

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09698

研究課題名(和文) 糖尿病性腎症に対する新規治療薬の開発～インフラマソームを標的とした探索的研究～

研究課題名(英文) Development of new therapeutic strategy by targeting the inflammasome.

研究代表者

四方 賢一 (Shikata, Kenichi)

岡山大学・大学病院・教授

研究者番号：00243452

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は、糖尿病性腎症の成因におけるインフラマソームの役割を明らかにして創薬のシーズを得るとともに、これに基づいてインフラマソームを標的とした腎症の新しい治療薬の開発を目的としている。

糖尿病モデルマウス(KK-Ayマウス)では非糖尿病マウスに比較してインフラマソーム関連遺伝子の発現が顕著に増加することを確認し、KK-AyマウスにP2X受容体阻害薬を投与し、腎組織障害が有意に抑制されることを確認した。更に詳細な解析を行い、P2X受容体の一部のサブタイプの発現がKK-Ayマウスの腎組織で増加し、P2X受容体阻害薬によって抑制されることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病性腎症は、わが国における末期腎不全の最大の原因疾患であり、糖尿病性腎症の成因を解明して新しい治療手段を開発することは喫緊の課題である。我々は、糖尿病性腎症の成因に炎症が関与していることを明らかにし、さらに炎症が動脈硬化および内臓肥満に伴うインスリン抵抗性(メタボリックシンドローム)に共通の進展メカニズムの一つ

であることを明らかにした(microinflammation)。本研究により、このmicroinflammationがインフラマソームの活性化によって惹起されることが明らかとなり、インフラマソームを制御することにより、糖尿病性腎症の新しい治療薬を開発できることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to clarify the role of inflammasome in the pathogenesis of diabetic nephropathy and develop a new therapeutic strategy of diabetic nephropathy by inhibition of inflammasome activation. We demonstrated that inflammasome-related molecules are over expressed in the glomeruli and interstitium of diabetic mice. Suramin inhibited the activation of inflammasome in the kidney of diabetic mice (KK-Ay mice) and renal injuries. From these results, it is suggested that inflammasome is involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy and that inhibition of inflammasome activation is beneficial for the therapy of diabetic nephropathy.

研究分野：糖尿病学 腎臓病学

キーワード：糖尿病性腎症

1. 研究開始当初の背景

糖尿病性腎症は、わが国における末期腎不全の最大の原因疾患であり、糖尿病性腎症の成因を解明して新しい治療手段を開発することは喫緊の課題である。糖尿病性腎症の成因における炎症のメカニズムに関して、以下の研究を行った。

