

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 19 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2012

課題番号：20390235

研究課題名（和文） 腎疾患における小胞体ストレス応答の意義の解明と新規治療戦略の開発

研究課題名（英文） Roles of ER stress in renal pathophysiology and development of novel therapeutic approaches to kidney diseases

研究代表者

北村 正敬（KITAMURA MASANORI）

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授

研究者番号：90333062

研究成果の概要（和文）：

小胞体ストレス応答は二面性を有する。すなわち抗炎症作用に代表される light side と、アポトーシスの誘導による組織障害に代表される dark side である。これらの過程には、各々特定の小胞体ストレス応答経路が関与しており、その選択的な制御により、炎症や組織障害の緩和が可能になる。小胞体ストレス応答経路を選択的に制御する 3'-deoxyadenosine および 4-phenylbutyric acid 類縁体は、各種腎疾患を含む小胞体ストレス関連病態の治療薬となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：

The unfolded protein response (UPR) has two different faces; an anti-inflammatory aspect (light side) and tissue damaging potential (dark side). Different branches of the UPR contribute to the dark and light sides following endoplasmic reticulum (ER) stress. By modulating selective arms of the UPR, it is feasible to attenuate inflammation and to inhibit tissue damage caused by ER stress. 3'-Deoxyadenosine and 4-phenylbutyric acid analogues may be potentially useful for the treatment of ER stress-related disorders.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2009 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2011 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2012 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：小胞体ストレス、シグナル伝達、腎疾患、炎症、アポトーシス

1. 研究開始当初の背景

近年、多彩な疾患群の発症・進展過程において、小胞体ストレスがその病因として注目

されてきた。しかし腎臓病学の分野では、小胞体ストレス応答の生理学的／病理学的意義・重要性に関しほとんど検討がなされていない。

2. 研究の目的

本研究は、腎病変における小胞体ストレスの関与および役割を light side, dark side の両面から解析するとともに、その過程に関与する小胞体ストレス応答の分子機構を解明し、さらにその知見を基盤に、小胞体ストレス応答経路を標的とした新たな腎疾患治療戦略を創出することを目的とした。具体的には、(1)抗炎症機構としての小胞体ストレス/小胞体ストレス応答の役割の解明、(2)組織障害の惹起における小胞体ストレス/小胞体ストレス応答の役割の解明、および、(3)小胞体ストレス/小胞体ストレス応答の選択的制御を基盤にした治療薬の開発、を目的とした検討を行った。

3. 研究の方法

培養腎尿細管細胞および培養糸球体細胞を用い、小胞体ストレスが細胞の生存/死(アポトーシス)や炎症応答(炎症性サイトカインによるNF- κ Bの活性化)をどのように制御するのか、その制御メカニズムにはどのような分子が関わっているのかについて解析した。また新規のケミカル・シャペロンの合成も含め、その過程を調整する物質(adenisine 類縁体、4-phenylbutyric acid 類縁体)の探索と薬効評価を行った。さらにそうした物質が in vivo で小胞体ストレスの影響を緩和しうるのか否かに関する検討を行った。

4. 研究成果

本研究により得られた知見を以下に述べる。

(1) 抗炎症機構としての小胞体ストレス/小胞体ストレス応答の役割の解明

- ① 小胞体ストレスは腎細胞においてNF- κ Bの活性化を軽度一過的に誘導するが、あらかじめ惹起された小胞体ストレス応答は後続の炎症性刺激(TNF- α)によるNF- κ Bの高度な活性化を顕著に抑制する。
- ② その分子メカニズムとして、C/EBP β の誘導、A20の誘導、およびTRAF2のレベル低下が関与しており、これらを介して、炎症刺激に対する糸球体細胞および尿細管細胞の不応答性が獲得される。
- ③ 小胞体ストレスによるC/EBP β の誘導には特定の小胞体ストレス応答系(ATF6経路)が関与し、A20の誘導には小胞体ストレスによる早期一過的なNF- κ Bの活性化が寄与する。またTRAF2のレベル低下には、ubiquitin-proteasome系を介したタンパク分解系(ERAD)が寄与する。
- ④ 炎症刺激によるNF- κ Bの活性化にはAkt

