

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04838

研究課題名(和文)慢性腎臓病・加齢腎の基盤病態としての血管内皮障害の分子機序解明と治療戦略の構築

研究課題名(英文) Investigation of molecular mechanisms of endothelial dysfunction underlying CKD and aging kidney

研究代表者

柏原 直樹 (Kashihara, Naoki)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：10233701

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：内皮と上皮細胞は近接し、相互に機能連関(内皮/上皮連関)が存在する。以下が明らかとなった。1)内皮障害は内皮/上皮連関を破綻させ、腎障害進展の2大病態「炎症」と「線維化」を惹起し、CKDを重症化させる。2)この過程には、NLRP3-inflammasome 経路、Wnt/ β -catenin 経路が関与する。3)NO/cGMP/PKG経路は、NLRP3-inflammasome活性化、Wnt/ β -catenin経路活性化を抑制的に制御している4)糸球体病変・尿管間質障害の両者に内皮/上皮病態連関が病態形成に重要な役割を果たす。腎臓病治療薬開発にこの成果が活用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The endothelium and epithelial cells are in close proximity, and there is functional interaction (endothelium / epithelium connection) mutually. We have elucidated the followings; 1) Endothelial dysfunction disrupts endothelium / epithelium relationship, causing two major pathologies of progression of chronic kidney disease, "inflammation" and "fibrosis". 2) NLRP3-inflammasome pathway and Wnt / β -catenin pathway are involved in this process. 3) NO / cGMP / PKG pathway suppresses NLRP3-inflammasome activation (deeply involved in chronic inflammation) and Wnt / β -catenin pathway activation (fibrosis). 4) Endothelial / epithelial interaction plays an important role in pathogenesis of glomerular lesions and tubulointerstitial injuries in CKD. It is expected that these findings will be utilized in the development of novel strategy to cope with CKD.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：血管内皮障害 慢性炎症 線維化 インフラマソーム Nrf2 酸化ストレス 慢性腎臓病 Wnt

1. 研究開始当初の背景

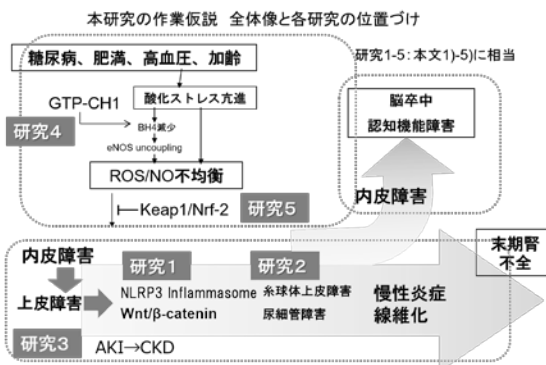
慢性腎臓病 (CKD) は末期腎不全 (ESRD)、脳卒中・心血管病 (Cardiovascular Disease: CVD)、関連死亡のリスク因子であるだけでなく、認知機能障害発症とも関連する。加齢と共に腎機能は低下し、高齢化進展により CKD は一層増加すると予想され、本邦の健康寿命延伸の大きな障壁となりうる。CKD と CVD、脳卒中、認知機能障害との連関機序を解明し有効な予防・治療法を開発することが喫緊の課題である。CVD・脳卒中の共通した最早期病態は血管内皮機能障害 (Endothelial cell dysfunction: ECD) である。CKD の主たる原因疾患である糖尿病、高血圧、肥満等にも ECD が付随するため、CKD の基盤病態に ECD が関与する蓋然性は極めて高い。しかしながら、糸球体を含めた腎内細小血管における内皮 (機能) 研究は研究技術上の障壁に阻まれ不十分であった。

私共の研究グループはこの障壁を打破すべく 2 光子レーザー顕微鏡を活用し、腎内微小血流・透過性変化を可視化・解析しうる新規 *in vivo live imaging* 技術 (Microcirculation 2010,2014)、組織上で活性酸素種 (Reactive oxygen species: ROS)・一酸化窒素 (Nitric oxide: NO) の実体を直接可視化検出しうる新規技術 (Am J Physiol 2005) を確立した。これらの新規技術を活用して、CKD の基盤病態に腎内細小動脈血管内皮に酸化ストレスと NO 減少 (ROS/NO 不均衡) が存在し、アルブミン尿出現に糸球体 ECD が関与することを明らかにしてきた。

