用いてSirt1活性を検討。培養尿細管細胞を用い、Sirt1 promoter 活性の変化を検討。Sirt1及びAMPK 遺伝子を過剰発現しアポトーシスへの影響をFACSで検討。GFP結合LC3蛋白を安定導入した尿細管細胞、ポドサイト細胞を低酸素、 H_2O_2 等の酸化ストレスや、飢餓状態に置くことで、腎障害時のオートファゴソームの活性化の有無を調べる。

4. 研究成果

(1)ラットの左腎動脈をクランプし虚血再灌流(AKI)モデルを作成。左腎臓再灌流後0、6、12、24、48、及び72時間後に腎摘出を行い、ウェスタンブロット分析を用いて、Sirt1、p-AMPK、AMPKを検討したところSirt1の発現は虚血再灌流後12-24時間で増加、AMPKは虚血再灌流後の6-48時間でリン酸化されることが分かった。
(2)免疫組織化学的検査では、Sirt1は、虚血再灌流後12時間で尿細管の近位尿細管に強く染色を認めた。
(3)Sirt1 deacetylase 活性を調べたところ、Sirt1 deacetylase 活性は虚血再灌流後12-24時間で増加を認めた。
(4) H_2O_2 刺激によるNRK細胞におけるSirt1の発現とプロモーター活性を調べたところ、 H_2O_2 添加後6時間でSirt1のプロモーター活性、およびウェスタンブロット分析ではSirt1タンパク質の発現は大幅に増加していた。
(5)Caspase 3 Fluorometric Protease Assay Kitを用いて H_2O_2 によって引き起こされるア

ポトーシスについて検討した結果、Sirt1の存在、またSirt1 activator(レスベラトロール)による過剰発現は、NRK細胞における H_2O_2 誘発アポトーシスを抑制する結果を認めた。Sirt1 inhibitor, nicotinamide Sirt1(NAM)の使用下では H_2O_2 誘発アポトーシスの過剰発現を認めた。

(6)AMPK活性化剤は、NRK細胞におけるSirt1の抗アポトーシス作用を刺激しました。

(7)オートファゴソームを可視化するためにLC3蛋白に緑色蛍光蛋白をトランスフェクションさせたNRK52E細胞では、Sirt1の過剰発現はオートファジーを引き起こし、Sirt1 activatorは大幅にオートファジーを促進していた。

(8)以降の追加検討:AKIにおいてSirt1の発現亢進が抗アポトーシス効果を增强されていることは示唆されたが、AKIにおけるオートファジーとアポトーシスの情報伝達系と病態での役割は依然として不明な点が多く、さらに発展させてその解明を行っている。ミトコンドリアの機能に関わる遺伝子であるBINIP3の急性腎障害での働きは不明であったことから尿細管においてオートファジーとマイトファジーの調整に関与するかを虚血再灌流モデルラットおよび培養尿細管細胞を用い検討した。結果、虚血再灌流モデルラットではBINIP3は近位尿細管細胞で発現が増加し、酸化ストレス下の培養尿細管細胞でRNA・蛋白レベルで誘導された。またBINIP3の遺伝子導入はオートファジーとマイトファジーを誘導し、アポトーシスも亢進させた。さらにHSPB1(Heat shock protein beta-1, HSP27)について、ラット虚血再灌流モデルおよび培養尿細管細胞を用いHSPB1の発現調節と機能を検討し、HSPB1が酸化ストレスにより尿細管細胞で誘導されオートファジーを亢進していることを解明、AKIの病態における重要な働きが示唆された。さらに血管新生に関する因子Vasohibin(VASH)のAKIにおける役割に注目し、その発現と機能を、虚血再灌流モデルラットを用いて検討した。結果、AKIにおいてVASH-1/-2の発現は主に近位尿細管で発現亢進、培養尿細管細胞においても低酸素によりVASH-1は発現亢進を認めた。VASH-1の強制発現によりSODとSirt1のmRNAと蛋白発現が亢進し低酸素下でのアポトーシスが減弱したことを報告した。さらにThioredoxinと結合し酸化ストレスを調整する蛋白であるThioredoxin-interacting protein(TxNIP)の、AKIでの役割・発現調節機序とミトコンドリア機能への影響を検討した。虚血再灌流モデルにおいてTxNIPの発現は近位尿細管を中心に発現亢進、尿細管細胞でも低酸素刺激により発現は亢進、caspase3の活性亢進も認めた。低酸素下で発現亢進したTxNIPをsiRNAで抑制するとASC、IL-1は発現低下、caspase3の活性化は抑制された。ミトコンドリア酵素(PGC1, UCP2)はTxNIPの強制発現により低下、siRNA

