

平成 28 年 6 月 18 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390229

研究課題名(和文) 糖尿病性腎症におけるグルコース応答性遺伝子発現制御機構の解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Elucidation of the regulatory mechanism for glucose-mediated pathogenic gene expression in diabetic nephropathy and its therapeutic application

研究代表者

羽田 勝計 (Haneda, Masakazu)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：00124751

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高グルコースが腎メサンギウム細胞においてグルコース応答性転写因子ChREBPを介して作動させるエフェクター分子群を同定し、それらを標的とした糖尿病性腎症の新たな治療法開発の基盤を構築することを目指した。ChREBPは、HIF-1、PDGF-C、MBTPS1などのエフェクター分子を誘導し、糸球体メサンギウム細胞外基質の増大、メサンギウム細胞小胞体ストレス応答制御などに寄与した。エフェクター分子の抑制により糖尿病性腎症の病態が改善する可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：High glucose evokes pathogenic gene expressions in mesangial cells to develop diabetic nephropathy. A glucose responsive transcription factor, carbohydrate response element binding protein (ChREBP), plays a pivotal role in such derangement of gene regulation. To establish a strategy for targeting the effector molecules downstream of ChREBP in diabetic circumstances, we performed chromatin immunoprecipitation with anti-ChREBP antibodies followed by DNA microarray analysis and identified hypoxia-inducible factor-1, platelet derived growth factor-C, and membrane-bound transcription factor peptidase site1 as novel target genes of ChREBP in mesangial cells exposed to high glucose. Those genes seemed to contribute to the extra cellular matrix expansion in the glomeruli, the regulation of ER-stress of mesangial cells. Targeting the molecules ameliorated gene profiles and pathology of the glomeruli of diabetic mice, indicating a possible therapeutic intervention of diabetic nephropathy.

研究分野：糖尿病学

キーワード：糖尿病 糖尿病性腎症 転写因子 メサンギウム細胞 糸球体 高グルコース ChREBP

1. 研究開始当初の背景

糖尿病性腎症は、末期腎不全を来す疾患として透析療法導入の原疾患第一位に位置し、その病態の解明と克服は社会的にも大きな課題となっている。糖尿病性腎症の成因として高血糖が重要である事は、複数の大規模臨床研究の結果より明らかにされた。従って、腎組織において、高血糖により惹起される細胞代謝・機能異常のメカニズムを解明する事は糖尿病性腎症の克服の突破口となる可能性を秘める。

病理学的には、糸球体病変、動脈硬化性病変、尿管間質病変など、腎組織に広く多彩な障害が及ぶ。糸球体病変の最も特徴的な病理像は、細胞外基質産生の増加によるメサンギウム領域の拡大である。高血糖によってメサンギウム細胞において生ずるポリオール経路、ヘキソサミン経路の亢進、活性酸素種産生の増加、終末糖化産物の蓄積、レニン-アンジオテンシン系の活性化などが単独あるいは相互に作用し、メサンギウム細胞機能の異常をもたらすことが明らかにされている。申請者は、細胞内 protein kinase C (PKC)の活性化が、糸球体病変の成立に関与することを見だし、その機構の解明に取り組んできた。過剰のブドウ糖は、糖輸送蛋白 GLUT1 を介してメサンギウム細胞内に流入し、de novo の diacylglycerol (DAG)産生を促す。DAG は、PKC を活性化し、MAP キナーゼ経路や TGF- β 経路の活性化、p47phox あるいは p67phox の修飾などを介してメサンギウム細胞の基質産生・酸化ストレスを増強させる。一方、platelet derived growth factor-B(PDGF-B)の発現亢進が基質産生亢進に関わるらしい。しかしながら、これら高血糖に始まるシグナル異常がいかなる核内転写装置を介して糸球体における遺伝子発現調節の破綻をもたらすかについては未だに不明な点を多く残している。

