

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19439

研究課題名(和文)オルガネラコンタクトサイトから見た上皮細胞ホメオスタシスの解明

研究課題名(英文)Pathophysiological role of organelle contact site in tubular homeostasis

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) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病性腎臓病(DKD)の患者、及びDKD疾患モデルラット血漿・尿検体を用いたマルチオミックス解析によって、DKD増悪進行のバイオマーカーとしてリソリン脂質を見いだした。尿細管細胞内に蓄積したリソリン脂質は、mitochondria-associated membrane (MAM)の形成を低下させ、エネルギー代謝変動、特にオルガネラストレスを伴うことが示された。さらに、尿細管の病態形成時には、MAM形成関連分子群の発現が有意に変化し、それがMAM形成の低下の原因となり、オルガネラ機能障害、ひいては細胞死や炎症を引き起こすことも示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、小胞体、ミトコンドリアなどのオルガネラ研究を進展させ、オルガネラコンタクトサイト、特にmitochondria-associated membrane (MAM)に着目し、それらの腎臓における分子生物学的活性、腎臓細胞障害(代謝変動、炎症・線維化)との関連性などを解明することを目標とした。一連の腎臓におけるオルガネラ研究、特にオルガネラコンタクトサイト研究の成果は、尿細管細胞恒常性、あるいは病態形成メカニズムを新たな視点から理解し、革新的な腎臓病病因論の確立に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：To assess pathophysiological role of organelle contact site in tubular homeostasis, plasma and urine samplers from diabetic kidney disease (DKD) patients and DKD model rats were examined by metabolomic and lipidomic analyses. We identified Lysophosphatidylcholine (LPC) as a biomarker of fast decline in kidney function in DKD. LPC accumulated in the proximal tubular cells decreased mitochondria-associated membrane (MAM) formation, in turn leading to organelle stress (endoplasmic reticulum and mitochondrial dysfunction) in association of metabolic alteration. Further, MAM-related gene expression is altered in tubular damage and linked to tubular phenotypic changes, such as tubular cell death and inflammation.

研究分野：分子腎臓学

キーワード：オルガネラストレス 尿細管上皮細胞 尿細管障害 オルガネラコンタクトサイト 代謝リプログラミング 脂肪毒性 オルガネラ間相互作用 リソリン脂質

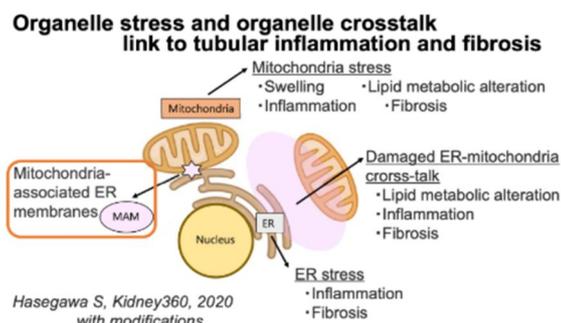
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

腎臓病の病因論においてオルガネラ研究は著しく発展してきたが、オルガネラ相互作用の観点からの研究はまだ始まっていない。生体の様々な細胞において、小胞体やミトコンドリアなどのオルガネラの機能異常(オルガネラストレス)が細胞障害・病態形成の原因になることは、共通病因論として広く知られている。近年興味深いことに、オルガネラは他のオルガネラとの相互作用(オルガネラクロストーク、オルガネラコンタクトサイト)によって互いの機能維持を担い、オルガネラストレスはオルガネラ間相互作用破綻を介して細胞機能障害の原因になることがわかってきた。特にオルガネラコンタクトサイト、例えば小胞体-ミトコンドリア間接触部位(MAM)の病因論も注目が集まっているが未だ不明な点が多く、まさにオルガネラ研究は、オルガネラ間相互作用という新しい視点からの研究が広がり始めたばかりである。申請者も世界に先駆け、腎臓における小胞体ストレスの病因論、特に近年では小胞体-ミトコンドリア間相互作用の病態生理学的意義を英文論文や国際学会での招待講演にて発表してきた。しかし、腎臓においてMAMの構造・機能、例えばどういった蛋白がMAM形成に関与しているのか、MAMの機能は新たな病因論の解明に繋がるのか?などを明らかにした研究報告は皆無である。尿細管上皮細胞は原尿の再吸収のため、ミトコンドリアが豊富で脂質を主要エネルギー源とすることや、MAMには脂質・リン脂質代謝関連酵素が集束していることから、尿細管細胞におけるMAMは病態生理学的に重要な役割を担うと推測される。それを裏付ける成果として、申請者はこれまでに尿細管上皮細胞においてMAMの低下が細胞死に繋がる事を示唆する予備的知見を得ている。