のリン酸化が介在し、そのリン酸化を小胞体ストレスが抑制する。その過程には、ATF6経路を介したmTORC1の活性化が関与している。

- ⑤ こうした小胞体ストレス応答の抗炎症効果は in vivo においても認められ、適度な小胞体ストレスの誘導はLPSにより誘導される関節炎やエンドトキシンショック、またメサングウム増殖糸球体腎炎の発症進展を抑制する。
- ⑥ 興味深いことに、抗炎症/免疫抑制剤として知られるcyclosporin AやFK506、さらには非ステロイド性抗炎症薬の一部には小胞体ストレス応答を惹起する薬理効果があり、こうした薬剤の抗炎症効果の一部は、小胞体ストレス応答を介したものであると考えられる。

(2) 組織障害惹起における小胞体ストレス/小胞体ストレス応答の役割の解明

- ① 小胞体ストレスはmTORC1の活性化を介してAktのリン酸化を抑制し、この経路が選択的にIRE1-JNK経路を活性化することで尿細管細胞のアポトーシスを引き起こす。
- ② mTORC1の阻害薬は、小胞体ストレスによるIRE1-JNK経路の活性化を介した腎尿細管障害を in vitro, in vivo で抑制する。
- ③ 培養腎尿細管細胞において、カドミウムは酸化ストレスを介して小胞体ストレスを惹起し、mTORC1-IRE1-JNK経路を介してアポトーシスを誘導する。
- ④ mTORC1の阻害薬は、カドミウムによる腎尿細管障害を in vitro, in vivo で抑制する。

(3) 小胞体ストレス/小胞体ストレス応答の選択的制御に向けた治療薬の開発

- ① adenosineの類縁体である3'-deoxyadenosine(3DA)は、小胞体ストレスによる細胞障害を抑制する。この物質は、UPR主要3経路のうちATF6経路及びIRE1経路を阻害するが、PERKの早期活性化には影響を与えず、その下流のeIF2 α の活性化をむしろ増強することで翻訳抑制によるストレスの緩和を誘導する。
- ② 3DAの腹腔内投与は小胞体ストレス誘導剤による腎尿細管のストレスレベルを軽減し、アポトーシスを抑止する。このことは、3DAが小胞体ストレス関連疾患の治療に有用であることを示唆する。
- ③ 強力な小胞体ストレス緩和作用を有するケミカル・シャペロンを開発するため、4-PBAをベースにした新規化合物を6種類合成し、小胞体ストレス応答を抑制する3種の物質の開発に成功した。これら3種の4-PBA類縁ストレス緩和物質は4-PBAより強力なストレス抑制作用を有し、小胞体ストレス応答主要3経路のうち細胞障害に関わるIRE1-JNK経路およびATF6経路を高

度に抑制、逆にPERK-eIF2 α 経路は活性化し、小胞体ストレスによる細胞障害を抑制する。

- ④ 3DAおよびこれら4-PBA類縁物質は、極めて多彩な小胞体ストレス関連疾患の治療薬となる可能性がある。

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 69 件)

