

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02937

研究課題名(和文)慢性腎臓病の発症・進展機序の時空間的包括的理解の深化と治療戦略の構築

研究課題名(英文) Development of a comprehensive spatio-temporal understanding of the pathogenesis and progression of chronic kidney disease and the development of therapeutic strategies

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)：腎臓病は腎内微小血行動態変化と非血行動態変化(炎症、線維化)により発症し、進展する。血行動態・非血行動態変化には相互連関が存在し、内皮障害はこの連関において中核的な役割を果たすことを明らかにした。内皮障害を起点として、糸球体、尿細管間質領域ともに、内皮/上皮病態連関が形成され、Keap-1/Nrf-2経路(酸化ストレス応答機序)、NLRP3-inflammasome経路(慢性炎症)、Wnt/ β -catenin経路(線維化)を介して、微小血行動態変化、慢性炎症、線維化が輻輳して病態が形成され進行することを示した。これらシグナル伝達経路が治療標的となり得ることを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの研究者の尽力により、腎臓病が腎内微小血行動態変化と非血行動態変化(炎症、線維化)により発症し、進展することが明らかとなった。しかしながら両者の関連の包括的な理解の獲得は不十分であった。生体における血行動態解析技術の開発と同時に炎症、線維化の分子機序解明に取り組んだ。本邦では過去50年以上にわたって腎不全患者は増加の一途を辿った。毎年約40000人が新規に透析導入になっている。腎臓病の重症化を抑制しうる有効な方法論の確立は喫緊の課題である。RAS阻害薬、SGLT2阻害薬など複数の薬剤開発はあるものの、依然として残余リスクは大きい。病態解明の精緻化、治療法開発努力を継続する必要がある。

研究成果の概要(英文)：1) Glomerular hemodynamic regulation mechanism by Keap-1/Nrf-2 pathway: We found that Keap-1/Nrf-2 pathway plays an important role in GFR regulation. Furthermore, Keap1/Nrf2 activation suppresses mitochondrial ROS production and inhibits tubular damage. We showed that the endothelial NO/sGC/PKG signaling pathway inhibitory regulates the Wnt/ β -catenin pathway and that disruption of this pathway promotes renal interstitial fibrosis. 3) We demonstrated that sGC activation inhibits renal fibrosis. 4) Endothelial injury, ROS/NO imbalance, and endothelial/epithelial pathology We tested the efficacy of Keap1/Nrf2, eNOS/NO/sGC/PKG, NLRP3-inflammasome, and Wnt/ β -catenin pathways as therapeutic targets by using inhibitors and activators Keap1/Nrf2 activator (RTA dh404), sGC activator (BAY 63-2521), PDE inhibitor, and Wnt/ β -catenin inhibitor. Contributed to the development of a theoretical basis for renoprotective effects.

研究分野：腎臓学

キーワード：慢性腎臓病 内皮障害 血行動態変化 酸化ストレス 線維化

1. 研究開始当初の背景

糖尿病、高血圧、加齢等がCKDの主たる原因であり、共通して内皮機能障害を伴う。内皮障害は心血管病(CVD)の共通病態でもあり、心腎連関の基盤となる。

CKDの病態に内皮障害が関わるのが想定されながら、研究技術上の障壁が存在し説明が遅れていた。私共は新規研究技術を開発しこれを克服してきた。その結果、内皮障害がCKDの発症と進展に関与し、活性酸素種(ROS)と一酸化窒素(NO)及び両者の不均衡(ROS/NO不均衡)が病態形成のメディエーターとなり、「炎症」、「線維化」が惹起されることを解明した。内皮と上皮は近接して存在し、機能連関(内皮/上皮連関)が存在する。糸球体・尿管共に上皮がVEGF等を産生し、内皮の維持に必須の役割を果たす。内皮障害が上皮障害を惹起する「内皮/上皮病態連関」の存在も明らかにした。

CKDの2大共通機序である微小血行動態変化と非血行動態変化(炎症、線維化)の連関機序の解明と包括的な理解の深化が必要であると考えに至った。私共は年余にわたり生体における血行動態解析技術(in vivo imaging法)の開発・洗練と同時に炎症、線維化の分子機序解明に取り組んで来た。CKDの2大病態である血行動態変化、非血行動態変化の相互連関と包括的理解の深化に取り組む機は熟したと考えた。

