

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09627

研究課題名(和文) CCN2機能制御による慢性腎臓病の新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a new treatment approach for chronic kidney disease by controlling CCN2 function

研究代表者

井上 勉 (Inoue, Tsutomu)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30406475

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：慢性腎臓病は国内患者数1300万人の国民的な病気であるが、現在は特効薬が無く、食事療法で対応している。進行すると腎臓の働きが損なわれて透析(人工腎臓)治療が必要になる。さらに、腎臓の働きが悪いと動脈硬化が悪化して、心筋梗塞や脳梗塞の原因にもなる。この研究では、慢性腎臓病の治療薬を開発するために、まず、腎臓を悪くする因子の1つであるCCN2という物質に注目し、その機能を詳しく調べた。結果として、CCN2が腎臓の中の尿細管上皮細胞に働いて、その細胞の機能を病的な状態に変更することで、慢性腎臓病が進行することが解った。今回の研究を糸口に、腎臓の新薬の開発を進めることが可能となるだろう。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究成果には2つの意味がある。一つは慢性腎臓病の治療薬を開発する糸口をつかんだことである。透析が必要なほど腎の働きが悪くなる患者数を減らせるだけでは無く、腎臓が悪いことで起きる心臓病や脳血管疾患の発症も防ぐことができる。もう一つの意味は、この研究を応用すれば腎臓以外の病気の新薬が開発できることである。この研究で治療対象としたのは線維化であり、線維化は慢性腎臓病を進行させる主要な原因であるばかりか、肝硬変や肺線維症でもそれぞれの病気を進行させる主要な原因であることが知られている。線維化を治す新薬が開発できれば、慢性腎臓病以外の(線維化が原因となっている)不治の病気も治療が可能となるだろう。

研究成果の概要(英文)：Chronic kidney disease (CKD) is a national health issue, currently affecting 13 million people in Japan. However, there are no specific therapeutic agents available at present so CKD is treated with dietary measures. Disease progression leads to severe kidney impairment and dialysis is required. In addition, CKD is one of major risk factors for arteriosclerosis, which can lead to myocardial and cerebral infarction. In order to develop a new treatment approach for CKD, researchers first focused on a matricellular protein, CCN2, which is one of the factors responsible for kidney fibrosis, and examined its function in detail. The results show that CCN2 works on tubular epithelial cells in the kidney to alter their pathological function, leading to the development of CKD. This research could be used as a springboard for the development of new treatments approaches for CKD.

研究分野：腎臓

キーワード：腎線維化 CCN2 慢性腎臓病

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病とは糖尿病、高血圧などで腎機能が低下した状態を指す。進行して透析となるばかりではなく、強力な脳・心血管疾患のリスク因子となり、悪性新生物を除く主要な死因に関連する。慢性腎臓病の病理像は尿細管間質の線維化であり、腎臓は機能しているネフロンを失いながら膠原線維に置換されていく。腎線維化は原疾患を問わず慢性腎臓病の進行に関わる common pathway であり、疾患横断的な治療ターゲットとして注目されている。我々は、蛋白尿が尿細管上皮細胞を活性化し間質の線維化病巣が生じるまでの過程を、慢性炎症巣の形成と線維化に関わる各種サイトカインに焦点を当てて研究を進めてきた。我々を含めた数多くの研究結果から、TGF- β 1 (transforming growth factor- β) が発現を誘導する CCN2 が、腎線維化の中心的な役割を担っていることが明らかとなっている。