2. 研究の目的

本研究は、オルガネラコンタクトサイト研究からオルガネラ研究の新たな展開、それに基づく尿細管機能恒常性、及び尿細管障害の新たな分子機序を解明することを目的とする。近年の生活習慣病(高血圧、糖尿病、慢性腎臓病)の新薬には、心臓や腎臓などに著明な臓器保護作用を示す薬剤(ARB・ACE阻害薬、SGLT2阻害薬など)が散見される。それらは共通して小胞体やミトコンドリアなどのオルガネラストレスを改善し、それに伴って代謝プログラミングも正常化させることが報告され、オルガネラの視点から新薬の臓器保護効果が証明されている。このことから、オルガネラ相互作用を基軸にオルガネラ研究を更に発展させることで、新たな細胞機能維持機構や、その破綻による病因論、ひいては臓器保護に対する革新的な創薬標的分子の同定が見込まれる。



オルガネラ相互作用研究の中でもMAMの研究は極めて新しい研究領域で、腎臓研究にこの新研究領域をいち早く取り入れて分野横断的な研究基盤を構築することは、今後の腎臓病学に新たな展開をもたらすものと考えられる。そこで本研究では医工連携の共同研究のもとで腎臓、特に尿細管におけるMAM評価系の定性的・定量的最適化、それによるMAMの構造・機能の解明を行なう。一連の研究は、これまでとは異なる視点からの尿細管障害メカニズムの解明と革新的な診断・創薬戦略の提唱に繋がる事が期待される。

オルガネラ研究の発展は、小胞体やミトコンドリアから見る各種疾患の病因論、特に代謝リプログラミングを伴う炎症・線維化の分子機序解明に寄与してきた。さらに最近の電子顕微鏡や分析機器の技術革新は、オルガネラは単独で機能するのではなく、オルガネラ間相互作用(オルガネラクロストーク、オルガネラコンタクトサイト)が細胞、ひいては臓器の恒常性の維持に重要で、その破綻が病態形成に繋がることを明らかにし、新研究領域として注目されている。申請者も腎臓領域において、小胞体やミトコンドリアの障害(オルガネラストレス)や小胞体-ミトコンドリア間相互作用の破綻が様々な腎臓病、特に尿細管の代謝リプログラミング、それに伴う炎症・線維化の要因となることを世界に先駆けて報告してきた(右図)。しかしオルガネラ間相互作用の研究は始まったばかりで、病態生理学的に不明な点や技術的に確立すべき点も多い。そこで本研究では、申請者がこれまで構築してきた腎尿細管のオルガネラ研究をオルガネラ間相互作用の観点からさらに発展させ、オルガネラコンタクトサイトから見る尿細管細胞恒常性、あるいは病態形成メカニズムを解明し、新たなオルガネラ研究の基盤構築、それに基づく革新的な腎臓病病因論の提唱を目指す。

3. 研究の方法

本研究では小胞体-ミトコンドリアのコンタクトサイトであるMAMの尿細管機能への影響、特にMAMの尿細管炎症・線維化などの障害における病因論解明に焦点を絞る。共同研究者の東京大学工学部平林祐介准教授はMAM構成分子の一つであるPDZ domain-containing

protein 8 (PDZD8) がニューロンの樹状突起における細胞質 Ca^{2+} 濃度の制御に重要であることを明らかにしてきた (Hirabayashi Y, Science, 2017)。申請者は平林准教授との共同研究 (学内医工連携) にて近位尿細管特異的 PDZD8 欠損マウスをすでに作製しており、本研究ではそれらを駆使し下記の研究を遂行する。

