

令和 3 年 8 月 11 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02828

研究課題名(和文)慢性腎臓病の基盤病態としての内皮障害、内皮/上皮連関の解明と治療法開発への展開

研究課題名(英文) Implications of endothelial injuries and endothelial/epithelial interactions as pathogenetic mechanisms underlying progression of chronic kidney disease and its therapeutic application.

研究代表者

柏原 直樹 (Kashihara, Naoki)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：10233701

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)：慢性腎臓病(CKD)の主たる原因疾患である糖尿病、高血圧、加齢では、共通して血管内皮障害を伴う。糸球体、尿細管いずれにおいても内皮と上皮(ポドサイト、尿細管上皮)は近接しており、機能連関が存在する。内皮障害はどのような機序で内皮/上皮連関を破綻させ、CKDの共通進展機序である「炎症」と「線維化」を惹起するのか、内皮障害と上皮障害を結ぶ機序は何か、活性酸素種、一酸化窒素(NO)及び両者の均衡変化、NLRP3 Inflammasome、Wnt/ β -catenin経路、Keap1/Nrf2経路、ミトコンドリア障害の役割に焦点をあてて解析した。さらに内皮機能の保持による腎保護効果の可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性腎臓病(CKD)は末期腎不全のみならず、心血管病、認知症発症のリスク因子でもある。超高齢化社会を迎え一層の増加が危惧される。CKDの進展と合併症との連関機序を解明し、有効な予防・治療法を開発することが急がれる。CKDの病態形成に内皮障害に関わることが想定されながら、研究技術上の障壁により解明が遅れていた。私共は新規研究技術の開発に取り組んだ。その結果、生活習慣病、加齢によるCKDでは内皮障害がその発症に関与し、活性酸素種と一酸化窒素が病態形成のメディエーターとなる。内皮障害が内皮/上皮連関を破綻させ、腎障害の2大病態である「炎症」と「線維化」を惹起させ、CKDを重症化させるのかを解明した。

研究成果の概要(英文)：The main causes of chronic kidney disease (CKD), diabetes mellitus, hypertension and ageing - are commonly associated with endothelial damage. Endothelium and epithelium (podocytes and tubular epithelium) are in close proximity to each other in both glomeruli and tubules, and a functional link exists. We have explored the mechanisms by which endothelial damage disrupts the endothelial/epithelial linkage and leads to inflammation and fibrosis. We have demonstrated the β -catenin pathway, Keap1/Nrf2 pathway and mitochondrial dysfunction are involved in this linkage. Furthermore, the possible renoprotective effect of the preservation of endothelial function was demonstrated.

研究分野：腎臓学

キーワード：慢性腎臓病 内皮障害 慢性炎症 酸化ストレス Wnt/ β -catenine NLRP3 inflammasome Keap1/Nrf-2 線維化

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

慢性腎臓病 (CKD) は末期腎不全のみならず、心血管病 (Cardiovascular Disease: CVD)、認知症発症のリスク因子でもある。超高齢化社会を迎え、一層の増加が危惧される。CKD の進展と合併症との関連機序を解明し、有効な予防・治療法を開発することが急がれる。

糖尿病、高血圧、加齢等が CKD の主たる原因疾患であり、**共通して内皮機能障害を伴う事**が特徴である。内皮障害は CVD の共通病態でもあり、心腎関連の基盤となる。また、近年、**急性腎障害 (AKI) の予後が想定以上に不良 (約 20% が CKD へ移行)** である事が判明している。AKI 発症リスクは CKD と重複しており、**内皮障害が AKI から CKD への移行要因となる可能性は高い。**

CKD の病態形成に内皮障害が関わる事が想定されながら、研究技術上の障壁により解明が遅れていた。私共はこれを克服すべく新規研究技術の開発にとり組んだ。その結果、生活習慣病、加齢による CKD では内皮障害がその発症に関与し、活性酸素種 (ROS) と一酸化窒素 (NO) が病態形成のメディエーターとなり、「炎症」、「線維化」が惹起され、腎障害が進展することを明らかにしてきた (JASN 2013, KI 2013, PNAS 2014, FASEB-J 2015)。

内皮と上皮細胞は近接して存在しており、相互に機能連関 (内皮/上皮連関) が存在する。糸球体・尿管管共に、上皮細胞が VEGF 等を産生し、糸球体内皮、尿管細管毛細血管内皮の維持に必須の役割を果たしている。内皮障害がどのような機序を介して、腎障害を惹起するのか、**内皮/上皮病態連関の存在とその詳細を本研究で解明し、治療法開発に繋げたい。**

2. 研究の目的

内皮障害はいかなる機序で内皮/上皮連関を破綻させ、腎障害進展の2大病態である「炎症」と「線維化」を惹起させ、CKD を重症化させるのかを解明することを目的とする。以下に取り組む。