低酸素誘導性転写因子 HIF-1 α は、低酸素によって活性化され、解糖系酵素、グルコース輸送蛋白質、血管内皮増殖因子(VEGF)、などの遺伝子の発現を転写レベルで制御する。最近、HIF-1 α が、生体内の代謝異常、炎症にはじまるシグナルにより、正常酸素環境下においても活性化されることが明らかにされ、HIF-1 α が、低酸素環境への適応のみならず広く細胞機能制御において重要な役割を果たすことが示されている。特に、サイトカイン、アンジオテンシン II、活性型 PKC など、糖尿病性腎症の病態に密接に関わる因子が HIF-1 α の酸素分圧非依存性活性化に寄与することは興味深い。また、急性糸球体腎炎における尿管障害、間質性腎炎、急速進行性糸球体腎炎における podocyte の機能異常などに、細胞周囲酸素分圧の低下、或いは HIF-1 α 発現の異常が関連することが示されており、HIF-1 α が、腎疾患の種々の病態に関与する可能性が強く示唆されている。

申請者は、高濃度グルコースがヒトメサ

ンギウム細胞において、酸素分圧によらず HIF-1 α を活性化し、connective tissue growth factor(CTGF) や plasminogen-activator inhibitor-1(PAI-1)などの HIF-1 α 標的遺伝子の発現を惹起して糸球体内細胞外基質の蓄積に寄与することを見いだした。さらに、糖尿病モデルマウスの糸球体においても HIF-1 α および HIF-1 標的遺伝子の発現亢進を示唆する知見を得た。この HIF-1 α システムの作動には、グルコース応答性転写因子 carbohydrate response element binding protein (ChREBP)による HIF-1 α 遺伝子プロモーターの活性化が介在する。ChREBP はグルコースや炭水化物摂取により活性化される転写因子であり、糖過剰摂取時の糖代謝、脂肪合成などエネルギー貯蔵に関わる遺伝子群の発現を制御する。従来、ChREBP およびその標的遺伝子は肝臓に豊富に発現している事が知られていたが、腎臓における発現とその意義についてはほとんど解析されていない。ごく最近、申請者は、ChIP-on-chip 解析により高グルコース下のメサンギウム細胞において platelet derived growth factor-C (PDGF-C)が ChREBP の標的遺伝子として誘導されることを示唆する証左を得た。PDGF-C は種々の臓器の線維化に関与することが示されつつあるが、糖尿病性腎症の発症・進展における役割については知られていない。一方、高グルコース下の尿管上皮細胞においては、メサンギウム細胞とは異なった HIF-1 α 発現制御機構が存在することを見いだしている。すなわち、ChREBP などのグルコース応答性転写因子が、腎臓においては HIF-1 α や PDGF-C など従来知られていないエフェクター分子の誘導を介して、メサンギウム細胞外基質の増加、尿管間質の線維化など糖尿病性腎症の発症・進展に重要な役割を担っている可能性が高いと考えられる。申請者はグルコース応答性転写因子による遺伝子発現制御系が糖尿病性腎症治療の有用な標的となる可能性に着目し、本研究提案に至った。

2. 研究の目的

本研究は、糖尿病性腎症の発症および病態の成立における高グルコース誘導性遺伝情報発現制御の役割を明らかにし、グルコース作動性遺伝子群を標的とした新たな治療法開発の分子基盤を構築することを目指すものである。具体的には、腎組織において、①グルコース応答性転写因子がいかなるエフェクター分子を作動させるか、②エフェクターがいかなる遺伝子発現調節に寄与し、いかなる病態生理に関与するか、を解明し、糖尿病性腎症の発症および病態の成立・進展におけるグルコース応答性転写因子の役割を究明する事を目的とする。③特に、エフェクターのプロトタイプである HIF-1 α については、すでに樹立している HIF-1 α および関連遺伝子改変動物等を用いた糖尿