1. Johno H and Kitamura M: Pathological *in situ* reprogramming of somatic cells by the unfolded protein response. 査読有り *Am J Pathol*, 2013 (in press)
2. Kitamura M: The unfolded protein response triggered by environmental factors. 査読有り *Semin Immunopathol* 35: 259-275, 2013. doi: 10.1007/s00281-013-0371-y
3. Gu L, Johno H, Nakajima S, Yoshitomi T, Takahashi S, and Kitamura M: Intervention in genotoxic stress-induced senescence by cordycepin through activation of eIF2 α and suppression of Sp1. 査読有り *Toxicol Sci*, 2013 (in press)
4. Li K, Yao J, Chi Y, Sawada N, Araki I, Kitamura M, and Takeda M: Eviprost activates cAMP signaling pathway and suppresses bladder smooth muscle cell proliferation. 査読有り *Int J Mol Sci*, 2013 (in press)
5. Nakajima S, Kato H, Gu L, Takahashi S, Johno H, Umezawa K, and Kitamura M: Pleiotropic potential of DHMEQ for NF- κ B suppression via reactive oxygen species and unfolded protein response. 査読有り *J Immunol*, 2013 (in press).
6. Kato H, Katoh R, and Kitamura M: Dual regulation of cadmium-induced apoptosis by mTORC1 through selective induction of IRE1 branches in unfolded protein response. 査読有り *PLoS One* 8: e64344, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0064344
7. Li K, Chi Y, Gao K, Yan Q, Matsue H, Takeda T, Kitamura M, and Yao J: Connexin43 hemichannel-mediated regulation of connexin43. 査読有り *PLoS One* 8: e58057, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0058057.
8. Gu L, Johno H, Nakajima S, Kato H, Takahashi H, Katoh K, and Kitamura M: Blockade of Smad signaling by 3'-deoxyadenosine: a mechanism for its anti-fibrotic potential. 査読有り *Lab Invest* 93: 450-461, 2013. doi: 10.1038/labinvest.2013.4.
9. Gu L, and Kitamura M: Sensitive detection and monitoring of senescence-associated secretory phenotype by SASP-RAP assay. 査読有り *PLoS One* 7: e52305, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0052305.
10. Sugiyama T, Kitamura M, Sugita K, Okuda T, Hisamoto M, and Nakao A: Grape seed extract from "Koshu" cultivar antagonizes dioxin-induced aryl hydrocarbon receptor activation. 査読有り *Am J Enol Viticult*, 2013 (in press) doi: 10.5344/ajev.2012.11131
11. Johno H, Nakajima S, Kato H, Yao J, Paton AW, Paton JC, Katoh R, Shimizu F, and Kitamura M: Unfolded protein response causes a phenotypic shift of inflamed glomerular cells towards redifferentiation through dual blockade of Akt and Smad signaling pathways. 査読有り *Am J Pathol* 181: 1977-1990, 2012. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.08.015.
12. Yan Q, Gao K, Chi Y, Li K, Zhu Y, Wan Y, Sun W, Matsue H, Kitamura M, and Yao Y: NADPH oxidase-mediated upregulation of connexin43 contributes to podocyte injury. 査読有り *Free Rad Biol Med* 53:1286-1297, 2012. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.012.
13. Takahashi S, Tamai T, Nakajima S, Kato H, Johno H, Nakamura T, and Kitamura M: Blockade of adipocyte differentiation by cordycepin. 査読有り *British J Pharmacol* 167: 561-575, 2012. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02005.x.
14. Johno H, Ogata R, Nakajima S, Hiramatsu N, Kobayashi T, Hara H, and Kitamura M: Acidic stress - ER stress axis for blunted activation of NF- κ B in mesothelial cells exposed to peritoneal dialysis fluid. 査読有り *Nephrol Dial Transplant* 27: 4053-4060, 2012. doi: 10.1093/ndt/gfs130
15. Kadomatsu M, Nakajima S, Kato H, Gu L, Chi Y, Yao J and Kitamura M: Cordycepin as a sensitizer to TNF- α -induced apoptosis through eIF2 α - and mTORC1-mediated inhibition of NF- κ B. 査読有り *Clin Exp Immunol* 168: 325-332, 2012. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04580.x.
16. Li K, Yao J, Sawada N, Kitamura M, Andersson K-E, and Takeda M: β -catenin signaling contributes to PDGF-elicited bladder smooth muscle cell contraction through up-regulation of Cx43 expression. 査読有り *J Urol* 188: 307-315, 2012. doi: 10.1016/j.juro.2012.02.2556.
17. Kato H, Nakajima S, Saito Y, Takahashi S, Katoh R, and Kitamura M: mTORC1 serves ER stress-triggered apoptosis via selective activation of the IRE1-JNK pathway. 査読有り *Cell Death Differ* 19: 310-320, 2012. doi: 10.1038/cdd.2011.98.
18. Kitamura M: Control of NF- κ B and inflammation by the unfolded protein response. 査読無し *Int Rev Immunol* 30: 4-15, 2011. doi: 10.3109/08830185.2010.522281.
19. Kitamura M, and Hiramatsu N: Real-time monitoring of ER stress in living cells and animals using ESTRAP assay. 査読無し *Methods in Enzymology (UPR and Cell Stress)*, Vol. 490, Chapter 5, pp93-106, 2011. doi: 10.1016/B978-0-12-385114-7.00005-2.
20. 北村正敬: 小胞体ストレスとメサンギウムの細胞応答 査読無し *Annual Review 腎臓* 2011 pp30-37
21. 高村武之、原間大輔、下川直美、北村正敬、中尾篤人: Aryl hydrocarbon receptor 経路