- 1) 内皮障害が起点となり、炎症と線維化が惹起される過程を、NLRP3-inflammasome 経路 (慢性炎症の中心機序)、Wnt/ β -catenin 経路 (線維化に深く関係) に注目して解析する。
- 2) 糸球体病変・尿管管間質障害の両者に内皮/上皮病態連関が関係することを明らかにする。
- 3) 急性腎障害 (AKI) から CKD への移行要因としての内皮障害の役割を解明する。
- 4) CKD、加齢腎の基盤病態としての血管内皮障害の分子機序を明らかにする。
- 5) 内皮障害、内皮/上皮病態連関の改善を目標とした治療戦略を考案する。

抗酸化遺伝子群を包括的に統御する Keap-1/Nrf-2 経路活性化による腎保護効果とそのメカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

- 1) 内皮障害が起点となり、ROS/NO 変化がメディエーターとして働き、炎症、線維化が惹起される過程を、慢性炎症の中心機序である NLRP3-inflammasome 経路、線維化に深く関係する Wnt/ β -catenin 経路活性化に注目して解析する。
- 2) 糖尿病性腎症、CKD における糸球体障害 (ポドサイト障害)、尿管管間質障害の両者に内皮/上皮病態連関が関係することを明らかにする。

【方法】

- (1) 上皮特異的 Inflammasome 活性化の検出: Pycard-mCitrine (ASC-Citrine fusion タンパク) flox マウスを使用する。Inflammasome 活性化 (ASC の重合化) を mCitrine の蛍光で検出可能となる。Podocin-Cre マウスと交配 (Pod-ASC-Citrine) し、糸球体上皮特異的に Inflammasome 活性化を可能とする。Npt2-Cre マウスと交配 (Npt2-ASC-Citrine) し、近位尿管管特異的に Inflammasome 活性化を検出する。

(2) 糖尿病、ネフローゼモデルにおける Inflammasome 活性化動態の in vivo 解析

Pod-ASC-Citrine に糖尿病モデル (AKITA と交配、STZ 投与) 作成し、in vivo imaging 技術で、糸球体上皮の Inflammasome 活性化の動態を解析する。さらに Caspase1 活性化部位を FRET 技術を活用して同定し動態を解析する。酵素活性の組織における検出はレニン活性を対象に成功している (J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2016)。

- (3) 内皮/上皮病態連関、内皮細胞障害による上皮の Inflammasome 活性化動態の解析

内皮特異的 NADPH oxidase (tie2-NOX2 TG) マウスに糖尿病モデルを作成し、内皮に酸化ストレスを負荷したところ、アルブミン尿出現前の早期から、内皮障害だけでなく、ポドサイトの形態変化(内皮/上皮連関)を認めた(Lab Invest2016)。「糸球体内皮細胞における eNOS-NO 経路は糸球体上皮細胞における Inflammesome 活性化を抑制的に制御する」との作業仮説のもと eNOS 欠損マウスにおける上皮細胞障害の機序解明を行った。使用動物は WT(C57BL/6)及び eNOS 欠損マウス (eNOSKO) を用いた。両マウスにストレプトゾトシン (STZ) を投与行い、WT-Con, WT-STZ, eNOSKO-Con, eNOSKO-STZ の 4 群の比較検討を行う。Inflammesome 活性化の意義を検討するため eNOS-ASC double KO マウス(eNOS-ASC DKO)を作成した。eNOS-ASC-DKO に STZ 誘発糖尿病を発症させ上皮細胞変化を走査電子顕微鏡、ネフリン、ポドシン発現変化等で評価する。

(4)尿細管間質病変における内皮障害、内皮/上皮連関の役割の解析

Npt2-ASC-Citrine マウスに UUO を作成し、Inflammesome 活性化動態を解析する。

NO は soluble guanylate cyclase (sGC)を活性化し cGMP を産生し PKG を活性化する。PKG が GSK3 β と同様に β -catenin をリン酸化する。正常内皮機能は Wnt/ β -catenin 経路を抑制的に制御しており、内皮障害による NO 不足により線維化進行が予想される (NO が線維化のブレーキとして機能する)

eNOS-KO マウスに UUO モデルを作成し、線維化増悪の有無を検討する。Wnt 経路活性化を BAT-LacZ(β -catenin 結合配列 promoter 下で LacZ 遺伝子発現)マウスを用いて解析する。sGC 刺激薬 (BAY 63-2521)を eNOS-KO/UUO に投与し、線維化改善作用をみる。