- 1) 糖尿病性腎症患者の腎生検組織において、ICAM-1 やセレクチンなどの接着分子の発現亢進と著明なマクロファージの浸潤が見られる (Shikata K. J Diabetes Investig, 2013. Review)。
- 2) 糖尿病発症後きわめて早期に糸球体内に ICAM-1 の発現が起こり、マクロファージの浸潤を誘導している (Sugimoto H. Diabetes 46, 1997)。5/6 腎摘出モデルにおいても、糸球体内に ICAM-1 の発現が亢進してマクロファージの浸潤を誘導する (Miyatake M et al. Nephron 79, 1998)。ICAM-1KO マウスでは、糖尿病発症 6 ヶ月後のアルブミン尿、腎肥大、糸球体肥大、メサンギウム基質の増加が抑制され、さらに糸球体内の TGF- β と IV 型コラーゲンの発現が抑制される (Okada S. Diabetes 52, 2003)。
- 3) DNA マイクロアレイを用いて、糖尿病発症後の ICAM-1 KO マウスと wild type マウスの腎組織における遺伝子発現プロファイルを比較することにより、マクロファージの細胞表面に発現する Macrophage scavenger receptor-A (SR-A) や、osteopontin, cholecystokinin, RANTES, IP-10, Platelet factor-4, selectin などの分子が、腎症の成因に関与していることが示唆され、SR-A KO マウスに糖尿病を誘発すると、腎障害の進展が抑制された。In vitro の実験結果より、SR-A はマクロファージと細胞外基質への接着を誘導する接着分子として機能していることが明らかとなった (Usui HK. Diabetes 56, 2007)。
- 4) 糖尿病ラットに HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) (Usui H. Nephrol. Dial. Transplant. 2004) Methotrexate (Yozai K. J. Am. Soc. Nephrol. 2005)、Erythromycin (Tone A. diabetologia, 2005)、チアゾリジン誘導体 (Ohga S. Am J Physiol. 292, 2007) GLP-1 受容体アゴニスト (Kodera R. Diabetologia 54, 2011) DPP-4 阻害薬 (Kodera R. BBRC 2014) などの薬剤を投与することにより、腎臓における炎症と腎障害の進展が抑制される。
- 6) 糖尿病性腎症患者の血液・尿中に IL-18 濃度が増加し、IL-18 濃度は頸動脈 IMT, PWV およびアルブミン尿と正相関を示す (Nakamura A. 28, Diabetes Care,)。IL-18 はインフラマソームによって活性化される主要な炎症性サイトカインである。
- 7) 肥満マウス (高脂肪食負荷、db/db マウス) の内臓脂肪に P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) の発現が増加し、PSGL-1 ノックアウトマウスと野生型マウスに高脂肪食負荷を行うと、PSGL-1 KO マウスでは、内臓脂肪の炎症とインスリン抵抗性および糖尿病発症が抑制された (Sato C. Diabetes 60, 2011)。
- 8) 糖尿病マウスの糸球体から RNA を抽出して microRNA アレイにより解析を行った結果、糖尿病マウスの糸球体において特異的に発現が変化する micro RNA を同定した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、糖尿病性腎症の発症・進展過程で起こる炎症の過程におけるインフラマソームの役割を明らかにして創薬のシーズを得るとともに、これに基づいて microinflammation を標的とした腎症の新しい治療薬を開発する世界的にも独創性の高い研究である。本研究により、糖尿病性腎症の成因を解明するとともに、糖尿病血管合併症に対する新しい治療薬を開発することが出来れば、糖尿病患者の予後を飛躍的に改善できることが期待され、意義の高いものと考えられる。

3. 研究の方法

- ・糖尿病マウスの腎組織におけるインフラマソーム関連分子の発現の解析

1. 動物

3 種類の糖尿病モデルマウス (db/db マウス、KK-Ay マウスおよび Akita マウス) と非糖尿病の対照マウスとして C57BL/6 マウスを用いる。

2. インフラマソーム関連分子の発現解析

糖尿病モデルマウス (db/db マウス、KK-Ay マウスおよび Akita マウス) と非糖尿病 C57BL/6 マウスを 8 週齢、12 週齢および 16 週齢時に代謝データを評価の上、腎組織を採取し、インフラマソーム関連遺伝子の発現を real time PCR を用いて評価する。

・インフラマソームをターゲットとした糖尿病性腎症に対する新しい治療薬の開発

1. 動物：KKAy マウスを用いる

2. 薬剤の投与：4週齢のKKAy マウスに suramin を2週間に1回腹腔内投与する。

3. 代謝データ：

Suramin 投与開始後4週毎に、血糖、血圧、HbA1c、尿中アルブミン排泄量を測定し、投与8週後に腎組織を採取する。

4. 組織学的検討：採取した腎組織からPAS およびPAM 染色標本を作成して、画像解析ソフトにより糸球体サイズ、メサンギウム基質の面積を定量的に評価する。Masson 染色により間質の線維化を評価する。

5. 免疫組織学的検討：蛍光抗体法と酵素抗体法を用いて、マクロファージの浸潤、P2X4、P2X7の局在、細胞外基質（IV型コラーゲン）の発現を検討する。

6. Real time RT-PCR：インフラマソームおよび炎症関連分子の発現をReal time RT-PCR で比較解析する(NLRP3、P2X4、P2X7、IL-18、TGF- β 、Caspase-1等)。

7. Western blot：Caspase-1、IL-18の活性化状態を特異的抗体を用いて解析する。

4. 研究成果

1. 糖尿病マウスの腎組織におけるインフラマソーム関連分子の発現の解析

8週齢、12週齢および16週齢のいずれの時点においても、糖尿病モデルマウス(KK-Ay マウス、db/db マウス、Akita マウス)ではWild type マウスと比較して、HbA1cは有意に高値であった。一方で、インフラマソーム関連遺伝子(NLRP3、Caspase-1)の発現は、糖尿病モデルマウスではKK-Ay マウスにおいて増加が顕著であった。このため、検討を行った糖尿病モデルにおいて、KK-Ay マウスではインフラマソームの活性化が最も顕著と考えられ、インフラマソームを標的とした薬剤の治療効果の検討において最も有用なモデルマウスであると考え検討を行った。

