

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02727

研究課題名(和文) 加齢と疾患におけるオルガネラクロストーク障害と臓器恒常性の破綻の機序解明

研究課題名(英文) Molecular mechanism of organelle crosstalk on organ homeostasis in aging and disease

研究代表者

稲城 玲子 (Inagi, Reiko)

東京大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：50232509

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、オルガネラ間相互作用(オルガネラクロストーク)による新規エネルギー代謝制御機構や炎症反応制御機構の解明を試み、それらによる臓器恒常性破綻や、加齢性代謝疾患発症進展との関連性を検討した。その結果、小胞体-ミトコンドリア間のunfolded protein response (UPR)経路を介したオルガネラクロストークの破綻が、尿細管細胞の脂肪代謝障害を惹起する事、尿細管炎症反応の新たな分子機序として、尿細管細胞内ミトコンドリアDNAの細胞質漏出によるcGAS-STING経路活性化が炎症惹起の一因である事、ミトコンドリア脂質代謝機能破綻の一因に一次繊毛障害が関与する事などを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は日本腎臓学会、国際学会(アメリカ腎臓学会、アジア太平洋腎臓学会、国際腎臓学会)において招待講演、YIA受賞講演、一般演題口頭発表、ポスターセッションにて発表がなされ、活発に議論された。また研究成果の一部は、国際英文雑誌に掲載(Kidney Int, Cell Rep, など19報)、あるいは現在投稿中である。

一連の学術的活動は、腎臓病の新規病態生理学メカニズムをオルガネラ間相互作用の視点から明らかにし、それに基づく革新的診断・治療戦略の確立を加速させるものである。さらに本研究を介した国内外の共同研究体制の推進は、腎臓における本研究領域の国際的活性化の一助となることを見込まれる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effect of organelle crosstalk in the renal metabolism homeostasis and chronic inflammation, both of which closely contribute to aging phenotype and aging-related metabolic diseases in the kidney. Firstly, we focused on the link between tubulointerstitial fibrosis and lipid metabolic alteration in chronic kidney disease and demonstrated that ATF6, a transcription factor of the unfolded protein response, regulates proximal tubular cell fatty acid metabolism, contributing to lipotoxicity-induced tubulointerstitial fibrosis. Secondly, we focused on acute kidney injury that is characterized by mitochondrial dysfunction and tubular inflammation and demonstrated that mitochondrial dysfunction and subsequent activation of the mitochondrial DNA-cGAS-STING pathway is a critical regulator of tubular injury. Lastly, we found the pathogenic link between mitochondrial metabolic damage and decreased expression of primary ciliary component (IFT88) associated with cilia shortening.

研究分野：腎臓病病態生理学

キーワード：小胞体ストレス ミトコンドリアストレス オルガネラストレス 一次繊毛 尿細管脂質代謝 尿細管炎症 オルガネラ間相互作用

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

(1) 超高齢社会における高齢者の代謝疾患の医学的、社会的問題点

申請者はこれまでに、高齢者では腎臓の血液浄化機能が低下し、生体内に代謝老廃物(尿毒素)が蓄積するため、種々の臓器において小胞体やミトコンドリアの機能障害や臓器老化を加速させ、腎臓を中心とした臓器連関(脳・心・血管-腎連関、腸-腎連関、造血系細胞-腎連関)の破綻を招くことを明らかにしてきた。つまり、オルガネラ障害による腎臓の老化と機能低下は他の臓器の疾患リスクを高めること(Maekawa and Inagi, *Front Physiol.* 2017; Ishimoto and Inagi, *Nephrol Dial Transplant.* 2016; Jo and Inagi, et al. *Aging Cell* 2014; Chiang and Inagi, *Am J Physiol-Cell* 2012, Ikeda and Inagi, et al. *Am J Pathol.* 2011)が示された。さらにこれら成果は、オルガネラクロストーク障害がエネルギー代謝経路の破綻に繋がり、腎臓の加齢性代謝疾患と密接に関わる可能性を示唆した。おそらく一連の研究を更に発展させて高齢社会における健康長寿をめざす研究を遂行することは、医学的、社会的に意義があり、革新的なアンチエイジング戦略の確立に貢献することが推測される。

