

令和 3 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02824

研究課題名(和文)腎臓における代謝リプログラミングの解明と HIF を利用した新規腎臓病治療法開発

研究課題名(英文)Elucidation of metabolic reprogramming in the kidney and development of novel therapeutic approaches utilizing HIF against kidney disease

研究代表者

南学 正臣 (Nangaku, Masaomi)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：90311620

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、慢性腎臓病進行の final common pathway である尿細管間質の低酸素状態における代謝リプログラミングの解析を行った。培養尿細管細胞を低酸素で刺激して代謝リプログラミングを評価し、エネルギー代謝に関連する分子の発現変動とTCAサイクルを中心としたエネルギー代謝産物の測定を行い、関連する分子の変動が代謝リプログラミングに果たす役割を示した。更に、HIF を薬理的に活性化して、代謝リプログラミングにおける HIF の役割を明らかにした。また、腎臓病モデル動物を作成し、HIFの活性化に伴う代謝リプログラミングの病態生理学的意義を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「低酸素によるCKD 進行機転」は腎臓病のすべての病期における進行機転を説明する独創的かつ合理的な機序であり、そこにおける代謝リプログラミングの詳細を解明することは、これをターゲットとした新しい治療法の確立に繋がる。更に、得られた知見及び方法論は、腎臓病学において重要であるのみならず、脳血管障害、虚血性心疾患などの他の重要分野においても幅広い展開と応用が可能で、社会的貢献度も高く、大いに発展性が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We performed metabolic reprogramming in the tubulointerstitium under hypoxic conditions, which is a final common pathway of progression of chronic kidney disease. We evaluated metabolic reprogramming of cultured tubular cells exposed to hypoxia. By evaluating changes of expression of molecules involved in energy metabolism and products of energy metabolism such as TCA cycle, we clarified roles of molecules involved in metabolic reprogramming. Further, we clarified a role of HIF in metabolic reprogramming by pharmacological activation of HIF. We also clarified a pathogenic role of metabolic reprogramming induced by HIF activation in animal models of kidney disease.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：低酸素 HIF 慢性腎臓病 ミトコンドリア CKD

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病の進行の final common pathway として、尿細管間質の低酸素状態が重要である。腎臓の低酸素の原因としては、レニン・アンジオテンシン系の活性化による尿細管周囲毛細血管の血流の低下、腎性貧血による酸素運搬能の低下、線維化による血管の脱落や酸素拡散能の低下、尿毒素による内在性の酸素需要の増大などが複雑に寄与している。

生体のエネルギー産生で最も重要なのは、ミトコンドリアにおける酸化リン酸化による ATP 産生であり、低酸素ではこれが障害される。腎臓を始めとする各臓器の低酸素に対する防御反応は、転写調節因子 hypoxia-inducible factor (HIF) が司っている。HIF は通常酸素分圧では prolyl hydroxylase (PHD) により水酸化を受け直ちに分解されるが、低酸素状態では PHD が活性を失うことにより分解が停止して細胞の中に蓄積し効果を発動する。HIF は erythropoietin 産生による赤血球増加や VEGF 産生による血管新生により臓器への酸素供給を増加させるとともに、細胞のエネルギー代謝を変化させて細胞機能を調節する(代謝リプログラミング)。

HIF による代謝リプログラミングには、グルコーストランスポーター (GLUT) の発現誘導によるグルコース取り込み促進と乳酸脱水素酵素などの解糖系酵素の発現上昇による解糖系の活性化が関与する。また、それと並行してピルビン酸脱水素酵素キナーゼの発現誘導によりピルビン酸脱水素酵素活性を抑制し、ピルビン酸からアセチルCoA への変換阻害による TCA サイクル(クエン酸回路)の停滞とミトコンドリア機能抑制を引き起こす。同時に、HIF は autophagosome の形成に関わる Beclin1 を解放し、ミトコンドリアの autophagy (mitophagy) を促進することにより、細胞のエネルギー代謝を細胞質での嫌気解糖へとシフトさせる。これらの一連の変化は低酸素下での有効な ATP 産生を担保するのみならず、ミトコンドリアで発生する酸化ストレスに対する防御機構としても捉えることができる。これらのエネルギー代謝の変化に加え、HIF は脂質代謝にも影響を与える。

