

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03557

研究課題名（和文）キラルアミノ酸による糖尿病性腎症の病態解明と新規バイオマーカー開発

研究課題名（英文）Chiral amino acids in pathogenesis diabetic nephropathy/diabetic kidney disease and their perspectives for biomarker candidates

研究代表者

和田 隆志（Wada, Takashi）

金沢大学・その他部局等・その他

研究者番号：40334784

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病性腎臓病・糖尿病性腎症（腎症）の病態解明と予後などを反映するバイオマーカー開発が求められている。本研究では、生命現象に必須なアミノ酸、ことにD体、L体を識別するキラルアミノ酸に注目した。腎症例を含めたCKD例のD-アミノ酸プロファイルならびに関連する細菌叢を検討した。血漿D-アラニン、D-セリンは、対照例に比しCKD例は高値であり、血漿D-アラニンは、非糖尿病CKD例に比べて腎症例で高かった。唾液のD-アラニン産生連鎖球菌はCKDおよび腎症例で増加し、血漿D-アラニン濃度と正相関した。血漿D-アラニンは、腎症例の病態を反映するバイオマーカーとしての可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病性腎臓病・糖尿病性腎症（腎症）は透析導入原疾患の第1位である。そのため、腎症の病態解明と病態を反映するバイオマーカー開発は重要な課題である。本研究の学術的な特色は、技術革新により分析可能となったキラルアミノ酸に着目し、1）腎症の病態の解明と病態・予後を反映するD-アミノ酸の同定と病態への役割の検討、2）特定のD-アミノ酸の産生微生物の同定、3）腎臨床・病理所見とD-アミノ酸の突合を行い、その分子機序、病態・予後など臨床的意義を反映することである。本研究はキラルアミノ酸により腎症の病態解明とバイオマーカー開発を目指すものであり、学術的意義ならびに社会的意義が深い。

研究成果の概要（英文）：This study was aimed to determine D-amino acid (AA) profile and associated bacteria in patients with chronic kidney disease (CKD) with and without diabetes mellitus (DM). Detailed D-AA profile has not been studied in CKD patients with DM so far. We examined the chiral AA levels of salivary, stool, plasma, and urine and related bacteria in patients examined. 16S rRNA gene sequencing analysis of the oral and gut microbiota were also performed to determine bacterial species responsible for D-AA levels. Plasma D-alanine and D-serine levels were higher in patients with CKD than in healthy adults. In addition, plasma D-alanine levels were significantly higher in CKD patients with DM as compared to those without DM. D-alanine was produced by salivary Streptococcus, which positively correlated with plasma D-alanine levels. Collectively, D-alanine might be a biomarker candidate for CKD patients with DM.

研究分野：腎臓学、内科学、臨床検査医学

キーワード：腎臓 糖尿病性腎症 糖尿病性腎臓病 キラルアミノ酸 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

未曾有の超高齢社会、糖尿病治療薬の進歩、統合的多因子介入などにより、糖尿病に関連する腎病変の臨床や病理における病態は大きく変貌している。腎症は新規透析導入、慢性透析患者のいずれにおいても最大の原疾患である。そのため、超高齢社会を背景とし、多様化した腎症の予防、病態解明と克服が求められている。その病態解明とともに、腎症の病態に立脚し、予後などを反映する臨床的なバイオマーカー開発とその臨床応用も重要な視点である。本研究では、生命現象に必須なアミノ酸、ことに D 体、L 体を識別するキラルアミノ酸に注目する。これまでの国内外での研究は総アミノ酸が主として対象であった。そのため、D 体、L 体を識別するキラルアミノ酸、ことに D-アミノ酸の生理的、疾病での役割は未だ十分には解明されていない。これまでの研究において、腸内微生物由来の D-アミノ酸の急性ならびに慢性腎障害の意義を確認してきた。さらに、D-セリンがヒト急性ならびに慢性腎障害のバイオマーカーであることも報告してきた。臨床的には、腎生検、血液検体が揃い、40 年超の長期予後が追える腎生検による腎症コホートを有し、バイオマーカーとしての開発・検証が可能である。しかしながら、アミノ酸、ことにキラルアミノ酸を介した腎症の病態解明と病態に立脚したバイオマーカー開発はまだまだ十分に検討されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、腎臓病、ことに腎症の病態、予後と関連するキラルアミノ酸、ことに D-アミノ酸とその産生菌を同定し、新たなバイオマーカーの開発を進めることである。生体に必須のアミノ酸のうち、D-アミノ酸はこれまで高感度の測定技術がなく、ヒトでの動態、役割は未だ不明であった。これまで、D-セリンがヒト急性腎障害のバイオマーカーであることを確立した。本研究では、D-、L-アミノ酸を区別し、かつ網羅的に解析可能なキラルアミノ酸メタボロミクスを用い、ヒト対照者、腎症例の血液、尿、糞便、唾液におけるキラルアミノ酸の測定を行う。糖尿病における腎を場としたキラルアミノ酸の病態解明とそれに立脚するバイオマーカーの構築を目指す。