(2) 小胞体とミトコンドリアのオルガネラクロストーク

小胞体は蛋白質恒常性(合成・折りたたみ・分解のバランス調整)を司るオルガネラで、それによって細胞・臓器は機能的特性が運命づけられている。小胞体機能は小胞体ストレス適応シグナル unfolded protein response (UPR)経路によって厳密に制御され、その破綻は細胞・臓器の機能障害、ひいては病態形成に深く繋がる。(Inagi, *Nat Rev Nephrol.* 2014 and 2010; Inagi, *Curr Opin Pharmacol.* 2010) 更に近年興味深いことに、小胞体-ミトコンドリア間のオルガネラクロストークの多様性が明らかにされつつある。例えば、1) 小胞体はミトコンドリアとの間で Ca^{++} の放出/取り込みを行い、細胞死を制御する (Collins, *Nature* 2010)、2) 小胞体はミトコンドリアと接することで、ミトコンドリアの融合・分裂を制御し、その形態・機能を維持、ひいては細胞の恒常性に働く (Friedman et al., *Science* 2011)、3) 小胞体 UPR 分子はミトコンドリアのエネルギー代謝関連遺伝子、特に脂質代謝関連遺伝子の発現を制御する。(DeZwaan-McCabe, *Cell Rep.* 2017) これらの現象はミトコンドリアエネルギー代謝の変動を伴うことから、結果的にエネルギー不足によって小胞体機能低下が加速しオルガネラ間の悪循環を引き起こす。おそらくオルガネラクロストークはエネルギー代謝制御と密接に繋がり、それが細胞・臓器の機能維持を担っていると推測される。しかしその分子メカニズムは解明されておらず、加齢や疾患予防の新規細胞・臓器保護戦略を確立する上で重要な課題であると考えられる。

2. 研究の目的

超高齢社会において、細胞・臓器のエネルギー代謝制御による老化・臓器障害予防は健康長寿社会を目指すうえで医学的、社会的意義の高い研究課題である。最近のオルガネラ研究では、小胞体機能低下(小胞体ストレスシグナル応答経路の破綻)や、ミトコンドリア機能障害(エネルギー産生低下、代謝リプログラミング)は、様々な臓器の老化や疾患の要因となること、さらに近年、オルガネラクロストークは互いに機能維持、代謝制御に関与することなどが注目されている。本研究では、エネルギー代謝の盛んな腎臓(特に糸球体ポドサイトと尿細管上皮細胞)における小胞体-ミトコンドリア間のクロストークに焦点を絞り、**加齢や代謝疾患(糖尿病、脂質異常症)関連腎臓病によるオルガネラクロストーク障害がエネルギー代謝制御機構、ひいては細胞・臓器の恒常性に及ぼす影響**を分子レベルで明らかにし、それら成果を基盤に革新的な腎臓病創薬の標的分子の探索を目指す。

(1) オルガネラクロストークによる新しいエネルギー代謝制御機構の解明

本研究では、代謝老廃物の排泄臓器であり、エネルギー代謝が盛んなため代謝障害を起こしやすい腎臓を老化のモデル臓器と捉え、下項に示すように小胞体-ミトコンドリア間のオルガネラクロストークによる新たなエネルギー代謝経路の制御機構を分子レベルで解明し、その病態生理学的意義を明らかにする。

- ① 加齢や腎障害によるミトコンドリアエネルギー代謝変動に相関する UPR 分子の同定
- ② エネルギー代謝経路における小胞体-ミトコンドリア間のクロストークの病態生理学的意義の解明、及びそれを破綻させる因子の同定
- ③ 上記成果に基づく加齢性代謝疾患のオルガネラを標的とした新規創薬標的分子の同定

(2) エネルギー代謝経路の臓器特異性とその重要性、特に腎臓について

腎臓は極めてエネルギー消費量の多い臓器で、ミトコンドリアに富んでいる。糸球体ポドサイトは濾過機能に必要な複雑な細胞形態（足突起）を構築するために、また尿細管は原尿から水・電解質・栄養素などを再吸収するためにそれぞれ細胞特異的なエネルギー代謝機構を有しており、それが腎臓全体の代謝臓器としての機能維持のために重要な働きをしている。(Bhagava, Nat Rev Nephrol. 2017) 申請者はこれまでに腎臓の老化・代謝疾患において小胞体機能低下(小胞体ストレス)、及びそれに伴う UPR 経路の病的活性化が生じることを報告してきた。(Inagi, Nat Rev Nephrol. 2014 and 2010; Inagi, Curr Opin Pharmacol. 2010) さらに申請者は予備的知見で、尿細管細胞の UPR 経路の破綻は脂質代謝に影響を及ぼすことや、加齢により生体に蓄積する代謝老廃物(尿毒素)は尿細管細胞の小胞体障害のみならず、ミトコンドリア代謝機能障害(エネルギー産生低下)を惹起する可能性も見いだした。臓器連関の観点から鑑みると、腎臓の代謝制御機構は生体の恒常性維持に深く関与することが考えられるが、それに関する研究は十分になされていない。