- の活性化によるデキストラン硫酸ナトリウム誘導性大腸炎の抑制. 査読無し 消化器と免疫 47: 76-79, 2011.
22. Li K, **Yao J**, Shi L, Sawada N, Chi Y, Yan Q, Fukayama M, Zakohji H, Araki I, **Kitamura M** and Takeda M: Reciprocal regulation between proinflammatory cytokine-induced iNOS and connexin43 in bladder smooth muscle cells. 査読有り *J Biol Chem* 286: 41552-41562, 2011. doi: 10.1074/jbc.M111.274449.
 23. Higuchi A, Ito K, Dogru M, **Kitamura M**, Kawakita T, Ogawa Y, and Tsubota K: Dysfunction of corneas and lacrimal glands in smoking model rat. 査読有り *Free Rad Biol Med*, 51: 2210-2216, 2011. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.025.
 24. Chi Y, Li K, Yan Q, Koizumi S, Shi L, Takahashi S, Zhu Y, Matsue H, Takeda M, **Kitamura M**, **Yao J**: Nonsteroidal anti-inflammatory drug flufenamic acid is a potent activator of AMPK. 査読有り *J Pharmacol Exp Ther* 339: 257-266, 2011. doi: 10.1124/jpet.111.183020
 25. Zhang H, Zhao Y, Tian T, Paton AW, Paton JC, **Kitamura M**: Oscillation of mitogen-activated protein kinases in response to endoplasmic reticulum stress. 査読有り *Anal Biochem* 417: 292-294, 2011. doi: 10.1016/j.ab.2011.06.025.
 26. Tian T, Zhao Y, Nakajima S, Huang T, **Yao J**, Paton AW, Paton JC and **Kitamura M**: Cytoprotective roles of ERK and Akt in endoplasmic reticulum stress triggered by subtilase cytotoxin. 査読有り *Biochem Biophys Res Commun* 410: 852-858, 2011. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.06.078.
 27. Tagawa Y, Hiramatsu N, Kato H, Sakoh T, Nakajima S, Hayakawa K, Saito Y, Johno H, Takahashi S, Gu L, **Yao J**, and **Kitamura M**: Induction of CCAAT/enhancer-binding protein-homologous protein by cigarette smoke through the superoxide anion-triggered PERK - eIF2 α pathway. 査読有り *Toxicology* 287: 105-112, 2011. doi: 10.1016/j.tox.2011.06.005.
 28. Nakajima S, Kato H, Takahashi S, Johno H, and **Kitamura M**: Inhibition of NF- κ B by MG132 through ER stress-mediated induction of LAP and LIP. 査読有り *FEBS Lett* 585: 2249-2254, 2011. doi: 10.1016/j.febslet.2011.05.047
 29. **Kitamura M**, Kato H, Saito Y, Nakajima S, Takahashi S, Johno H, Gu L, and Katoh R: Aberrant, differential and bidirectional regulation of the unfolded protein response towards cell survival by 3'-deoxyadenosine. 査読有り *Cell Death Differ* 18: 1876-1888, 2011. doi: 10.1038/cdd.2011.63.
 30. Nakajima S, Hiramatsu N, Hayakawa K, Saito Y, Kato H, Huang T, **Yao J**, Paton AW, Paton JC, and **Kitamura M**: Selective abrogation of BiP/GRP78 blunts activation of NF- κ B through the ATF6 branch of the UPR: involvement of C/EBP β and mTOR-dependent dephosphorylation of Akt. 査読有り *Mol Cell Biol* 31: 1710-1718, 2011. doi: 10.1128/MCB.00939-10