2. 研究の目的

内皮障害がいかなる機序で、腎障害の2大基盤病態である血行動態変化と非血行動態変化(炎症、線維化)を惹起し、CKD発症と重症化に関与するのかを解明することを目的とする。以下に取り組む。「腎臓病の発症、進展の共通機序である微小血行動態変化と非血行動態変化(炎症、線維化)には相互連関機序が存在し、内皮障害は中核的な役割を果たす。連関機序の時空間的な包括的理解の深化が腎臓病の有効な治療法開発につながる。」以上が核心的「問い」である。

1) 内皮障害と血行動態変化との関連をKeap-1/Nrf-2経路に焦点をあてて解析する。Keap-1/Nrf-2経路によるGFR調節、同経路活性化による腎保護機序を解明する。

2) 内皮/上皮病態連関の分子機序解明

内皮障害(ROS/NO不均衡)が起点となり、いかにして炎症、線維化が惹起されるのか。

以下の仮説を検証する。

正常内皮機能(eNOS/NO/sGC/PKG経路)はNLRP3-inflammasome経路(慢性炎症)、Wnt/ β -catenin経路(線維化)を負に制御している。

内皮機能障害によりこのブレーキが解除され、ROS/NO不均衡がメディエーターとして働き、炎症が惹起・増幅される(内皮/上皮病態連関)。

糸球体障害(ポドサイト障害)、尿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) 内皮障害、ROS/NO不均衡、内皮/上皮病態連関の改善を介した治療戦略を構築する。

3. 研究の方法

1) Keap-1/Nrf-2経路によるGFR・糸球体血行動態調節機序、腎保護機序の解明

Nrf2は定常状態では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暴露によりNrf2は核内移行し、抗酸化酵素群の発現を包括的に誘導する。

私共の探索研究により、予想外であったが、Keap-1/Nrf-2経路がGFR制御に重要な役割を果たすことが判明した。単一ネフロンGFR測定系でKeap1 Knockdown(Nrf2活性化モデル)マウスのGFRが上昇することを初めて発見した。

GFRは、糸球体内外の静水圧/膠質浸透圧差、濾過係数Kf値により規定される。

$$GFR = Kf [(PG - PB) - (G - B)]$$

予備検討ではNrf2活性化で輸入/輸出細動脈、糸球体内圧は変化しないことが示され、Kf値変化の関与が示唆された。

Keap1/Nrf2経路がGFRを制御するメカニズムを解明する。

(1) 生体動物における正確なGFR測定系の確立：3つの方法を開発し活用する。2光子レーザー顕微鏡を用いたin vivo imaging法によるsingle nephron GFR(snGFR)測定(Circulation 2019, Kidokoro K, Kashihara N)：イヌリン様蛍光物質(Lucifer yellow :LY)を頸動脈より投与し、濾過LYの尿管腔内流量を測定。経皮的GFR測定:FITC-sinistrinを投与し、経皮的に体内からの消失速度を計測(Transdermal GFR Monitor)。イヌリンクアランス計測

(2) Keap1/Nrf2によるGFR制御、糸球体血行動態変化の解析

Nrf2-KO、Keap1-KD、また各マウスにRTA dh404(Nrf活性化剤、Reata社提供)投与後のGFR変化を計測する。In vivo imaging法により輸出・輸入細動脈、糸球体体積変化を解析する。

(3) 濾過係数Kf、有効濾過面積、糸球体構成細胞の収縮・弛緩の解析

(4) Keap1/Nrf2経路によるポドサイトCaチャネルTRPC6の活性制御

TRPC6はポドサイトに豊富に存在する。TRPC6-TG、上皮特異的KO(Podocin-Cre x TRPC6 flox)

を用いる。Caセンサーとして、GCaMP TGを用いる。GCaMPはGFP、カルモジュリン等を結合させたカルシウムセンサーである。上皮特異的Pod-GCaMP TGを用いる。