3. 研究の方法

D-アミノ酸を通じたヒト腎症の病態解明、非侵襲的かつ早期診断、治療、予後を反映する D-アミノ酸の病態解明と新規バイオマーカーとして臨床への還元を目指して研究を遂行する。アミノ酸は摂取する食事とも密接に関連する。したがって、ヒトの生理的かつ腎症の病態に果たす役割を検討するためには、食事摂取から排泄までの一連の経路、細胞、臓器のアミノ酸代謝を考慮する必要がある。そのため、対象となる同一症例の血液、尿、唾液、糞便を用いる。ことに、ヒト腎症例の遊離型キラルアミノ酸解析(血液、尿、唾液、便)を行う。対照者、CKD、腎症、透析、糖尿病を合併した透析患者のサンプルを測定する。横断解析により対照者、CKD 患者と腎症患者を判別できるバイオマーカーを検索する。並行して、透析例においても糖尿病の合併で変化するアミノ酸の検索を行う。便、唾液、血液、尿それぞれのサンプルで腎症に特有のプロファイルが得られないか確認する。長期臨床コホートの血液、尿検体を用いて、キラルアミノ酸の高感度網羅解析(キラルアミノ酸メタボロミクス)を行い、遊離型キラルアミノ酸、ことに D-アミノ酸が腎症にはたす臨床的意義を明らかにし、バイオマーカー開発につなげる。さらに、見出された候補 D-アミノ酸の産生菌確定のため、腸内微生物叢 16SrRNA を解析する。

4. 研究成果

腎症の病態解明とともに、腎症の病態に立脚し、予後などを反映する臨床的なバイオマーカー開発とその臨床応用が求められている。これまで生体での意義が不明であったキラルアミノ酸が技術革新により分析可能となってきた。本研究では、生命現象に必須なアミノ酸、ことに D 体、L 体を識別するキラルアミノ酸に注目する。しかしながら、D-アミノ酸の生理的、疾病での役割は未だ十分には解明されていない。これまでの研究において、腸内微生物由来の D-アミノ酸の急性ならびに慢性腎障害の意義を確認してきた。さらに、D-セリンがヒト急性ならびに慢性腎障害のバイオマーカーであることも報告してきた。

本研究では、腎症例を含めた CKD 患者の D-アミノ酸プロファイルならびに関連する細菌叢を検討した。対照者 12 名と腎症例を含めた CKD 患者 54 名に対して、二次元高速液体クロマトグラフィーを用いて唾液、便、血漿、尿中の D-アミノ酸を測定した。さらに、細菌叢と D-アミノ

酸との関連を検討するために、口腔および腸内細菌叢の 16S rRNA 分析を行った。血漿の D-アラニンおよび D-セリンは、対照者に比し CKD 例が高値となり、血漿 D-アラニンは、非糖尿病 CKD 例に比べて腎症例の方が高かった。D-アラニンを産生する唾液の連鎖球菌は CKD および糖尿病例で増加し、血漿 D-アラニン濃度と正の相関がみられた。血漿 D-アラニンは、腎症例の病態を反映するバイオマーカーとしての可能性が示された。

<引用文献>

Increased levels of oral Streptococcus-derived D-alanine in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus.

