

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08635

研究課題名(和文) インフラマソームを制御することによる糖尿病性腎症の新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of the new therapeutic strategy for diabetic nephropathy by modulation of inflammasome.

研究代表者

四方 賢一 (Kenichi, Shikata)

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病性腎症の発症・進展には、炎症が深く関わっている。インフラマソームはATP等の刺激により活性化されるが、ATPの受容体であるP2受容体はsuraminによって阻害される。本研究では、肥満糖尿病モデルのKK-Ayマウスを用いて、suraminによる腎症の進展抑制効果を検討した。その結果、suraminはKK-Ayマウスの腎障害の発症と進展を抑制した。さらに、メサンギウム細胞に対するATPの作用機序をDNAマイクロアレイによって解析し、ATPによって誘導される遺伝子群を明らかにした。以上の結果から、腎症の発症にインフラマソームが関与していることが強く示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、これまで糖尿病性腎症の成因に炎症が関与することを報告してきた。腎症の成因における炎症の関与については、最近になって多くの報告が見られるようになった。本研究は、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するとともに、インフラマソームを制御することによって腎症の進展を抑制できることを示した。さらに、ATPによってメサンギウム細胞には縷言が誘導される遺伝子群を明らかにした。本研究は、世界的に先駆的な研究であり、今後の腎症の治療薬の開発につながるものである。

研究成果の概要(英文)：NLRP3 inflammasomes produce IL-18 upon being activated by various stimuli via the P2 receptors. The aim of this study is to clarify the role of inflammasome in the pathogenesis of diabetic kidney disease (DKD). Treatment with suramin, a nonselective antagonist of the P2 receptors, significantly suppressed the renal injuries in KK-Ay mice. Suramin also suppressed the upregulation of NLRP3 inflammasome-related genes and proteins in the renal cortex of KK-Ay mice. P2X4 and P2X7 receptors were significantly upregulated in the isolated glomeruli of KK-Ay mice and mainly distributed in the glomerular mesangial cells of KK-Ay mice. Suramin inhibited ATP-induced NLRP3 complex formation and the downstream expression of caspase-1 and IL-18 in MMCs. Furthermore, we analyzed the effects of ATP on mesangial cell using DNA microarray and found the gene cluster which changed by ATP stimulation. Conclusions: These results indicate that the NLRP3 inflammasome is involved in the pathogenesis of DKD.

研究分野：糖尿病学

キーワード：糖尿病性腎症 インフラマソーム

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については、我々の研究を初めとして多くの報告があるが、糖尿病状態の腎組織において炎症が惹起されるメカニズムは不明であり、このメカニズムを解明することが大きな課題となっている。

我々はこれまでに、下記の一連の報告を行ってきた。

糖尿病発症後早期に腎組織にICAM-1が発現してマクロファージの浸潤を誘導する。

ICAM-1 KOマウスでは、糖尿病発症後の腎組織の炎症と腎障害が抑制される。

動物実験において、スタチン、Methotrexate、Erythromycin、Pioglitazone、GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬が抗炎症作用を介して糖尿病性腎症の発症進展を抑制する。

分担研究者の宮本は、質量分析イメージングにより、糖尿病モデルマウス(Akitaマウス)の腎系球体領域では非糖尿病マウスに比しATPが増加していることを明らかにした (Miyamoto S EBioMedicine 7:121-34,2016)。

近年、インフラマソームの概念が明らかとなり、様々な疾患における炎症に関与することが報告されている。そこで我々は、糖尿病性腎症の炎症のメカニズムにインフラマソームが関与するとする仮説を検証する研究を開始し、次のような知見を得た。

- ・自然発症肥満糖尿病モデルである KK-Ay マウスの腎組織では、ATP の受容体である P2X4 受容体と P2X7 受容体の発現が亢進し、インフラマソーム関連遺伝子(NLRP3, IL-18)の発現が増加する。

- ・P2X 受容体の非選択的阻害薬である suramin を、KKAy マウスへ投与すると、尿中アルブミン、メサンギウム基質、type IV collagen の増加およびマクロファージの浸潤が有意に抑制され、腎皮質における NLRP3 の蛋白発現が抑制された。