(5) 急性腎障害(AKI)から CKD への移行要因としての内皮障害の役割を解明する。

eNOS-KO マウスに虚血再灌流モデル(IRI)を作成し組織障害を比較解析する。予備実験では eNOS 欠損により、炎症が遷延し、線維化を生じることを明らかにしている (AKI-CKD 移行)。Inflammesome 関連遺伝子発現、Wnt/ β -Catenin 経路遺伝子発現を検討する。L-NAME、sGC 刺激薬投与により NO シグナル(eNOS/NO/sGC /PKG)の役割を解析する。

(6) CKD、加齢腎の基盤病態としての血管内皮障害の分子機序を明らかにする。

CKD 糸球体において eNOS 機能異常 (eNOS uncoupling) が生じていることを示してきた (JASN 2013, Am J Physiol 2005)。eNOS とその補酵素 BH4 産生の律速酵素 GTP-cyclohydrolase I(GTP-CH1)が caveolae 内に存在し、近傍には NADPH Oxidase が存在する。 Tie2-Cre 及び GTP-CH1 flox マウスから内皮特異的 GTP-CH1 欠損マウスを作成し eNOS uncoupling の ECD における役割を確定する。

(7) Keap-1/Nrf-2 経路活性化による腎保護機序の解析

Nrf2 を活性化する薬剤である RTA402 を糖尿病モデル及び ICGN マウスに投与し、尿管ミトコンドリア障害軽減作用・腎保護効果を検討する。

Bardoxolone methyl による臨床試験で GFR 改善作用が示唆されたが、その機序は不明である。In vivo imaging 技術を活用し、生体動物で single nephron GFR (snGFR) 測定系を確立している (Kidney Int 2015)。Bardoxolone methyl の GFR 増大作用機序を解明する。snGFR=kf x ($\Delta P_{GC}-\Delta\pi$)で規定されるが、 ΔP_{GC} 増大 (糸球体高血圧) による GFR 増大は腎保護上好ましくない。本薬剤の filtration coefficient (kf) 値への影響を解析する。kf に関係する有効濾過面積、permeability、糸球体血流量変化等を評価する。

4. 研究成果

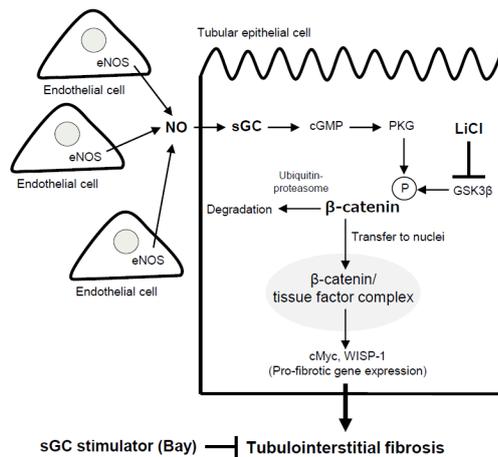
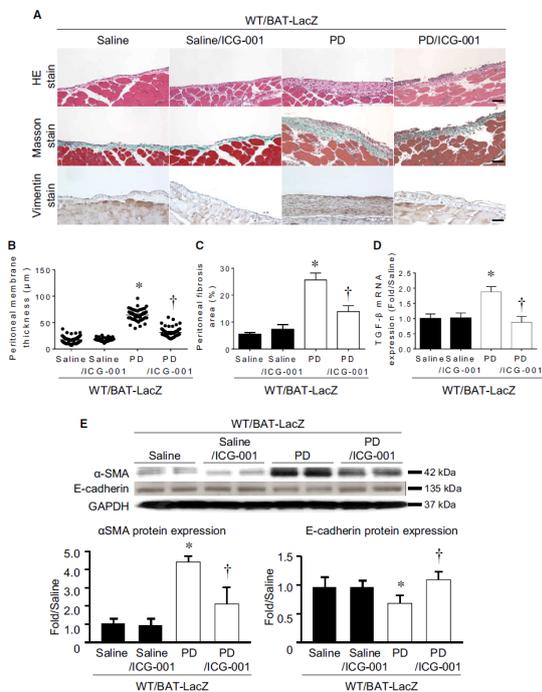
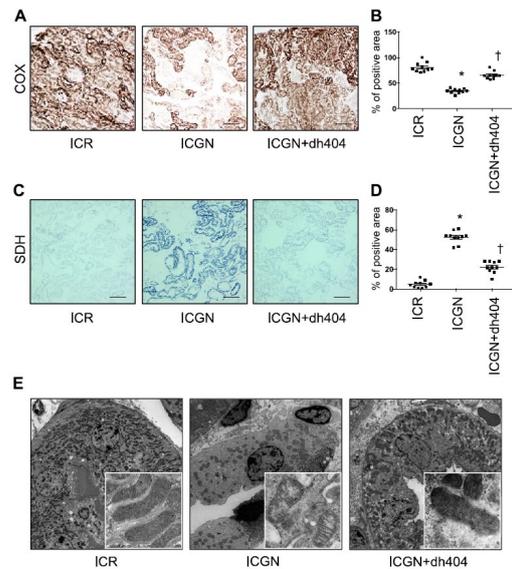
内皮障害が起点となり、炎症と線維化が惹起される過程を、NLRP3-inflammesome 経路(慢性炎症の中心機序)、Wnt/ β -catenin 経路 (線維化に深く関係) に注目して解析した。