Nakade Y, Iwata Y, Sakai N, Mita M, Nakane M, Hamase K, Suda W, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Shimizu M, Ogushi C, Furuichi K, Koshino Y, Morita H, Hattori M, Wada T. *Sci Rep*. 2022 Dec 16;12(1):21773. doi: 10.1038/s41598-022-26175-1.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 29件）

1. 著者名 Imafuku Tadashi, Watanabe Hiroshi, Oniki Kentaro, Yoshida Akira, Kato Hiromasa, Nakano Takehiro, Tokumaru Kai, Fujita Issei, Arimura Nanaka, Maeda Hitoshi, Sakamoto Yuki, Kondo Nozomi, Morita Ayami, Saruwatari Junji, Tanaka Motoko, Matsushita Kazutaka, Wada Takashi, et al	4. 巻 44
2. 論文標題 Cysteinylated Albumin as a Potential Biomarker for the Progression of Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 e115 ~ e117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc20-3003	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 Makiishi Shohei, Furuichi Kengo, Yamamura Yuta, Sako Keisuke, Shinozaki Yasuyuki, Toyama Tadashi, Kitajima Shinji, Iwata Yasunori, Sakai Norihiko, Shimizu Miho, Hirose-Sugiura Tomoko, Kaneko Shuichi, Kato Yukio, Wada Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Carnitine/organic cation transporter 1 precipitates the progression of interstitial fibrosis through oxidative stress in diabetic nephropathy in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88724-4	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 -