により上昇し低酸素下でのミトコンドリア機能と形態は保持された。よって、AKIにおいてTxNIPは尿細管細胞において発現誘導され、inflammasomeを活性化し、ミトコンドリア機能調整を介して尿細管障害を引き起こしている可能性が示唆された。MicroRNA(miR)-34aは、近年DNA修復に関連するphosphatase 1 nuclear-targeting subunit(PNUTS,別名PPP1R10)を標的とする事が報告されており、miR-34aとPNUTSの加齢および急性腎障害での変化を検討した。虚血再灌流モデルにおいてmiR-34aの発現は亢進し、PNUTSの発現は低下。PNUTSの発現はmiR-34aのmimicで低下しinhibitorで亢進した。培養尿細管細胞では低酸素下でmiR-34aは亢進し、PNUTSは低下、PNUTSの強制発現でCaspase活性は低下した。70、100週令の高齢マウスではmiR-34aは亢進し、PNUTSは発現低下しており、加齢および低酸素においてmiR-34aは亢進した。これらの系がCaspase活性の変化を含めて加齢とAKIの病態に重要な働きをしている可能性が示唆された。以上のようにオートファジーとアポトーシスの腎障害、主にAKIにおける情報伝達系と病態解明のため検討を進めている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計12件)

Takao T, Horino T, Matsumoto R, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Taguchi T, Terada Y: Possible roles of tumor necrosis factor- and angiotensin type 1 receptor on high glucose-induced damage in renal proximal tubular cells. Informa healthcare Renal Failure, Ren Fail, Feb;37(1):160-4. 2015. 査読有 (DOI:10.3109/0886022X.2014.959434.)

Taniguchi Y, Shimamura Y, Horino T, Fujimoto S, Terada Y. Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor in Japanese patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2014;86:209-210. 査読有 (DOI: 10.1038/ki.2014.136.)

島村芳子, 瀧田佳寿, 松本竜季, 緒方巧二, 井上紘輔, 谷口義典, 堀野太郎, 寺田典生: AKI(急性腎障害), CKD(慢性腎臓病)の概念とバイオマーカー. 特集 進行性腎障害: 診断と治療の進歩 日本内科学会雑誌 102: 1092-1097, 2013. 査読無

Ishihara M, Urushido M, Hamada K, Matsumoto T, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Fujieda M, Terada Y: Sestrin-2 and BNIP3 regulate autophagy and mitophagy in renal tubular cells in acute kidney injury. Am J Physiol Renal Physiol, Aug 15;305(4):F495-509. 2013. 査読有 (DOI: 10.1152/ajprenal.00642.2012.)

Hamada K, Taniguchi Y, Shimamura Y,

Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Horino T, Fujimoto S, Ohguro T, Yoshimoto Y, Ikebe M, Yuasa K, Hoshino E, Iiyama T, Ichihara A, Terada Y: Serum level of soluble (pro)renin receptor is modulated in chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol, Dec;17(6):848-56. 2013. 査読有

(DOI:10.1007/s10157-013-0803-y)

Terada Y, Inoue K, Matsumoto T, Ishihara M, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Horino T, Karashima T, Tamura K, Fukuhara H, Fujimoto S, Tsuda M, Shuin T: 5-Aminolevulinic acid protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising the anticancer efficiency of cisplatin in rats in vitro and in vivo. PLoS one, 8(12):e80850. 2013. 査読有

(DOI: 10.1371/journal.pone.0080850)