(1)尿細管細胞における MAM 構造・機能評価系の確立 (in vitro): MAM は小胞体とミトコンドリアの膜蛋白の近接・接触のために特徴的な蛋白複合体が形成され、それが細胞機能を制御すると考えられる。本研究ではヒト尿細管上皮細胞株を用いて、MAM の検出系として 1) Proximity ligation assay、2) 電子顕微鏡、特に集束イオンビームと走査電子顕微鏡の複合装置を用いた画像の 3次元再構築の最適化 (感度と特異性) を行う。

MAM の機能評価系はオルガネラ機能変化として 1) 小胞体ストレスシグナル (unfolded protein response, UPR) 活性化による小胞体ストレス、2) 細胞外フラックスアナライザー、Muse cell assay、ミトコンドリア ROS 産生などによるミトコンドリアストレス、3) RNA-seq による遺伝子発現変動、4) メタボローム解析による代謝変動、特に脂質代謝変動など実施し、細胞機能との関連性を比較検討する。

また、PDZD8 (小胞体タンパク質) と近接・結合するミトコンドリアタンパク質は未だ同定されていないので、PDZD8 高発現尿細管細胞を用いて免疫沈降法を行い、腎臓特異的 PDZD8 結合蛋白の同定、それらの MAM 構造・機能を検討する。

(2)尿細管細胞における PDZD8 を介した MAM の病態生理学的意義の解明 (in vivo): 野生型、あるいは近位尿細管特異的 PDZD8 欠損マウスにおいて、以下の尿細管間質障害 (炎症、線維化、代謝リプログラミング) を呈する疾患モデルを作製し、PDZD8 欠損が尿細管の機能恒常性、あるいは病態形成に及ぼす影響を以下の項目について検討する。特に、MAM は脂質・リン脂質代謝関連酵素に富み、リン脂質や Ca^{2+} のオルガネラ間輸送に重要であることが示唆されており、また尿細管はミトコンドリアが豊富でエネルギー産生のため脂肪代謝が盛んな細胞であることを踏まえて、近位尿細管のエネルギー代謝における MAM の役割に焦点を絞り解析し、上記の方法を用いて MAM 関連で尿細管障害に関連する分子を絞り込む。

尿細管線維化モデルと尿細管障害評価は、片側腎虚血再灌流、5/6 腎摘腎不全、2 型糖尿病 (片腎+高グルコース・脂肪食) において生化学的腎機能検査 (アルブミン尿、クレアチニンクリアランス)、腎組織染色 (特に線維化、脂肪滴沈着)、電子顕微鏡解析などを実施する。

(3)尿細管細胞における PDZD8 を介した MAM の病態生理学的意義の解明 (in vitro): 上記解析にて絞り込まれた MAM 関連尿細管障害因子と PDZD8 の相互作用を検討する。特に siRNA や発現プラスミドを用いた標的遺伝子発現の改変尿細管上皮細胞を用いて、PDZD8 と相互作用し、MAM を介した細胞内シグナル・代謝に関与する因子の同定を試みる。

4. 研究成果と考察

本研究課題において、腎臓特異的 (ポドサイト、近位尿細管) PDZD8 欠損マウス、マクロファージ特異的 PDZD8 欠損マウスを作成し、現在その腎臓における表現型、特に腎疾患誘導時の表現型の変化の解析を始めている。

予備的知見として、以下の成果が得られ、今後その分子機序解明を行っていくことで、腎臓細胞の恒常性、病態形成に関与する新しい経路の同定が可能であると推測される。

1) 全身の PDZD8 欠損マウスでは、腎障害 (尿細管障害) 誘導後の病態形成が軽減する傾向が認められた。

2) PDZD8 欠損マクロファージは野生型マクロファージに比べて、LPS 刺激に対する炎症反応が亢進する傾向が認められた。

3) MAM 形成に関与する IP3R には 3 つのアイソフォーム (IP3R1, IP3R2, IP3R3) が存在するが、IP3R1 や IP3R3 に比して、IP3R2 が近位尿細管細胞の機能恒常性維持に深く関与している可能性が示され、3 つのアイソフォームは類似の機能を有しているのではなく、少なくとも IP3R2 独自の機能を有し、他のアイソフォームとは異なるタイプの MAM を形成する可能性が考えられた。