NF-E2-related factor 2 (Nrf2) は抗酸化酵素・解毒酵素群の発現を包括的に制御し、生体防衛に重要な役割を果たす。定常状態では Keap1 に補足され、ユビキチン-プロテアソーム経路で分解制御される。ROS に暴露されると Nrf2 は核内へ移行し、Heme oxygenase1(HO-1)等の多くの抗酸化酵素を誘導する。Keap-1/Nrf2 経路が UUO におけるマクロファージ浸潤に関与することを明らかにしている (Sci Rep 2017)。CDDO-methyl (Bardoxolone methyl, RTA402: Reata 社供与) はこの Nrf2 を活性化する薬剤である。ネフローゼモデルである ICGN マウスに RTA402 を投与したところ腎障害が軽減 (蛋白尿減少、尿管障害軽減) された。特に尿管上皮細胞におけるミトコンドリア障害 (形態的、ミトコンドリア膜電位保持、呼吸鎖機能) が軽減された。Keap-1/Nrf2 経路が尿管上皮細胞のミトコンドリア機能維持に重要であることが判明した (FASEB J. 2019)。

さらに Nrf2 活性化による炎症抑制作用として Inflammasome への影響を検討した。Keap1 発現低下マウス (Keap1KD) を用いた。WT (C57BL/6) および Keap1KD からそれぞれ骨髄由来マクロファージ (BMDM) を作成した。WT-BMDM および Keap1KD-BMDM に対してインフラマソーム活性化の刺激を行い、インフラマソーム活性化の評価を行った。結果、WT-BMDM で認めたインフラマソーム活性化は、Keap1KD-BMDM で抑制されることが判明した。また、その機序としてミトコンドリア由来活性酸素種の産生低下が関与していることが判明した。

以上より Nrf2 活性化は臓器構成細胞 (尿管細胞) のみならず骨髄由来細胞においてもミトコンドリア障害を抑制し炎症の拡大および遷延を抑制しうることを示された。

Wnt- β -catenin 経路は発生、線維化、老化等の多彩な過程に関与する。 β -catenin は、GSK3 β によりリン酸化され、ユビキチン-プロテアソーム系で分解される。Wnt 刺激により、 β -catenin が安定化し核内移行し、転写因子 TCF 複合体を形成し、線維化関連遺伝子発現を制御する。腹膜線維症モデルを用いて、Wnt/ β -catenin 経路と線維化の関連を解析した。 β -catenin-activated transgenic (BAT) driving expression of nuclear β -galactosidase reporter transgenic (BAT-LacZ) マウスを使用した。高糖濃度の腹膜透析を 4 週間、腹腔内へ注入する腹膜線維化モデルを作成した。線維化の過程で Wnt/ β -catenin 経路が活性化されることを明らかにした。さらに、Klotho transgenic マウス (KLTG) と BAT-LacZ マウスを交配させたマウス (KLTG/BAT-LacZ) に前述同様の線維化を誘導したところ、Wnt/ β -catenin 経路抑制効果を介して線維化が顕著に抑制された。Klotho 蛋白が Wnt/ β -catenin 経路を抑制的に制御し線維化を抑制することが判明した (Nephrol Dial Transplant. 2020)。



eNOS-KO マウスに腎間質線維化モデルを作成し、eNOS/NO/sGC/PKG 経路と Wnt/ β -catenin 経路のクロストークを解析した。

LiCl 投与により WT マウスの尿管間質領域に線維化は全く生じていなかった。しかしながら、LiCl 投与により eNOSKO マウスの尿管間質領域には顕著な線維化が生じていた。また、同時に尿管は一部萎縮し、尿管障害を認めた。pro-fibrotic gene として CTGF、TGF- β の mRNA レベルでの発現量を評価したところ、WT-LiCl 群ではこれらの発現量は増