島村芳子, 三宅晋, 湯浅健司, 岡林弘毅, 寺田典生: 慢性腎臓病対策と地域連携. 日本内科学会雑誌 101: 1266-1271, 2012. 査読無

Shimamura Y, Hamada K, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Kagawa T, Inoue M, Fujimoto S, Ikebe M, Yuasa K, Yamanaka S, Sugiura T, Terada Y: Serum levels of soluble secreted -Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. Clin Exp Nephrol 16: 722-729, 2012. 査読有

(DOI: 10.1007/s10157-012-0621-7)

Terada Y, Ueda S, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Kagawa T, Horino T, Takao T: Aldosterone stimulates nuclear factor-kappa B activity and transcription of intercellular adhesion molecule-1 and connective tissue growth factor in rat mesangial cells via serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase-1. Clin Exp Nephrol 16:81-88, 2012. 査読有 (DOI:10.1007/s10157-011-0498-x)

Ogata K, Shimamura Y, Hamada K, Hisa M, Bun M, Okada N, Inoue K, Taniguchi Y, Ishihara M, Kagawa T, Horino T, Fujimoto S, Terada Y: Upregulation of HNF1 during experimental acute kidney injury plays a crucial role in renal tubule regeneration. Am J Physiol Renal Physiol Sep;303(5):F689-99, 2012. 査読有 (DOI:10.1152/ajprenal.00086.2012)

Takao T, Horino T, Kagawa T, Matsumoto R, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K,

Taniguchi Y, Taguchi T, Morita T, Terada Y : Possible involvement of intracellular angiotensin receptor in high-glucose-induced damage in renal proximal tubular cells. Journal of Nephrology 24(03) : 218-224, 2011. 査読有

Inoue K, Kuwana H, Shimamura Y, Ogata K, Taniguchi Y, Kagawa T, Horino T, Takao T, Morita T, Sasaki S, Mizushima N, Terada Y : Cisplatin-induced macroautophagy occurs prior to apoptosis in proximal tubules in vivo. Clin Exp Nephro 14 : 112-122, 2011. 査読有 (DOI: 10.1007/s10157-009-0254-7)

[学会発表](計 31 件)

Yoshiko Shimamura, Tatsuki Matsumoto, Kazu Ode, Ogata Koji, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Taro Horino, Kenji Yuasa, Shigeo Yamanaka, Teturo Sugiura, Yoshio Terada : NTpro-BNP and Troponin T is a novel valuable biomarker for progression of CKD patients: A longitudinal follow-up study. ASN(American Society of Nephrology). November 11-16, 2014. Philadelphia, America

Tatsuki Matsumoto, Madoka Urushido, Haruna Ide, Kazu Hamada, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Taro Horino, Shinpei Fujimoto, Yoshio Terada: Small Heat Shock Protein beta-1 (HSPB1) Is Up-Regulated and Regulates the Autophagy and Apoptosis of Renal Tubular Cells in Acute Kidney Injury In Vitro and In Vivo. ASN(American Society of Nephrology). November 11-16, 2014. Philadelphia, America

Yoshiko Shimamura, Toshihiro Sano, Yu Noguchi, Yoshinori Taniguchi, Tatsuki Matsumoto, Kazu Hamada, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Taro Horino, PhD, Shinpei Fujimoto, Yoshio Terada: Arginase2 Is Up-Regulated in Renal Tubules of AKI, and Inhibition of Arginase2 Ameliorates the Prognosis of AKI by Regulated NO In Vivo. ASN(American Society of Nephrology). November 11-16, 2014. Philadelphia, America

Yoshio Terada, Haruna Ide, Tatsuki Matsumoto, Kazu Hamada, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Taro Horino, Shinpei

Fujimoto: Thioredoxin-Interacting Protein (TXNIP) Is Up-Regulated and Regulates the Mitochondrial Function, NOX4, and Apoptosis of Renal Tubular

Cells in Acute Kidney Injury In Vitro and In Vivo. ASN(American Society of Nephrology). November 11-16, 2014. Philadelphia, America

Kazu Hamada, Tatsuki Matsumoto, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Taro Horino, Yoshio Terada: MicroRNA-34a Is Up-Regulated in Acute Kidney Injury and by Aging and Regulates PNU19 Expression and Apoptosis of Renal Tubular Cells In Vitro and In Vivo. ASN 2014. November 11-16, 2014. Philadelphia, America