2021 年度の成果として、糖尿病性腎臓病 (DKD) の患者、及び DKD モデルラットの血漿・尿検体の網羅的メタボローム解析から DKD 進行のバイオマーカーとして尿中リゾリン脂質を同定してきた成果に基づいて、リゾリン脂質とその代謝経路の腎臓細胞における病態生理学的活性を詳細に解析した。その結果、リゾリン脂質の腎臓内蓄積 (尿細管間質領域での蓄積が DKD 病態レベルと正の相関を示す) が尿細管細胞における MAM の形成 (IP3R-VDAC 複合体形成) を低下させる事、それがミトコンドリアエネルギー代謝変動、特に脂質代謝低下、それに伴う小胞体ストレスの原因となる可能性を見いだされた。オルガネラ研究の発展は、小胞体やミトコンドリアから見る各種疾患の病因論、特に代謝リプログラミングを伴う炎症・線維化の分子機序解明に寄与してきた。しかし上述のようにオルガネラ間相互作用、オルガネラコンタクトサイトから見る尿細管細胞恒常性、あるいは病態形成メカニズムを理解することで新たなオルガネラ研究の基盤構築、それに基づく革新的な腎臓病病因論の解明が期待される。

2022年度の成果として、1)DKDの患者、及びDKD疾患モデルラット血漿・尿検体を用いたマルチオミクス解析、特にリポドミクスによって、DKD増悪進行のバイオマーカーとしてリゾリン脂質(リゾフォスファチジルコリン、LPC)が同定されたこと、2)LPCは尿細管障害、主に尿細管細胞死の原因になることに基づき、その分子機序解明を行った。その結果、LPCの尿細管間質領域内蓄積は腎機能低下速度と正の相関を示すと共に、尿細管細胞内MAM形成率は低下し、細胞内の小胞体、及びミトコンドリア機能低下(小胞体ストレスシグナル惹起、ミトコンドリア脂質代謝低下、ATP産生低下など)の要因(オルガネラストレス増悪要因)となることが確認された。

また、尿細管の病態形成において、MAM形成関連分子群(PDZD8など)の発現が有意に変化し、それによってMAM形成の低下、つまりオルガネラ間相互作用が破綻し、オルガネラ機能障害を介した細胞死や炎症の原因になる可能性を見いだした。一連の腎臓におけるオルガネラ研究、特にオルガネラコンタクトサイト研究の成果は、尿細管細胞恒常性、あるいは病態形成メカニズムを新たな視点から理解し、革新的な腎臓病病因論の確立に繋がることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計36件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 10件／うちオープンアクセス 24件）