加していなかったが、eNOSKO-LiCl 群で顕著に増加していた。これら一連の変化は、Bay41-2272 投与により顕著に改善した。さらに線維化進展に Wnt/ β -catenin 経路が関与しているかどうか評価を行った。まず、 β -catenin の発現量を WB で解析したところ、WT-LiCl 群では WT- Vehicle 群と比較して発現量の増加を認めなかったが、eNOSKO-LiCl 群においては、WT-LiCl 群と比較して発現量の有意な増加を認めた。さらに β -catenin の発現はどの細胞で増加しているかどうかを免疫染色法で評価したところ、尿細管細胞において β -catenin の染色性が有意に増加していた。さらに、 β -catenin 下流のマーカーである Wisp-1、cMyc などの発現量を mRNA レベルで評価したところ、WT-LiCl 群では WT- Vehicle 群と比較して発現量の増加を認めなかったが、eNOSKO-LiCl 群においては、WT-LiCl 群と比較して発現量の有意な増加を認めた。これら一連の変化は、Bay41-2272 投与により顕著に改善した。

eNOS 遺伝子欠損マウスに一侧尿管結紮(UUO) モデルを作成し、間質炎症・線維化増悪の有無を検討した。sGC 刺激薬である Bay 41-2272 を腹腔内投与することで、eNOSKO 群の線維化は軽減した。

以上より NO/soluble guanylate cyclase (sGC)/cGMP/PKG 経路は Wnt/ β -catenin 経路を介した線維化 pathway に拮抗的に機能することが判明した。(論文投稿中)

同時に eNOS-NO 経路による炎症抑制作用を検討した。骨髄由来マクロファージ(BMDM)を使用した。WT (C57BL/6) 由来の BMDM に NLRP3-Inflammasome 活性化 (LPS-ATP) 刺激を行い、培養上清中の IL-1 β 分泌の有無で Inflammasome 活性化を検討した。LPS-ATP 刺激で IL-1 β の分泌増加を認め、Nitric oxide (NO) ドナーである S-Nitroso glutathione (GSNO) により抑制された。また GSNO により Inflammasome 関連遺伝子の発現が低下しており、発現制御機構を検討するため、ATAC-seq 解析を行った。WT マウスの BMDM を用いて control 群、LPS 群と LPS+GSNO 群の 3 群間で比較検討を行った。LPS 群と比較して LPS+GSNO 群では転写因子 CCAAT/enhancer binding protein(C/EBP) β の結合領域が closed になっていた。C/EBP は NLRP3 Inflammasome に関連するとともに、加齢腎で活性化する。以上より NO が C/EBP β の結合領域に作用し、Inflammasome 関連遺伝子の発現制御を行うことが示された。In vivo で Inflammasome 活性化の意義を検討するために、ASC の欠損マウス (ASCKO) を用いた。ASC は Inflammasome 活性化に必要な分子であり、欠損により Inflammasome は活性化しない。ASCKO と eNOSKO を交配させ、二重欠損マウス (eNOS-ASC-DKO) を作出し、比較検討した。15 ヶ月齢 (15M) の時点で、WT マウスに明らかな組織障害を認めなかった。一方で、eNOSKO マウスにおいては糸球体病変の進行を認めたが、eNOS-ASC-DKO マウスにおいては eNOSKO マウスで認められた糸球体病変は軽減した。

【まとめ】

一連の研究により以下の事実が判明した。

- 1) 内皮と上皮細胞は近接して存在しており、相互に機能連関 (内皮/上皮連関) が存在する。糸球体・尿細管共に、上皮細胞が VEGF 等を産生し、糸球体内皮、傍尿細管毛細血管内皮の維持に必須の役割を果たしている。
- 2) 内皮障害は内皮/上皮連関を破綻させ、腎障害進展の 2 大病態である「炎症」と「線維化」を惹起させ、CKD を重症化させる。
- 3) 内皮/上皮連関が破綻すると、内皮障害が起点となり、炎症と線維化が惹起される。この過程には、NLRP3-inflammasome 経路 (慢性炎症の中心機序)、Wnt/ β -catenin 経路 (線維化に深く関係) が関与していることが明らかになった。
- 4) NO/cGMP/PKG 経路は、NLRP3-inflammasome 活性化、Wnt/ β -catenin 経路活性化を抑制的に制御している (ブレーキとして機能する)。
- 5) 糸球体病変・尿細管間質障害の両者に内皮/上皮病態連関が存在し、病態形成に重要な役割を果たしている。

糖尿病、高血圧、加齢等が CKD の主たる原因疾患であり、共通して内皮機能障害を伴うことが特徴である。内皮障害は CVD の共通病態でもあり、心腎連関の基盤となる。