・インフラマソームをターゲットとした糖尿病性腎症に対する新しい治療薬の開発

KK-Ay マウスではC57BL/6 マウスと比較しHbA1cの上昇および体重増加を認めたが、生理食塩水投与KK-Ay マウスとsuramin投与KK-Ay マウス間には有意差を認めなかった。尿中アルブミンはC57BL/6 マウスと比較し生理食塩水投与KK-Ay マウスで有意に増加したが、suramin投与により有意に減少した。生理食塩水投与KK-Ay マウスではC57BL/6 マウスと比較し糸球体面積およびメサンギウム基質が有意に増加したが、suramin投与によりその増加は有意に抑制された。腎皮質を用いたrealtime-PCRでは、生理食塩水投与KK-Ay マウスではC57BL/6と比較しinflammasome関連遺伝子の有意な増加を認めたが、suramin投与KK-Ay マウスでは生理食塩水投与KK-Ay マウスと比較して、IL-18、P2X4およびP2X7のmRNA発現が有意に抑制された。また、NLRP3の蛋白発現は、生理食塩水投与KK-Ay マウスではC57BL/6と比較し有意な増加を認めたが、suramin投与KK-Ay マウスではその増加は有意に抑制された。免疫染色による検討により、腎糸球体領域では、P2X4およびP2X7はいずれも主にメサンギウム細胞に局在を認めた。各マウスの糸球体を単離し、単離糸球体のmRNA発現を検討したところ、suramin投与によって生理食塩水投与KK-Ay マウスと比較してP2X4およびP2X7の発現は腎皮質のみならず糸球体においても有意に抑制されることが明らかになった。

P2X4とP2X7がいずれもメサンギウム細胞に局在を認め、suramin投与による発現の抑制を認めたことから、マウスメサンギウム細胞を用いた検討を行った。マウスメサンギウム細胞にATP(5mM)を添加したところ、P2X4およびP2X7のmRNA発現は増加傾向であったが、suramin添加による変化は認められなかった。一方で、IL-18の蛋白発現はATP刺激により有意に増加し、suraminの添加によって有意に抑制された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Kenichi Shikata, Ryo Kodera, Kazunori Utsunomiya, Daisuke Koya, Rimei Nishimura, Satoshi Miyamoto, Naoko Tajima, and the JDCP study group | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Prevalence of albuminuria and renal dysfunction, and related clinical factors in Japanese patients with diabetes: The Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective study?5 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation | 6. 最初と最後の頁 325 ~ 332 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13116 | 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 Akihiro Katayama, Atsuhito Tone, Mayu Watanabe, Sanae Teshigawara, Satoshi Miyamoto, Jun Eguchi, Atsuko Nakatsuka, Kenichi Shikata, Jun Wada | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 The hypoglycemia-prevention effect of sensor-augmented pump therapy with predictive low glucose management in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus: a short-term study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Diabetology International | 6. 最初と最後の頁 97-104 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-019-00408-7 | 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 Sadayoshi Ito, Kenichi Shikata, Masaomi Nangaku, Yasuyuki Okuda and Tomoko Sawanobori | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Efficacy and Safety of Esaxerenone (CS-3150) for the Treatment of Type 2 Diabetes with Microalbuminuria | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Journal of the American Society of Nephrology | 6. 最初と最後の頁 1161 ~ 1172 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2215/CJN.14751218 | 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 Ryoko Umebayashi, Haruhito A Uchida, Yuka Okuyama, Yuki Kakio, Yoshihisa Hanayama, Kenichi Shikata, Jun Wada. | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 The clinical efficacy of angiotensin II type1 receptor blockers on inflammatory markers in patients with hypertension: a multicenter randomized-controlled trial; MUSCAT-3 study. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Biomarkers. | 6. 最初と最後の頁 255-261 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1354750X.2018.1548033. | 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 宮本 聡、和田 淳 | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 SGLT2阻害薬の腎保護効果（大規模臨床試験を中心に） | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 腎臓内科 | 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 - |