1. 著者名 Okpechi IG, Caskey FJ, Gaipov A, Tannor EK, Noubiap JJ, Effa E, Ekrikpo UE, Hamonic LN, Ashuntantang G, Bello AK, Donner JA, Figueiredo AE, Inagi R, Madero M, Malik C, Moorthy M, Pecoits-Filho R, Tesar V, Levin A, Jha V	4. 巻 7
2. 論文標題 Early Identification of CKD-A Scoping Review of the Global Populations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 1341 ~ 1353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2022.03.031	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 Hirakawa Yosuke, Yoshioka Kentaro, Kojima Kensuke, Yamashita Yasuho, Shibahara Takuma, Wada Takehiko, Nangaku Masaomi, Inagi Reiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Potential progression biomarkers of diabetic kidney disease determined using comprehensive machine learning analysis of non-targeted metabolomics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-20638-1	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 Inoue T, Nakamura Y, Tanaka S, Kohro T, Li LX, Huang L, Yao J, Kawamura S, Inoue R, Nishi H, Fukaya D, Uni R, Hasegawa S, Inagi R, Umene R, Wu CH, Ye H, Bajwa A, Rosin DL, Ishihara K, Nangaku M, Wada Y, Okusa MD.	4. 巻 9
2. 論文標題 Bone marrow stromal cell antigen-1 (CD157) regulated by sphingosine kinase 2 mediates kidney fibrosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 993698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2022.993698	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 Hasegawa Sho, Inagi Reiko	4. 巻 19
2. 論文標題 Molecular mechanisms of kidney crosstalk with distant organs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Reviews Nephrology	6. 最初と最後の頁 75 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41581-022-00655-z	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 Inagi Reiko, Hasegawa Sho	4. 巻 103
2. 論文標題 Good and evil, more reasons to study UPR	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 254 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2022.09.015	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 Inagi Reiko, Yoshioka Kentaro	4. 巻 S0085-2538(23)00088-1
2. 論文標題 Stray tubules: the varied and dynamic fate of tubular cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2023.02.005	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 Bravo-Sagua Roberto, Lopez-Crisosto Camila, Criollo Alfredo, Inagi Reiko, Lavandero Sergio	4. 巻 38
2. 論文標題 Organelle Communication: Joined in Sickness and in Health	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physiology	6. 最初と最後の頁 101 ~ 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/physiol.00024.2022	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 Nangaku M, Kitching AR, Boor P, Fornoni A, Floege J, Coates PT, Himmelfarb J, Lennon R, Anders HJ, Humphreys BD, Caskey FJ, Fogo AB, TRANSFORM group.	4. 巻 S0085-2538(23)00174-6
2. 論文標題 International Society of Nephrology first consensus guidance for preclinical animal studies in translational nephrology	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2023.03.007	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 該当する

1. 著者名 稲城 玲子	4. 巻 37
2. 論文標題 非酵素的糖化反応(メイラード反応)の疾患における役割と今後の展望(2)糖化反応と慢性腎臓病	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 730-735
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 長谷川 頌, 稲城 玲子	4. 巻 15
2. 論文標題 【腎臓とミトコンドリア】急性腎障害とミトコンドリア	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 腎臓内科	6. 最初と最後の頁 494-500
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 大内 治紀, 稲城 玲子	4. 巻 92
2. 論文標題 【予防医学からみた腎疾患診療】CKDの発症・進展と合併症のリスクとされるエビデンス 糖代謝異常 終末糖化産物と腎障害 古くて新しい糖化反応とCKD発症・進展リスクの関係	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 860-865
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 東原 崇明, 稲城 玲子, 南学 正臣	4. 巻 15
2. 論文標題 CKMの国際動向(解説)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 腎臓内科	6. 最初と最後の頁 429-435
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 長谷川 頌, 稲城 玲子	4. 巻 40
2. 論文標題 【腎疾患の分子標的を探れ 代謝・ストレス応答・線維化を鍵とした病態解明】腎疾患におけるオルガネラストレス	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1229-1234
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 Okpechi IG, Caskey FJ, Gaipov A, Tannor EK, Noubiap JJ, Effa E, Ekrikpo UE, Hamonic LN, Ashuntantang G, Bello AK, Donner JA, Figueiredo AE, Inagi R, Madero M, Malik C, Moorthy M, Pecoits-Filho R, Tesar V, Levin A, Jha V.	4. 巻 7
2. 論文標題 Early Identification of CKD-A Scoping Review of the Global Populations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 1341 ~ 1353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2022.03.031	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 Hirakawa Yosuke, Yoshioka Kentaro, Kojima Kensuke, Yamashita Yasuho, Shibahara Takuma, Wada Takehiko, Nangaku Masaomi, Inagi Reiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Potential progression biomarkers of diabetic kidney disease determined using comprehensive machine learning analysis of non-targeted metabolomics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-20638-1	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 Inoue T, Nakamura Y, Tanaka S, Kohro T, Li LX, Huang L, Yao J, Kawamura S, Inoue R, Nishi H, Fukaya D, Uni R, Hasegawa S, Inagi R, Umene R, Wu CH, Ye H, Bajwa A, Rosin DL, Ishihara K, Nangaku M, Wada Y, Okusa MD.	4. 巻 9
2. 論文標題 Bone marrow stromal cell antigen-1 (CD157) regulated by sphingosine kinase 2 mediates kidney fibrosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 993698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2022.993698	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 Hasegawa Sho, Inagi Reiko	4. 巻 19
2. 論文標題 Molecular mechanisms of kidney crosstalk with distant organs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Reviews Nephrology	6. 最初と最後の頁 75 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41581-022-00655-z	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 Inagi Reiko, Hasegawa Sho	4. 巻 103
2. 論文標題 Good and evil, more reasons to study UPR	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 254 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2022.09.015	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 Inagi Reiko, Yoshioka Kentaro	4. 巻 S0085-2538(23)00088-1
2. 論文標題 Stray tubules: the varied and dynamic fate of tubular cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2023.02.005	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 Bravo-Sagua Roberto, Lopez-Crisosto Camila, Criollo Alfredo, Inagi Reiko, Lavandero Sergio	4. 巻 38
2. 論文標題 Organelle Communication: Joined in Sickness and in Health	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physiology	6. 最初と最後の頁 101 ~ 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/physiol.00024.2022	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 Nangaku M, Kitching AR, Boor P, Fornoni A, Floege J, Coates PT, Himmelfarb J, Lennon R, Anders HJ, Humphreys BD, Caskey FJ, Fogo AB; TRANSFORM group.	4. 巻 S0085-2538(23)00174-6
2. 論文標題 International Society of Nephrology first consensus guidance for preclinical animal studies in translational nephrology	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2023.03.007	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 該当する