我々は特に活性化・障害尿細管上皮細胞が産生する CCN2 が重要な役割を果たすことを明らかにしてきたが、現在まで CCN2 の受容体は同定されておらず、線維芽細胞の周囲間質に分布し、フィブロネクチンなどの細胞外基質とインテグリンなどの接着因子とを仲介する matricellular 蛋白として作用すると考えられている。他施設からも同様の報告が続いているが、CCN2 ノックアウトマウスが胸郭奇形による出生後致死となるため、その決定的な役割を in vivo で証明することは困難とされてきた。CCN2 は4つのモジュール構成からなり、我々は in vitro の系で各モジュールを欠損した変異型 CCN2 を用いた検討の結果、線維化促進作用が第4モジュールに担われている可能性を示唆するデータを得た。そこで Cre リコンビナーゼ活性化下で LoxP の組換え応答により第4モジュールを欠損した変異型 CCN2 を特異的に発現する遺伝子改変マウス (CCN2. Ex5^{fx/wild}) を作出した。複数のマウス系統に戻し交配を進め変異型 CCN2 のホモマウス (CCN2. Ex5^{unfx/unfx}) を用いた予備的検討において、慢性腎臓病モデルとされる片側尿管結紮モデル、腎全摘モデルで腎線維化抑制効果が確認された。

近年、脳・心血管疾患の発症後急性期や、心不全増悪期、開胸手術の術後などに ICU で発症する急性腎障害の経過は、短期的な生命予後の重大なリスク因子であると共に、将来の慢性腎臓病の発症に関与し遠隔予後も悪化させる可能性が高いと注目されている。急性腎障害早期診断の為にバイオマーカーの開発が盛んであるが、早期発見が可能でも治療手段が無いことが最大の課題であった。急性腎障害は虚血による尿細管上皮細胞障害が主たる原因であるため、「活性化・障害尿細管上皮細胞が発現する CCN2 が慢性腎臓病の進行に重要である」という我々の仮説が正しければ CCN2. Ex5^{unfx/unfx} では急性腎障害モデルでも線維化が抑制されると考えた。虚血再灌流モデルを用いて予備実験を行ったところ予想通りの結果となっている。

以上の経緯から、CCN2 の作用抑制は、慢性腎臓病のみならず急性腎障害発症後の腎機能と生命予後を改善する可能性がある。CCN2 は臓器線維化に作用するのみではなく、細胞増殖や細胞運動にも関与することが知られており、完全に機能を欠失すると致死的になることから、創傷治癒や生存に必須の因子であると予想される。慢性腎臓病や急性腎障害の治療目的に機能制御を試みる場合は、余剰な臓器線維化作用のみを特異的に長期間抑制することが理想であり、その為にはモジュール単位か、可能であれば更に狭い範囲で臓器線維化に関わる作用部位を同定する必要がある。第4モジュール欠損は必ずしも致死的では無く、且つ、病的な線維化を効率よく抑制する可能性があり、治療ターゲットとして有力と考えている。さらに、これまで主に慢性腎臓病モデルで検討してきた成果を活かし、発展させて、急性腎障害モデルを検討に加えることで、より広範な腎疾患を対象とした治療薬の開発に役立つ成果を得たいという着想に至った。

2. 研究の目的

上記の学術的背景から、研究の全体構想および本計画書における目標を下記とした。

(1) 研究の全体構想

CCN2 に着目して慢性腎臓病 (Chronic kidney disease: CKD)、急性腎障害 (Acute kidney injury: AKI) の治療法を開発する。

(2) 本研究課題の目標

① CCN2 の作用機序の検討

慢性腎臓病モデルマウスを用いて CCN2 の腎線維化への作用機序を解明し、モジュール単位かそれ以下の範囲で、線維化に特異的に作用する部位を同定する。

② 急性腎障害における CCN2 の役割の検討

急性腎障害モデルマウスを用いて、急性腎障害が慢性腎臓病に移行する機序に関して CCN2 の作用に注目して検討する。

(3) 具体的な達成目標

① CCN2 の作用機序の検討

前述の通り、CCN2. Ex5^{unfx/unfx} (第4モジュール欠損 CCN2 発現マウス) では片側尿管結紮 (UUO) モデルでの腎線維化進行が抑制されることを確認している。治療へ応用するためには長期抑制での影響を考察する為に第4モジュールが線維化を促進 (欠損で線維化が抑制) する機序を解明する必要がある。本研究期間内に、複数の腎線維化モデルを作成、時系列で検体を採取し、炎症惹起性あるいは線維化促進性の因子の発現を半定量的 RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) 法で検討、各モデル横断的に第4モジュール欠損により生じていると考えられる変化について明らかにする。また、CCN2 との関連が報告されている MAPK (mitogen-activated protein kinase) 系、CCN2 が作用を増強するとされる TGF- β 1 に関わる Smad 系、臓器線維化への関与が注目されている Wnt/ β -catenin 系の各シグナル伝達系に関してウエスタンブロット法で検討する。