(5) Keap1/Nrf2活性化による腎保護機序の解析

Keap1/Nrf2経路は抗酸化応答のmaster regulatorであり、ROS/NO不均衡改善を介して、腎保護効果を発揮することが想定される。私共はミトコンドリア障害が腎障害進展に關与することを示してきた (PNAS 2007, Kidney Int 2013, PNAS 2014, FASEB J 2015)。Keap1/Nrf2活性化によりミトコンドリアROS産生抑制、また浸潤マクロファージの分化調節を介して尿細管障害を抑制することを示した (FASEB 2019, Sci Rep 2017)

2) 内皮/上皮病態連関の分子機序解明

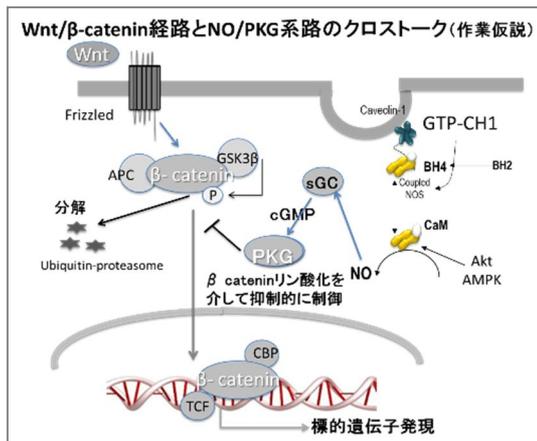
内皮障害が起点となり、ROS/NO不均衡がメディエーターとして働き、炎症が惹起・増幅される。以下の仮説を検証した。

正常内皮機能は、eNOS/NO/sGC/PKG経路を介して、NLRP3-inflammasome経路 (慢性炎症)、Wnt/ -catenin経路 (線維化) を負に制御している。

内皮機能障害によりこのブレーキが解除され、両経路活性化を介して、炎症と線維化が増幅する (内皮/上皮病態連関)

糸球体障害 (ポドサイト障害)、尿細管間質障害の両者に内皮/上皮病態連関が関係する。

NOはsoluble guanylate cyclase (sGC)を活性化し、cGMPを産生しPKGを活性化、多彩な生理機能を発揮する。eNOS/NO/sGC/PKG経路とNLRP3-inflammasome経路、Wnt/ -catenin経路とのクロストークの存在が示されている。



(1) モデル動物: 糖尿病 (AKITA, STZ) 及び ICGN ネフローゼ、片側尿管結紮モデル (UUO)

(2) 上皮特異的 Inflammasome 活性化の検出: ASC-Citrine fusion 遺伝子 flox マウスを使用する。Inflammasome 活性化 (ASC 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、糸球体上皮の Inflammasome 活性化を検出できる。Npt2-Cre と交配 (Npt2-ASC-Citrine) し近位尿細管の Inflammasome 活性化を検出する。Pod-ASC-Citrine、Npt2-ASC-Citrine とともに作出済みである。

(3) 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) を作成し、in vivo imaging 技術で、糸球体上皮の Inflammasome 活性化の動態を解析する。

(4) 内皮/上皮病態連関、内皮障害による上皮の 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上皮障害 (内皮/上皮病態連関) を認めた (Lab Invest 2016)。Pod-ASC-Citrine-AKITA マウスと tie2-NOX2 TG を交配し、ポドサイトにおける Inflammasome 活性化を指標として解析する。

(5) 尿細管間質病変における内皮障害、内皮/上皮病態連関の役割の解析

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

内皮障害による Wnt/ -catenin 活性化

NO は sGC を活性化し cGMP を産生し PKG を活性化する。PKG が GSK3β 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 がブレーキとして機能する)。

内皮 NO/sGC/PKG シグナル伝達経路が Wnt/ -catenin 経路を抑制的に制御しており、本経路の破綻が腎間質線維化を促進することを明らかにする。

(1) モデル動物: eNOS-KO に腎線維化 (一側尿管結紮 (UUO)、加齢、急性腎障害) 作成

(2) eNOS-NO 経路破綻による腎線維化メカニズムの解明と Wnt- -catenin との連関機序解明

Wnt/β-catenin 経路活性化の部位を検討するため、空間的網羅的遺伝子解析 (Visium 解析) を行う。各部位における網羅的遺伝子発現変化トランスクリプトミクス解析が可能である。予備的解析により線維化出現前に Wnt/β-catenin 関連遺伝子の発現上昇を認めている。