3. 研究の方法

(1) 加齢や腎障害によるミトコンドリア代謝変動に関連する小胞体 UPR 分子同定、特にメタボロームとトランスクリプトームの統合解析とパスウェイ解析を用いて

我々は、代謝障害による病的老化加速モデルとして、糖尿病性腎臓病モデルラット (SDT-fatty) とその障害加速モデル (片腎摘出 SDT-fatty) の血漿、尿中メタボローム解析を完了しており、腎病変 (PAS 染色による糸球体障害、尿細管障害のスコア値) に相関して変動する糖・脂質・アミノ酸代謝経路のプロファイリングをパスウェイ解析にて遂行中である。予備的に腎病変、特に糸球体硬化に伴ってダイナミックに変動する代謝系を絞り込んでいる。それらデータに基づき以下の実験を施行する。(担当:稲城、南学)

- ① 片腎摘出 SDT-fatty 由来の単離糸球体・尿細管のメタボローム、トランスクリプトームを病理所見と共に統合解析し、組織内のエネルギー代謝変動を解明する。
- ② それに伴う UPR 経路関連分子の遺伝子発現変動から、解析候補 UPR 分子を絞り込む。
- ③ その他の代謝疾患関連腎臓病(糖尿病性腎臓病、脂質異常症)モデル動物の糸球体・尿細管を用いて、候補 UPR 分子によるミトコンドリアエネルギー代謝制御を検討する。

(2) ミトコンドリア分画を用いた代謝機能解析による組織メタボローム解析結果の検証

組織メタボローム・トランスクリプトームの統合解析結果の検証のため、上記の糸球体・尿細管組織からミトコンドリア分画を単離し、ATP 産生能、ミトコンドリア膜電位の変化 (Muse assay)、ミトコンドリア代謝機能に関わる遺伝子群、特に TCA 回路、脂質代謝系遺伝子の発現変動などを解析する。

(担当:田中、西、平川)

(3) 細胞特異的なミトコンドリア機能の UPR 経路による制御機構とその破綻のメカニズム

本研究では、腎臓の細胞として糸球体濾過機能に極めて重要な足突起の形態維持のために代謝経路が発達したポドサイトと、体液恒常性維持に重要で原尿から必要なものを再吸収するために高エネルギー消費の尿細管細胞に焦点を絞る。それぞれの細胞株において遺伝子改変にて解析候補 UPR 分子を高発現、あるいは欠損時のミトコンドリアエネルギー代謝機能の変動を、細胞外フラックスアナライザーを用いたミトコンドリア酸素消費と解糖系のバランス変動にて検討する。

さらに同様の現象が、ポドサイトや尿細管細胞の障害時 (虚血、酸化ストレス、蛋白尿、小胞体ストレス、糖・脂質負荷)あるいは老化促進時 (エトポシド処理)に見られるか否かを検証する。

(担当:田中、平川、稲城)

(4) UPR 経路-ミトコンドリア代謝経路の恒常性維持が細胞・臓器保護効果に有効か? マルチプレックスシムノアッセイ(タンパク質多項目同時解析)を用いての評価

ポドサイトや尿細管細胞の老化や機能障害の表現型(線維化、細胞増殖停止)に焦点を絞り、UPR 経路を介したエネルギー代謝経路の変化がそれら表現型に及ぼす影響をマルチプレックスシムノアッセイ(標的タンパク質の多項目同時解析システム)にて線維化、細胞増殖停止関連蛋白発現変動を網羅的に解析する。その成果に基づき、申請者が解析中の新規 UPR 経路制御低分子化合物 (合成植物系フラボノイド誘導体を中心に)の細胞機能保護効果を検証する。有効性が検証された化合物については、加齢腎臓や代謝疾患に伴う腎臓病(糖尿病性腎臓病、脂質異常症)モデル動物の糸球体・尿細管に対する保護効果を *in vivo* においても検討する。

(担当:稲城、南学、西、平川)

4. 研究成果

【2018 年度】

本年度は、代謝老廃物の排泄臓器であり、エネルギー代謝が盛んでミトコンドリア代謝障害を起こしやすい腎臓に着目し、小胞体—ミトコンドリア間のオルガネラクロストークによる新たなエネルギー代謝経路の制御機構を分子レベルで解明し、それらの腎臓における病態生理学的意義を明らかにすることを試みた。具体的に、腎障害（特に尿細管障害）におけるミトコンドリア代謝変動に関連する小胞体ストレス応答経路（unfolded protein response, UPR）分子の探索を目指し、メタボロームとトランスクリプトームの統合解析とパスウェイ解析を実施した。