2. 研究の目的

本研究の目的は、申請者らが世界に先駆けて展開してきた慢性腎臓病における低酸素による病態進行機転とそれに対する防御機構である HIF に関する研究を発展・新展開させ、腎臓病の病態生理についてミトコンドリア障害とエネルギー代謝の側面からの理解を深め、HIF 活性化による代謝リプログラミング調整による慢性腎臓病に対する新規治療の可能性を追求することである。

この研究は、重大な unmet needs である慢性腎臓病に対し、原因疾患によらない共通の革新的治療法の開発への糸口を与える。また、低酸素およびエネルギー代謝障害をターゲットとした研究は学問的に最重要であり、慢性腎臓病の患者に対して共通の利益をもたらすのみならず、酸素代謝異常が原因となる様々な疾患への展開も期待できる。酸素生物学研究の成果は、虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症などの他の重要分野においても幅広い展開と応用が可

能で、社会的貢献度も高く、高度な発展性が期待できる。

3. 研究の方法

< in vitro 研究 >

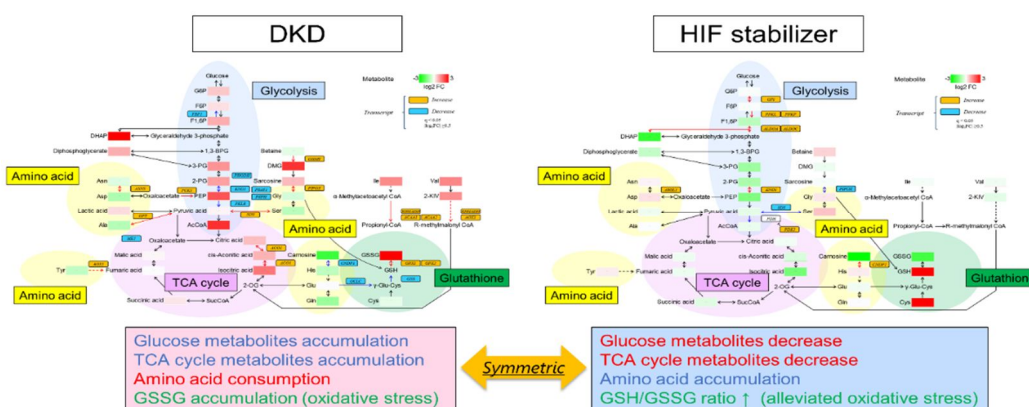
培養尿細管細胞を低酸素培養器で培養し、細胞外フラックスアナライザーを使用して酸素消費(OCR)と細胞外酸性化(ECAR)を調べ、エネルギー代謝プロファイルを測定した。また、transcriptome 解析、metabolome 解析を行い、解糖系・TCA回路・ペントースリン酸回路・脂質代謝・アミノ酸代謝などの代謝物質が具体的にどのように制御されているのかを解析し、代謝変化の詳細を把握した。更に、HIFの活性化化合物による HIF の活性化、および HIF isoform に対する siRNA による HIF の阻害を利用し、様々な病態における代謝リプログラミングにおける HIF の役割を明らかにした。

< in vivo 研究 >

BTBR Ob/Ob 2型糖尿病性腎症モデル、5 / 6 腎摘慢性腎不全モデルで NO を阻害した心腎関連モデル、重篤な虚血再還流後に起こる腎線維化モデル、高脂肪食による脂肪肝モデルなどの腎臓病モデル動物を作成し、尿細管間質における慢性低酸素状態が in vivo で代謝リプログラミングに及ぼす影響を、遺伝子発現調節および代謝産物の測定により評価し、その病態生理学的意義を明らかにするとともに、他の臓器における代謝リプログラミングについても評価した。更に、HIF活性化薬を投与することにより、腎臓のエネルギー代謝の変化、脂質代謝の変化と、酸化ストレスへの影響、病態の改善を検証した。更に imaging mass-spectrometry の手法も利用し、metabolome 解析を行って細胞種特異的な代謝プロファイルの変化についても解析を行った。

4. 研究成果

糖尿病の状態では腎臓は低酸素になっているが、同時にアミノ酸代謝、脂質代謝などの異常が起きており、ミトコンドリアの機能異常と TCA サイクルの障害が認められ、酸化ストレスが更新している。HIF を薬理的に活性化することで、これらの代謝異常の改善が認められた。