(3) 内皮 NO/sGC/PKG シグナル経路と Wnt/ -catenin 経路の連関機序解明

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。

sGC 活性化と Wnt/β-catenin 経路のクロストークを解析する。

(4) sGC 活性化による腎線維化抑制作用の検討

近位尿細管特異的 sGC-KO マウスを作成する。SLC34A1-cre (近位尿細管特異的) は共同研究者

(岸誠司)より提供されている。sGC flox miceは作成済みであり、両マウスを交配し、タモキシフェン投与により時間空間特異的にsGCを抑制可能である。虚血再灌流後やUUO作成後にタモキシフェン投与し、近位尿細管特異的sGC抑制の効果を評価する。

3) 内皮障害、ROS/NO 不均衡、内皮/上皮病態連関の改善を目標とした治療戦略を構築する。

1),2),3)研究により、Keap1/Nrf2、eNOS/NO/sGC/PKG、NLRP3-inflammasome、Wnt/ β catenin経路について、阻害薬、活性化薬を用いて、治療標的としての有効性を検証する。Keap1/Nrf2活性化薬(RTA dh404)、sGC活性化薬(BAY 63-2521)、PDE阻害薬、Wnt/ β catenin阻害薬等である。今後の薬剤開発においてProof of concept (POC)を提供する。一部はすでに治験が開始されており、腎保護効果の理論的根拠の構築に貢献可能となる。

4. 研究成果

1. Keap1-Nrf2 経路による GFR の制御

Nrf2系活性化は、糸球体内圧を大幅に上昇させることなく GFR を増加させることを発見した。Nrf2経路は、糸球体細胞のカルシウム動態と収縮性を調節することにより、濾過面積の変化を通じて GFR を調節することを明らかにした。

薬理学的および遺伝的 Keap1 - Nrf2 活性化 (Keap1 knock down) は、腎血流量、糸球体容積、および GFR を増加させたが、輸入細動脈 / 輸出細動脈の直径比や糸球体透過性は変化させなかった。活性化薬種は TRPC チャネルを介してポドサイトへのカルシウム流入を促進した。これは、Keap1-Nrf2 活性化と TRPC 阻害によって抑制された。Keap1-Nrf2 経路は、糸球体細胞、特にポドサイトにおいて、酸化還元感受性の細胞内カルシウムシグナル伝達と TRPC 活性を介した細胞収縮性を調節することにより、限外濾過の変化を通じて GFR を調節することが明らかになった。

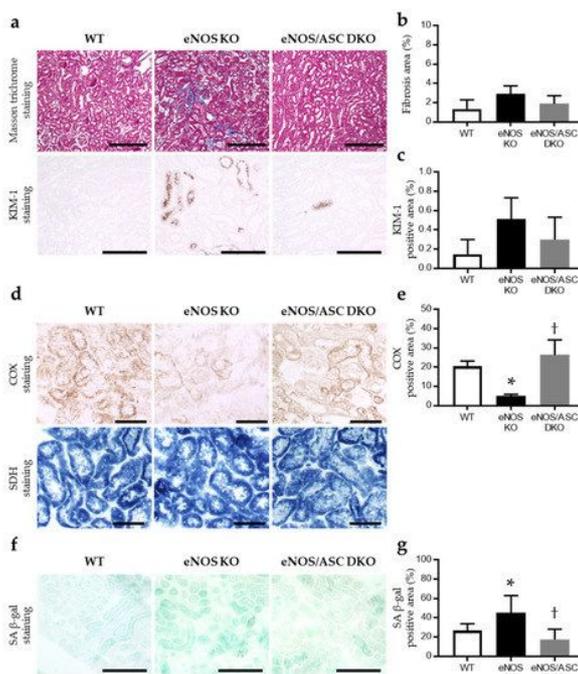
Kidney360. 2023 Oct 1;4(10):1454-1466. doi: 10.34067/KID.000000000000171. Epub 2023 Jun 2