その結果、糖尿病性腎臓病（DKD）モデル動物において、脂質代謝の変動が腎病態（腎機能、尿細管障害、間質線維化）、さらにいくつかの UPR 分子群と関連している可能性が示唆された。そこで、近位尿細管培養細胞株に上記候補 UPR 分子を高発現させて、尿細管細胞内脂質代謝の変動、つまりミトコンドリアの脂質代謝への影響を検討したところ、ATF6 の過剰活性化がミトコンドリアの脂肪酸代謝を有意に低下させる事を明らかにした。それによって脂肪酸代謝が低下すると細胞内に油滴が著明に蓄積し、尿細管細胞死や、炎症・線維化関連分子群の発現亢進が起こることが示された。一連の現象は、虚血再灌流線維化モデルマウスの腎臓の尿細管病変部においても確認され、その病態が ATF6 欠損マウスにおいて軽減することから、ATF6 過剰活性化（小胞体ストレス）—ミトコンドリア代謝異常—尿細管間質障害という病態形成経路の重要性が示された。

以上の事から尿細管において、病的な小胞体ストレスはミトコンドリアの脂質代謝障害を惹起し、尿細管障害を起こすこと、つまり小胞体—ミトコンドリア間の URR 経路を介したオルガネラクロストークの維持が尿細管恒常性維持に重要であることが示唆された（図 1）。

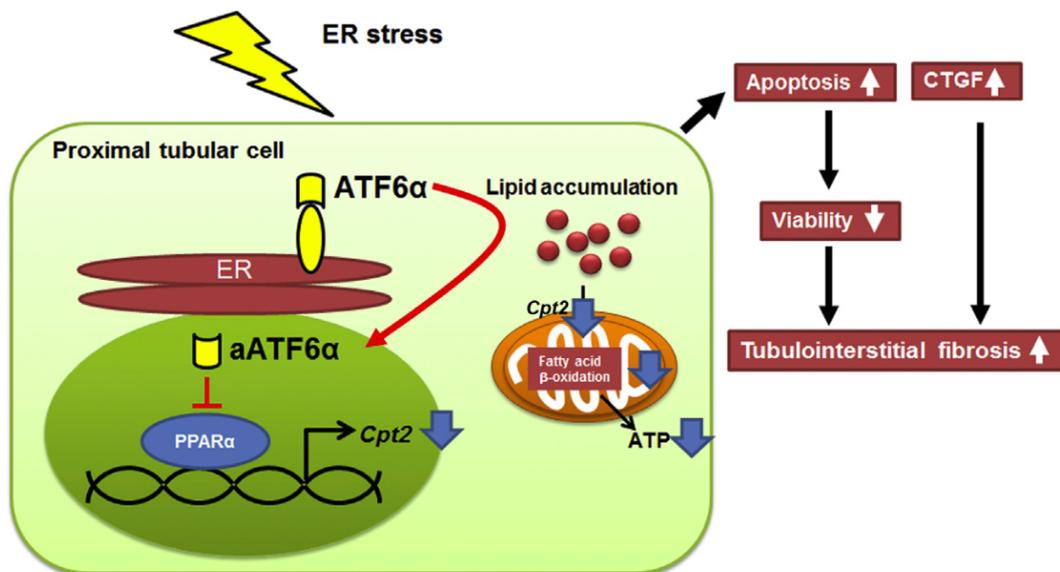


図 1. UPR 経路の転写因子 ATF6αを介した脂質毒性による尿細管間質線維化のメカニズム

（引用文献：Jao TM, Inagi R, et. al., ATF6α downregulation of PPARα promotes lipotoxicity-induced tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int.* 2019)

【2019 年度】

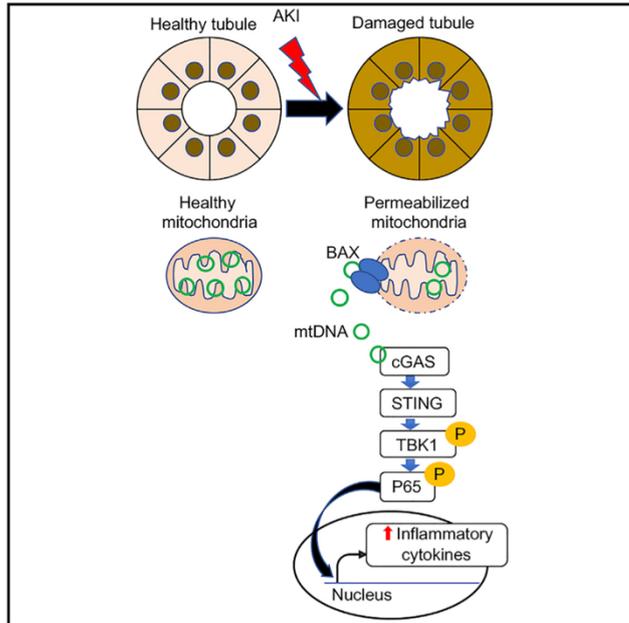
本年度は、小胞体—ミトコンドリア間のオルガネラクロストークによる新たな炎症反応の制御機構を分子レベルで解明し、それらの腎臓、特に尿細管細胞における病態生理学的意義を明らかにすることを試みた。