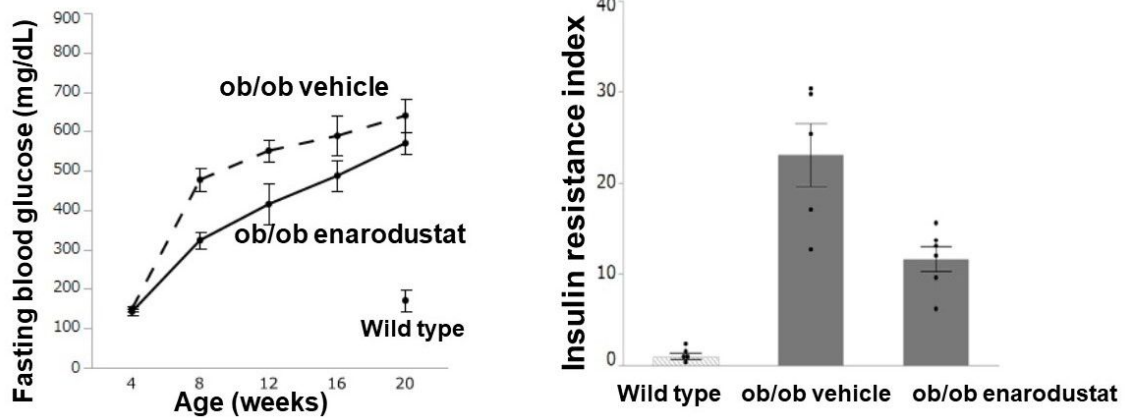


(Hasegawa, Nanngaku et al. Kidney Int 2020)