1. 著者名 Yamanouchi Masayuki, Furuichi Kengo, Shimizu Miho, Toyama Tadashi, Yamamura Yuta, Oshima Megumi, Kitajima Shinji, Hara Akinori, Iwata Yasunori, Sakai Norihiko, Wada Takashi et al	4. 巻 37
2. 論文標題 Serum hemoglobin concentration and risk of renal function decline in early stages of diabetic kidney disease: a nationwide, biopsy-based cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 489 ~ 497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfab185	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 Oshima Megumi, Toyama Tadashi, Hara Akinori, Shimizu Miho, Kitajima Shinji, Iwata Yasunori, Sakai Norihiko, Furuichi Kengo, Wada Takashi et al	4. 巻 9
2. 論文標題 Combined changes in albuminuria and kidney function and subsequent risk for kidney failure in type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e002311 ~ e002311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2021-002311	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 Yamanouchi Masayuki, Furuichi Kengo, Hoshino Junichi, Toyama Tadashi, Shimizu Miho, Yamamura Yuta, Oshima Megumi, Kitajima Shinji, Hara Akinori, Iwata Yasunori, Sakai Norihiko, Wada Takashi et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Two-year longitudinal trajectory patterns of albuminuria and subsequent rates of end-stage kidney disease and all-cause death: a nationwide cohort study of biopsy-proven diabetic kidney disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e002241 ~ e002241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2021-002241	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 Shimizu Miho, Furuichi Kengo, Kitajima Shinji, Toyama Tadashi, Oshima Megumi, Ogura Hisayuki, Sato Koichi, Nakagawa Shiori, Yamamura Yuta, Miyagawa Taro, Hara Akinori, Iwata Yasunori, Sakai Norihiko, Kitagawa Kiyoki, Yoshimura Mitsuhiro, Yokoyama Hitoshi, Wada Takashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Impact of the relationship between hemoglobin levels and renal interstitial fibrosis on long-term outcomes in type 2 diabetes with biopsy-proven diabetic nephropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-021-02510-y	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 Agarwal Rajiv, Anker Stefan D, Filippatos Gerasimos, Pitt Bertram, Rossing Peter, Ruilope Luis M, Boletis John, Toto Robert, Umpierrez Guillermo E, Wanner Christoph, Wada Takashi, Scott Charlie, Joseph Amer, Ogbaa Ike, Roberts Luke, Scheerer Markus F, Bakris George L	4. 巻 gfab336
2. 論文標題 Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory <i>post hoc</i> analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CREDENCE results	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	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) 10.1093/ndt/gfab336	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 Shikata Kenichi, Ito Sadayoshi, Kashihara Naoki, Nangaku Masaomi, Wada Takashi, Okuda Yasuyuki, Sawanobori Tomoko, Sugimoto Kotaro	4. 巻 -
2. 論文標題 Reduction in the magnitude of serum potassium elevation in combination therapy with esaxerenone (CS 3150) and sodium glucose co transporter 2 inhibitor in patients with diabetic kidney disease: Subanalysis of two phase 3 studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	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) 10.1111/jdi.13778	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 Linh Hoang, Iwata Yasunori, Senda Yasuko, Sakai-Takemori Yukiko, Nakade Yusuke, Oshima Megumi, Yoneda-Nakagawa Shiori, Ogura Hisayuki, Sato Koichi, Minami Taichiro, Kitajima Shinji, Toyama Tadashi, Yamamura Yuta, Miyakawa Taro, Hara Akinori, Shimizu Miho, Furuichi Kengo, Sakai Norihiko, Wada Takashi et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Intestinal Bacterial Translocation Contributes to Diabetic Kidney Disease	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 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2021060843	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 Kobayashi Taku, Iwata Yasunori, Nakade Yusuke, Wada Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Significance of the Gut Microbiota in Acute Kidney Injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 369 ~ 369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins13060369	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 Oshima Megumi, Shimizu Miho, Yamanouchi Masayuki, Toyama Tadashi, Hara Akinori, Furuichi Kengo, Wada Takashi	4. 巻 17
2. 論文標題 Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Reviews Nephrology	6. 最初と最後の頁 740 ~ 750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41581-021-00462-y	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 Yamanouchi Masayuki, Furuichi Kengo, Hoshino Junichi, Ubara Yoshifumi, Wada Takashi	4. 巻 24