2. 内皮機能障害と炎症、腎老化

加齢とともに GFR が低下し、高齢者で CKD 有病率が上昇することは周知の事実である。内皮一酸化窒素合成酵素 (eNOS) から生成される一酸化窒素 NO が、加齢腎の病態形成に果たす役割を解析した。

老化腎臓における内皮機能不全と eNOS-NO 経路の欠如の役割を解明するために、eNOS および ASC 欠損マウスを使用し、C57B/6 J マウス (野生型 (WT))、eNOS ノックアウト (eNOS KO)、および ASC ノックアウト (ASC KO) マウスを使用した。次に、eNOS KO マウスと ASC KO マウスを交配することにより、eNOS/ASC ダブルノックアウト (eNOS/ASC DKO) マウスを作成した。これらのマウスは生後 17 ~ 19 か月で解析した。マッソン陽性領域および KIM-1 陽性領域は、WT マウスと比較して eNOS KO マウスで増加したが、eNOS/ASC DKO マウスでは増加しなかった。ミトコンドリア呼吸鎖機能を評価するために CCX 生体染色で解析した。COX 陽性領域は、WT および eNOS/ASC DKO マウスと比較して、eNOS KO マウスで有意に減少した。浸潤マクロファージにおいてインフラマソームが活性化されているかどうかを調べるために、IL-18 と F4/80 の二重染色を実行した。IL-18 と F4/80 は尿管間質領域に共局在することが判明した。

インフラマソームは、老化した腎臓の炎症において重要な役割を果たす。さらに、インフラマソームの活性化は、ミトコンドリアの機能不全を介して細胞の老化を促進する可能性がある。調節機構としての内皮機能の重要性は、内皮機能の保護が潜在的な治療標的である可能性を示唆している。



3. 炎症 (インフラマソーム活性化) と繊維化の関係の検討

腹膜透析の合併症である腹膜炎はさまざまな刺激によって引き起こされる慢性炎症である。PD 液への曝露により、腹膜マクロファージの表現型が変化することを見いだした。まず、インフラマソームの活性化が腹膜炎を発症・増悪させるかを調べた。

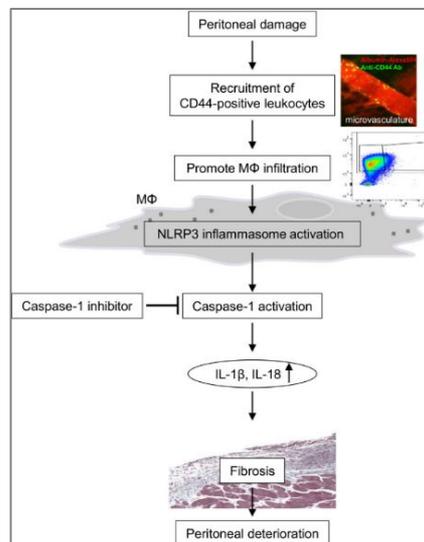
腹膜線維症のマウスモデルにおいて、NLRP3 インフラマソーム成分の発現増加、カスパーゼ-1 活性、およびそれに伴う IL-1 および IL-18 の過剰産生が観察された。ASC 陽性細胞と F4/80 陽性細胞は腹膜下中皮細胞層に共局在していた。これらのマクロファージは高い CD44 レベル

を発現し、CD44 陽性マクロファージが腹膜悪化の進行に寄与していることを示した。

さらに、*in vivo* imaging 法を活用し、循環 CD44 陽性白血球が腹膜線維症に寄与することが示された。

さらに ASC 欠損マウスへの骨髄移植はインフラソーム活性化を抑制し、それにより腹膜線維症を軽減した。我々の結果は、CD44 陽性マクロファージにおけるインフラソームの活性化が腹膜線維症の発症に関与することを示した。したがって、インフラソーム由来の炎症促進性サイトカインは、被膜性腹膜硬化症の発症に対する新しいバイオマーカーとして機能する可能性も示された。

FASEB J. 2023 Sep;37(9):e23129. doi: 10.1096/fj.202201777RRR.