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 四方賢一 | 4. 巻 62巻Suppl.1 |
| 2. 論文標題 【腎疾患の新規治療薬】GLP-1受容体作動薬(解説/特集) | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 日本腎臓学会誌 | 6. 最初と最後の頁 S-76 |
| 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 Nakamura A, Kodera R, Sakamoto N, Ujike H, Wada J, Shikata K, Makino H | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Development of a novel estimation method for hemoglobin A1c using glycated albumin in type 2 diabetes mellitus patients with end-stage renal disease. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Diabetol Int. | 6. 最初と最後の頁 179-188 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13340-018-0342-6. | 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 Umebayashi R, Uchida HA, Okuyama Y, Kakio Y, Hanayama Y, Shikata K, Wada J. | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 The clinical efficacy of angiotensin II type1 receptor blockers on inflammatory markers in patients with hypertension: a multicenter randomized-controlled trial; MUSCAT-3 study. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Biomarkers | 6. 最初と最後の頁 1-7 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/1354750X | 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 K, Sugiyama H, Yamanari T, Mise K, Morinaga H, Kitagawa M, Onishi A, Ogawa-Akiyama A, Tanabe K, Eguchi J, Ohmoto Y, Shikata K, Wada J. | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Renal expression of trefoil factor 3 mRNA in association with tubulointerstitial fibrosis in IgA nephropathy. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Nephrology (Carlton) | 6. 最初と最後の頁 855-862 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13444. | 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 Mise K, Imamura M, Yamaguchi S, Teshigawara S, Tone A, Uchida HA, Eguchi J, Nakatsuka A, Ogawa D, Yoshida M, Yamada M, Shikata K, Wada J. | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 Identification of Novel Urinary Biomarkers for Predicting Renal Prognosis in Patients With Type 2 Diabetes by Glycan Profiling in a Multicenter Prospective Cohort Study: U-CARE Study 1. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Diabetes Care | 6. 最初と最後の頁 1765-1775 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc18-0030. | 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 Yamanari T, Sugiyama H, Tanaka K, Morinaga H, Kitagawa M, Onishi A, Ogawa-Akiyama A, Kano Y, Mise K, Ohmoto Y, Shikata K, Wada J. | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Urine Trefoil Factors as Prognostic Biomarkers in Chronic Kidney Disease. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Biomed Res Int. | 6. 最初と最後の頁 1-11 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/3024698. | 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 Okada H, Yasuda Y, Kashihara N, Asahi K, Ito T, Kaname S, Kanda E, Kanno Y, Shikata K, Shibagaki Y, Tsuchiya K, Tsuruya K, Nagata D, Narita I, Nangaku M, Hattori M, Hamano T, Fujimoto S, Moriyama T, Yamagata K, Miyamoto S, et al. | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Essential points from Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease 2018. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol. | 6. 最初と最後の頁 1-15 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1648-1. | 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 岡田 浩一, 安田 宜成, 柏原 直樹, 旭 浩一, 伊藤 孝史, 要 伸也, 神田 英一郎, 菅野 義彦, 四方 賢一, 柴垣 有吾, 土谷 健, 鶴屋 和彦, 長田 太助, 成田 一衛, 南学 正臣, 服部 元史, 濱野 高行, 藤元 昭一, 守山 敏樹, 山縣 邦弘, 宮本 聡, 他 | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 日本腎臓学会誌 | 6. 最初と最後の頁 1037-1193 |
| 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 四方賢一 | 4. 巻 73 |
| 2. 論文標題 【エビデンスに基づく新しい腎臓病診療】 CKD患者の合併症管理 糖尿病診療ガイドライン2016 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 最新医学 | 6. 最初と最後の頁 1578-1581 |
| 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 四方賢一 | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 【糖尿病】合併症 糖尿病性腎症 早期の診断と進展の抑制のために(解説/特集) | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Hospitalist | 6. 最初と最後の頁 457-461 |
| 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 宮本 聡, 和田 淳 | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 SGLT2阻害薬の腎保護効果 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 月刊糖尿病 | 6. 最初と最後の頁 67-74 |
| 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 宮本 聡、和田 淳 | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 SGLT2阻害薬の腎保護作用 | 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 297-303 |
| 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 Ryo Kodera, Kenichi Shikata, Akihiko Nakamura, Satoru Okazaki, Ryo Nagase, Tatsuaki Nakatou, Shigeru Haisa, Kazuyuki Hida, Katsuhiko Miyashita, Hirofumi Makino | 4. 巻 56 |