病モデル作成とその腎組織の解析を行い、グルコース応答性転写因子・HIF-1 α カスケードを標的とした新たな糖尿病性腎症治療法開発の分子基盤を築くことをめざす。

3. 研究の方法

本研究の具体的な遂行計画は、腎由来培養細胞、糖尿病モデル動物由来腎組織におけるグルコース応答性転写因子の発現・活性の解析とその標的遺伝子（エフェクター）の網羅的解析、エフェクター分子が制御する遺伝子の同定とその役割の解明、プロトタイプとして HIF-1 α 機能改変細胞、HIF-1 α ノックアウトマウス、HIF-1 α 拮抗分子 IPAS 発現マウスを用いた、グルコースシグナルのエフェクターを標的とした糖尿病性腎症分子療法開発の基盤構築、の3つの柱より構成される。

1) 糖尿病性腎症におけるグルコース応答性転写因子の標的遺伝子の同定

1)- ChREBP, SREBP-1 蛋白質、mRNA の発現解析

1)- 糖尿病モデルマウスにおける ChREBP, SREBP-1 蛋白質、mRNA の発現解析

1)- HIF-1 α 遺伝子、PDGF-C 遺伝子プロモーターの解析

2) 糖尿病性腎症におけるグルコースシグナルエフェクター分子の役割の究明

2)- 腎臓細胞におけるエフェクター分子発現変化が細胞機能に与える影響の解析

2)- 腎臓細胞におけるエフェクター分子の標的遺伝子の解明

2)- エフェクター分子標的遺伝子が腎臓細胞の機能に与える影響の解析

3) グルコースシグナルのエフェクターを標的とする新たな糖尿病性腎症治療法の開発

3)- アデノウイルスによる HIF-1 α 発現制御法の確立

3)- メサンギウム細胞、尿細管細胞、糸球体上皮細胞に集積性の高い HIF-1 α 発現制御系の確立

3)- HIF-1 α 発現を誘導するプレコンディショニング系の確立

3)- HIF-1 α ノックアウトマウス、抗 HIF-1 分子 IPAS 発現マウスにおける糖尿病モデル、糖尿病性腎症モデルの作成ならびにその解析

3)- HIF-1 α 発現の人為的制御マウスにおける糖尿病モデル、糖尿病性腎症モデルの作成ならびにその解析

4. 研究成果

1) 腎由来培養細胞、糖尿病モデル動物由来腎組織におけるグルコース応答性転写因子の発現・活性の解析とその標的遺伝子（エフェクター）の網羅的解析

ヒトメサンギウム細胞を高濃度グルコー

ス（25mM glucose）あるいは正常濃度グルコース（5.6 mM glucose）を含有する培地で48時間培養後、ホルムアルデヒドを用いて細胞を固定し、クロマチンを断片化した。抗 ChREBP 抗体を用いて ChREBP が結合したクロマチンを免疫沈降した。得られたクロマチン断片をプローブとして、Affymetrix 社ゲノムタイリングアレイを用いたハイブリダイゼーション解析を行い、ChREBP 結合遺伝子を検出した。高グルコース下でより強く結合する 139 遺伝子を同定したが、そのうち 22 遺伝子において、ChREBP が遺伝子構造の 5 kb 上流あるいは下流に結合していた。特に、PDGF-C、membrane bound transcription factor peptidase site 1 (MBTPS1) 遺伝子において強い ChREBP 結合活性が検出された。高グルコース培養下のメサンギウム細胞で実際に PDGF-C、MBTPS 1 mRNA 発現が上昇することを定量的 PCR で確認した。PDGF-C 遺伝子の下流 3kb に ChREBP 結合配列 (ChRE) が存在した。クロマチン免疫沈降 (ChIP) 解析により、高グルコース培養下ヒトメサンギウム細胞において ChREBP が同配列に直接結合することが示された。MBTPS 1 遺伝子では、下流 2.5kb に ChRE が複数存在した。RNA 干渉法により ChREBP をノックダウンしたメサンギウム細胞においては、高グルコースによる PDGF-C、MBTP 1 の発現誘導は消失した。以上より、高グルコース下のメサンギウム細胞において ChREBP が PDGF-C、MBTPS1 遺伝子の発現を直接に誘導する事が示された。