近年、細胞内の自己 DNA 断片が cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) を活性化し、小胞体膜上アダプター蛋白である stimulator of interferon genes (STING)、及びその下流分子の活性化を介して炎症を誘導することがわかってきた。そこで、近位尿細管におけるシスプラチンの炎症誘導と cGAS-STING 経路の関連を検討した。シスプラチン負荷ヒト近位尿細管細胞株 HK-2 では、cGAS、STING の活性化、下流の炎症性サイトカイン産生の惹起、好中球の遊走を引き起こすこと、それらの現象が、siRNA による STING knock down によって有意に抑制されることが明らかとなった。さらに興味深いことに、シスプラチンによる cGAS-STING 経路の活性化には細胞質に漏出したミトコンドリア DNA (mtDNA) が関与しており、事実、EtBr 前処理により mtDNA が減少した HK-2 では、cGAS-STING 経路の活性化、それに伴う炎症反応が有意に抑制された。in vivo 解析では、シスプラチン腎症モデルマウスにおいて cGAS と STING の活性亢進、下流炎症性サイトカインの発現亢進などを明らかにした。

以上の結果から、シスプラチンは近位尿細管細胞ミトコンドリア DNA 漏出により cGAS-STING 経路を活性化、それを介した炎症反応を惹起することを見だし、シスプラチン腎症に

おける炎症反応の新たな分子機構を明らかにした (図2)。

Graphical Abstract



Authors

Hiroshi Maekawa, Tsuyoshi Inoue, Haruki Ouchi, ..., Nobutaka Hirokawa, Masaomi Nangaku, Reiko Inagi

Correspondence

mnangaku-ky@umin.ac.jp (M.N.), inagi-npr@umin.ac.jp (R.I.)

In Brief

Acute kidney injury (AKI) is associated with tubular inflammation and mitochondrial dysfunction. Maekawa et al. reveal that tubular mitochondrial damage leads to mtDNA leakage into the cytosol, probably via BAX pores on the mitochondria, activating cGAS-STING signaling and subsequent tubular inflammation in cisplatin-induced AKI. Suppression of the STING ameliorates tubular inflammation and progression of AKI.

図2. mtDNA を介した小胞体-ミトコンドリア間相互作用による尿細管炎症反応: cGAS-STING 経路 (引用文献: Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury. Cell Rep. 2019)

【2020 年度】

本年度は、一次繊毛とミトコンドリア間のオルガネラクロストークによる新たな代謝制御機構を分子レベルで解明し、それらの腎臓、特に尿細管細胞における病態生理学的意義を明らかにすることを試みた。

シスプラチン誘導急性腎不全モデルマウスとシスプラチン負荷ヒト近位尿細管培養細胞 (RPETC/TERT1) において、尿細管細胞障害に伴って 1) 一次繊毛の短縮・消失、2) 一次繊毛構成分子 Intraflagellar transport protein 88 (IFT88) 発現の低下、3) IFT88 蛋白発現低下と腎機能低下の有意な相関性、4) siRNA による IFT88 ノックダウン RPETC/TERT1 におけるミトコンドリア機能低下、5) IFT88 高発現 RPETC/TERT1 におけるミトコンドリア脂質代謝の亢進、などが認められた。

以上の結果から、シスプラチンは近位尿細管細胞一次繊毛構成分子 IFT88 の発現を低下させ、それがミトコンドリアの代謝機能障害を引き起こすこと、つまりシスプラチン腎症におけるミトコンドリア障害分子機構に一次繊毛障害が関与することを明らかにした。

Cilia length and IFT88 expression are decreased by cisplatin treatment in proximal tubular epithelial cell; RPETC/TERT1 cells.