2 型糖尿病モデルにおいて HIF を薬理的に活性化すると、インスリンの抵抗

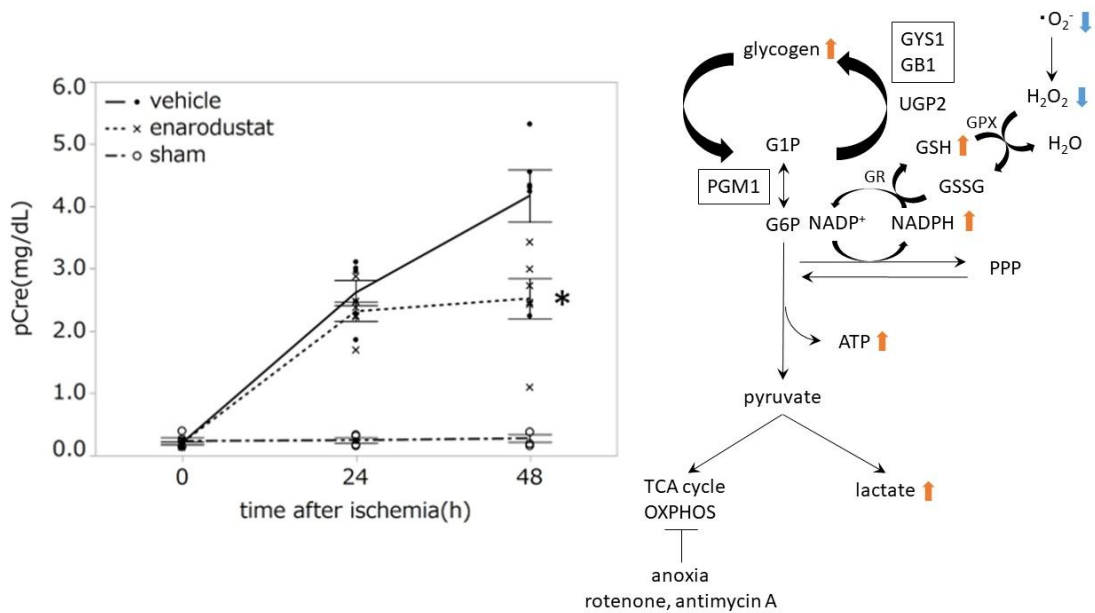
性が改善し、善玉

アディポカインであるアディポネクチンの発現上昇がみられ、腎障害も改善した。



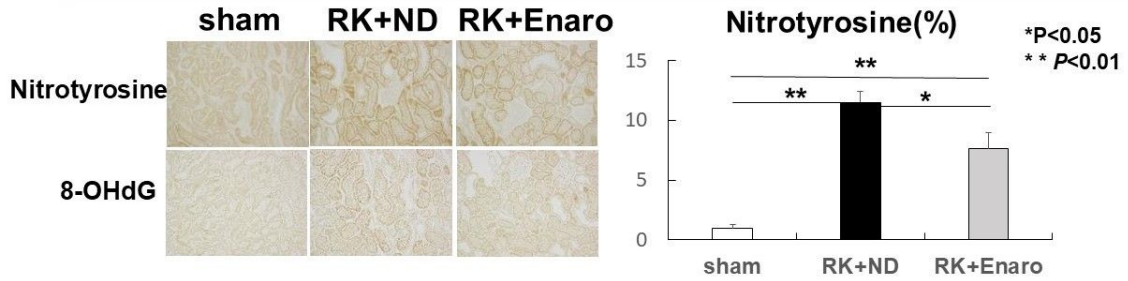
(Sugahara, Nanngaku et al. J Am Soc Nephrol 2020)

虚血再環流による腎臓において HIF を活性化させることにより、代謝の変化が誘導され、glycogen が新たなエネルギー源として蓄積し、細胞保護的に働いていることが分かった。



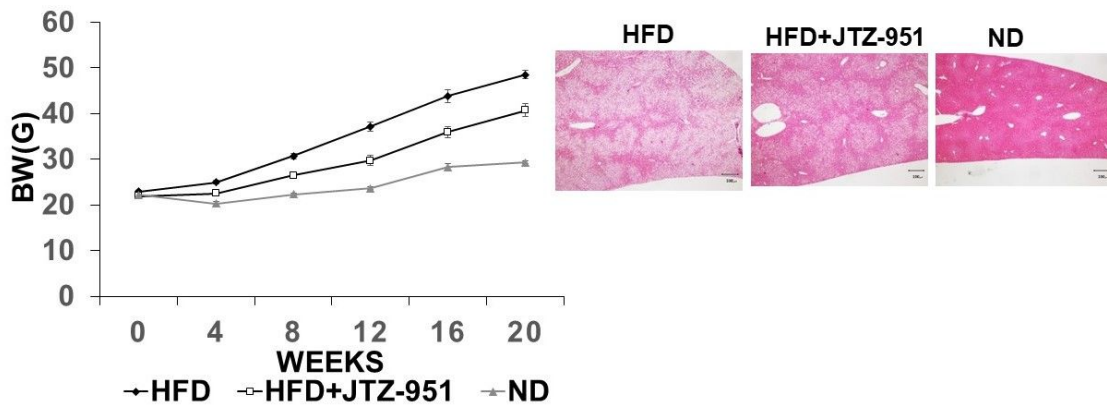
(Ito, Nanngaku et al. Kidney Int 2020)

心腎連関においても、HIF を活性化させることにより腎臓と心臓の酸化ストレスが軽減し、両臓器に対する保護が認められた。



(Uchida, Nanngaku et al. Am J Physiol Renal Physiol 2020)

更に、高脂肪食による脂肪肝も HIF を活性化させることにより改善が認められた。



(Saito, Nanngaku et al. Lab Invest 2019)

以上のように、様々な病態における低酸素とそれに伴うエネルギー代謝異常の病態生理学的重要性が明らかになり、それに対する防御機構としての HIF の活性化の重要性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27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 8件）

1. 著者名 Hasegawa Sho, Tanaka Tetsuhiro, Saito Tomoyuki, Fukui Kenji, Wakashima Takeshi, Susaki Etsuo A., Ueda Hiroki R., Nangaku Masaomi	4. 巻 in press
2. 論文標題 The oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat counteracts alterations in renal energy metabolism in the early stages of diabetic kidney disease	5. 発行年 2019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.2019.12.007	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 -