| 2. 論文標題 The Glucose-lowering Efficacy of Sitagliptin in Obese Japanese Patients with Type 2 Diabetes. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Internal Medicine | 6. 最初と最後の頁 605-613 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.56.7428. | 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 宮本聡、四方賢一、和田淳 | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 慢性炎症と糖尿病腎症 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 糖尿病診療マスター | 6. 最初と最後の頁 856-861 |
| 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 四方賢一 | 4. 巻 45 |
| 2. 論文標題 糖尿病性腎症の治療 現状と展望 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Diabetes Journal | 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) 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 四方賢一 | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 【糖尿病性腎症の現況と進展阻止対策-生活習慣の修正と薬物療法】 治療薬解説 糖尿病性腎症の新しい治療薬 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 カレントセラピー | 6. 最初と最後の頁 72-77 |
| 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 四方賢一 | 4. 巻 119 |
| 2. 論文標題 【糖尿病治療の個別化-個々の症例にベストな治療とは】 合併症のある糖尿病患者の診療 透析導入直前, 透析導入後の糖尿病患者の管理 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 内科 | 6. 最初と最後の頁 89-93 |
| 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 四方賢一 | 4. 巻 95 |
| 2. 論文標題 治療の実際 糖尿病性腎症の診断と治療 新たな展開 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 臨床と研究 | 6. 最初と最後の頁 135-139 |
| 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 四方賢一 | 4. 巻 84 |
| 2. 論文標題 【腎と糖尿病:変革期の診断と治療】 【DKD変革期の診断】 血糖コントロールの指標と腎機能 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 腎と透析 | 6. 最初と最後の頁 212-214 |
| 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19件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 宮本聡, 四方賢一 |
| 2. 発表標題 糖尿病性腎臓病の新規治療標的の探索～炎症を標的とした治療戦略～ |
| 3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 四方賢一 |
| 2. 発表標題 糖尿病薬による多彩な臓器保護作用とそのメカニズム 抗糖尿病薬による器官保護作用の潜在能力と合併症予防のための新しい戦略 |
| 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 四方賢一 |
| 2. 発表標題 糖尿病性腎症患者における造影検査のリスクと注意点 |
| 3. 学会等名 第25回糖尿病眼学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 小田香織、宮本聡、小寺亮、和田淳、四方賢一 |
| 2. 発表標題 糖尿病マウスにおけるP2X受容体阻害による腎保護効果 |
| 3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Oda K, Miyamoto S, Kodera R, Wada J, Shikata K |
| 2. 発表標題 Suramin Inhibits Activation of Inflammasome and Protects against Progression of Diabetic Kidney Disease in KK-Ay Mice |
| 3. 学会等名 ASN Kidney Week 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 四方賢一, 宇都宮一典, 古家大祐, 小寺亮, 西村理明, 田嶋尚子 |
| 2. 発表標題 腎臓病・糖尿病領域コホート研究の最新知見 日本人2型糖尿病患者における腎症の合併率と発症関連因子 JDCP studyの解析結果 |
| 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 小田香織, 宮本聡, 小寺亮, 和田淳, 四方賢一 |
| 2. 発表標題 糖尿病性腎症の発症・進展におけるinflammasomeの関与 |
| 3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 四方賢一, 宇都宮一典, 古家大祐, 小寺亮, 宮本聡, 西村理明, 田嶋尚子 |
| 2. 発表標題 JDCP研究が示す我が国の糖尿病診療の現状 日本人2型糖尿病患者における腎症の合併率と発症関連因子 JDCP研究データの解析 |
| 3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 四方 賢一, 宮本 聡 |
| 2. 発表標題 糖尿病腎症の病態解明cutting edge 糖尿病腎症の病態と成因における炎症の意義 |
| 3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小田 香織, 宮本 聡, 小寺 亮, 和田 淳, 四方 賢一 |
| 2. 発表標題 P2X受容体の阻害はinflammasomeの制御を介して糖尿病性腎症の発症・進展を抑制する |
| 3. 学会等名 第33回日本糖尿病合併症学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 四方賢一 |
| 2. 発表標題 糖尿病合併症の成因Up to Date-その発症機序の解明に迫る 「腎症の成因と新たな治療標的」 |
| 3. 学会等名 第33回日本糖尿病合併症学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小田香織、宮本 聡、小寺 亮、和田 淳、四方賢一 |
| 2. 発表標題 Inflammasomeの制御を介したP2X受容体阻害薬の糖尿病マウスにおける腎保護効果 |
| 3. 学会等名 第30回糖尿病性腎症研究会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kaori Oda, Satoshi Miyamoto, Ryo Kodera, Jun Wada, Kenichi Shikata |
| 2. 発表標題 Inhibiting Inflammasome Activation with Suramin Protects against Progression of Diabetic Kidney Disease in KK-Ay Mice |
| 3. 学会等名 ASN kidney week 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Satoshi Miyamoto |
| 2. 発表標題 Mass Spectrometry Imaging in the Diabetic Kidney |
| 3. 学会等名 ASN kidney week 2017 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 宮本聡 |
| 2. 発表標題 質量分析イメージングを用いた糖尿病性腎症の病態解明とインフラマソームを標的とした新しい治療戦略 |
| 3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小田 香織、宮本 聡、小寺 亮、和田 淳、四方賢一 |
| 2. 発表標題 Suraminはinflammasomeを制御し糖尿病性腎症の進展を抑制する |
| 3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小田 香織、宮本 聡、小寺 亮、和田 淳、四方賢一 |
| 2. 発表標題 Inflammasomeの抑制によるsuraminの糖尿病マウスにおける腎保護効果 |
| 3. 学会等名 第32回日本糖尿病合併症学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小田 香織、宮本 聡、小寺 亮、和田 淳、四方賢一 |
| 2. 発表標題 糖尿病性腎症の成因におけるinflammasomeの関与 |
| 3. 学会等名 第29回日本糖尿病性腎症研究会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 四方賢一 |
| 2. 発表標題 糖尿病性腎症の診療の進歩 糖尿病性腎症の診断と治療における新たな展開 |
| 3. 学会等名 第60回日本腎臓学会学術総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計3件