内皮と上皮は近接して存在しており、相互に機能連関 (内皮/上皮連関) が存在する。糸球体・尿細管ともに、上皮細胞が VEGF 等を産生し、糸球体内皮、傍尿細管毛細血管内皮の維持に必須の役割を果たしていることが判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Kadoya Hiroyuki, Yu Ning, Schiessl Ina Maria, Riquier-Brison Anne, Gyarmati Georgina, Desposito Dorinne, Kidokoro Kengo, Butler Matthew J, Jacob Chaim O., Peti-Peterdi Janos	4. 巻 5
2. 論文標題 Essential role and therapeutic targeting of the glomerular endothelial glycocalyx in lupus nephritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e131252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.131252	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 Yamaguchi Ryohei, Kawazoe Yoshimasa, Shimamoto Kiminori, Shinohara Emiko, Tsukamoto Tatsuo, Shintani-Domoto Yukako, Nagasu Hajime, Uozaki Hiroshi, Ushiku Tetsuo, Nangaku Masaomi, Kashihara Naoki, Shimizu Akira, Nagata Michio, Ohe Kazuhiko	4. 巻 6
2. 論文標題 Glomerular Classification Using Convolutional Neural Networks Based on Defined Annotation Criteria and Concordance Evaluation Among Clinicians	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 716 ~ 726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.eikir.2020.11.037	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 Sogawa Yuji, Kadoya Hiroyuki, Kashihara Naoki	4. 巻 24
2. 論文標題 Drastic change in protein intake may cause a rapid decline of residual renal function after initiation of peritoneal dialysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 736 ~ 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.13494	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 Kadoya Hiroyuki, Satoh Minoru, Nishi Yuko, Kondo Megumi, Wada Yoshihisa, Sogawa Yuji, Kidokoro Kengo, Nagasu Hajime, Sasaki Tamaki, Kashihara Naoki	4. 巻 35
2. 論文標題 Klotho is a novel therapeutic target in peritoneal fibrosis via Wnt signaling inhibition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 773 ~ 781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfz298	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 Kashihara Naoki, Kidokoro Kengo, Kanda Eiichiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and underlying mechanisms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Opinion in Nephrology and Hypertension	6. 最初と最後の頁 112 ~ 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MNH.0000000000000561	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 Kashihara Naoki, Yamasaki Yoshimitsu, Osonoi Takeshi, Harada Hiromasa, Shibagaki Yugo, Zhao June, Kim Hyosung, Yajima Toshitaka, Sarai Nobuaki	4. 巻 25
2. 論文標題 A phase 3 multicenter open-label maintenance study to investigate the long-term safety of sodium zirconium cyclosilicate in Japanese subjects with hyperkalemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 140 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01972-y	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 Itano Seiji, Yano Yuichiro, Nagasu Hajime, Tomiyama Hirofumi, Kanegae Hiroshi, Makino Hirofumi, Higashi Yukihito, Kobayashi Yusuke, Sogawa Yuji, Satoh Minoru, Suzuki Kenji, Townsend Raymond R, Budoff Matthew, Bakris George, Kashihara Naoki	4. 巻 33
2. 論文標題 Association of Arterial Stiffness With Kidney Function Among Adults Without Chronic Kidney Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1003 ~ 1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpaa097	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 Itano Seiji, Kadoya Hiroyuki, Satoh Minoru, Nakamura Takashi, Murase Takayo, Sasaki Tamaki, Kanwar Yashpal S., Kashihara Naoki	4. 巻 319
2. 論文標題 Non-purine selective xanthine oxidase inhibitor ameliorates glomerular endothelial injury in InsAkita diabetic mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F765 ~ F772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00236.2020	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 該当する

1. 著者名 Nagasu H, Sogawa Y, Kidokoro K, Itano S, Yamamoto T, Satoh M, Sasaki T, Suzuki T, Yamamoto M, Wigley WC, Proksch JW, Meyer CJ, Kashihara N.	4. 巻 33
2. 論文標題 Bardoxolone methyl analog attenuates proteinuria-induced tubular damage by modulating mitochondrial function.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 12253-12263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201900217R.	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 Nagasu A, Mukai T, Iseki M, Kawahara K, Tsuji S, Nagasu H, Ueki Y, Ishihara K, Kashihara N, Morita Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Sh3bp2 Gain-Of-Function Mutation Ameliorates Lupus Phenotypes in B6.MRL-FasIpr Mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 402-402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8050402.	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 Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, Nagasu H, Satoh M, Kanda E, Sasaki T, Kashihara N.	4. 巻 140
2. 論文標題 Evaluation of Glomerular Hemodynamic Function by Empagliflozin in Diabetic Mice Using In Vivo Imaging.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 303-315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418	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 2.Sogawa Y, Nagasu H, Itano S, Kidokoro K, Taniguchi S, Takahashi M, Kadoya H, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N	4. 巻 13
2. 論文標題 The eNOS-NO pathway attenuates kidney dysfunction via suppression of inflammasome activation in aldosterone-induced renal injury model mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0203823,2018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0203823	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32件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 25件）