② 急性腎障害における CCN2 の役割の検討

本研究期間内に、急性腎障害モデル (虚血再灌流モデル) での線維化抑制効果の再現性の確認と、時系列で炎症惹起性あるいは線維化促進性因子の発現経過を明らかにする。更に線維芽細胞特異的 Cre 発現マウス: FSP1. Cre; 皮質尿細管上皮細胞特異的 Cre 発現マウス: γ GT. Cre と交配し、線維芽細胞、尿細管上皮細胞特異的に CCN2 の第4モジュールを欠損させた場合の病変の変化を明らかにし、どの病期にどの細胞で CCN2 の作用を抑制するのが効果的かを検討する。

*FSP1: fibroblast specific protein 1; γ GT: γ -glutamyltranspeptidase

3. 研究の方法

(1) CCN2. Ex5^{unfx/unfx} (第4モジュール欠損 CCN2 発現マウス) を用いて腎全摘モデル (Nx)、および虚血再灌流モデル (IRI) を作成し、急性期 (数時間から数日)、慢性期 (1週間から1か月、モデルによって可変) で検体を採取し各種サイトカインの発現を RT-PCR で、シグナル伝達系の検討をウエスタンブロット法で、組織変化を免疫染色で行う。

(2) 更に線維芽細胞特異的 Cre 発現マウス: FSP1. Cre; 皮質尿細管上皮細胞特異的 Cre 発現マウス: γ GT. Cre と交配し、線維芽細胞、尿細管上皮細胞特異的に CCN2 の第4モジュールを欠損させたマウスを作出、急性腎障害モデルである虚血再灌流モデルを作成し病変の変化を検討する。

(3) 各実験プロトコールは以下の通りである

① マウス腎疾患モデル作成

モデル作成には 6-8 週齢を用いる。Nx モデルには血管結紮と片腎摘行うが、マウスにおける作成は困難とされていた本モデルについては、東京大学先端医学開発講座の鈴木淳一博士らが作成法を報告しており (Ogawa M, et al. Lab Invest 2012)、本計画立案時に技術教授頂いている。急性期として 8、24、72 時間で、慢性期として Nx は 28 日、IRI は 14 日で腎臓および血清検体を採取する。各日数は予備実験で十分な線維化を認めるのに要する時間を決定している。

② 組織学的評価

腎組織の評価はパラホルムアルデヒド固定・パラフィン包埋組織で H.E. 染色、masson trichrome 染色、Sirius Red 染色で行う。免疫染色としては、細胞外基質の沈着範囲を fibronectin で、炎症細胞浸潤の程度を F4/80 (単球/マクロファージ細胞表面マーカー)、線維芽細胞数を FSP1 (Fibroblastspecific protein 1: 組織線維芽細胞のマーカー) で、加えて snail1、twist、HMGA2 (high mobility group A2) といった既報にある活性化尿細管上皮細胞のマーカーを用いて陽性尿細管数を評価する。

③ 遺伝子発現評価

遺伝子発現の評価は TRIzol を用いて腎 total RNA を調整し半定量的 RT-PCR で行う。線維化促進性因子として TGF- β 1、CCN2、炎症惹起性因子として TNF- α (tumor necrosis factor- α)、IL-1 β (Interleukin-1 β)、NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3)、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)、細胞外基質として TypeI-, typeIII-collagen、fibronectin EIIIA isoform を予定している。本研究室では CCN2 の PCR 用プライマーを 2 セット使用しており、エクソン 1&2、エクソン 5&6 を区別して評価可能である。CCN2. Ex5^{unfx/unfx} ではエクソン 1&2 強発現下でもエクソン 5&6 プライマーでは PCR 陰性であることを確認している。Reference は GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) とする。