4. 急性腎障害と腎うっ血の関係解明

心不全は腎不全を伴うことが多く、これらの臓器不全が併発すると心不全患者の死亡率が悪化する。最近の臨床観察により、心不全患者では心拍出量の低下ではなく、腎静脈圧の上昇が腎機能の低下を引き起こすことが明らかになっている。しかし、病態生理学は不明である。腎臓のうっ血と NF- κ B シグナル伝達の上昇制御による尿細管周囲毛細血管の血流速度の低下が、相乗的に急性腎障害 AKI を悪化させることを発見した。腎臓静脈間の下大静脈の収縮による片側腎うっ血を有する新規マウスモデルを作成した。生体内画像では、うっ血腎臓における尿細管周囲毛細血管の顕著な拡張と腎臓血流速度の低下が強調された。虚血再灌流損傷後の損傷はうっ血性腎臓で悪化し、損傷後の急性期に尿細管周囲毛細血管内の多形核白血球の蓄積が認められた。

同様の結果が *in vitro* でも得られ、活性化内皮細胞への多形核白血球の接着は流速依存的に減少したが、NF- κ B シグナル伝達の阻害によってキャンセルされた。腎うっ血と虚血再灌流損傷の両方を負ったマウスの NF- κ B を薬理的に阻害すると、多形核白血球の蓄積とその後の腎臓損傷の悪化が改善した。AKI 悪化における NF- κ B シグナル伝達の活性化に伴う血流速度の低下の重要性を証明した。したがって、NF- κ B シグナル伝達の阻害は、腎静脈圧の上昇を伴う心不全と腎不全の間の悪循環の治療候補となる可能性がある。

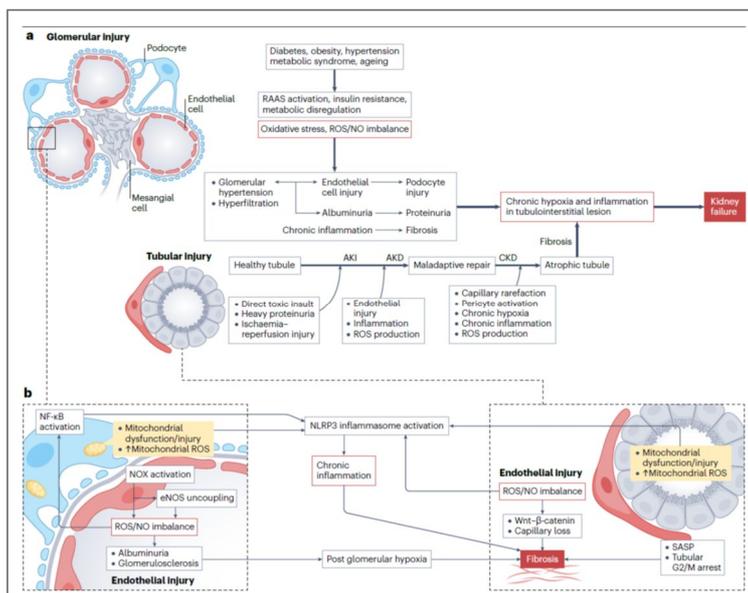
Kidney Int. 2022 Mar;101(3):551-562. doi: 10.1016/j.kint.2021.11.015. Epub 2021 Nov 27.

5. 酸化ストレスとドックシグナルの CKD 病態形成における役割

慢性腎臓病(CKD)は公衆衛生上の大きな関心事であり、その発症機序と潜在的な治療標的を特定する必要性が強調されている。活性酸素種 (ROS) は酸素分子の誘導体であり、好氣的代謝の過程で生成され、酸化還元状態に支配される様々な細胞機能に関与している。低レベルの活性酸素は、細胞内シグナル伝達、代謝、免疫応答、低酸素応答、転写制御など、多様なプロセスに必要である。しかし、過剰な活性酸素は病的であり、慢性疾患の発症と進行に寄与する。活性酸素レベルの上昇が CKD の発症と進行に関連するという証拠があるにもかかわらず、活性酸素を除去するための低分子抗酸化剤の使用は、疾患の進行を予防したり遅らせたりすることに成功していない。最近の進歩により、酸化還元シグナル伝達経路における特定の活性酸素とその標的との分子間相互作用の評価が可能になった。今後、このような研究は、特定の活性酸素を介するシグナル伝達経路を選択的に制御できる高度な治療法の開発に道を開くかもしれない。