 31. Fang X, Huang T, Zhu Y, Jiang JX, Wang P, **Kitamura M** and **Yao J**: Connexin43 hemichannels contribute to cadmium-induced oxidative stress and cell injury. 査読有り *Antioxid Redox Signal* 14: 2427-2439, 2011. doi: 10.1089/ars.2010.3150.
 32. Takamura T, Harama D, Fukumoto S, Nakamura Y, Shimokawa N, Ohshima K, Ikegami S, Makino S, **Kitamura M**, and Nakao A: *Lactobacillus bulgaricus* OLL1181 activates the aryl hydrocarbon receptor pathway and inhibits colitis. 査読有り *Immunol Cell Biol* 89: 817-822, 2011. doi: 10.1038/icb.2010.165.
 33. Zhao Y, Tian T, Huang T, Nakajima S, Saito Y, Takahashi S, **Yao J**, Paton AW, Paton JC, and **Kitamura M**: Subtilase cytotoxin activates MAP kinases through PERK and IRE1 branches of the unfolded protein response. 査読有り *Toxicol Sci* 120: 79-86, 2011. doi: 10.1093/toxsci/kfq368.
 34. Ogata R, Hiramatsu N, Hayakawa K, Nakajima S, **Yao J**, Kobayashi T, and **Kitamura M**: Impairment of MCP-1 expression in mesothelial cells exposed to PDF by osmotic stress and acidic stress. 査読有り *Perit Dial Int* 31: 80-89, 2011. doi: 10.3747/pdi.2009.00159.
 35. **Kitamura M**, and Hiramatsu N: The oxidative stress - endoplasmic reticulum stress axis in cadmium toxicity. 査読無し *Biometals* 23: 941-950, 2010. doi: 10.1007/s10534-010-9296-2.
 36. **Kitamura M**: Induction of the unfolded protein response by calcineurin inhibitors: A double-edged sword in renal transplantation. 査読有り *Nephrol Dial Transplant* 25: 6-9, 2010. doi: 10.1093/ndt/gfp516
 37. Nakajima S, Saito Y, Takahashi S, Hiramatsu N, Kato H, Johno H, **Yao J**, Paton AW, Paton JC, and **Kitamura M**: Anti-inflammatory subtilase cytotoxin up-regulates A20 through the unfolded protein response. 査読有り *Biochem Biophys Res Commun* 397: 176-180, 2010. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.05.069.
 38. Tamai M, Shimada T, Hiramatsu N, Hayakawa K, Okamura M, Tagawa Y, Takahashi S, Nakajima S, **Yao J**, and **Kitamura M**: Selective deletion of adipocytes, but not preadipocytes, by TNF- α via C/EBP α and PPAR γ -mediated suppression of NF- κ B. 査読有り *Lab Invest* 90: 1385-1395, 2010. doi: 10.1038/labinvest.2010.118.
 39. **Yao J**, Huang T, Fang X, Chi Y, Zhu Y, Wan Y, Matsue H, and **Kitamura M**: Disruption of gap junction attenuates aminoglycoside-elicited renal tubular cell injury. 査読有り *Br J Pharmacol* 160: 2055-2068, 2010. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00860.x.
 40. Saito Y, Okamura M, Nakajima S, Hayakawa K, Huang T, **Yao J**, and **Kitamura M**: Suppression of nephrin expression by TNF- α via interfering with the cAMP - retinoic acid receptor pathway. 査読有り *Am J Physiol-Renal* 298: F1436-1444, 2010.