④ シグナル伝達系の評価

ウエスタンブロット法は、摘出腎を RIPA バッファーで懸濁し氷上で 10 分間インキュベート後、さらに超音波処理を実施、遠心して可溶分画を採取し、以降は定法通りに行う。使用予定の抗体は Erk1/2、p38、JNK (Jun-amino-terminal kinase)、Akt、LRP6 (low-density lipoprotein receptor - related protein 6)、GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β)、 α -catenin、

Smad2/3、ILK (integrin-linked kinases)、FAK (Focal adhesion kinase) および各リン酸化抗体とする。

4. 研究成果

(1) 当初計画との変更点

研究は以下の2点を除いて計画通り実施終了した。

① マウスストレインによる腎動脈分岐部の解剖学的差違の為に当研究室では Nx モデルの術後死亡例が多かった。更に、評価すべき実質周囲を虚血壊死後の線維組織が取り囲むため、トリミングの状況によって whole kidney 検体間の差違が大きく正確な評価が困難であった。よって主要評価モデルを UUO と IRI とした。

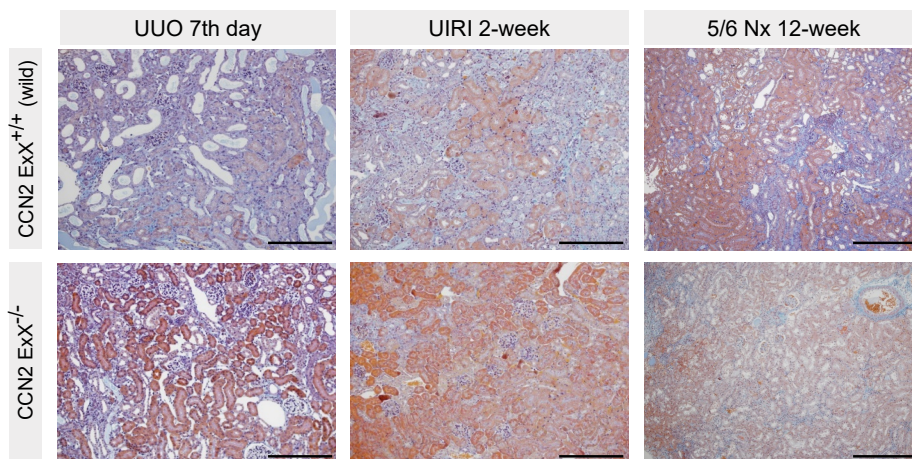
*後の検討で変異型 CCN2 発現マウスにおける創傷治癒遅延 (おそらく線維化不全) が原因で遺伝子改変マウスでの死亡率が高いことが明らかとなっている。

② もう一点は、組織特異的変異型 CCN2 発現マウスによる検討を skip したことである。本研究期間以前から whole CCN2 の尿細管上皮細胞特異的ノックアウトマウスによる検討を行っていたが、当初の計画通り本研究期間中に同マウスと CCN2. Ex5^{unfx/unfx} マウス (第4モジュール欠損 CCN2 発現マウス) を用いて UUO、IRI モデルで線維化抑制程度を比較したところ、ほぼ同様の (抑制) 結果であったためである。これまでも我々は慢性腎臓病・急性腎障害の発症早期から線維化病巣の形成期においては、尿細管上皮細胞由来の CCN2 が中心的な役割を果たすことを報告しているが、遺伝子改変マウスを用いた検討でその仮説が支持され、加えて CCN2 第4モジュールの作用で線維化病巣の7-8割を説明可能であることが明らかとなった。以上の結果から、尿細管上皮細胞由来と線維芽細胞由来の CCN2 を分けて検討する計画の意義は高くないと判断し、その代わりにヒトへの応用を視野にしたヒト培養尿細管上皮細胞を用いた研究を「繰り上げて」開始した。結果として、マウスで想定された (後述する) CCN2 からのシグナル伝達系がヒト細胞でも同様に機能していることが明らかとなり、研究全体の計画としては当初予定より早まる結果となった。