2) グルコースシグナルのエフェクター分子が制御する遺伝子の同定とその役割の解明

上述のごとくメサンギウム細胞における高グルコース/ChREBP シグナルのエフェクター分子として PDGF-C が同定された。PDGF-C は、線維芽細胞の増殖、基質産生などに関与し、肺、肝、心臓など種々の臓器における線維化のほか、慢性腎疾患における腎間質の線維化、細胞外基質の増加に関わることが示唆されているが、糖尿病性腎症の病態との関わりについては知られていない。まず、STZ 誘導糖尿病モデルマウスを用いて、腎組織における PDGF-C 発現を免疫組織学的に解析した。糖尿病モデルマウスの腎系球体では、PDGF-C の発現が対照群に比べて有意に増加していた。PDGF-C 陽性細胞の一部は、 α -smooth muscle actinin (α -SMA) 陽性細胞と共局在したことから、メサンギウムであることが示唆された。培養メサンギウム細胞では、高グルコース刺激により細胞外基質蛋白 Col4a-1、Col6a-1 の mRNA 発現が誘導されるが、PDGF Receptor 阻害剤はこの誘導を是正した。また、RNA 干渉法により PDGF-C 発現を抑制したメサンギウム細胞では、高グルコースによる Col4a-1、Col6a-1 発現誘導

は減弱していた。さらに、メサンギウム細胞の PDGF-C 刺激により Col4a-1、Col6a-1 発現が正常濃度グルコース下培養でも誘導された。以上の結果は、糖尿病あるいは高血糖により誘導された PDGF-C が、メサンギウム細胞外基質産生に重要な役割を果たしている可能性を示す。

興味深いことに、STZ 誘導糖尿病モデルマウス、db/db 2 型糖尿病モデルマウスのいずれにおいても尿中 PDGF-C 濃度が上昇していた。尿中 PDGF-C の出現は、従来糖尿病性腎症の診断に有用とされる尿中アルブミン出現にやや先行する傾向があった。尿中 PDGF-C が糖尿病性腎症診断の新たなマーカーとなる可能性が期待されるが、尿中 PDGF-C が腎以外の組織に由来する可能性の検討、糖尿病患者尿で検出可能か否かの検討は必須であり、現在進行中である。

一方、高グルコース / ChREBP シグナルのエフェクターとして MBTPS1 が同定された。MBTPS1 はゴルジ体膜に存在し、近接する膜結合型転写因子を切断する site-1 プロテアーゼである。MBTPS1 が切断する基質転写因子としては unfolded protein reaction (UPR) 制御に関わる activating transcription factor 6 (ATF6)、脂質合成遺伝子発現制御に関わる sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) などが知られている。STZ 誘導糖尿病モデルマウスの腎組織では、MBTPS1 mRNA の発現が正常マウスに比して有意に上昇していた。メサンギウム細胞の高グルコース培養により、MBTPS1 の基質転写因子 ATF6 の切断および活性化が検出された。ATF6 は、X-box binding protein 1 (XBP1)、glucose-regulated protein 78 (Grp78) の転写を介したシャペロン誘導、C/EBP homologous protein (CHOP) の転写を介したアポトーシス誘導、などのメカニズムにより細胞の小胞体ストレス応答の制御の中心的役割を果たす。メサンギウム細胞において高グルコースによる MBTPS1 誘導を介して切断活性化された ATF6 は、CHOP 遺伝子、次いで XBP1 遺伝子の順で転写を活性化した。Grp78 遺伝子転写はほとんど活性化せず、メサンギウム細胞における高グルコースによる ATF6 活性化は、ある種の特異性をもった下流遺伝子誘導に帰結することが示唆された。最も強く誘導された CHOP 遺伝子の下流では Caspase12 が活性化され、高グルコースシグナルがメサンギウム細胞のアポトーシス制御に関わることが示唆された。以上より、メサンギウム細胞において、ChREBP はエフェクター分子として ATF6 を誘導し、高グルコースによる小胞体ストレス応答、アポトーシスの制御に新たなメカニズムで寄与する可能性が示された。SREBP-1 を介した脂質合成経路について、現在解明を進めている。