- doi: 10.1152/ajprenal.00512.2009
41. Takamura T, Harama D, Matsuoka S, Shimokawa N, Nakamura Y, Okumura K, Ogawa H, **Kitamura M**, and Nakao A: Activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway may ameliorate dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. 査読有り *Immunol Cell Biol* 88: 685-689, 2010. doi: 10.1038/icb.2010.35.
 42. Johno H, Takahashi S, and **Kitamura M**: Influences of acidic conditions on formazan assay: A cautionary note. 査読有り *Appl Biochem Biotech* 162: 1529-1535, 2010. doi: 10.1007/s12010-010-8934-z
 43. Huang T, Zhu Y, Fang X, Chi Y, **Kitamura M**, and **Yao J**: Gap junctions sensitize cancer cells to proteasome inhibitor MG132-induced apoptosis. 査読有り *Cancer Sci* 101: 713-721, 2010. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01421.x
 44. Hayakawa K, Nakajima S, Hiramatsu N, Okamura M, Huang T, Saito Y, Tagawa Y, Tamai M, Takahashi S, **Yao J**, and **Kitamura M**: ER stress depresses NF- κ B activation in mesangial cells through preferential induction of C/EBP β . 査読有り *J Am Soc Nephrol* 21: 73-81, 2010. doi: 10.1681/ASN.2009040432.
 45. **Kitamura M**: Endoplasmic reticulum stress in glomerulonephritis: The bad guy turns good? 査読有り *J Am Soc Nephrol* 20: 1871-1873, 2009. doi: 10.1089/ARS.2008.2391.
 46. **Kitamura M**: Biphasic, bidirectional regulation of NF- κ B by endoplasmic reticulum stress. 査読有り *Antioxid Redox Signal* 11: 2353-2364, 2009. doi: 10.1089/ARS.2008.2391.
 47. **Yao J**, Oite T and **Kitamura M**: Gap junctional intercellular communication in the juxtaglomerular apparatus. 査読無し *Am J Physiol - Renal* 296: F939-946, 2009. doi: 10.1152/ajprenal.90612.2008.
 48. 姚建、北村正敬: Gap Junction を介した細胞間情報伝達: メサンギウム細胞の動態制御に於ける役割 査読無し Annual Review 腎臓 2009, pp14-19.
 49. Mukai M, Hayakawa K, Okamura M, Tagawa Y, Nakajima S, Saito Y, Takahashi S, **Yao J**, Nishimura D, Sugi M, Matsunaga M, and **Kitamura M**: Preferential blockade of dioxin-induced activation of the aryl hydrocarbon receptor by *Antrodia camphorata*. 査読有り *Biol Pharm Bull* 32: 1510-1515, 2009. https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/32/9/32_9_1510/_article
 50. Yamazaki H, Hiramatsu N, Hayakawa K, Tagawa Y, Okamura M, Ogata R, Huang T, Nakajima S, **Yao J**, Paton AW, Paton JC, and **Kitamura M**: Activation of the Akt - NF- κ B pathway by subtilase cytotoxin through the ATF6 branch of the unfolded protein response. 査読有り *J Immunol* 183: 1480-1487, 2009. doi: 10.4049/jimmunol.0900017.