- ・ATP 刺激を行ったマウスメサンギウムにおける IL-18 の蛋白発現は suramin 投与によって有意に抑制された。

ATP はインフラマソームの活性化を惹起する内因性リガンド(DAMPs)の一つであることから、糖尿病状態の腎臓において ATP が増加して、P2X 受容体を介してインフラマソームを活性化することによって炎症が引き起こされると言う仮説に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、これまでの我々の研究を継続して、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解明し、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ことが出来れば、糖尿病患者の予後を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

本研究では、これまでに引き続き、ATP、suraminとKKAyマウス、培養メサンギウム細胞を用いて、糖尿病性腎症の成因におけるATPを介したインフラマソームの活性化のメカニズムを解析した。

・メサンギウム細胞においてATPに結合するP2受容体のサブタイプの同定

1. 培養メサンギウム細胞を用いて、RT-PCRによってP2X受容体とP2Y受容体のサブタイプの発現を解析する。
2. P2受容体に対するsiRNAを作成し、培養マウスメサンギウム細胞に導入する。
3. 上記培養メサンギウム細胞にATPを添加して、経時的にRNAとタンパクを抽出し、Western blotによって、ATP刺激後のcaspase 1の発現変化を解析する。

・メサンギウム細胞におけるATP刺激後のシグナル伝達の解析と新たな治療標的の探索。

1. 培養メサンギウム細胞にATPまたはTNF- α およびsuraminを添加して、経時的にRNAとタンパクを採取。
2. DNAマイクロアレイシステムを用いて、遺伝子発現プロファイルを網羅的に比較する。
3. DNAマイクロアレイにおいて2倍以上の発現変化を認めた遺伝子について、RT-PCRによって発現変化を解析する。

・インフラマソーム阻害薬のスクリーニング

1. 培養メサンギウム細胞の培養上清にoxidized ATPを添加し、ATPおよびBzATPを添加して、経時的にRNAとタンパクを抽出する。
2. Western blotおよびPCRにて、各種P2X受容体の発現を定量的に評価する。
3. 上記培養メサンギウム細胞にATPを添加して、経時的にRNAとタンパクを抽出する。
4. Western blotにより、caspase-1とIL-18のcleavageを定量評価して、対照と比較する。
5. 定量PCRにより、caspase-1, IL-18, IL-1 の発現を定量して対照と比較する。

・P2X受容体を標的とした糖尿病性腎症に対する新しい治療薬の開発

これまでに報告したKKAyマウスに対するsuraminの効果に関して、さらに詳細に解析を行った。

4. 研究成果

・メサンギウム細胞においてATPに結合するP2受容体のサブタイプの同定

マウスメサンギウム細胞よりRNAを抽出し、RT-PCRによって、P2X1~7、P2Y1~14受容体の発現を解析したところ、P2X4受容体とP2X7受容体の発現が有意であった。そこで、P2X4受容体とP2X7受容体のsiRNAを作成して、メサンギウム細胞に導入した。ATP刺激およびsuramin添加を行ったメサンギウム細胞では、P2X4とP2X7いずれのノックダウンにおいても、suraminと同等のcaspase-1蛋白発現の抑制を認めた。この結果から、ATPはP2X4とP2X7を介してインフ

ラマソームを活性化し、suramin は両者を同程度阻害している可能性があると考えられる。

・メサンギウム細胞におけるATP刺激後のシグナル伝達の解析と新たな治療標的の探索。

培養マウスメサンギウム細胞に ATP または TNF- α および suramin を添加して RNA を採取して、DNA マイクロアレイを実施した。その結果、発現量が ATP 群で (control 比)2 倍以上、ATP+Suramin 群で (ATP 比)0.5 倍以下に変動していた遺伝子として ankyrin repeat domain 37 が同定された。逆に、ATP によって発現が 0.5 倍以下に抑制され、suramin によって 2 倍以上に増加する遺伝子として、complement component 1, r subcomponent A が同定された。これらの発現変化は、RT-PCR によって確認された。

・インフラマソーム阻害薬のスクリーニング

培養メサンギウム細胞の培養上清にoxidized ATPを添加し、ATPを添加して、経時的にRNAとタンパクを抽出した。

Oxidized ATPの添加によって、ATPまたはBzATP刺激後のP2X4, P2X7, TLR2, TLR4, ccl2, cxcl10の発現が抑制されたが、いずれも高用量を必要とし、低用量では安定した結果を得られなかった。このため、in vivoでの検討は行わなかった。