(2) 成果の概要

① CCN2. Ex5^{unfx/unfx} マウス (第4モジュール欠損 CCN2 発現マウス) では急性・慢性腎臓病モデルに生じる間質線維化が抑制された。

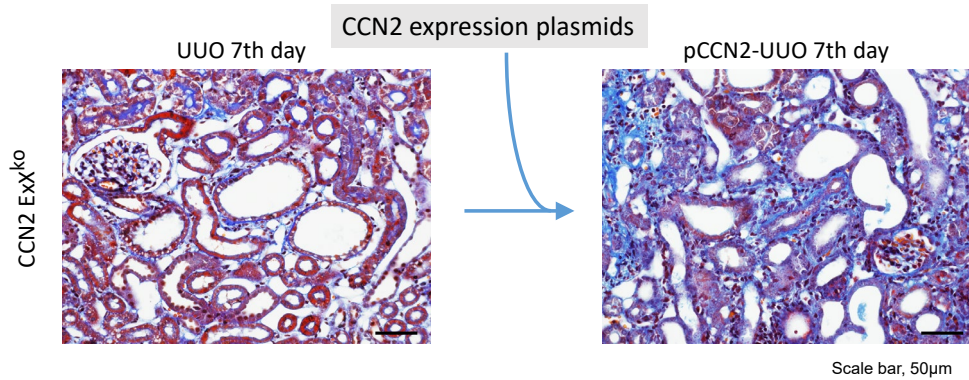
下図の組織像は UUO、IRI (UIRI)、Nx (5/6Nx) モデルの腎臓の masson trichrome 染色結果である。Wild (CCN2 Ex^{+/+}) と比較して CCN2. Ex5^{unfx/unfx} (CCN2 Ex^{+/+}) では青く染色される線維化領域が有意に減少した。エクソン 1&2 を評価する primer set を用いた RT-PCR では、CCN2. Ex5^{unfx/unfx} マウス (第4モジュール欠損) の CCN2 発現量は野生型マウスの (正常) CCN2 と



同等あるいは増加傾向にあるにも関わらず、フィブロネクチンおよびコラーゲン遺伝子の発現量は減少しており、CCN2 の転写活性が同程度の環境下でも、第4モジュール欠損が線維化を軽減したことが明らかであった。その他、TGF- β 1、PAI-1 遺伝子発現量も同様の傾向を確認している。IRI (UIRI) モデルと血管結紮による Nx (5/6Nx) モデルでも同様の結果であり、変異型 CCN2 の作用は疾患横断的であることが示唆された。

上記の結果が第4モジュール欠損 CCN2 の影響であることを確認するため、正常の whole CCN2 発現ベクターを作成し CCN2. Ex5^{unfx/unfx} (CCN2 Ex^{ko}) マウスで UUO モデルを作成の後、大腿の筋肉内に大量投与を行った。結果、次の図に示すように腎の線維化形質は正常と同程度まで戻るこ

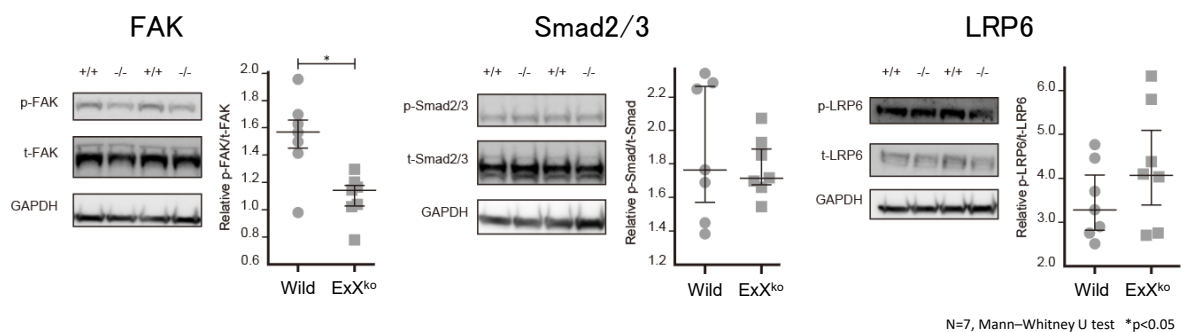
とが確認された。また、本研究計画立案に先立って、CCN2. Ex5^{unfx/unfx} から皮膚線維芽細胞を取得し調製した全細胞分画の蛋白質を用いたウエスタンブロットで、正常 CCN2 よりも低分子量の第