2. 研究の目的

CKD・加齢腎の発症・進展機序、また CVD・認知機能障害等の共通機序としての ECD に焦点をあて、その分子機序を解明し、治療介入点を特定・明確化し包括的治療戦略立案に資することを本研究の目標とする。以下の 4 つを到達目標とする。

- 1) CKD・加齢腎の末期腎不全への進展共通機序 (線維化、上皮障害) における ECD の役割解明
- 2) CKD の共通基盤病態としての ECD の分子機序を解明する。
- 3) CKD・加齢腎における認知機能障害・高次脳機能障害の発症機転と ECD の関与を解明する



3. 研究の方法

1) CKD・加齢腎の末期腎不全への進展機序としての ECD の役割を解明する。

① 腎線維化促進機序としての Wnt-β catenin 経路の関与と NO/PKG 経路のクロストークの解析

NO は soluble guanylate cyclase (sGC) を活性化し cGMP を産生し PKG を活性化する。PKG が GSK3β と同様に β-catenin をリン酸化する。正常内皮機能は Wnt-βcatenin 経路を抑制的に制御しており、ECD による NO 不足により線維化が進行することが予想される。内皮由来 NO の線維化抑制のブレーキとしての役割を明らかにする。

eNOS 遺伝子欠損マウスに一側尿管結紮 (UUO) モデルを作成し、線維化増悪の有無を検討する。組織における Wnt 経路活性化を BAT-LacZ (β-catenin 結合配列を含む promoter 下で LacZ 遺伝子発現) マウスを用いて解析する。sGC 刺激薬 (BAY 63-2521) を eNOS/UUO モデルに投与し、Wnt/β-catenin 経路抑制を介した線維化改善作用をみる。

② podocyte 障害機序としての ECD の関与を解明する (内皮→podocyte クロストーク)

CKD の主要原因疾患である糖尿病・高血圧・メタボリックシンドローム等では ECD が最早期病態として先行出現する。糸球体内皮から podocyte へのクロストーク (内皮→podocyte クロストーク) が存在し、ECD から podocyte injury/loss へと至る病態も存在する可能性が高い。

内皮特異的 NADPH oxidase (tie2-NOX2 Tg) マウスと糖尿病発症 Akita マウスを交配し、糖尿病モデルを作成する。アルブミン尿が検出される以前の超早期の糸球体透過性変化を 2 光子レーザー顕微鏡と蛍光色素を用いて検出する。糸球体内皮細胞変化を形態的 (Glycocalyx 変化をレクチン染色で検出)、機能的 (*in vivo imaging* による NO 検出) で評価する。上皮細胞変化を走査電子顕微鏡、ネフリン、ポドシン発現変化等で評価する。

③ CKD・加齢腎における ECD と Klotho 遺伝子発現変化の解析

Klotho は膜型・分泌型の 2 型を有し、前者は FGF 受容体と複合体を形成しリン代謝に関与する。分泌型 Klotho は TGF-β 等の増殖因子シグナルを抑制し、老化形質・臓器線維化を抑制する。CKD モデルにおいて腎組織に老化形質 (SA-Gal 活性亢進) が出現し、ミトコンドリア DNA 障害が蓄積し、ECD が生じ、短命となることを示し、逆に分泌型 Klotho 発現亢進により一連の変化は抑制された (PNAS 2007)。CKD は加速された老化変化 (premature senescence) と見なしうる。さらに分泌型 Klotho は Wnt シグナル抑制を介して腎線維化を抑制することも示した (Am J

physiol 2012)。

高齢 eNOS 欠損、高齢 tie-2 NOX-Tg マウス (両者とも ECD モデル) の生存期間 (平均寿命) Klotho 発現変化を解析する。さらに両者に各々 KlothoTg マウスを交配し、Klotho 高発現による ECD 改善作用とそのメカニズム、生存期間、ECD による分泌型 Klotho 発現障害機構を解明する。