・P2X 受容体を標的とした糖尿病性腎症に対する新しい治療薬の開発
これまでに報告した KK-Ay マウスに対する suramin の効果に関して、さらに詳細に解析を行った。

・suramin の抗炎症作用について検討するために、腎皮質における炎症関連遺伝子の発現について検討した結果、CCL2、CXCL10 の mRNA 発現は KK-Ay マウスの腎皮質で増加し、suramin の投与によって有意に抑制されたが、TLR2、TLR4、ICAM-1 は、suramin 投与による有意な発現の変化は認めなかった。

・suramin が糸球体濾過バリアに与える影響についても検討した。Podocin の蛍光染色では、KK-Ay マウスの糸球体で podocin タンパクの減少を認め、suramin 投与によってその減少は有意に抑制された。

・nephrin の蛍光染色においても同様に、KK-Ay マウスの糸球体では nephrin タンパク発現が減少し、suramin 投与によって有意に抑制された。

・活性化した NLRP3 の complex を検出するために、Blue Native-PAGE と 2D-PAGE を行った。その結果、Blue Native-PAGE で認めた complex の band には NLRP3 が含まれており、suramin 投与によって消失していることが確認された。

5. 考察

これまでの研究により、インフラマソームの活性化が慢性炎症の増悪を介した腎組織障害に関与しており、suramin はインフラマソームの活性化を阻害することで、糖尿病性腎症の進展に対し抑制的に作用すると考えられる。本研究により、ATP の刺激によって発現誘導される新たな遺伝子が同定され、今後の治療応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Oda K, Miyamoto S, Kodera R, Wada J, Shikata K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Suramin prevents the development of diabetic kidney disease by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in KK-Ay mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 205-220.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13930	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 Takata N, Kikuchi S, Kuroda S, Tanabe S, Maeda N, Noma K, Takahashi A, Umeda Y, Shikata K, Ozaki K, Fujiwara T.	4. 巻 30
2. 論文標題 ASO Visual Abstract: Effect of Patient-Participation Continuous Nutritional Counseling in Gastric Cancer Patients Who Underwent Gastrectomy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 1119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1245/s10434-022-12645-3.	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 Takata N, Kikuchi S, Kuroda S, Tanabe S, Maeda N, Noma K, Takahashi A, Umeda Y, Shikata K, Ozaki K, Fujiwara T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Effect of Patient-Participation Continuous Nutritional Counseling in Gastric Cancer Patients who Underwent Gastrectomy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 1110-1118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1245/s10434-022-12572-3	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 Okuda Y, Ito S, Kashihara N, Shikata K, Nangaku M, Wada T, Sawanobori T, Taguri M.	4. 巻 46
2. 論文標題 The renoprotective effect of esaxerenone independent of blood pressure lowering: a post hoc mediation analysis of the ESAX-DN trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 437-444
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-022-01008-w	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 Uchida HA, Takatsuka T, Hada Y, Umebayashi R, Takeuchi H, Shikata K, Subramanian V, Daugherty A, Wada J.	4. 巻 14
2. 論文標題 Edaravone Attenuated Angiotensin II-Induced Atherosclerosis and Abdominal Aortic Aneurysms in Apolipoprotein E-Deficient Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12081117.	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 Kikuchi S, Takata N, Kuroda S, Umeda H, Tanabe S, Maeda N, Takagi K, Noma K, Hasegawa Y, Nawachi K, Kagawa S, Umeda Y, Shikata K, Fujiwara T.	4. 巻 42
2. 論文標題 Impact of Amino Acids Nutrition Following Gastrectomy in Gastric Cancer Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 3637-3643.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15852.	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 Miyamoto S, Heerspink HJL, de Zeeuw D, Toyoda M, Suzuki D, Hatanaka T, Nakamura T, Kamei S, Murao S, Hida K, Ando S, Akai H, Takahashi Y, Koya D, Kitada M, Sugano H, Nunoue T, Nakamura A, Sasaki M, Nakatou T, Fujimoto K, Kawanami D, Wada T, Miyatake N, Yoshida M, Shikata K; CANPIONE study Investigators.	4. 巻 24
2. 論文標題 Rationale, design and baseline characteristics of the effect of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria in the Japanese population: The CANPIONE study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetes Obes Metab	6. 最初と最後の頁 1429-1438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.14731.	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 Shikata Kenichi, Ito Sadayoshi, Kashihara Naoki, Nangaku Masaomi, Wada Takashi, Okuda Yasuyuki, Sawanobori Tomoko, Sugimoto Kotaro	4. 巻 -
2. 論文標題 Reduction in the magnitude of serum potassium elevation in combination therapy with esaxerenone (CS-3150) and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with diabetic kidney disease: Subanalysis of two phase III studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13778	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 Kurooka Naoko, Eguchi Jun, Murakami Kazutoshi, Kamei Shinji, Kikutsuji Toru, Sasaki Sakiko, Seki Akiho, Yamaguchi Satoshi, Nojima Ichiro, Watanabe Mayu, Higuchi Chigusa, Katayama Akihiro, Uchida Haruhito A., Nakatsuka Atsuko, Shikata Kenichi, Wada Jun	4. 巻 16
2. 論文標題 Circulating GPIIb/IIIa levels and microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 237 ~ 245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2022.01.006	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 Matsuoka-Uchiyama Natsumi, Uchida Haruhito A., Okamoto Shugo, Onishi Yasuhiro, Katayama Katsuyoshi, Tsuchida-Nishiwaki Mariko, Takeuchi Hidemi, Takemoto Rika, Hada Yoshiko, Umebayashi Ryoko, Kurooka Naoko, Tsuji Kenji, Eguchi Jun, Nakajima Hirofumi, Shikata Kenichi, Wada Jun	4. 巻 2022