1. 発表者名 Wada Y, Kidokoro K, Umeno R, Tokuyama A, Kondo M, Kadoya H, Nagasu H, Sasaki T, Kashihara N
2. 発表標題 Evaluation of glomerular hemodynamic changes by SGLT2 inhibitor and ARB in type 2 diabetic rats using in vivo imaging
3. 学会等名 The 10th Chronic Kidney Disease Frontier Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagasu N, Kondo M, Kadoya H, Kidokoro K, Kashihara N
2. 発表標題 DEFICIENT OF ENOS/NO PATHWAY PROMOTES AKI TO CKD TRANSITION AFTER ISCHEMIC REPERFUSION
3. 学会等名 the 18th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nagasu H, Wada Y, Kadoya H, Kidokoro K, Kashihara N
2. 発表標題 ENOS/NO SIGNALLING ATTENUATES GLOMERULAR INJURY IN DIABETIC MICE VIA SUPPRESSION OF INFLAMMASOME ACTIVATION
3. 学会等名 the 18th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kondo M, Kidokoro K, Nagasu H, Sasaki T, Kashihara N
2. 発表標題 THE EFFECTS OF SGLT2 INHIBITORS ON GLOMERULAR HYPERFILTRATION AND OXIDATIVE STRESS IN MICE WITH DIABETIC KIDNEY DISEASE
3. 学会等名 the 18th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kadoya H, Nagasu H, Sasaki T, Kashihara N.
2. 発表標題 INFLAMMASOME ACTIVATION PLAYS A KEY ROLE ON THE PROGRESSION OF PERITONEAL FIBROSIS IN MICE
3. 学会等名 the 18th Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nagasu H, Wada Y, Kadoya H, Kondo M, Kidokoro K, Kanda E, Kishi S, Sasaki T, Kashihara N.
2. 発表標題 eNOS/NO Signaling Attenuates Progression of Age-Related Kidney Diseases via Suppression of Inflammasome.
3. 学会等名 Kidney Week American Society of Nephrology 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長洲一、和田佳久、近藤恵、徳山敦之、角谷裕之、城所研吾、長洲一、柏原直樹
2. 発表標題 内皮機能障害はinflammasome活性化を介して老化関連腎障害を促進させる。
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 城所研吾、佐々木環、柏原直樹
2. 発表標題 Keap1/Nrf2経路によるGFR制御機構の解明
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 角谷裕之、長洲一、佐々木環、柏原直樹
2. 発表標題 Activation of eNOS/sGC/PKG signaling pathway attenuates renal interstitial fibrosis via β -catenin degradation in mice
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤恵、城所研吾、和田佳久、徳山敦之、長洲一、佐々木環、柏原直樹
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病におけるSGLT2阻害薬Canagliflozinの糸球体内皮機能改善効果の検討
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 和田佳久、城所研吾、佐々木環、柏原直樹
2. 発表標題 2型糖尿病モデル動物におけるSGLT2阻害薬による糸球体血行動態変化とその機序解明
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nagasu H, Sogawa Y, Kidokoro K, Wigley W, Prokcsch J, Meyer C, Satoh M, Kashihara N
2. 発表標題 Bardoxolone methyl analog attenuates proteinuria-induced tubular damage by modulating mitochondrial function.
3. 学会等名 ISN World Congress of Nephrology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K Kidokoro, D Cherney, A Bozovic, H Nagasu, M Satoh, T Sasaki, N Kashihara.
2. 発表標題 Evaluation of the diabetic glomerular hemodynamics by SGLT2 inhibitor empagliflozin using in vivo imaging.
3. 学会等名 ISN World Congress of Nephrology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kidokoro K, Kondo M, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N
2. 発表標題 Investigation of the suppressive effects of an SGLT2 inhibitor on glomerular hyperfiltration and oxidative stress in mice with diabetic kidney disease.
3. 学会等名 56th ERA-EDTA Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kadoya H, Sogawa Y, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N
2. 発表標題 Implication of inflammasome activation in the development of peritoneal fibrosis.
3. 学会等名 56th ERA-EDTA Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagasu H, Kashihara N
2. 発表標題 The role of inflammasomes in the development of chronic kidney diseases.
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kadoya H, Sogawa Y, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N
2 . 発表標題 Inflammasome activation plays a key role in
3 . 学会等名 The 9th Asia pacific Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis(APCM-ISPD2019) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kidokoro K,Nagasu H, Satoh M, Meyer C, Kashihara N
2 . 発表標題 Activation of the Keap1/Nrf2 Pathway Increases GFR by Increasing Glomerular Effective Filtration Area Without Affecting the Afferent/Efferent Arteriole Ratio
3 . 学会等名 Kidney Week American Society of Nephrology 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Wada Y, Kidokoro K, Kondo M , Tokuyama A, Kadoya H, Nagasu H, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N
2 . 発表標題 Clarification of the Mechanism of Acute GFR Change by SGLT2 Inhibition with In Vivo Imaging Technique