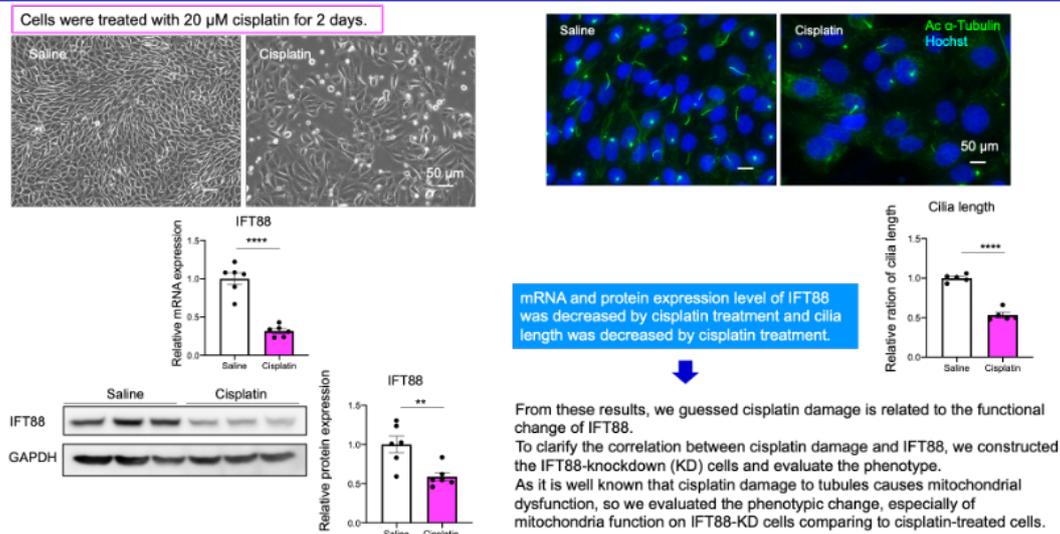


図3.

シスプラチン障害尿細管細胞は一次繊毛短縮と一次繊毛構成分子 IFT88 の発現低下を呈する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Jao TM, Nangaku M, Wu CH, Sugahara M, Saito H, Maekawa H, Ishimoto Y, Aoe M, Inoue T, Tanaka T, Staelis B, Mori K, Inagi R.	4. 巻 95
2. 論文標題 ATF6 downregulation of PPAR promotes lipotoxicity-induced tubulointerstitial fibrosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 577-589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.09.023.	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 Inoue T, Abe C, Kohro T, Tanaka S, Huang L, Yao J, Zheng S, Ye H, Inagi R, Stornetta RL, Rosin DL, Nangaku M, Wada Y, Okusa MD.	4. 巻 95
2. 論文標題 Non-canonical cholinergic anti-inflammatory pathway-mediated activation of peritoneal macrophages induces Hes1 and blocks ischemia/reperfusion injury in the kidney.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 563-576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.09.020.	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 該当する
1. 著者名 Inoue T, Maekawa H, Inagi R.	4. 巻 95
2. 論文標題 Organelle crosstalk in the kidney.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 1318-1325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.11.035.	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 Mitrofanova A, Mallela SK, Ducasa GM, Yoo TH, Rosenfeld-Gur E, Zelnik ID, Molina J, Varona Santos J, Ge M, Sloan A, Kim JJ, Pedigo C, Bryn J, Volosenco I, Faul C, Zeidan YH, Garcia Hernandez C, Mendez AJ, Leibiger I, Burke GW, Futerma AH, Barisoni L, Ishimoto Y, Inagi R, Merscher S, Fornoni A.	4. 巻 10
2. 論文標題 SMPDL3b modulates insulin receptor signaling in diabetic kidney disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 2692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10584-4.	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 Ducasa GM, Mitrofanova A, Mallela SK, Liu X, Molina J, Sloan A, Pedigo CE, Ge M, Santos JV, Hernandez Y, Kim JJ, Maugeais C, Mendez AJ, Nair V, Kretzler M, Burke GW, Nelson RG, Ishimoto Y, Inagi R, Banerjee S, Liu S, Szeto HH, Merscher S, Fontanesi F, Fornoni A.	4. 巻 129
2. 論文標題 ATP-binding cassette A1 deficiency causes cardiolipin-driven mitochondrial dysfunction in podocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Invest.	6. 最初と最後の頁 3387-3400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI125316.	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 Nishi H, Higashihara T, Inagi R.	4. 巻 11
2. 論文標題 Lipotoxicity in Kidney, Heart, and Skeletal Muscle Dysfunction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 1664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11071664.	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 Hasegawa S, Inoue T, Inagi R.	4. 巻 38
2. 論文標題 Neuroimmune interactions and kidney disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney Res Clin Pract.	6. 最初と最後の頁 282-294.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23876/j.krcp.19.014.	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 Maekawa H, Inoue T, Ouchi H, Jao TM, Inoue R, Nishi H, Fujii R, Ishidate F, Tanaka T, Tanaka Y, Hirokawa N, Nangaku M, Inagi R.	4. 巻 29