2. 論文標題 The Association of Postprandial Triglyceride Variability with Renal Dysfunction and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetic Mellitus: A Retrospective and Observational Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2022/3157841	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 Sadayoshi, Kashihara Naoki, Shikata Kenichi, Nangaku Masaomi, Wada Takashi, Okuda Yasuyuki, Sawanobori Tomoko	4. 巻 25
2. 論文標題 Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150) in Japanese patients with type 2 diabetes and macroalbuminuria: a multicenter, single-arm, open-label phase III study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1070 ~ 1078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-021-02075-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 Mise Koki, Imamura M, Yamaguchi S, Watanabe M, Higuchi C, Katayama A, Miyamoto Satoshi, Uchida HA., Nakatsuka A, Eguchi J, Hida K, Nakato T, Tone A, Teshigawara S, Matsuoka T, Kamei S, Murakami K, Shimizu I, Miyashita K, Ando S, Nunoue T, Yoshida M, Yamada M, Shikata Kenichi, Wada J	4. 巻 8
2. 論文標題 Novel Urinary Glycan Biomarkers Predict Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes: A Multicenter Prospective Study With 5-Year Follow Up (U-CARE Study 2)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2021.668059	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 四方賢一	4. 巻 91
2. 論文標題 【腎疾患治療薬update】(第1章)腎疾患患者への薬の使い方 糖尿病性腎臓病 スルホニル尿素(SU)薬、ピ グアナイド薬、チアゾリジン薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 114-115
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 Shikata Kenichi, Haneda Masakazu, Ninomiya Toshiharu, Koya Daisuke, Suzuki Yoshiki, Suzuki Daisuke, Ishida Hitoshi, Akai Hiroaki, Tomino Yasuhiko, Uzu Takashi, Nishimura Motonobu, Maeda Shiro, Ogawa Daisuke, Miyamoto Satoshi, Makino Hirofumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Randomized trial of an intensified, multifactorial intervention in patients with advanced stage diabetic kidney disease: Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan (DNETT Japan)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 207 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13339	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 Nojima Ichiro, Eikawa Shingo, Tomonobu Nahoko, Hada Yoshiko, Kajitani Nobuo, Teshigawara Sanae, Miyamoto Satoshi, Tone Atsuhito, Uchida Haruhito A., Nakatsuka Atsuko, Eguchi Jun, Shikata Kenichi, Udono Heiichiro, Wada Jun	4. 巻 10
2. 論文標題 Dysfunction of CD8 + PD-1 + T cells in type 2 diabetes caused by the impairment of metabolism- immune axis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-71946-3	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 Ueki Kohjiro, Tanizawa Yukio, Nakamura Jiro, Yamada Yuichiro, Inagaki Nobuya, Watada Hirotaka, Shimomura Iichiro, Nishimura Rimei, Miyoshi Hideaki, Abiko Atsuko, Katagiri Hideki, Hayashi Michio, Shimada Akira, Naruse Keiko, Fujimoto Shimpei, Fujiwara Masazumi, Shikata Kenichi, Okada Yosuke, Araki Eiichi, Yamazaki Tsutomu, Kadowaki Takashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: a 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e001787 ~ e001787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2020-001787	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 Singh Harinder, Miyamoto Satoshi, Darshi Manjula, Torralba Manolito G., Kwon Keehwan, Sharma Kumar, Pieper Rembert	4. 巻 8
2. 論文標題 Gut Microbial Changes in Diabetic db/db Mice and Recovery of Microbial Diversity upon Pirfenidone Treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1347 ~ 1347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8091347	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 Shikata Kenichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Recent evidence in the etiology and treatment for diabetic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13433	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 Sadayoshi, Kashihara Naoki, Shikata Kenichi, Nangaku Masaomi, Wada Takashi, Okuda Yasuyuki, Sawanobori Tomoko	4. 巻 15
2. 論文標題 Esaxerenone (CS-3150) in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (ESAX-DN)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 1715 ~ 1727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2215/CJN.06870520	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、木野村賢、四方 賢一	4. 巻 88
2. 論文標題 糖尿病性腎臓病 (DKD) : 保存期	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 60 ~ 64
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、四方 賢一	4. 巻 34
2. 論文標題 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~	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病合併症	6. 最初と最後の頁 295 ~ 297
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 37
2. 論文標題 【糖尿病性腎臓病-その疾患概念と克服への挑戦-】糖尿病性腎臓病の薬物療法における新たなエビデンス	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病プラクティス	6. 最初と最後の頁 301 ~ 304
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14件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 0件)