 51. Harama D, Koyama K, Mukai M, Shimokawa N, Miyata M, Nakamura Y, Ohnuma Y, Ogawa H, Matsuoka S, Paton AW, Paton JC, **Kitamura M**, and Nakao A: A sub-cytotoxic dose of subtilase cytotoxin prevents LPS-induced inflammatory responses, depending on its capacity to induce the unfolded protein response. 査読有り *J Immunol* 183: 1368-1374, 2009. doi: 10.4049/jimmunol.0804066.
 52. Okamura M, Takano Y, Saito Y, **Yao J**, and **Kitamura M**: Induction of nephrin gene expression by selective cooperation of the retinoic acid receptor and the vitamin D receptor. 査読有り *Nephrol Dial Transplant* 24: 3006-3012, 2009. doi: 10.1152/ajprenal.00602.2007.
 53. Huang T, Wan Y, Zhu Y, Fang X, Hiramatsu N, Hayakawa K, Paton A, Paton J, **Kitamura M**, and **Yao J**: Downregulation of gap junction expression and function by endoplasmic reticulum stress. 査読有り *J Cell Biochem* 107: 973-983, 2009. doi: 10.1002/jcb.22202.
 54. Du S, Hiramatsu N, Hayakawa K, Kasai A, Okamura M, Huang T, **Yao J**, Takeda M, Araki I, Sawada N, Paton AW, Paton JC, and **Kitamura M**: Suppression of NF- κ B by cyclosporine A and tacrolimus (FK506) via induction of the C/EBP family: Implication for unfolded protein response. 査読有り *J Immunol* 182: 7201-7211, 2009. doi: 10.4049/jimmunol.0801772.
 55. Shimada T, Hiramatsu N, Hayakawa K, Takahashi S, Kasai A, Tagawa Y, Mukai M, **Yao J**, Fujii-Kuriyama Y, and **Kitamura M**: Dual suppression of adipogenesis by cigarette smoke through activation of the aryl hydrocarbon receptor and induction of endoplasmic reticulum stress. 査読有り *Am J Physiol-Endocrinol and Metab* 296: E721-730, 2009. doi: 10.1152/ajpendo.90829.2008.
 56. Hayakawa K, Hiramatsu N, Okamura M, Yamazaki H, Nakajima S, **Yao J**, Paton AW, Paton JC, and **Kitamura M**: Acquisition of anergy to proinflammatory cytokines in non-immune cells through endoplasmic reticulum stress response: A mechanism for subsidence of inflammation. 査読有り *J Immunol* 182: 1182-1191, 2009. <http://www.jimmunol.org/content/182/2/1182.long>
 57. 北村正敬: 腎における小胞体ストレス(ER stress)の意義 査読無し Annual Review 腎臓 2008, P22-30.
 58. 姚建、北村正敬、追手巖: 糸球体メサンギウム細胞の細胞特性 査読無し 日本腎臓学会誌 50:554-560, 2008.
 59. **Kitamura M**: Endoplasmic reticulum stress in the kidney. 査読無し *Clin Exp Nephrol* 12:317-325, 2008. doi: 10.1007/s10157-008-0060-7.
 60. **Kitamura M**: Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in renal pathophysiology: Janus faces. 査読有り *Am J Physiol - Renal*, 295:F323-342, 2008. doi: 10.1152/ajprenal.00050.2008.
 61. Okamura M, Takano Y, Hiramatsu N, Hayakawa K, **Yao J**, Paton AW, Paton JC and **Kitamura M**: Suppression of cytokine responses by indomethacin in podocytes: a mechanism through induction of unfolded