3 . 学会等名 Kidney Week American Society of Nephrology 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kadoya H, Sogawa Y, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N
2 . 発表標題 Implication of Inflammasome Activation in the Progression of Peritoneal Fibrosis in Mice
3 . 学会等名 Kidney Week American Society of Nephrology k 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Kondo M, Nagasu H, Sogawa Y, Kadoya H, Kidokoro K, Satoh M, Kashihara N
2. 発表標題 Endothelial Nitric Oxide Synthase/Nitric Oxide Pathway Underlies the Mechanisms of AKI to CKD Transition via Prolonged Activation of the Wnt/ β -Catenin Pathway
3. 学会等名 Kidney Week American Society of Nephrology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Kashihara
2. 発表標題 Pathological role of SGLT2 in diabetic kidney disease - experimental insights.
3. 学会等名 WCN Satellite Symposia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H Nagasu, Y Sogawa, K Kidokoro, W Wigley, J Prokcsch, C Meyer, M Satoh, N Kashihara.
2. 発表標題 Bardoxolone methyl analog attenuates proteinuria-induced tubular damage by modulating mitochondrial function.
3. 学会等名 ISN World Congress of Nephrology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K Kidokoro, D Cherney, A Bozovic, H Nagasu, M Satoh, T Sasaki, N Kashihara.
2. 発表標題 Evaluation of the diabetic glomerular hemodynamics by SGLT2 inhibitor empagliflozin using in vivo imaging.
3. 学会等名 ISN World Congress of Nephrology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M Satoh, M Kondo, Y Wada, S Itano, K Kidokoro, H Nagasu, T Sasaki, N Kashihara.
2. 発表標題 Effect of uremic toxin-indoxyl sulfate on intestinal defensin expression in renal failure mice.
3. 学会等名 ISN World Congress of Nephrology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤恵、長洲一、和田佳久、角谷裕之、城所研吾、佐藤稔、佐々木環、柏原直樹
2. 発表標題 内皮eVOS/NO/PKG経路はWnt/ catenin活性化を負に制御し、M1/M2マクロファージ分化誘導を介して、AKI to CKD transitionに關与する
3. 学会等名 第10回分子腎臓フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kengo Kidokoro, Yoshihisa Wada, Megumi Kondo, Yuji Sogawa, Hajime Nagasu, Minoru Satoh, Tamaki Sasaki, Naoki Kashihara.
2. 発表標題 Evaluation of the glomerular hemodynamis by the SGLT2 inhibitor empagliflozin using in vivo imaging.
3. 学会等名 55th ERA-EDTA Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kengo kidokoro, Yuji Sogawa, Cherney D, Kulasingan V, Hajime Nagasu, Minoru Satoh, Tamaki Sasaki, Naoki Kashihara
2. 発表標題 Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging.
3. 学会等名 American Diabetes Association 78th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuji Sogawa, Hajime Nagasu, Megumi Kondo, Yoshihisa Wada, Kengo Kidokoro, Yoshisuke Haruna, Minoru Satoh, Tamaki Sasaki, Naoki Kashihara.
2. 発表標題 Nrf2 Activator, RTADh404, attenuates renal tubular Injury via Mitochondrial Protection in nephrotic model mice.
3. 学会等名 55th ERA-EDTA Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Minoru Satoh, Seiji Itano, Megumi Kondo, Yoshihisa Wada, Hiroyuki Kadoya, Tamaki Sasaki, Naoki Kashihara.
2. 発表標題 Uremic toxin decreases intestinal defense peptides and barrier functions in chronic renal failure mice.
3. 学会等名 Kidney Week American Society of Nephrology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuji Sogawa, Hajime Nagasu, Megumi Kondo, Yoshihisa Wada, Hiroyuki Kadoya, Kengo Kidokoro, Minoru Satoh, Tamaki Sasaki, Naoki Kashihara.
2. 発表標題 Endothelial dysfunction exacerbates renal tubular cell injury through inflammasome activation in a hypertensive mouse model.
3. 学会等名 Kidney Week American Society of Nephrology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuji Sogawa, Hajime Nagasu, Minoru Satoh, Tamaki Sasaki, Christian Wigley, Colin J. Meyer, Naoki Kashihara,
2. 発表標題 Nrf2 activator, RTAdh404, attenuates tubular Injury via Eliminating Mitochondrial ROS in proteinuria induced renal failure mice
3. 学会等名 Kidney Week American Society of Nephrology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://www.kawasaki-jinzo.net/
川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学 ホームページ
http://www.kawasaki-jinzo.net/

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	長洲 一 (Nagasu Hajime) (40412176)	川崎医科大学・医学部・講師 (35303)	
研究分担者	城所 研吾 (Kidokoro Kengo) (50435020)	川崎医科大学・医学部・講師 (35303)	
研究分担者	佐藤 稔 (Satoh Minoru) (70449891)	川崎医科大学・医学部・准教授 (35303)	2019年11月まで参加

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
---------	---------