Taro Horino, Kazunori Otomo, Takeo Miki, Hiromi Kataoka, Yutaka Hatakeyama, Tatsuki Matsumoto, Kazu Hamada, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Yoshio Terada, Yoshiyasu Okuhara: High and Low Level of Serum Uric Acid Is a Novel Risk Factors for Acute Kidney Injury: A Retrospective Database Analysis By Using the Integrated Medical Information System at Kochi Medical School Hospital. ASN(American Society of Nephrology). November 11-16, 2014. Philadelphia, America

島村芳子, 大出佳寿, 緒方巧二, 井上紘輔, 谷口義典, 堀野太郎, 湯浅健司, 杉浦哲朗, 寺田典生: 慢性腎臓病における NTpro-BNP/トロポニンT は尿蛋白量・eGFR 低下率と相関を示し腎機能予後予測因子となる. 第57回日本腎臓学会学術総会 7, 4-6, 2014 パシフィコ横浜 神奈川.

Yoshio Terada, Masayuki Ishihara, Kazu Hamada, Tatsuki Matsumoto, Yoshiko Shimamura, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Taro Horino, Keiji Inoue, Taro Shuin, Koji Ogata :

5-Aminolevulinic Acid (ALA) Protects against Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury via Protection of Mitochondrial Viability and Prevention of Tubular Apoptosis without Compromising Its Anticancer Efficiency In Vitro and In Vivo. ASN (American Society of Nephrology) Nov 5-10, 2013. Atlanta, USA

Koji Ogata, Tatsuki Matsumoto, Kazu Hamada, Yoshinori Taniguchi, Yoshiko Shimamura, Kosuke Inoue, Taro Horino, Yoshio Terada: Arginase2 Is Up-Regulated in Renal Tubular Cells of AKI and Regulated NO In Vitro and In Vivo. ASN(American Society of Nephrology), Nov 5-10, 2013. Atlanta, USA

Yoshiko Shimamura, Kazu Hamada, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Masayuki Ishihara, Taro Horino, Kenji Yuasa, Shigeo Yamanaka,

Tetsuro Sugiura, Yoshio Terada, N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is a Novel Valuable Biomarker for Progression of CKD Patients: A Longitudinal Follow-Up Study. ASN (American Society of Nephrology), Nov 5-10, 2013. Atlanta, USA

Taro Horino, Kazunori Otomo, Kazu Hamada, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Yoshio Terada, Yoshiyasu Okuhara. Retrospective Analysis of 30 Years' Data Base, over 68000 Patients Using IMIS (Integrated Medical Information System in Kochi University) to Search Risk Factor of Acute Kidney Injury. ASN (American Society of Nephrology), Nov 5-10, 2013. Atlanta, USA

Tatsuki Matsumoto, Yoshinori Taniguchi, Yoshiko Shimamura, Kosuke Inoue, Taro Horino, Kazu Hamada, Yoshio Terada, Kenji Yuasa, Shinpei Fujimoto, Koji Ogata. The Role of Inflammatory Marker MRP8/14 in CKD Patients. ASN (American Society of Nephrology), Nov 5-10, 2013. Atlanta, USA

Kazu Hamada, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Masayuki Ishihara, Taro Horino, Kenji Yuasa, Yoshio Terada, Serum Level of Soluble (Pro)renin Receptor Is Modulated in Chronic Kidney Disease (CKD) and a Novel Valuable Biomarker for Progression of CKD: A Longitudinal Follow-Up Study. ASN (American Society of Nephrology), Nov 5-10, 2013. Atlanta, USA.