| | |
|----------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 四方賢一（編集） | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 メディカルレビュー社 | 5. 総ページ数 258 |
| 3. 書名 糖尿病療養指導ガイドブック2019 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 和田隆志, 柏原直樹, 古市賢吾, 湯澤由紀夫, 稲熊大城, 高橋和男, 伊藤衣里, 秋山真一, 久米真司, 鈴木芳樹, 宮本 聡, 四方賢一, 小田香織, 利根淳仁, 梶谷展生, 大西章史, 杉山 斉, 遠山直志, 徳丸季聡 | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 中外医学社 | 5. 総ページ数 223 |
| 3. 書名 糖尿病性腎臓病の診かた、考えかた | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 岡田浩一, 安田宣成, 柏原直樹, 旭浩一, 伊藤 孝史, 要 伸也, 神田 英一郎, 菅野 義彦, 四方 賢一, 柴垣 有吾, 土谷 健, 鶴屋 和彦, 長田 太助, 成田 一衛, 南学 正臣, 服部 元史, 濱野 高行, 藤元 昭一, 守山 敏樹, 山縣 邦弘, 宮本 聡, 他 | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 東京医学社 | 5. 総ページ数 119 |
| 3. 書名 CKD療養ガイド2018 | |

〔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 | 宮本 聡 (Miyamoto Satoshi) (60779429) | 岡山大学・大学病院・助教 (15301) | |

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 |
|---------|---------|