2. 論文標題 Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 1261-1273.e6.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.09.050.	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 Maekawa H, Inagi R.	4. 巻 39
2. 論文標題 Pathophysiological Role of Organelle Stress/Crosstalk in AKI-to-CKD Transition.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Semin Nephrol.	6. 最初と最後の頁 581-588.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semnephrol.2019.10.007.	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 Anusornvongchai Thitinun, Nangaku Masaomi, Jao Tzu-Ming, Wu Chia-Hsien, Ishimoto Yu, Maekawa Hiroshi, Tanaka Tetsuhiro, Shimizu Akira, Yamamoto Masayuki, Suzuki Norio, Sassa Ryoji, Inagi Reiko	4. 巻 94
2. 論文標題 Palmitate deranges erythropoietin production via transcription factor ATF4 activation of unfolded protein response	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 536 ~ 550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.03.011	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 Tanaka Shinji, Sugiura Yuki, Saito Hisako, Sugahara Mai, Higashijima Yoshiki, Yamaguchi Junna, Inagi Reiko, Suematsu Makoto, Nangaku Masaomi, Tanaka Tetsuhiro	4. 巻 94
2. 論文標題 Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition normalizes glucose metabolism and suppresses oxidative stress in the kidneys of diabetic mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 912 ~ 925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.04.025	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 Ishimoto Yu, Tanaka Tetsuhiro, Yoshida Yoko, Inagi Reiko	4. 巻 45
2. 論文標題 Physiological and pathophysiological role of reactive oxygen species and reactive nitrogen species in the kidney	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology	6. 最初と最後の頁 1097 ~ 1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1440-1681.13018	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 Jao Tzu-Ming, Nangaku Masaomi, Wu Chia-Hsien, Sugahara Mai, Saito Hisako, Maekawa Hiroshi, Ishimoto Yu, Aoe Mari, Inoue Tsuyoshi, Tanaka Tetsuhiro, Staelis Bart, Mori Kazutoshi, Inagi Reiko	4. 巻 95
2. 論文標題 ATF6 downregulation of PPAR promotes lipotoxicity-induced tubulointerstitial fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 577 ~ 589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.09.023	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 Tatsuzaki Jin, Ohwada Tomohiko, Otani Yuko, Inagi Reiko, Ishikawa Tsutomu	4. 巻 14
2. 論文標題 A simple and effective preparation of quercetin pentamethyl ether from quercetin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3112 ~ 3121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.14.291	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 Inoue Tsuyoshi, Abe Chikara, Kohro Takahide, Tanaka Shinji, Huang Liping, Yao Junlan, Zheng Shuqiu, Ye Hong, Inagi Reiko, Stornetta Ruth L., Rosin Diane L., Nangaku Masaomi, Wada Youichiro, Okusa Mark D.	4. 巻 95
2. 論文標題 Non-canonical cholinergic anti-inflammatory pathway-mediated activation of peritoneal macrophages induces Hes1 and blocks ischemia/reperfusion injury in the kidney	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 563 ~ 576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.09.020	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 -