2. 論文標題 Nonproteinuric diabetic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 573 ~ 581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01881-0	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 Furuichi K, Shimizu M, Yamanouchi M, Hoshino J, Sakai N, Iwata Y, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Yuzawa Y, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Ueda Y, Nishi S, Nishino T, Samejima K, Kohagura K, Shibagaki Y, Makino H, Matsuo S, Ubara Y, Yokoyama H, Wada T	4. 巻 8
2. 論文標題 Clinicopathological features of fast eGFR decliners among patients with diabetic nephropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e001157 ~ e001157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2019-001157	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 Hara Akinori, Shimizu Miho, Hamaguchi Erika, Kakuda Hirokazu, Ikeda Kenzo, Okumura Toshiya, Kitagawa Kiyoki, Koshino Yoshitaka, Kobayashi Motoo, Takasawa Kazuya, Hisada Yukimasa, Toyama Tadashi, Iwata Yasunori, Sakai Norihiko, Wada Takashi	4. 巻 3
2. 論文標題 Propagermanium administration for patients with type 2 diabetes and nephropathy: A randomized pilot trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology, Diabetes & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e00159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/edm2.159	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 Oshima Megumi, Neuen Brendon L, Jardine Meg J, Bakris George, Edwards Robert, Levin Adeera, Mahaffey Kenneth W, Neal Bruce, Pollock Carol, Rosenthal Norman, Wada Takashi, Wheeler David C, Perkovic Vlado, Heerspink Hiddo J L	4. 巻 8
2. 論文標題 Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Lancet Diabetes & Endocrinology	6. 最初と最後の頁 903 ~ 914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2213-8587(20)30300-4	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 Oshima Megumi, Hara Akinori, Toyama Tadashi, Jun Min, Pollock Carol, Jardine Meg, Harrap Stephen, Poulter Neil, Cooper Mark E., Woodward Mark, Chalmers John, Perkovic Vlado, Wong Muh Geot, Wada Takashi	4. 巻 6
2. 論文標題 Comparison of Circulating Biomarkers in Predicting Diabetic Kidney Disease Progression With Autoantibodies to Erythropoietin Receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 284 ~ 295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2020.10.039	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 Yasuda Haruka, Iwata Yasunori, Nakajima Satoshi, Furuichi Kengo, Miyake Taito, Sakai Norihiko, Kitajima Shinji, Toyama Tadashi, Shinozaki Yasuyuki, Sagara Akihiro, Miyagawa Taro, Hara Akinori, Shimizu Miho, Kamikawa Yasutaka, Sato Kouichi, Oshima Megumi, Yoneda Nakagawa Shiori, Kaneko Shuichi, Wada Takashi	4. 巻 24
2. 論文標題 Erythropoietin signal protected human umbilical vein endothelial cells from high glucose induced injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 767 ~ 774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13518	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 Shimizu Miho, Furuichi Kengo, Toyama Tadashi, Funamoto Tomoaki, Kitajima Shinji, Hara Akinori, Iwata Yasunori, Sakai Norihiko, Takamura Toshinari, Kitagawa Kiyoki, Yoshimura Mitsuhiro, Kaneko Shuichi, Yokoyama Hitoshi, Wada Takashi, Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension	4. 巻 10
2. 論文標題 Association of renal arteriosclerosis and hypertension with renal and cardiovascular outcomes in Japanese type 2 diabetes patients with diabetic nephropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1041 ~ 1049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12981	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 Toyama Tadashi, Neuen Brendon L., Jun Min, Ohkuma Toshiaki, Neal Bruce, Jardine Meg J., Heerspink Hiddo L., Wong Muh Geot, Ninomiya Toshiharu, Wada Takashi, Perkovic Vlado	4. 巻 21
2. 論文標題 Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes, Obesity and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1237 ~ 1250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.13648	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 Kohagura Kentaro, Furuichi Kengo, Kochi Masako, Shimizu Miho, Yuzawa Yukio, Hara Akinori, Toyama Tadashi, Wada Takashi, et al., Research Group of Diabetic Nephropathy and Nephrosclerosis, MHLW of Japan, and AMED	4. 巻 32
2. 論文標題 Amplified Association Between Blood Pressure and Albuminuria in Overweight Patients With Biopsy-Proven Hypertensive Nephrosclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 486 ~ 491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpz010	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 Yamanouchi Masayuki, Furuichi Kengo, Hoshino Junichi, Toyama Tadashi, Hara Akinori, Shimizu Miho, Wada Takashi, et al., Research Group of Diabetic Nephropathy, the MHLW, and AMED	4. 巻 42
2. 論文標題 Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 891 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc18-1320	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 Kikuchi Koichi, Saigusa Daisuke, Kanemitsu Yoshitomi, Matsumoto Yotaro, Thanai Paxton, Suzuki Naoto, Mise Koki, Wada Takashi, et al	4. 巻 10
2. 論文標題 Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09735-4	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 -