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 NLRP3 inflammasomeの活性化を抑制することによる糖尿病性腎臓病治療の可能性
3. 学会等名 第37回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 四方 賢一
2. 発表標題 糖尿病性腎症重症化予防のためのチーム医療と多職種連携
3. 学会等名 第37回日本糖尿病合併症学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮本聡，四方賢一
2. 発表標題 Diabetic kidney disease and inflammation
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片山晶博，和田嵩平，四方賢一，加来浩平
2. 発表標題 おかもやまDM ネットの取り組みと糖尿病性腎症重症化予防プログラム岡山方式
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本聡，小田香織，四方賢一
2. 発表標題 Targeting inflammasome in diabetic kidney disease
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本聡，四方賢一
2. 発表標題 治療ターゲットとしてのインフラマゾーム
3. 学会等名 第50回日本腎臓学会西部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020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suraminによる糖尿病性腎症の進展抑制効果
3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 四方賢一
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病の診断と治療～最新のエビデンスと今後の展望
3. 学会等名 糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 四方賢一
2. 発表標題 心腎連関を断ち切るためのチーム医療による集約的治療の重要性
3. 学会等名 糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 四方賢一
2. 発表標題 糖尿病性腎症の重症化を予防するための糖尿病治療～新たなエビデンスと今後の展望～
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 四方賢一
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病に対する新規治療薬の開発状況～新たなエビデンス～
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 四方賢一, 伊藤貞嘉, 柏原直樹, 南学正臣, 和田隆志, 奥田恭行, 沢登智子
2. 発表標題 アルブミン尿を有する2型糖尿病患者に対するエサキセロン（ESAX）のアルブミン尿減少効果と安全性の検討
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片山晶博, 野島一郎, 樋口千草, 渡邊真由, 宮本聡, 中司敦子, 江口潤, 四方賢一, 和田淳
2. 発表標題 当院におけるTime-In-Range（TIR）とHbA1cとの関連についての検討
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 和田高平, 宮本聡, 野島一郎, 中島有理, 岡本修吾, 当真貴志雄, 四方賢一, 和田淳
2. 発表標題 幻聴を契機にインスリン5700単位を自己注射し低血糖が遷延した1型糖尿病の1例
3. 学会等名 日本糖尿病学会中国四国地方会第58回総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Miyamoto S., Shikata K	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 13
3. 書名 Glycemic Control and Future Perspectives for Treatment. In: Wada T., Furuichi K., Kashihara N. (eds) Diabetic Kidney Disease.	

1. 著者名 四方賢一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メヂカルレビュー社	5. 総ページ数 267
3. 書名 糖尿病療養指導ガイドブック	

〔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
---------	---------