2) CKD・加齢腎の共通基盤病態としての ECD の分子機序を解明する。

①防御機転としての転写因子 Nrf2/Keap1 の役割の解明

NF-E2-related factor 2 (Nrf2) は抗酸化酵素・解毒酵素群の発現を包括的に制御し生体防御に重要な役割を果たす転写因子である。定常状態では 2 分子の Keap1 に補足され、ユビキチン-プロテアソーム経路で分解制御されている。ROS/親電子物質に暴露されると Keap1 分子内のシステイン残基が修飾され、Nrf2 は核内へ移行し、sMAF と複合体を形成し、antioxidant responsive element (ARE) と結合し、Thioredoxine, Heme oxygenase1(HO-1) 等の多くの抗酸化酵素・蛋白を誘導する。CKD の基盤病態である ROS/NO 不均衡に対する Nrf2/Keap1 経路活性化の防護機転としての意義を Nrf2 ノックアウトマウス (KO) (東北大学山本雅之教授より供与) を用いて検証する。

Nrf2^{-/-}に Akita 糖尿病モデルを交配し糖尿病モデルを作成し、ROS/NO の不均衡、病態変化を評価する。sulforaphane 等の Nrf-2 活性化剤の作用を検討する。Keap1 は NF- κ B 発現を I κ B kinase(IKK β)抑制を介して制御している。これらモデルにおける NF- κ B 活性化動態も解析する。

②酸化ストレスと微小炎症の連結機序としてのインフラマソーム活性化の役割の解明

インフラマソーム(Inflammasome)は、自然炎症、生活習慣病関連の慢性炎症の病態形成に深く関与する。インフラマソームは NLRP,ASC,procaspase-1 等からなる細胞質内複合体であり、微生物由来成分、尿酸結晶、アスベスト、傷害細胞から放出される DNA,ATP 等の Danger Associated Molecular Patterns 等で活性化され、caspase-1 活性化を介して IL-1 β 、IL-18 等を活性化し、炎症を惹起する。私共は糖尿病モデル腎組織においてミトコンドリア呼吸鎖由来の ROS 産生が亢進し、ミトコンドリア DNA(mtDNA)の酸化修飾が生じることを明らかにした。mtDNA はインフラマソームを活性化することが示されている。CKD 病態形成におけるインフラマソームの関与を解析する。

4. 研究成果

①腎線維化促進機序としての Wnt- β catenin 経路の関与と NO/PKG 経路の

クロストークの解析

Wnt- β catenin 経路は発生、線維化、老化等の多彩な過程に関与する。 β -catenin は、GSK3 β によりリン酸化され、ユビキチン-プロテアソーム系で分解される。Wnt 刺激により、 β -catenin が安定化し核内移行し、転写因子 TCF 複合体を形成し、線維化関連遺伝子発現を制御する。

NO は soluble guanylate cyclase (sGC) を活性化し cGMP を産生し PKG を活性化する。PKG が GSK3 β と同様に β -catenin をリン酸化する。正常内皮機能は Wnt- β catenin 経路を抑制的に制御しており、ECD による NO 不足により線維化が進行することが予想される。内皮由来 NO の線維化抑制のブレーキとしての役割を明らかにする。

eNOS 遺伝子欠損マウスに一側尿管結紮 (UUO)モデルを作成し、線維化増悪の有無を検討する。組織における Wnt 経路活性化を BAT-LacZ(β -catenin 結合配列を含む promoter 下で LacZ 遺伝子発現)マウスを用いて解析した。sGC 刺激薬 (BAY 63-2521)を eNOS/UUO モデルに投与し、Wnt/ β -catenin 経路抑制を介した線維化改善作用をみた。

eNOS-deficient mice (eNOSKO) に UUO モデルを作成して解析した。UUO 後 3, 7, 17, 28 日後に組織変化を解析した。eNOSKO 群では、Wild 群を比較して腹膜線維化が進行し、遷延した。

sGC 刺激薬である Bay 41-2272 を投与することで、eNOSKO 群の腹膜線維化は軽減した。さらに組織における Wnt 経路活性化を BAT-LacZ(β -catenin 結合配列を含む promoter 下で LacZ 遺伝子発現)マウスを用いて解析した。eNOSKO 群では Wnt 経路の活性化が増強し、これは BAY 投与により軽減した。以上より NO/soluble guanylate cyclase (sGC)/cGMP/PKG 経路は Wnt/ β -catenin 経路を介した線維化パスウェイに拮抗的に機能することが判明した。