Masayuki Ishihara, Madoka Urushido, Kazu Hamada, Yoshiko Shimamura, Koji Ogata, Kosuke Inoue, Yoshinori Taniguchi, Taro Horino, Mikiya Fujieda, Yoshio Terada. Crosstalk between p53-Sestrin2 and Hypoxia-BNIP3 (Bcl-2/Adenovirus E1B 19kDa-Interacting Protein3) Pathways in Regulating Autophagy, Mitophagy and Apoptosis in Renal Tubular Cells in Acute Kidney Injury. ASN (American Society of Nephrology), Nov 5-10, 2013. Atlanta, USA

島村芳子, 濱田佳寿, 緒方巧二, 井上紘輔, 谷口義典, 堀野太郎, 大黒隆司, 吉本幸生, 湯浅健司, 寺田典生: 慢性腎臓病において血清遊離型 Klotho 値は腎機能低下量と相関がある. 第 110 回日本内科学会総会・講演会 4, 12-14, 2013 東京国際フォーラム東京

島村芳子, 濱田佳寿, 緒方巧二, 井上紘輔, 谷口義典, 堀野太郎, 大黒隆司, 吉本幸生, 湯浅健司, 寺田典生: 慢性腎臓病において

血清遊離型 Klotho 値は腎機能の新規予測因子となる. 第 56 回日本腎臓学会学術総会 5, 10-12, 2013 東京国際フォーラム 東京.

Terada Y, Shimamura Y, Hamada K, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Kagawa T, Inoue M, Fujimoto S, Ikebe M, Yuasa K, Yamanaka S, Sugiura T, Nishiyama M: Serum levels of soluble secreted -Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. 15th International Congress of Endocrinology. 14th European Congress of Endocrinology. May 5-9, 2012. Florence, Italy

Ishihara M, Urushido M, Okada N, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Kagawa T, Takao T, Terada Y: BNIP3 Mediates Mitophagy (Mitochondrial Autophagy) of Renal Tubular Cells in Acute Kidney Injury. ASN (American Society of Nephrology) KIDNEY WEEK 2012. Oct30-Nov4, 2012 San Diego USA

Shimamura Y, Hamada K, Ogata K, Inoue K, Kagawa T, Ishihara M, Yuasa K, Terada Y: Serum Level of Soluble Secreted Klotho Is a Novel Predictor for Renal Prognosis in CKD Patients. ASN (American Society of Nephrology) KIDNEY WEEK 2012. Oct30-Nov4, 2012 San Diego USA

Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Urushido M, Okada N, Shimamura Y, Hamada K, Kagawa T, Takao T, Terada Y: Small Heat Shock Protein beta-1 (HSPB1 or HSP27) Is Up-Regulated and Regulates Autophagy and Apoptosis of Renal Tubular Cells in the Acute Kidney Injury In Vitro and In Vivo. ASN (American Society of Nephrology) KIDNEY WEEK 2012. Oct30-Nov4, 2012 San Diego USA

21 Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Kagawa T, Ishihara M, Yuasa K, Ichihara A, Terada Y: Serum Levels of Soluble Prorenin Receptor and Prorenin Are Modulated in Chronic Kidney Disease Patients. ASN (American Society of Nephrology) KIDNEY WEEK 2012. Oct30-Nov4, 2012 San Diego USA

22 島村芳子, 濱田佳寿, 緒方巧二, 井上紘輔, 香川 亨, 井上 眞理, 石原正行, 高尾 俊弘, 渡辺弥夏, 湯浅健司, 寺田典生: 高知 CKD データベースを用いた CKD 患者における血清遊離型 a Klotho 濃度測定の臨床的意義. 第一回臨床高血圧フォーラム 5, 12-13, 2012 千里ライフサイエンスセンター 大阪

23 Terada Y, Inoue K, Shimamura Y, Ogata K, Taniguchi Y, Ueda S, Ishihara M, Kitaoka H, Doi Y, Kagawa T: Urinary IL-18 and