1. 著者名 Ito Marie, Tanaka Tetsuhiro, Ishii Taisuke, Wakashima Takeshi, Fukui Kenji, Nangaku Masaomi	4. 巻 97
2. 論文標題 Prolyl hydroxylase inhibition protects the kidneys from ischemia via upregulation of glycogen storage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 687～701
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.kint.2019.10.020	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 Sugahara Mai, Tanaka Shinji, Tanaka Tetsuhiro, Saito Hisako, Ishimoto Yu, Wakashima Takeshi, Ueda Masatoshi, Fukui Kenji, Shimizu Akira, Inagi Reiko, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi, Nangaku Masaomi	4. 巻 31
2. 論文標題 Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitor Protects against Metabolic Disorders and Associated Kidney Disease in Obese Type 2 Diabetic Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 560～577
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1681/ASN.2019060582	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 Uchida Lisa, Tanaka Tetsuhiro, Saito Hisako, Sugahara Mai, Wakashima Takeshi, Fukui Kenji, Nangaku Masaomi	4. 巻 318
2. 論文標題 Effects of a prolyl hydroxylase inhibitor on kidney and cardiovascular complications in a rat model of chronic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F388～F401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajprenal.00419.2019	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 Maekawa Hiroshi, Inoue Tsuyoshi, Ouchi Haruki, Jao Tzu-Ming, Inoue Reiko, Nishi Hiroshi, Fujii Rie, Ishidate Fumiyoshi, Tanaka Tetsuhiro, Tanaka Yosuke, Hirokawa Nobutaka, Nangaku Masaomi, Inagi Reiko	4. 巻 29
2. 論文標題 Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1261 ~ 1273.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.09.050	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 Wakashima Takeshi, Tanaka Tetsuhiro, Fukui Kenji, Komoda Yasumasa, Shinozaki Yuichi, Kobayashi Hatsue, Matsuo Akira, Nangaku Masaomi	4. 巻 318
2. 論文標題 JTZ-951, an HIF prolyl hydroxylase inhibitor, suppresses renal interstitial fibroblast transformation and expression of fibrosis-related factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F14 ~ F24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00323.2019	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 Nasu Kahori, Kawakami Takahisa, Shinohara Akinari, Sakamoto Takeharu, Nangaku Masaomi	4. 巻 in press
2. 論文標題 Munc18-1-interacting protein 3 mitigates renal fibrosis through protection of tubular epithelial cells from apoptosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	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) 10.1093/ndt/gfz177	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 Fukui Kenji, Shinozaki Yuichi, Kobayashi Hatsue, Deai Katsuya, Yoshiuchi Hiromi, Matsui Takuya, Matsuo Akira, Matsushita Mutsuyoshi, Tanaka Tetsuhiro, Nangaku Masaomi	4. 巻 859
2. 論文標題 JTZ-951 (enarodustat), a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, stabilizes HIF-protein and induces erythropoiesis without effects on the function of vascular endothelial growth factor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 172532 ~ 172532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2019.172532	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 Hasegawa Sho, Susaki Etsuo A., Tanaka Tetsuhiro, Komaba Hirotaka, Wada Takehiko, Fukagawa Masafumi, Ueda Hiroki R., Nangaku Masaomi	4. 巻 96
2. 論文標題 Comprehensive three-dimensional analysis (CUBIC-kidney) visualizes abnormal renal sympathetic nerves after ischemia/reperfusion injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 129 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.02.011	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 Saito Hisako, Tanaka Tetsuhiro, Sugahara Mai, Tanaka Shinji, Fukui Kenji, Wakashima Takeshi, Nangaku Masaomi	4. 巻 99
2. 論文標題 Inhibition of prolyl hydroxylase domain (PHD) by JTZ-951 reduces obesity-related diseases in the liver, white adipose tissue, and kidney in mice with a high-fat diet	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1217 ~ 1232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0239-4	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 Kurata Yu, Tanaka Tetsuhiro, Nangaku Masaomi	4. 巻 7
2. 論文標題 Prolyl hydroxylase domain inhibitors: a new era in the management of renal anemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 S334 ~ S334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/atm.2019.09.118	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 Ito Marie, Tanaka Tetsuhiro, Nangaku Masaomi	4. 巻 29
2. 論文標題 Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 as a treatment target of kidney diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Opinion in Nephrology and Hypertension	6. 最初と最後の頁 128 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MNH.0000000000000556	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 Honda Tomoko、Hirakawa Yosuke、Nangaku Masaomi	4. 巻 38
2. 論文標題 The role of oxidative stress and hypoxia in renal disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 414 ~ 426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23876/j.krcp.19.063	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、Nangaku Masaomi	4. 巻 198
2. 論文標題 Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitors to Treat Anemia in Chronic Kidney Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Contributions to Nephrology	6. 最初と最後の頁 112 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496531	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 Hasegawa Sho、Susaki Etsuo A.、Tanaka Tetsuhiro、Komaba Hirotaka、Wada Takehiko、Fukagawa Masafumi、Ueda Hiroki R.、Nangaku Masaomi	4. 巻 e-PUB
2. 論文標題 Comprehensive three-dimensional analysis (CUBIC-kidney) visualizes abnormal renal sympathetic nerves after ischemia/reperfusion injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 e-PUB
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.02.011	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 Saito Hisako、Tanaka Tetsuhiro、Sugahara Mai、Tanaka Shinji、Fukui Kenji、Wakashima Takeshi、Nangaku Masaomi	4. 巻 e-PUB
2. 論文標題 Inhibition of prolyl hydroxylase domain (PHD) by JTZ-951 reduces obesity-related diseases in the liver, white adipose tissue, and kidney in mice with a high-fat diet	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 e-PUB
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0239-4	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 Akizawa Tadao, Nangaku Masaomi, Yamaguchi Takuhiro, Arai Masanobu, Koretomo Ryosuke, Matsui Atsushi, Hirakata Hideki	4. 巻 49
2. 論文標題 A Placebo-Controlled, Randomized Trial of Enarodustat in Patients with Chronic Kidney Disease Followed by Long-Term Trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Nephrology	6. 最初と最後の頁 165 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496929	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 Tsuyoshi, Abe Chikara, Kohro Takahide, Tanaka Shinji, Huang Liping, Yao Junlan, Zheng Shuqiu, Ye Hong, Inagi Reiko, Stornetta Ruth L., Rosin Diane L., Nangaku Masaomi, Wada Youichiro, Okusa Mark D.	4. 巻 95
2. 論文標題 Non-canonical cholinergic anti-inflammatory pathway-mediated activation of peritoneal macrophages induces Hes1 and blocks ischemia/reperfusion injury in the kidney	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 563 ~ 576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.09.020	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 該当する