4 モジュール欠損 CCN2 が翻訳・産生されていることも確認している。以上の結果から、我々が作成した CCN2. Ex5^{unfx/unfx} マウスは、①変異型 CCN2 を計画通り発現していること、②複数の腎疾患モデルでの検討で、少なくとも腎臓局所においては、正常 CCN2 と同様の発現制御下にあり、腎疾患モデル作成後に正常と同等かそれ以上の発現亢進が生じること、③CCN2 以下の受容体（あるいはそれ以外の何らかの作用機序で）腎線維化を促進する経路については正常と同様に機能していること、が確認された。CCN2 第 4 モジュールの作用機序の詳細な検討を進めるために有用な評価系であるという結論に至り、予定通り研究計画をすすめることとした。

② CCN2 第 4 モジュールはインテグリンに作用し FAK (Focal Adhesion Kinase) のリン酸化を介して作用する。

これまでに腎線維化や尿細管上皮細胞の形質変化に関わるとされている経路は主に 3 つ報告されている。ECM (広く細胞外基質) /インテグリン系、TGF-β /Smad 系、そして Wnt /LRP6 系である。また、CCN2 のアミノ酸配列からはインテグリン、TGF-β と相互作用しうると想定されていた。更に既報を参考にすれば、CCN2 は MAPK (p38) を細胞内シグナル伝達系として動員することが知られている。我々は腎線維化に関わる経路を同定するために、当初は腎検体を用いた経路解析を試みた。しかし腎病変全体の進行が抑制されており、pro-fibrotic な因子だけでは無く、炎症性サイトカインや細胞浸潤も顕著に改善している為、全般的な病変の軽減化が確認されたのみで、目的とする経路を絞り込むことができなかった。そこで実験系の単純化を目的に、変異型 CCN2 発現同定の際に使用した初代皮膚線維芽細胞の培養系での検討を行った。結果、下図に示すように FAK のリン酸化が有意かつ特異的に抑制されていることが明らかとなった。In