1. 著者名 稲城 玲子	4. 巻 37
2. 論文標題 非酵素的糖化反応(メイラード反応)の疾患における役割と今後の展望(2)糖化反応と慢性腎臓病	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 730-735
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 長谷川 頌, 稲城 玲子	4. 巻 15
2. 論文標題 【腎臓とミトコンドリア】急性腎障害とミトコンドリア	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 腎臓内科	6. 最初と最後の頁 494-500
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 大内 治紀, 稲城 玲子	4. 巻 92
2. 論文標題 【予防医学からみた腎疾患診療】CKDの発症・進展と合併症のリスクとされるエビデンス 糖代謝異常 終末糖化産物と腎障害 古くて新しい糖化反応とCKD発症・進展リスクの関係	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 860-865
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 東原 崇明, 稲城 玲子, 南学 正臣	4. 巻 15
2. 論文標題 CKMの国際動向(解説)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 腎臓内科	6. 最初と最後の頁 429-435
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 長谷川 頌, 稲城 玲子	4. 巻 40
2. 論文標題 【腎疾患の分子標的を探れ 代謝・ストレス応答・線維化を鍵とした病態解明】腎疾患におけるオルガネラストレス	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1229-1234
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 Hasegawa S, Inoue T, Nakamura Y, Fukaya D, Uni R, Wu CH, Fujii R, Peerapanyasut W, Taguchi A, Kohro T, Yamada S, Katagiri M, Ko T, Nomura S, Nakanishi O, Susaki E, Ueda Hi, Akimitsu N, Wada Y, Komuro I, Nangaku M, Inagi R	4. 巻 32
2. 論文標題 Activation of Sympathetic Signaling in Macrophages Blocks Systemic Inflammation and Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 1599 ~ 1615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2020121723	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 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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Sho, Inagi Reiko	4. 巻 21
2. 論文標題 Harnessing Metabolomics to Describe the Pathophysiology Underlying Progression in Diabetic Kidney Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Diabetes Reports	6. 最初と最後の頁 21:21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11892-021-01390-8	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 Muso Eri, et al.	4. 巻 26
2. 論文標題 Favorable therapeutic efficacy of low density lipoprotein apheresis for nephrotic syndrome with impaired renal function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 220 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.13694	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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Rie, Hasegawa Sho, Maekawa Hiroshi, Inoue Tsuyoshi, Yoshioka Kentaro, Uni Rie, Ikeda Yoichiro, Nangaku Masaomi, Inagi Reiko	4. 巻 321
2. 論文標題 Decreased IFT88 expression with primary cilia shortening causes mitochondrial dysfunction in cisplatin-induced tubular injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F278 ~ F292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00673.2020	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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshioka Kentaro, Hirakawa Yosuke, Kurano Makoto, Ube Yuko, Ono Yoko, Kojima Kensuke, Iwama Taiga, Kano Kuniyuki, Hasegawa Sho, Inoue Tsuyoshi, Shimada Takashi, Aoki Junken, Yatomi Yutaka, Nangaku Masaomi, Inagi Reiko	4. 巻 101
2. 論文標題 Lysophosphatidylcholine mediates fast decline in kidney function in diabetic kidney disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 510 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2021.10.039	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 -