1. 著者名 Jao Tzu-Ming, Nangaku Masaomi, Wu Chia-Hsien, Sugahara Mai, Saito Hisako, Maekawa Hiroshi, Ishimoto Yu, Aoe Mari, Inoue Tsuyoshi, Tanaka Tetsuhiro, Staels Bart, Mori Kazutoshi, Inagi Reiko	4. 巻 95
2. 論文標題 ATF6 downregulation of PPAR promotes lipotoxicity-induced tubulointerstitial fibrosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 577 ~ 589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.09.023	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 該当する

1. 著者名 Tanaka Shinji, Sugiura Yuki, Saito Hisako, Sugahara Mai, Higashijima Yoshiki, Yamaguchi Junna, Inagi Reiko, Suematsu Makoto, Nangaku Masaomi, Tanaka Tetsuhiro	4. 巻 94
2. 論文標題 Sodium?glucose cotransporter 2 inhibition normalizes glucose metabolism and suppresses oxidative stress in the kidneys of diabetic mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 912 ~ 925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.04.025	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 Anusornvongchai Thitinun, Nangaku Masaomi, Jao Tzu-Ming, Wu Chia-Hsien, Ishimoto Yu, Maekawa Hiroshi, Tanaka Tetsuhiro, Shimizu Akira, Yamamoto Masayuki, Suzuki Norio, Sassa Ryoji, Inagi Reiko	4. 巻 94
2. 論文標題 Palmitate deranges erythropoietin production via transcription factor ATF4 activation of unfolded protein response	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 536 ~ 550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.03.011	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 Saito Hisako, Tanaka Tetsuhiro, Tanaka Shinji, Higashijima Yoshiki, Yamaguchi Junna, Sugahara Mai, Ito Marie, Uchida Lisa, Hasegawa Sho, Wakashima Takeshi, Fukui Kenji, Nangaku Masaomi	4. 巻 6
2. 論文標題 Persistent expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and M2 macrophage markers and chronic fibrosis after acute kidney injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e13707 ~ e13707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13707	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 Hirakawa Yosuke, Mizukami Kiichi, Yoshihara Toshitada, Takahashi Ippei, Khulan Purevsuren, Honda Tomoko, Mimura Imari, Tanaka Tetsuhiro, Tobita Seiji, Nangaku Masaomi	4. 巻 93
2. 論文標題 Intravital phosphorescence lifetime imaging of the renal cortex accurately measures renal hypoxia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1483 ~ 1489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.01.015	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 Mimura Imari, Hirakawa Yosuke, Kanki Yasuharu, Nakaki Ryo, Suzuki Yutaka, Tanaka Tetsuhiro, Aburatani Hiroyuki, Nangaku Masaomi	4. 巻 8
2. 論文標題 Genome-wide analysis revealed that DZNep reduces tubulointerstitial fibrosis via down-regulation of pro-fibrotic genes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-22180-5	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、Nangaku Masaomi	4. 巻 198
2. 論文標題 Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitors to Treat Anemia in Chronic Kidney Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Contrib Nephrol	6. 最初と最後の頁 112 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496531	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 Hasegawa Sho、Tanaka Tetsuhiro、Nangaku Masaomi	4. 巻 27
2. 論文標題 Hypoxia-inducible factor stabilizers for treating anemia of chronic kidney disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Opinion in Nephrology and Hypertension	6. 最初と最後の頁 331 ~ 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MNH.0000000000000431	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 Nangaku Masaomi	4. 巻 38
2. 論文標題 Introduction: Kidney Disease and Cardiovascular Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Seminars in Nephrology	6. 最初と最後の頁 207 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semnephrol.2018.03.001	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 -

〔学会発表〕 計41件 (うち招待講演 32件 / うち国際学会 34件)