- protein response. 査読有り *Am J Physiol - Renal Physiol* 295: F1495-F1503, 2008. doi: 10.1152/ajprenal.00602.2007.
62. Shimada T, Hiramatsu N, Kasai A, Mukai M, Okamura M, **Yao J**, Huang T, Tamai M, Takahashi S, Nakamura T, and **Kitamura M**: Suppression of adipocyte differentiation by *Cordyceps militaris* through activation of the aryl hydrocarbon receptor. 査読有り *Am J Physiol-Endocrinol and Metab*, 295:E859-867, 2008. doi: 10.1152/ajpendo.90373.2008.
63. Mukai M, Kasai A, Hiramatsu N, Hayakawa K, Okamura M, Tagawa Y, **Yao J**, Nakamura T, and **Kitamura M**: Blockade of the aryl hydrocarbon receptor pathway triggered by dioxin, polycyclic aromatic hydrocarbons and cigarette smoke by *Phellinus linteus*. 査読有り *Biol Pharm Bull* 31:1888-1893, 2008. https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/31/10/31_10_1888/_article
64. Takano S, Ando T, Hiramatsu N, Kanayama A, Maekawa S, Ohnuma Y, Enomoto N, Ogawa H, Paton AW, Paton JC, **Kitamura M**, and Nakao A: T cell receptor-mediated signaling induces GRP78 expression in T cells: The implications in maintaining T cell viability. 査読有り *Biochem Biophys Res Commun* 371:762-766, 2008. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.04.132.
65. Tagawa Y, Hiramatsu N, Kasai A, Hayakawa K, Okamura M, **Yao J**, and **Kitamura M**: Induction of apoptosis by cigarette smoke via ROS-dependent endoplasmic reticulum stress and CCAAT/enhancer-binding protein-homologous protein (CHOP). 査読有り *Free Radic Biol Med* 45:50-59, 2008. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.003.
66. Kasai A, Hiramatsu N, Hayakawa K, **Yao J**, and **Kitamura M**: Blockade of the dioxin pathway by herbal medicine *Formula bupleuri minor*: Identification of active entities for suppression of AhR activation. 査読有り *Biol Pharm Bull* 31:838-846, 2008. https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/31/5/31_5_838/_article
67. Sawada N, **Yao J**, Hiramatsu N, Hayakawa K, Araki I, Takeda M, and **Kitamura M**: Involvement of hypoxia-triggered endoplasmic reticulum stress in outlet obstruction-induced apoptosis in the urinary bladder. 査読有り *Lab Invest* 88:553-563, 2008. doi: 10.1038/labinvest.2008.21.
68. Yokouchi M, Hiramatsu N, Hayakawa K, Okamura M, Du S, Kasai A, Takano Y, Shitamura A, Shimada T, **Yao J**, and **Kitamura M**: Involvement of selective reactive oxygen species upstream of proapoptotic branches of unfolded protein response. 査読有り *J Biol Chem* 283:4252-4260, 2008. <http://www.jbc.org/content/283/7/4252.long>
69. Kasai A, Hiramatsu N, Hayakawa K, **Yao J**, and **Kitamura M**: Direct, continuous monitoring of air pollution by transgenic sensor mice responsive to halogenated and polycyclic aromatic hydrocarbons. 査

読有り *Environ Health Perspect* 116:349-354, 2008. doi: 10.1289/ehp.10722.

[学会発表] (計 48 件)

1. **Kitamura M**, Kato H, Saito Y, Nakajima S, Takahashi S, Johno H, Gu L: Aberrant, differential and bidirectional regulation of the unfolded protein response towards cell survival by 3'-deoxyadenosine. 第34回日本分子生物学会年会、2011年12月16日、横浜

他、47 件

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 小胞体ストレス関連実験用試薬及び小胞体ストレス関連疾患治療薬

発明者: 北村 正敬

権利者: 山梨大学

種類: 特許

番号: P1513YNU

出願年月日: 2013.2

国内外の別: 国内・外国

○取得状況 (計 0 件)

分子情報伝達学講座HP

<http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical/molecular/>
リエゾンアカデミーHP

<http://www.med.yamanashi.ac.jp/liaison/>

ライフサイエンス特進コースHP

<http://www.med.yamanashi.ac.jp/lifescience/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 正敬 (KITAMURA MASANORI)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授

研究者番号: 90333062

(2) 研究分担者

姚 建 (YAO JIAN)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・准教授

研究者番号: 50303128

(3) 連携研究者

なし