1. 著者名 Okpechi Ikechi G, Caskey Fergus J, Gaipov Abduzhappar, Tannor Elliot K, Hamonic Laura N, Ashuntantang Gloria, Donner Jo-Ann, Figueiredo Ana, Inagi Reiko, Madero Magdalena, Malik Charu, Moorthy Monica, Pecoits-Filho Roberto, Tesar Vladimir, Levin Adeera, Jha Vivekanand	4. 巻 11
2. 論文標題 Assessing the impact of screening, early identification and intervention programmes for chronic kidney disease: protocol for a scoping review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e053857 ~ e053857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2021-053857	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 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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 13件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Hirakawa Y., etl. al.
2. 発表標題 Non-targeted metabolomic analysis with machine learning identified biomarkers to predict rapid decliner in diabetic kidney disease
3. 学会等名 日本腎臓学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 恭菜, 井上 剛, 呉 家賢, 南学 正臣, 稲城 玲子
2. 発表標題 アセチルコリン受容体刺激は脾臓のマクロファージ細胞連関を惹起し抗炎症効果を発揮する
3. 学会等名 日本腎臓学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 【世界の中の日本の腎臓病学】若手腎臓医の海外での活躍 令和時代の留学のすゝめ
2. 発表標題 稲城 玲子
3. 学会等名 日本腎臓学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉岡 健太郎, 他14名
2. 発表標題 尿中リゾリン脂質は糖尿病性腎臓病における急速な腎機能低下と関連する
3. 学会等名 第34回腎と脂質研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Organelle homeostasis to cure kidney disease
3. 学会等名 日本腎臓学会(第65回学術総会)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Autophagy
3. 学会等名 Kidney Week 2022(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Organelle Stress and Metabolic Derangement in Kidney Disease
3. 学会等名 Kidney Week 2022(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲城 玲子
2. 発表標題 ミトコンドリアと腎臓：オルガネラストレスからみる腎臓病
3. 学会等名 多発性嚢胞腎協会(設立記念講演会)(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Novel prevention of disease based on metabolomic aspects on glycation
3. 学会等名 International Congress of Nutrition (22nd ICN congress) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲城玲子
2. 発表標題 CKDとオルガネラストレス：最近の新しい知見
3. 学会等名 第1回Kidney Reserach Club (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Role of metabolomics in translation care for DKD
3. 学会等名 Nephrology & Transplantation Update Course in Australian and New Zealand Sociaty of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Therapeutic target for mitochondria metabolism in kidney disease
3. 学会等名 Annual Scientific Meeting in Australian and New Zealand Sociaty of Nephrology (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 腎臓病治療目標としてのミトコンドリアバイオロジー
3. 学会等名 第32回腎とフリーラジカル研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Insight from Genetic Analyses of Tubular Biology
3. 学会等名 World Congress of Nephrology (WCN) 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Reiko Inagi
2. 発表標題 Organelle Stress and Metabolic Derangement in Kidney Disease
3. 学会等名 International Maillard Reaction Society (IMARS) -14（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 最新尿毒素研究からみるCKD治療薬の展望
3. 学会等名 第15回日本腎臓病薬物療法学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 稲城玲子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 290
3. 書名 ビジュアルアブストラクトで読みとく 腎臓論文ベストセレクション: 細胞内小器官(オルガネラ)ストレス	

〔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)	
研究分担者	長谷川 頌 (Hasegawa Sho) (30892658)	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)	

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	西 裕志 (Nishi Hiroshi) (90784174)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (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