②podocyte 障害機序としての ECD の関与を解明する (内皮→podocyte クロストーク)

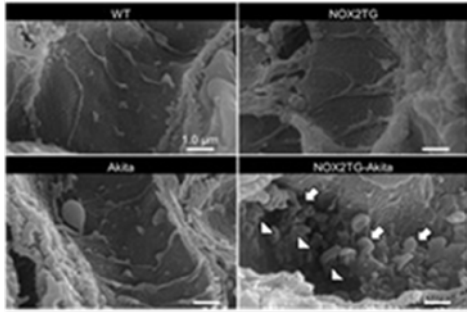
内皮特異的 NADPH oxidase (tie2-NOX2 Tg) マウスと糖尿病発症 Akita マウスを交配し、糖尿病モデルを作成した。

アルブミン尿が検出される以前の超早期の段階から NOXTg-Akita 群では内皮細胞障害を認めた。

同時に走査電子顕微鏡で観察すると上皮細胞障害を認めた。

上皮細胞障害マーカーであるデスミン染色で評価すると、NOX-Tg Akita 群において、同時に上皮細胞障害を認めた。

この結果は糸球体において内皮→podocyte (上皮細胞) クロストークの存在を示すものである。



③CKD・加齢腎におけるECDとKlotho 遺伝子発現変化の解析

Klotho トランスジェニックマウス (KLTG)と AKITA 糖尿病マウスを交配 (KLTG-AKITA) マウスを作出した。KLTG-AKITA マウスでは内皮障害 (レクチン染色)、上皮細胞障害 (ポドシン染色) が抑制されることが示された。KLTG-AKITA マウスでは糸球体へのマクロファージ浸潤も抑制された。

Klotho 遺伝子を培養糸球体内皮細胞にトランスフェクションしたところ、高糖で誘導される Calpain 活性化が抑制されることが示された。

培養糸球体内皮細胞を高糖濃度で培養すると炎症関連分子である VCAM-1, ICAM-1 の発現が亢進した。Klotho 蛋白を培地に付加することで、この変化は抑制され、Calpain 阻害薬によっても同様に抑制された。

Klotho は糖尿病腎において Calpain 活性抑制を介して、糸球体内皮、上皮細胞保護作用を発揮することが示された。

2) CKD・加齢腎の共通基盤病態としてのECDの分子機序を解明する。

防御機転としての転写因子 Nrf2/Keap1 の役割の解明

Nrf2-/-に UUO モデルを作成し、病態変化を評価した。UUO モデルでは、第7病日をピークに、NLRP3 インフラマソームの活性化を認め、次いで CTGF、 α SMA 等の線維化指標の増加を認めた。

興味深いことに当初予想に反して、Nrf2-/-マウスではこれらの変化が抑制され、腎線維化も抑制された。UUO モデルにおいて Nrf2-/-では NLRP3 活性化、連する IL-1 β 活性化、IL-18 活性化、Caspase-1 活性化も抑制されることが明かとなった。

UUO モデル腎組織における浸潤マクロファージのフェノタイプを解析したところ、M1 マクロファージの浸潤が Nrf2-/-UUO で抑制されていることが判明した。

M1 マクロファージの浸潤は Caspase-1 阻害薬 VX765 投与により抑制されることも示され、UUO 腎組織における M1 マクロファージ浸潤がインフラマソーム活性化に関連することが明かとなった。

以上の結果から、マクロファージにおける Keap1/Nrf2 活性化が M1 分化、浸潤、インフ

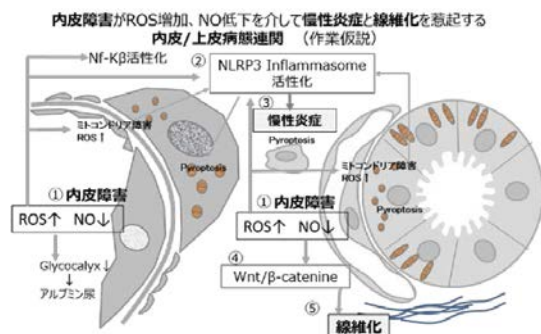
ラマソーム活性化に関与することが示唆された。これを確認するために骨髄移植実験を実施した。