3) グルコースシグナルのエフェクターを標的

とした糖尿病性腎症分子療法開発の基盤構築

メサンギウム細胞における高グルコースシグナルのエフェクター分子として HIF-1 α に着目し、HIF-1 α 機能改変動物のプロトタイプとして HIF-1 α 拮抗分子 IPAS 発現マウスを用いた。IPAS 発現マウスは全身性に IPAS を発現するマウスであり、腎臓を含めた各種臓器の形質は野生型マウスと相違がない。しかしながら、マウスを低酸素環境に暴露した際 (6% O₂, 6 時間) 野生型マウスに見られる低酸素応答性の HIF-1 α 標的遺伝子発現が IPAS 発現マウスの各臓器では減弱することから、HIF-1 α 機能抑制マウスとして位置づけられる (未発表)。IPAS 発現マウスに低用量 STZ 連続投与による糖尿病モデルを作成し、糖尿病発症後 18 週における腎組織を PAS 染色法で評価した。IPAS 発現マウスにおいて、糸球体内のメサンギウム細胞外基質の蓄積は野生型と比べて減弱しており、HIF-1 α 機能抑制が糖尿病性腎症の病理学的変化を軽減する可能性が示唆された。

エフェクター分子 PDGF-C については、まず PDGF-C 発現マウスを作成によって、in vivo におけるグルコース / PDGF-C シグナルの病態生理学的検証することを試みたが、マウスにおける PDGF-C 過剰発現は複数の発現強度の異なるプロモーターを用いてもいずれも胎生致死となり実験系は成立しなかった。腎臓特異的発現が必要と考えられ、今後の課題として残された。一方、ウイルス系発現システムを用いた RNA 干渉法による PDGF-C 発現抑制、MBTPS-1 発現抑制については、たとえばメサンギウム細胞特異的発現を可能にする遺伝子プロモーターの探索等の予備的検討が開始された。研究立案当初、エフェクター分子として HIF-1 α 中心とする in vivo 抑制実験を検討していたが、PDGF-C、MBTPS1 がエフェクターとして同定されたため、実験計画を一部変更した。

4) 結論

メサンギウム細胞において、グルコース応答性転写因子 ChREBP が、HIF-1 α 、PDGF-C、MBTPS1 など従来未知のエフェクター分子を作動させ、メサンギウム細胞外基質蓄積に関わる遺伝子発現、メサンギウム細胞の小胞体ストレス応答、アポトーシス制御に関わる遺伝子発現を制御することが示された。ChREBP ならびに各エフェクターの抑制により、メサンギウム細胞における遺伝子発現異常、マウス糖尿病モデルにおける腎病理学的変化などが抑制される可能性が示され、これらの分子が糖尿病性腎症の新たな治療標的の候補として期待できるものと思われた。

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 16 件)