vivo での検討と同様、正常 CCN2 発現ベクターの導入で FAK のリン酸化は正常と同程度に復することも確認された。

Ex vivo な結果を in vivo で確認するために、リン酸化 FAK の特異抗体を用いて腎組織の免疫染色をおこなった。結果、尿細管上皮細胞における FAK リン酸化が、CCN2. Ex5^{unfx/unfx} マウス UUO モデルでは (Wild UUO モデルと比較して) 顕著に抑制されていることが確認できた。更に、培養細胞系をもちいて FAK 以下のカスケードを検討した結果、GSK-3β のリン酸化を調節していることが明らかとなった。当初の計画通り、CCN2 の線維化促進機序について、その全容を研究期間内に同定することに成功している。加えて、ヒト尿細管上皮細胞を用いた検討で、同経路がヒト細胞でも同様の挙動を示すことも確認され、インテグリンサブユニットの同定、FAK リン酸化部位の同定まで検討が進行している現状である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 岡田浩一 | 4. 巻 4854 |
| 2. 論文標題 【腎硬化症への対策】 腎硬化症の薬物治療 糖尿病合併例、有蛋白尿例を含む | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 日本医事新報 | 6. 最初と最後の頁 34-40 |
| 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 岡田浩一 | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 【動脈硬化up to date】 腎線維化を考慮したCKD治療戦略 腎線維化はどこまで解明されたか | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 循環plus | 6. 最初と最後の頁 2-6 |
| 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 岡田浩一 | 4. 巻 118 |
| 2. 論文標題 CKDの進展抑制と治療 RA系阻害薬を中心とする薬物療法の現状と今後への期待 | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 内科 | 6. 最初と最後の頁 83-87 |
| 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 岡田浩一 | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 腎機能障害 慢性腎臓病(CKD) | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 臨床泌尿器科 | 6. 最初と最後の頁 150-153 |
| 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 Octavia Bane, Iosif A. Mendichovszky, Bastien Milani, et al. | 4. 巻 33 |
| 2. 論文標題 Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal BOLD MRI | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine | 6. 最初と最後の頁 199 ~ 215 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10334-019-00802-x | 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 Tsutomu, Luo Yankun, Seto Takeru, Suzuki Hiromichi, Okada Hirokazu | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 Glomerular solidification is associated with nephritis-related clinical parameters in IgA nephropathy | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Renal Failure | 6. 最初と最後の頁 893 ~ 898 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/0886022X.2019.1665545 | 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 Tsutomu, Kusano Takeru, Amano Hiroaki, Nakamoto Hidetomo, Okada Hirokazu | 4. 巻 517 |
| 2. 論文標題 Cellular communication network factor 2 (CCN2) promotes the progression of acute kidney injury to chronic kidney disease | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 96 ~ 102 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.07.024 | 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 Sugiyama Kei, Inoue Tsutomu, Kozawa Eito, Ishikawa Masahiro, Shimada Akira, Kobayashi Naoki, Tanaka Junji, Okada Hirokazu | 4. 巻 1 |
| 2. 論文標題 Reduced oxygenation but not fibrosis defined by functional magnetic resonance imaging predicts the long-term progression of chronic kidney disease | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation | 6. 最初と最後の頁 1 ~ 6 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfy324 | 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 岡田浩一 | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 【糖尿病性腎症と糖尿病性腎臓病:最近の進歩】糖尿病性腎臓病の概念 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 月刊糖尿病 | 6. 最初と最後の頁 6~12 |
| 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 岡田浩一 | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 【糖尿病性腎臓病】糖尿病性腎症と糖尿病性腎臓病 | 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 285~289 |
| 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 岡田浩一 | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 【腎と高血圧:最新研究から得られた新たな知見】糖尿病性腎症と糖尿病性腎臓病 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 血圧 | 6. 最初と最後の頁 641~645 |
| 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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 天野博明, 井上勉, 草野武, 岡田浩一 |
| 2. 発表標題 初代皮膚線維芽細胞におけるCCN2 module-IVの作用機序について |
| 3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroaki Amano, Tustomu Inoue, Hirokazu Okada |
| 2. 発表標題 CCN2 Module-IV Promotes Renal Fibrosis Through Activation of the FAK Pathway in the Tubular Epithelium |
| 3. 学会等名 Annual meeting of American Society of Nephrology (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Tsutomu Inoue, Ono Atsushi, Hirokazu Okada. |
| 2. 発表標題 Module IV-defected mutant CCN2 knock-in transgenic mice grow and develop normally, but fibrotic properties are attenuated in a number of kidney diseases. |
| 3. 学会等名 Annual Meeting of American Society of Nephrology 2018 (Kidney Week 2018) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 草野武, 井上勉, 中元秀友, 岡田浩一 |
| 2. 発表標題 尿細管上皮細胞のCaspase活性とCCN2発現はAKIからCKDへの移行を修飾する |
| 3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroaki Amano, Tsutomu Inoue, Hirokazu Okada |
| 2. 発表標題 CCN2 Module IV-Derived Decoy Peptides Attenuate Renal Fibrogenesis Through Inhibition of FAK Pathway in the Tubular Epithelium |
| 3. 学会等名 Annual Meeting of American Society of Nephrology (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 天野博明、井上勉、草野武、岡田浩一 |
| 2. 発表標題 CCN2 module 4はFAKのリン酸化を介して腎線維化を促進する |
| 3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔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 | 岡田 浩一 (Okada Hirokazu) (60233342) | 埼玉医科大学・医学部・教授 (32409) | |