Nrf2-/-骨髄を Wild 群に骨髄移植し、UUO を作成したところ、腎間質線維化が有意に抑制された。

【まとめ】

一連の研究により以下の事実が判明した。

- 1) 内皮と上皮細胞は近接して存在しており、相互に機能連関(内皮/上皮連関)が存在する。糸球体・尿管共に、上皮細胞が VEGF 等を産生し、糸球体内皮、傍尿管毛細血管内皮の維持に必須の役割を果たしている。
- 2) 内皮障害は内皮/上皮連関を破綻させ、腎障害進展の2大病態である「炎症」と「線維化」を惹起させ、CKD を重症化させる。
- 3) 内皮/上皮連関が破綻すると、内皮障害が起点となり、炎症と線維化が惹起される。この過程には、NLRP3-inflammasome 経路(慢性炎症の中心機序)、Wnt/ β -catenin 経路(線維化に深く関係)が関与している。
- 4) NO/cGMP/PKG 経路は、NLRP3-inflammasome 活性化、Wnt/ β -catenin 経路活性化を抑制的に制御している(ブレーキとして機能する)。
- 5) 糸球体病変・尿管間質障害の両者に内皮/上皮病態連関が存在し、病態形成に重要な役割を果たしている。



糖尿病、高血圧、加齢等がCKDの主たる原因疾患であり、共通して内皮機能障害を伴う事が特徴である。内皮障害はCVDの共通病態でもあり、心腎連関の基盤となる。

内皮と上皮細胞は近接して存在しており、相互に機能連関(内皮/上皮連関)が存在する。糸球体・尿管共に、上皮細胞が VEGF 等を産生し、糸球体内皮、傍尿管毛細血管内皮の維持に必須の役割を果たしている。

【今後の展望】

私共の一連の研究により、内皮障害がどのような機序で腎障害を惹起するのか、内皮/上皮病態連関の存在と連関機序、連関機序破綻によって炎症と線維化が惹起されることが明かとなった。

今後の慢性腎臓病治療薬開発、治療戦略の立案にこの成果が活用されることが期待される。

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 9 件)

1. Uchida A, Kidokoro K, Sogawa Y, et al. 5-aminolevulinic acid exerts renoprotective effect via Nrf2 activation in murine rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Nephrology*. 2017. doi:10.1111/nep.13189. [Epub ahead of print] 査読あり
 2. Sogawa Y, Nagasu H, Iwase S, et al. Infiltration of M1, but not M2, macrophages is impaired after unilateral ureter obstruction in Nrf2-deficient mice. *Sci Rep*. 2017 18;7(1):8801 doi:10.1038/s41598-017-08054-2. 査読あり
 3. Itano S, Satoh M, Kadoya H, et al Colchicine attenuates renal fibrosis in a murine unilateral ureteral obstruction model. *Mol Med Rep*. 2017;15(6):4169-4175. doi:10.3892/mmr.2017.6539. 査読あり
 4. Kadoya H, Satoh M, Haruna Y, et al. Klotho attenuates renal hypertrophy and glomerular injury in Ins2Akita diabetic mice. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(5):671-678. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10157-015-1202-3.pdf> 査読あり
 5. Kadoya H, Uchida A, Kashihara N, et al. A Case of Copper Deficiency-Induced Pancytopenia With Maintenance Hemodialysis Outpatient Treated With Polaprezinc. *Ther Apher Dial*. 2016 ;20(4):422-3. doi:10.1111/1744-9987.12398. 査読あり
 6. Kidokoro K, Satoh M, Itano S, et al. Feasibility of fluorescence energy transfer system for imaging the renoprotective effects of aliskiren in diabetic mice. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016 23;17(2):1470320315625704. doi:10.1177/1470320315625704. 査読あり
 7. Nagasu H, Satoh M, Kiyokage E, et al. Activation of endothelial NAD(P)H oxidase accelerates early glomerular injury in diabetic mice. *Lab Invest*. 2016;96(1):25-36 doi:10.1038/labinvest.2015.128. 査読あり
 8. Kadoya H, Satoh M, Sasaki T, et al. Excess aldosterone is a critical danger signal for inflammasome activation in the development of renal fibrosis in mice. *FASEB*. 2015;29(9):3899-910. doi:10.1096/fj.15-271734. 査読あり
 9. Kadoya H, Satoh M, Nagasu H, et al. Deficiency of endothelial nitric oxide signaling pathway exacerbates peritoneal fibrosis in mice. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(4):567-75. doi:10.1007/s10157-014-1029-3. 査読あり
- [学会発表] (計 33 件)
1. Kashihara N. Endothelial Dysfunction and Renal Fibrosis. Asian Pacific Society of