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Kidney disease in Japan
3. 学会等名 Berliner DialyseSeminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Treatment strategies targeting hypoxia and oxidative stress - HIF and Nrf2
3. 学会等名 International Diabetes Federation Congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Oxygen metabolism in AKI and CKD
3. 学会等名 American Society of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Mechanisms of AKI-on-CKD
3. 学会等名 2019 Asia-Pacific AKI to/on CKD Summit (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Therapy of diabetic kidney disease: current and future
3. 学会等名 International Congress of Diabetes and Metabolism 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 The Molecular Mechanisms of AKI to CKD Transition and Its Clinical Implication
3. 学会等名 3rd Asia Pacific AKI CRRT Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 New era of diabetic kidney disease
3. 学会等名 Hong Kong Society of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Update on anemia management in patients with CKD
3. 学会等名 APSN/HKSN CME course (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 AKI-to-CKD transition
3. 学会等名 Chinese Society of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Pathogenesis and treatment of CKD and its complications
3. 学会等名 Asia Pacific Chapter Meeting of the ISPD (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Anemia in CKD/ESKD: Is it still EPO?
3. 学会等名 Asian Colloquium in Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Oxidative stress and hypoxia as novel therapeutic targets in kidney disease
3. 学会等名 Korean Society of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 New therapies for diabetic nephropathy
3. 学会等名 Nephrology Biennial Review Course of WCN 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 HIF stabilizer in management of renal anemia
3. 学会等名 Nephrology Biennial Review Course of WCN 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Targeting oxidative stress and inflammation in diabetic kidney disease
3. 学会等名 Satellite Symposium of WCN 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 The Role of Hypoxia and HIF in Tubule Injury
3. 学会等名 Keystone Symposium: Unraveling the Secrets of Kidney Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南学正臣
2. 発表標題 Nrf2活性化薬の可能性
3. 学会等名 第30回日本糖尿病性腎症研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 AKI to CKD Transition
3. 学会等名 American Society of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 The Burden of CKD; Challenges and Successes
3. 学会等名 American Society of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maekawa H, Jao T-Z, Inoue R, Nishi H, Inoue T, Nangaku M, Inagi R.
2. 発表標題 Mitochondrial DNA Leakage Causes Inflammation via the cGAS-STING Axis in Cisplatin-Mediated Tubular Damage
3. 学会等名 American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujii T, Tsubakihara Y, Akizawa T, Nangaku M, Onoue T, Yonekawa T, Endo Y, Cobitz AR.
2. 発表標題 Efficacy and Safety of Daprodustat on Anemia Management in Japanese Hemodialysis Patients Not Using Erythropoiesis-Stimulating Agents
3. 学会等名 American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nangaku M, Khawaja Z, Luo W, Garafola S, deGoma E, Komatsu Y.
2. 発表標題 Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trials of Vadadustat, an Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor (HIF-PHI), to Treat Anemia of CKD
3. 学会等名 American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hasegawa S, Fukagawa M, Ueda HR, Nangaku M, Tanaka T, Susaki EA, Komaba H, Wada T, Saito H, Sugahara M, Uchida L, Ito M.
2. 発表標題 Whole-Kidney Three-Dimensional Imaging Reveals the Progression of Renal Sympathetic Denervation after Ischemia-Reperfusion Injury
3. 学会等名 American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Uchida L, Tanaka T, Saito H, Sugahara M, Fukui K, Wakashima T, Nangaku M.