1. 著者名 Sakai N, Bain G, Furuichi K, Iwata Y, Nakamura M, Hara A, Kitajima S, Sagara A, Miyake T, Toyama T, Sato K, Nakagawa S, Shimizu M, Kaneko S, Wada T.	4. 巻 9
2. 論文標題 The involvement of autotaxin in renal interstitial fibrosis through regulation of fibroblast functions and induction of vascular leakage.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7414
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oshima M, Jun M, Ohkuma T, Toyama T, Wada T, Cooper ME, Hadjadj S, Hamet P, Harrap S, Mancia G, Marre M, Williams B, Chalmers J, Woodward M, Perkovic V, ADVANCE Collaborative Group.	4. 巻 62
2. 論文標題 The relationship between eGFR slope and subsequent risk of vascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE-ON study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 1988-1997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-019-4948-4.	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 Hara A, Koshino Y, Kurokawa Y, Shinozaki Y, Miyake T, Kitajima S, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Furuichi K, Nakamura H, Wada T.	4. 巻 24
2. 論文標題 Relationship between anti-erythropoietin receptor autoantibodies and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in patients on hemodialysis: a multi-center cross-sectional study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 88-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-019-01787-6	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 Yamanouchi Masayuki, Mori Mikiro, Hoshino Junichi, Kinowaki Keiichi, Fujii Takeshi, Ohashi Kenichi, Furuichi Kengo, Wada Takashi, Ubara Yoshifumi	4. 巻 7
2. 論文標題 Retinopathy progression and the risk of end-stage kidney disease: results from a longitudinal Japanese cohort of 232 patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic kidney disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e000726 ~ e000726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2019-000726	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 Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Ubara Y, Wada T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Nonproteinuric diabetic kidney disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	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) 10.1007/s10157-020-01881-0	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 古市賢吾・和田隆志	4. 巻 108
2. 論文標題 トピックス . Diabetic nephropathyとdiabetic kidney disease(腎臓)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 681-687
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 清水美保・和田隆志	4. 巻 108
2. 論文標題 トピックス . DKDの病理学的特徴	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 907-915
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 中出祐介・岩田恭直・和田隆志	4. 巻 91
2. 論文標題 D-セリンと腎臓病	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 349-354
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 中出祐介・岩田恭直・和田隆志	4. 巻 8
2. 論文標題 細菌由来D-アミノ酸を介した新たな腎腸関連機序	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 D-アミノ酸学会誌	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) 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20件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 清水美保・古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 腎病理に基づくDKDコホート解析
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水美保・古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病における腎硬化症の側面
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 大島恵・和田隆志
2. 発表標題 Strategies for anemia management in diabetes and chronic kidney disease
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 和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病：病態と治療
3. 学会等名 日本内科学会 第80回東海支部主催生涯教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水美保・和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病：腎病理に基づく現状と課題
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水美保・古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病の病態を反映する腎病理とバイオマーカー
3. 学会等名 第51回日本腎臓学会西部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩田恭直・中出祐介・和田隆志
2. 発表標題 腎腸連関と腎臓病
3. 学会等名 第51回日本腎臓学会西部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原章規・遠山直志・和田隆志
2. 発表標題 重度尿蛋白を伴う糖尿病例に対するLDLアフェレシス
3. 学会等名 第42回日本アフェレシス学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水美保・和田隆志
2. 発表標題 糖尿病合併CKDの腎病理
3. 学会等名 第32回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩田恭宜・中出祐介・和田隆志
2. 発表標題 The gut-kidney axis in diabetic kidney disease
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 和田隆志
2. 発表標題 糖尿病例における腎病変 病態と治療
3. 学会等名 日本糖尿病学会 中国四国地方会第58回総会（WEB開催）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 和田隆志
2. 発表標題 慢性腎臓病と糖尿病性腎臓病：病態と最新治療
3. 学会等名 第65回日本透析医学会学術集会・総会（WEB開催）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病・腎硬化症の診療
3. 学会等名 2020年度日本内科学会生涯教育講演会 Bセッション(第2回)(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古市賢吾・和田隆志
2. 発表標題 糖尿病例に見られる腎病理の多様性
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田隆志・清水美保・遠山直志・湯澤由紀夫・乳原善文・古市賢吾
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病/糖尿病性腎症の病理と病態
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩田恭直・中出祐介・和田隆志
2. 発表標題 細菌叢と腎臓を繋ぐD-アミノ酸
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田隆志
2. 発表標題 腎腸連関機構の解明とその制御
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田隆志
2. 発表標題 糖尿病性腎症・糖尿病性腎臓病の病理と臨床病態
3. 学会等名 第2回日本法医病理学会学術全国集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原章規・和田隆志
2. 発表標題 腎症の先進医療：高度蛋白尿に対するアフェレシス療法
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会・第25回日本糖尿病眼学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Wada
2. 発表標題 Chiral Science Seminar (C03)
3. 学会等名 The 4th International Conference of D-Amino Acid Research(IDAR2019)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 清水美保・和田隆志	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 270
3. 書名 糖尿病性腎臓病の病態と治療	

1. 著者名 遠山直志・清水美保・古市賢吾・和田隆志	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 270
3. 書名 糖尿病性腎臓病の病態と治療	

1. 著者名 大島恵・遠山直志・和田隆志	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 270
3. 書名 糖尿病性腎臓病の病態と治療	

1. 著者名 遠山直志・大島恵・清水美保・和田隆志	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 308
3. 書名 腎臓内科Controversy	

1. 著者名 清水美保・遠山直志・和田隆志	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 308
3. 書名 腎臓内科Controversy	

1. 著者名 岩田恭宜・中出祐介・和田隆志	4. 発行年 2020年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 624
3. 書名 ヒトマイクロバイオーーム Vol.2	

1. 著者名 和田隆志・古市賢吾・清水美保	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 3000
3. 書名 改訂第9版 内科学書 Vol.3	

〔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
研究分担者	古市 賢吾 (Furuichi Kengo) (50432125)	金沢医科大学・医学部・教授 (33303)	
研究分担者	坂井 宣彦 (Sakai Norihiko) (60377421)	金沢大学・附属病院・准教授 (13301)	

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	岩田 恭宜 (Iwata Yasunori) (90432137)	金沢大学・附属病院・特任教授 (13301)	

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