- L-FABP as early predictive biomarkers in contrast-induced AKI (acute kidney injury) on chronic kidney disease (CKD) at stage 3 patients. 7th International Congress on Uremia Research and Toxicity. May 12-14, 2011. Nagoya Japan.
- 24 Ogata K, Shimamura Y, Inoue K, Kagawa T, Nishiyama A, Terada Y : Activated Prorenin and (Pro)renin Receptor Are Up-Regulated in Glomeruli of Diabetic Nephropathy and IgA Nephropathy Using Renal Biopsy Specimen. ASN(American Society of Nephrology) Kidney week 2011. November 8-13, 2011. Philadelphia USA.
- 25 Hirano S, Okada N, Urushido M, Bun M, Hisa M, Ogata K, Shimamura Y, Inoue K, Ishihara M, Kagawa T, Takao T, Terada Y : Six2-GDNF Pathway Is Activated during Experimental Acute Kidney Injury and Plays a Crucial Role in Renal Tubular Regeneration. ASN(American Society of Nephrology) Kidney week 2011. November 8-13, 2011. Philadelphia USA.
- 26 Inoue K, Shimamura Y, Ogata K, Ishihara M, Kagawa T, Terada Y : Urinary IL-18 Is the Most Useful Early Predictive Biomarker of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) on Chronic Kidney Disease (CKD) Stage 3 Patients in Comparison with NGAL and L-FABP. ASN(American Society of Nephrology) Kidney week 2011. November 8-13, 2011. Philadelphia USA.
- 27 Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Kagawa T, Ishihara M, Takao T, Yuasa K, Terada Y : Serum Levels of Soluble Secreted Klotho Are Modulated by Renal Function, Age, FGF23, and May Play a Key Role in CKD-MBD in Chronic Kidney Disease Patients. ASN(American Society of Nephrology) Kidney week 2011. November 8-13, 2011. Philadelphia USA.
- 28 Ishihara M, Bun M, Hisa M, Hamada K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Kagawa T, Takao T, Terada Y : Two Independent Pathways, BNIP3 and Sestrin2, Mediate Autophagy of Renal Tubular Cells in Acute Kidney Injury In Vitro and In Vivo. ASN(American Society of Nephrology) Kidney week 2011. November 8-13, 2011. Philadelphia USA.
- 29 Ishihara M, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Kagawa T, Horino T, Fujieda M, Wakiguchi H, Terada Y : Sestrin2 induce renal tubular cells to autophagy in Vitro and in vivo acute kidney injury model. The 12th US-Japan-Asia Dialogue on Cardiovascular Diseases and Young Investigator Competition. 7, 31, 2011. Tokyo Japan.
- 30 島村芳子, 緒方巧二, 井上紘輔, 谷口義典, 香川 亨, 堀野太郎, 井上眞理, 湯浅健司, 寺田典生 : 高知県 CKD データベースに基づく血中 FGF23 濃度の有用性の検討. 第 54 回日本腎臓学会学術総会. 6, 15-17, 2011. パシフィコ横浜. 神奈川.
- 31 島村芳子, 緒方巧二, 井上紘輔, 香川 亨, 石原正行, 高尾俊弘, 寺田典生, 池辺弥夏, 湯浅健司 : CKD 患者における血清 Klotho および FGF23 濃度測定の臨床的意義. 第 30 回腎と骨代謝研究会学術集会. 10, 8, 2011. 経団連会館 東京.
- 〔図書〕(計 5 件)
- 島村芳子, 濱田佳寿, 緒方巧二, 井上紘輔, 谷口義典, 堀野太郎, 寺田典生 : 高 Na 血症の原因と治療は? 特集 最新の知識で答える水電解質 106 の疑問 腎と透析 74(4) : 650-652, 2013.
- 島村芳子, 寺田典生 : ナトリウム喪失性腎症. 別冊日本臨床社 腎臓症候群(第 2 版) 17 : 821, 2012.
- 島村芳子, 濱田佳寿, 近江訓子, 緒方巧二, 次田誠, 香川亨, 寺田典生 : トルバプタンを併用することで心不全症候を呈した微量変化型ネフローゼ症候群において限外濾過による除水を回避し得た一例. 医薬ジャーナル 2 月号 Vol.48 2:164-166 2012.
- 島村芳子, 寺田典生 : ファンコニ症候群. 症候群ハンドブック, 第 4 章 p467. 中山書店 2011.
- 島村芳子, 寺田典生 : 高齢者と腎障害. Renin Academy Japan Journal No.7 : 14-15, 2011.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

島村 芳子 (SHIMAMURA, Yoshiko)
高知大学・教育研究部医療学系・助教
研究者番号 : 20554679