1. 著者名 Inoue Tsuyoshi, Maekawa Hiroshi, Inagi Reiko	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Organelle crosstalk in the kidney	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.11.035	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 藤井理恵、井上剛、稲城玲子	4. 巻 8
2. 論文標題 Lipotoxicity(脂肪毒性)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腎臓内科・泌尿器科	6. 最初と最後の頁 370-378
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 -

[学会発表] 計37件 (うち招待講演 23件 / うち国際学会 19件)

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Organelle stress, organelle crosstalk, and kidney disease
3. 学会等名 19th TMIMS International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Mitochondrial disturbance in DKD and other kidney disease
3. 学会等名 World Congress of Nephrology 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲城玲子
2. 発表標題 グリケーションと加齢・代謝性疾患の深いつながり
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲城玲子
2. 発表標題 腎臓病の細胞・オルガネラ連関を深掘りする
3. 学会等名 日本抗加齢医学会－CCVAAシンポジウム2（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Organelle crosstalk in AKI
3. 学会等名 AKI & CRRT 2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Role of tubules in interstitial fibrosis
3. 学会等名 Asian Pacific Congress of Nephrology 2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲城玲子
2. 発表標題 What we learn from metabolome in the kidney
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Organelle crosstalk and tubular inflammation
3. 学会等名 Kidney week 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Insights from genetic analysis of tubular biology
3. 学会等名 World Congress of Nephrology 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲城玲子
2. 発表標題 腎臓年齢と酸化ストレスの深い関係
3. 学会等名 第18回日本抗加齢医学総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 The role of organelle crosstalk in kidney disease
3. 学会等名 Lecture at the Alfred Hospital, Melbourne (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 The role of organelle crosstalk in kidney disease
3. 学会等名 Biomedical Discovery Seminar in Monash University, Australia (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲城玲子
2. 発表標題 オルガネラストレスから腎性貧血とCKDを紐解く
3. 学会等名 第8回 東北女性腎臓医の会 (TSWN) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 The Role of Organelle Stress Network in Hypoxia
3. 学会等名 Hypoxia Research Meeting 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Oxidative/glycative stress, a culprit of organelle stress
3. 学会等名 13th International Symposium on the Maillard Reaction (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Organelle Crosstalk and Kidney Disease
3. 学会等名 Nephrology Round in McGill University, Canada (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲城玲子
2. 発表標題 尿細管細胞における cilia-mitochondria クロストーク
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Organelle Crosstalk and Kidney Disease
3. 学会等名 Nephrology Round in National Taiwan University (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Organelle Crosstalk and Kidney fibrosis
3. 学会等名 The 90th anniversary celebration of National Taiwan University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲城玲子
2. 発表標題 糖化生物学の病態生理 -食品化学から創薬まで -
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲城玲子
2. 発表標題 慢性疾患治療と食事の役割
3. 学会等名 第2回 D2Kサイエンティスト緊急養成研究集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Organelle stress, organelle crosstalk, and kidney disease
3. 学会等名 19th TMIMS International Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲城玲子
2. 発表標題 腎臓病と細胞・オルガネラ連関
3. 学会等名 金沢大学先魁2018セミナー：腎臓内科・生化学 合同セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okada A et al.
2. 発表標題 D-serine induces senescence via GCN2 activation and amino acid metabolic alteration in human renal tubular cells
3. 学会等名 The 16th Asian pacific Congress of Nephrology and 2018 Annual Congress of Chinese Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jao TM et al.
2. 発表標題 ATF6-mediates lipotoxicity drives tubulointerstitial fibrosis in mice with ischemia-reperfusion injury
3. 学会等名 The 16th Asian pacific Congress of Nephrology and 2018 Annual Congress of Chinese Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishimoto Y et al.
2. 発表標題 Analysis of Mitochondria in the kidney of autosomal dominant polycystic kidney disease patients
3. 学会等名 The 16th Asian pacific Congress of Nephrology and 2018 Annual Congress of Chinese Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maekawa H et al.
2. 発表標題 Mitochondrial DNA Leakage Causes Inflammation via the cGAS-STING Axis in Cisplatin-Mediated Tubular Damage
3. 学会等名 Kidney Week 2018 in San Diego (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ducasa GM et al.
2. 発表標題 ABCA1 Mediated Mitochondrial Dysfunction Contributes to Podocyte Injury in Diabetic Kidney Disease
3. 学会等名 Kidney Week 2018 in San Diego (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoo H
2. 発表標題 SMPDL3b Modulates Insulin Signaling in Lipid Raft Domains and Interferes with Diabetic Kidney Disease
3. 学会等名 Kidney Week 2018 in San Diego (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishimoto Y et al.
2. 発表標題 Mitochondrial Morphological Abnormality in Cyst Epithelial Cells of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients
3. 学会等名 Kidney Week 2018 in San Diego (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jao TM et al.
2. 発表標題 ATF6 and PPAR Cross-Talk Provides New Insights into Lipotoxicity-Induced Tubulointerstitial Fibrosis
3. 学会等名 Kidney Week 2018 in San Diego (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maekawa H et al.
2. 発表標題 Mitochondrial DNA Leakage Causes Inflammation via the cGAS-STING Axis in Cisplatin-Mediated Tubular Damage
3. 学会等名 Keystone Symposia: Unraveling the secrets of kidney disease in Whistler (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川 洋、他
2. 発表標題 尿細管酸化ストレス障害によるミトコンドリアDNA漏出はcGAS-STING経路を介した炎症反応を惹起する
3. 学会等名 第2回日本Uremic Toxin研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jao TM et al.
2. 発表標題 ATF6 and PPARα crosstalk provides a new insight in lipotoxicity-induced tubulointerstitial fibrosis
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石本 遊、他
2. 発表標題 Podocyte障害におけるactin重合および細胞弾性の重要性
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上 剛、他
2. 発表標題 スフィンゴシンキナーゼ2の下流遺伝子Bst1は、腎虚血再灌流障害および腎臓線維化の進展に重要である
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川 洋、他
2. 発表標題 シスプラチンによるミトコンドリアDNA漏出は近位尿管においてcGAS-STING経路を介した炎症反応を惹起する
3. 学会等名 第9回分子腎臓フォーラム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学大学院医学系研究科CKD病態生理学 http://www.todai-ckd.com</p>

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	平川 陽亮 (Hirakawa Yosuke) (10780736)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	井上 剛 (Inoue Tsuyoshi) (30821665)	東京大学・医学部附属病院・特任助教 (12601)	
研究分担者	南学 正臣 (Nangaku Masaomi) (90311620)	東京大学・医学部附属病院・教授 (12601)	
研究分担者	田中 哲洋 (Tanaka Tetsuhiro) (90508079)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	
研究分担者	西 裕志 (Nishi Hiroshi) (90784174)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	

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