- Nephrology (APSN)2018, 2018
2. Sogawa Y, Nagasu H, Uchida A, et al. The eNOS/NO signaling attenuates glomerular injury in diabetic mice via suppression of inflammasome activation. *ISN Frontiers Meetings 2018*, 2018
 3. Sogawa S, Nagasu H, Uchida A, et al. RTAdh404 attenuates renal inflammation and fibrosis via mitochondrial protection in ICGN mice. *ISN Frontiers Meetings 2018*, 2018
 4. Kidokoro K, Uchida A, Sogawa Y, et al. Evaluation of the glomerular hemodynamics alterations by SGLT2 inhibitor Empagliflozin using in vivo imaging. *ISN Frontiers Meetings 2018*, 2018
 5. Kidokoro K, Uchida A, Sogawa Y, et al. DPP4 inhibitor linagliptin ameliorates diabetic kidney disease through the protection of glomerular endothelial function in mice. *ISN Frontiers Meetings 2018*, 2018
 6. Kidokoro K, Uchida A, Sogawa Y, et al. 5-aminolevulinic acid exerts renoprotective effect via Nrf2 activation in rhabdomyolysis induced acute kidney injury. *ISN Frontiers Meetings 2018*, 2018
 7. Nagasu H, Sogawa Y, Kidokoro K, et al. eNOS -NO signaling attenuates renal fibrosis via suppression of catenin signaling. *ISN Frontiers Meetings 2018*, 2018
 8. Satoh M, Itano S, Sogawa S, et al. The association of microbiota alteration and intestinal barrier function in chronic renal failure mice. *ISN Frontiers Meetings 2018*, 2018
 9. Satoh M, Itano S, Sogawa Y, et al. Non-purine selective xanthine oxidase inhibitor ameliorates glomerular endothelial injury in Ins2Akita diabetic mice. *ISN Frontiers Meetings 2018*, 2018
 10. H Nagasu, Sogawa Y, Kidokoro K, et al. DPP4 inhibitor reduces urinary albumin excretion through the protection of glomerular endothelial function. *ASN Kidney Week 2017*, 2017
 11. Kidokoro K, Uchida A, Sogawa Y, et al. Evaluation of the Reno-Protective Effects of Empagliflozin in Diabetic Nephropathy Using In Vivo Imaging. *ASN Kidney Week 2017*, 2017
 12. Uchida A, Kidokoro K, Nagasu H, et al. Development of a Novel Model of Contrast-Induced AKI in Mice. *ASN Kidney Week 2017*, 2017
 13. Nagasu H, Uchida A, Sogawa Y, et al. DPP4 inhibitor reduces urinary albumin excretion through the protection of glomerular endothelial function. *EASD 2017*, 2017
 14. Sogawa Y, Kidokoro K, Uchida A, et al. Evaluation of the effect of empagliflozin on