1. Makino Y, Haneda M. Diabetic nephropathy and transcription factors. *Diabetol Int*. 2016; 7:1-3.
2. Fujita Y, Yanagimachi T, Takeda Y, Honjo J, Takiyama Y, Abiko A, Makino Y, Haneda M. Alternative form of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and its physiology. *J Diabetes Investig* 2016; 7 : 33-37.
3. Watanabe J, Takiyama Y, Honjo J, Makino Y, Fujita Y, Tateno M, Haneda M. Role of IGFBP7 in Diabetic Nephropathy: TGF- β 1 Induces IGFBP7 via Smad2/4 in Human Renal Proximal Tubular Epithelial Cells *PLOS ONE* 2016 , in press.
4. Kitsunai H, Makino Y, Sakagami H, Mizumoto K, Yanagimachi T, Atageldiyeva K, Takeda Y, Fujita Y, Abiko A, Takiyama Y, Haneda M. High glucose induces platelet-derived growth factor-C via carbohydrate response element-binding protein in glomerular mesangial cells. *Physiol Rep*, 4(3), 2016,e12730
5. Tagawa A, Yasuda M, Kume S, Yamahara K, Nakazawa J, Chin-Kanasaki M, Araki H, Araki S, Koya D, Asanuma K, Kim EH, Haneda M, Kajiwara N, Hayashi K, Ohashi H, Ugi S, Maegawa H, and Tasashi Uzu. Impaired Podocyte Autophagy Exacerbates Proteinuria in Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 2016; 65:755-767.
6. Haneda M, Seino Y, Inagaki N, Kaku K, Sasaki T, Fukatsu A, Kakiuchi H, Sato Y, Sakai S, Samukawa Y. Influence of Renal Function on the 52-Week Efficacy and Safety of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2016 Jan 1; 38(1):66-88.e20.
7. Yanagimachi T, Fujita Y, Takeda Y, Honjo J, Atageldiyeva KK, Takiyama Y, Abiko A, Makino Y, Kieffer TJ, Haneda M. Pancreatic glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) (1-30) expression is upregulated in diabetes and PEGylated GIP(1-30) can suppress the progression of low-dose-STZ-induced hyperglycaemia in mice. *Diabetologia*. 2016 Mar; 59(3): 533-41.
8. Araki S, Haneda M, Koya D, Kondo K, Tanaka S, Arima H, Kume S, Nakazawa J, Chin-Kanasaki M, Ugi S, Kawai H, Araki H, Uzu T, Maegawa H. Urinary Potassium Excretion and Renal and Cardiovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Renal Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec 7; 10(12): 2152-8.
9. Yokoyama H, Araki S, Watanabe S, Honjo J, Okizaki S, Yamada D, Shudo R, Shimizu H, Sone H, Haneda M. Prevalence of resistant hypertension and associated factors in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Oct; 110(1):18-25.
10. Makino Y, Fujita Y, Haneda M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in progressive kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 Jan; 24(1):67-73.
11. Takiyama Y, Haneda M. Hypoxia in diabetic kidneys. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:837421.
12. Kume S, Araki S, Ono N, Shinhara A, Muramatsu T, Araki H, Isshiki K, Nakamura K, Miyano H, Koya D, Haneda M, Ugi S, Kawai H, Kashiwagi A, Uzu T, Maegawa H. Predictive properties of plasma amino acid profile for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014 Jun 27; 9(6):e101219.
13. Sakagami H, Makino Y, Mizumoto K, Isoe T, Takeda Y, Watanabe J, Fujita Y, Takiyama Y, Abiko A, Haneda M. Loss of HIF-1 α impairs GLUT4 translocation and glucose uptake by the skeletal muscle cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014 May 1; 306(9):E1065-76.
14. Yamahara K, Kume S, Koya D, Tanaka Y, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, Isshiki K, Araki S, Haneda M, Matsusaka T, Kashiwagi A, Maegawa H, Uzu T. Obesity-mediated autophagy insufficiency exacerbates proteinuria-induced tubulointerstitial lesions. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov; 24(11):1769-81.
15. Takeda N, Kume S, Tanaka Y, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, Isshiki K, Araki S, Haneda M, Koya D, Kashiwagi A, Maegawa H, Uzu T. Altered unfolded protein response is implicated in the age-related exacerbation of proteinuria-induced proximal tubular cell damage. *Am J Pathol*. 2013 Sep; 183(3):774-85.
16. Yokoyama H, Araki S, Honjo J, Okizaki S, Yamada D, Shudo R, Shimizu H, Sone H, Moriya T, Haneda M. Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes with overt proteinuria. *Diabetes Care*. 2013 Oct; 36(10):3227-33.

(他 計 29 件)

〔学会発表〕(国際学会 計 7 件)
American Society of Nephrology, Kidney Week 2015

November, 2015, San Diego
1 The Impact of Diabetes on Total Glomerular Number and Size in Kidney Estimated by Synchrotron Radiation Micro-CT in SPring-8
Takiyama Y, Sera T, Nakamura M, Bessho R, Uesugi K, Yagi N, Haneda M

51st Annual Meeting of the European Association For the Study of Diabetes

September 2015, Stockholm
2 High glucose Induces membrane-bound transcription factor peptidase site1 via carbohydrate response element binding protein to modulate ER stress in mesangial cells
Makino Y, Atageldiyeva K, Kitsunai H, Mizumoto K, Yanagimachi T, Fujita Y, Abiko A, Takiyama Y, Haneda M