2. 発表標題 Multiple, Systemic Effects of PHD Inhibitors Signify an Anti-Fibrotic and Anti-Inflammatory Impact on Cardiovascular Complications in the Remnant Kidney
3. 学会等名 American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishimoto Y, Shimizu A, Kugita M, Nagao S, Honda K, Inagi R, Nangaku M, Nishio S, Kawano H, Horie S, Kasahara T, Osafune K, Hoshino J, Ubara Y.
2. 発表標題 Mitochondrial Morphological Abnormality in Cyst Epithelial Cells of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients
3. 学会等名 American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ito M, Tanaka T, Wakashima T, Nangaku M, Fukui K.
2. 発表標題 PHD Inhibition Reduces Reactive Oxidative Stress in In Vitro Ischemia Model
3. 学会等名 American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Inoue T, Abe C, Tanaka S, Rosin DL, Nangaku M, Wada Y, Okusa MD.
2. 発表標題 Hes1, a Newly Identified Downstream Mediator of $\alpha 7$ nAChR on Macrophages in the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway, Plays a Protective Role in AKI
3. 学会等名 American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jao T-M, Inoue T, Sugahara M, Maekawa H, Ishimoto Y, Tanaka T, Nangaku M, Inagi R.
2. 発表標題 ATF6 and PPAR Cross-Talk Provides New Insights into Lipotoxicity-Induced Tubulointerstitial Fibrosis
3. 学会等名 American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南学正臣
2. 発表標題 Anti-oxidative stress therapy against DKD
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 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 The Molecular Mechanisms of AKI to CKD Transition and Its Clinical Implication
3. 学会等名 2nd Asia-Pacific AKI CRRT Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Can Biomarker Based Management for AKI Improve Outcomes?
3. 学会等名 2nd Asia-Pacific AKI CRRT Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 The AKI to CKD Continuum: a Clinical Perspective
3. 学会等名 Hong Kong Society of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Anemia treatment in CKD: Update
3. 学会等名 Malaysian Society of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Diabetic nephropathy: Is there anything new?
3. 学会等名 Malaysian Society of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南学正臣
2. 発表標題 慢性腎臓病における心・血管障害
3. 学会等名 第10回日本下肢救済・足病学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南学正臣
2. 発表標題 腎性貧血とHIF
3. 学会等名 第10回日本下肢救済・足病学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南学正臣
2. 発表標題 慢性腎不全治療薬の開発 その課題と今後への期待
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南学正臣
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病 (DKD) : 新たな疾患概念 : オーバービュー
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南学正臣
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病DKDの抑制を目指して
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 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 Update of management of diabetic nephropathy
3. 学会等名 Korean Soceity of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaomi Nangaku
2. 発表標題 New insights into AKI to CKD continuum and the role of maladaptive repair
3. 学会等名 Korean Soceity of Nephrology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018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	三村 維真理 (Mimura Imari) (00727084)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
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	稲城 玲子 (Inagi Reiko) (50232509)	東京大学・医学部附属病院・特任教授 (12601)	
研究分担者	田中 哲洋 (Tanaka Tetsuhiro) (90508079)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	
研究分担者	西 裕志 (Nishi Hiroshi) (90784174)	東京大学・医学部附属病院・助教 (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
---------	---------

台湾	National Taiwan University			
米国	Mark D Okusa, Alessia Fornoni	University of Virginia	University of Miami	
タイ	Thitinun Anusornvongchai	Lerdsin General Hospital		