- improving hyperfiltration in diabetic nephropathy. EASD2017,2017
15. Kashihara N. Endothelial Dysfunction : a common mechanism underling diabetic kidney disease. 54th ERA-EDTA CONGRESS,2017
 16. Nagasu H, Sogawa Y, Satoh M, et al. Infiltration on M1 macrophages is impaired but not M2,after unilateral, ureter obstruction in NRF2 deficient mice. 54th ERA-EDTA CONGRESS,2017
 17. Sogawa Y, Nagasu H, Uchida A, et al. ENOS/NO signaling attenuates glomerular injury in diabetic mice via suppression of inflammasome activation. 54th ERA-EDTA CONGRESS,2017
 18. Sogawa Y, Nagasu H, Uchida A, et al. eNOS-NO pathway attenuates chronic inflammation via nitric oxide in hypertensive kidney disease. ASN KIDNEY WEEK2016.,2016
 19. Sogawa Y, Nagasu H, Uchida A, et al. Nrf2 dependent inflammasome activation contributes to maintain M1 macrophage but not M2 infiltration in kidney disease model. ASN KIDNEY WEEK2016,2016
 20. Uchida A, Satoh M, Sasaki T, et al. The DPP-4 inhibitor linagliptin reduces albuminuria independently of blood glucose levels. ASN KIDNEY WEEK2016,2016
 21. Itano S, Satoh M, Sogawa Y, et al. The association and its mechanism between microbiota alteration and intestinal-barrier function in mice with chronic renal failure. ASN KIDNEY WEEK2016,2016
 22. Uchida A, Satoh M, Kashihara N et al. The renoprotective effect of 5-Aminolevulinic acid in murine rhabdomyolysis induced acute kidney injury is independent of heme oxygenase-1 activation. ASN KIDNEY WEEK2016,2016
 23. Nagasu H, Satoh M, Sogawa Y, et al. Endothelial cells regulate inflammasome activation through nitric oxide in hypertensive kidney disease. 26th Scientific Meeting of the ISH, 2016
 24. Nagasu H, Itano S, Uchida A, et al. Cyclic GMP dependent protein kinase-AKT pathway is essential for compensatory renal hypertrophy and maintenance renal function after unilateral nephrectomy. 26th Scientific Meeting of the ISH, 2016
 25. Satoh M, Kadoya H, Sasaki T, et al. Excess aldosterone is a critical danger signal for inflammasome activation in the development of renal fibrosis in mice. 26th Scientific Meeting of the ISH, 2016
 26. Nagasu H, Satoh M, Itano S, et al. Activation of endothelial NAD(P)H oxidase accelerates early glomerular injury in diabetic mice. 26th Scientific Meeting of the ISH, 2016
 27. Itano S, Satoh M, Sogawa Y, et al. Possible implication of xanthine oxidase activation on the pathogenesis diabetic nephropathy. 26th Scientific Meeting of the ISH, 2016
 28. Satoh M, Nagasu H, Haruna Y, et al. Hypertension promotes islet morphological changes with vascular injury on prediabetic status in SHR-SP rats. 26th Scientific Meeting of the ISH, 2016
 29. Satoh M, Nishi Y, Kadoya H, et al. Combination Irbesartan/Amlodipine versus Irbesartan/Cilnidipine for attenuation of albuminuria in rats with streptozotocin induced diabetic nephropathy. 26th Scientific Meeting of the ISH, 2016
 30. Nagasu H, Satoh M, Itano S, et al. Renal denervation protects renal function by suppressing NAD(P)H oxidase activity in Dahl salt sensitive rats. 26th Scientific Meeting of the ISH, 2016
 31. Itano S, Satoh M, Uchida A, et al. Effects of lanthanum carbonate on intestinal bacterial flora and intestinal barrier function in chronic renal failure mice. 15th Asian Pacific Congress of Nephrology,2016
 32. Itano S, Satoh M, Sogawa Y, et al. Possible implication of xanthine oxidase activation on the pathogenesis diabetic nephropathy. 15th Asian Pacific Congress of Nephrology,2016
 33. Uchida A, Kidokoro K, Nagasu H, et al. Renoprotective effect of 5-aminolevulinic acid in rhabdomyolysis induced acute kidney injury. 15th Asian Pacific Congress of Nephrology,2016
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
 柏原 直樹 (KASHIHARA, Naoki)
 川崎医科大学・医学部・教授
 研究者番号：10233701
 - (2) 研究分担者
 佐藤 稔 (SATO, Minoru)
 川崎医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：70449891
 - 春名 克祐 (HARUNA, Yoshisuke)
 川崎医科大学・医学部・講師
 研究者番号：40341094
 - 長洲 一 (NAGASU, Hajime)
 川崎医科大学・医学部・講師
 研究者番号：40412176
 - 城所 研吾 (KIDOKORO, Kengo)
 川崎医科大学・医学部・講師
 研究者番号：50435020