American Diabetes Association 75th scientific sessions

June 2015, Boston
3 A New Player in Diabetic Nephropathy: Metallothionein 3 is a Target for Hypoxia Inducible Factor-1
Takiyama Y, Maeda M, Atageldiyeva K, Yanagimachi T, Honjo J, Fujita Y, Abiko A, Haneda M

50th Annual Meeting of the European Association For the Study of Diabetes

September 2014, Wien
4 Noval GIP receptor-mediated bioassay more accurately reflects changes of GIP activity than traditional assays
Yanagimachi T, Fujita Y, Takeda Y, Honjo J, Kitsunai H, Sakagami H, Takiyama Y, Abiko A, Makino Y, Haneda M

5 The long-acting analogue of short- from GIP dose not induce obesity in normal mice but ameliorates chronic hyperglycaemia in low-dose streptozotocin-induced diabetic mice
Fujita Y, Yanagimachi T, Atageldiyeva K, Honjo J, Takiyama Y, Abiko A, Makino Y, Haneda M

American Diabetes Association 74th scientific sessions

June 2014, San Francisco
6 Genome-Wide Analysis of High Glucose-mediated Gene Regulation in Glomerular Mesangial Cells: Induction of Platelet Derived Growth Factor-C via Carbohydrate Response Element Binding Protein in Diabetic Kidney.
Makino Y, Kitsunai H, Mizumoto K, Sakagami H, Yanagimachi T, Fujita Y, Abiko A, Takiyama Y, Haneda M

American Diabetes Association 73rd scientific sessions

June 2013, Chicago
7 TGF-Beta1 Inhibits Sodium Glucose Cotransporter 2(SGLT2) Expression in Human Renal Proximal Cells
Agatsuma K, Takiyama Y, Honjo J, Fujita Y, Yanagimachi T, Kitsunai H, Makino Y, Haneda M

(他 国際学会 計 31 件、国内学会 計 86 件)

〔図書〕(計 8 件)

1. 羽田勝計：“糖尿病最新の治療 2016-2018 (羽田勝計・門脇孝・荒木栄一 編集)”糖尿病性腎症病期分類 2014, p35-38, 南江堂, 2016.
2. 羽田勝計：“新しい診断と治療の ABC 80 ネフローゼ症候群 (今井圓裕 編集)”糖尿病性腎症の治療, p185-p191, 最新医学社, 2014.
3. 羽田勝計：“最新の疾患別治療マニュアル (日野原重明、高久史磨、黒川清、矢崎義雄 編集)”糖尿病性腎症の診断と治療, p5-p6, 日本メディス株式会社, 2014.
4. 藤田征弘、羽田勝計：“腎疾患・透析最新の治療 2014-2016 (槇野博史、秋澤忠男、山縣邦弘 編集)”インクレチン関連薬, p386-p388, 南江堂, 2014.
5. 安孫子亜津子、羽田勝計：“臨床栄養 実践ガイド (編著 丹羽利充)”糖尿病性腎症, p155-159, 中外医学社, 2014.
6. 羽田勝計：“新しい診断と治療の ABC CKD (慢性腎臓病) 慢性腎不全 (佐々木成 編集)”第 2 章病態生理 疾患固有の病態生理 1. 糖尿病性腎症, p66-72, 最新医学社, 2013.
7. 羽田勝計：“糖尿病学 2013 (門脇孝 編集)”展開臨床研究 CKD の新しい分類と糖尿病腎症, p92-100, 診断と治療社, 2013.
8. 羽田勝計：“糖尿病 最新の治療 2013-2015 (岩本安彦、羽田勝計、門脇孝 編集)”巻頭トピックス 6. 糖尿病腎症治療の進歩, p33-38, 南江堂, 2013.

他 計 14 件

6. 研究組織

(1) 研究代表者

羽田勝計 (HANEDA MASAKAZU)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：00124751

(2) 研究分担者

牧野雄一 (MAKINO YUICHI)

旭川医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90345033

藤田征弘 (FUJITA YUKIHIRO)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：20451461