我々のこの領域における研究成果を Review としてとりまとめ発表した。

Nature Reviews Nephrology volume 20, pages101–119 (2023)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 23件）

1. 著者名 Kishi S, Nagasu H, Kidokoro K, Kashihara N.	4. 巻 20
2. 論文標題 Oxidative stress and the role of redox signalling in chronic kidney disease.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nat Rev Nephrol.	6. 最初と最後の頁 101-119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41581-023-00775-0.	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 Hirano A, Kadoya H, Yamanouchi Y, Kishi S, Sasaki T, Kashihara N.	4. 巻 24
2. 論文標題 IL-1 may be an indicator of peritoneal deterioration after healing of peritoneal dialysis-associated peritonitis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Nephrol.	6. 最初と最後の頁 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-023-03431-8.	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, Kadoya H, Cherney DZI, Kondo M, Wada Y, Umeno R, Kishi S, Nagasu H, Nagai K, Suzuki T, Sasaki T, Yamamoto M, Kanwar YS, Kashihara N.	4. 巻 4
2. 論文標題 Insights into the Regulation of GFR by the Keap1-Nrf2 Pathway.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney360.	6. 最初と最後の頁 1454-1466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34067/KID.000000000000171.	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 Kadoya H, Hirano A, Umeno R, Kajimoto E, Iwakura T, Kondo M, Wada Y, Kidokoro K, Kishi S, Nagasu H, Sasaki T, Taniguchi S, Takahashi M, Kashihara N.	4. 巻 37
2. 論文標題 Activation of the inflammasome drives peritoneal deterioration in a mouse model of peritoneal fibrosis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 e23129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.20220177RRR.	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 城所研吾, 柏原直樹.	4. 巻 65
2. 論文標題 腎臓病研究におけるイメージング技術の進歩を展望.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本腎臓学会誌	6. 最初と最後の頁 942-950
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 Ikeda A, Fujii M, Ohno Y, Godai K, Li Y, Nakamura Y, Yabe D, Tsushita K, Kashihara N, Kamide K, Kabayama M	4. 巻 14
2. 論文標題 Effect of the Diabetic Nephropathy Aggravation Prevention Program on medical visit behavior in individuals under the municipal national health insurance	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 782-791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.14006	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 Fujii M, Ohno Y, Ikeda A, Godai K, Li Y, Nakamura Y, Yabe D, Tsushita K, Kashihara N, Kamide K, Kabayama M	4. 巻 46
2. 論文標題 Current status of the rapid decline in renal function due to diabetes mellitus and its associated factors: analysis using the National Database of Health Checkups in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1075-1089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-023-01185-2	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 Sugawara Y, Hirakawa Y, Nagasu H, Narita A, Katayama A, Wada J, Shimizu M, Wada T, Kitamura H, Nakano T, Yokoi H, Yanagita M, Goto S, Narita I, Koshiha S, Tamiya G, Nangaku M, Yamamoto M, Kashihara N	4. 巻 68
2. 論文標題 Genome-wide association study of the risk of chronic kidney disease and kidney-related traits in the Japanese population: J-Kidney-Biobank	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 55-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01094-1	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 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 Hypertension Research	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 Kanda E, Epureanu BI, Adachi T, Kashihara N	4. 巻 2
2. 論文標題 Machine-learning-based Web system for the prediction of chronic kidney disease progression and mortality	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS Digit Health	6. 最初と最後の頁 e0000188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pdig.0000188	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 Asahina Y, Sakaguchi Y, Kajimoto S, Hattori K, Oka T, Kaimori JY, Kashihara N, Isaka Y	4. 巻 18
2. 論文標題 A Randomized Controlled Trial of Whole-Body Vibration on Gait Ability and Balance among Older Hemodialysis Patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 84-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2215/CJN.0000000000000018	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 Jongs N, Chertow GM, Greene T, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Kashihara N, Rossing P, Sjoström CD, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators; Members of the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators	4. 巻 33
2. 論文標題 Correlates and Consequences of an Acute Change in eGFR in Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with CKD	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 2094-2107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2022030306	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 Sato R, Matsuzawa Y, Ogawa H, Kimura K, Tsuboi N, Yokoo T, Okada H, Konishi M, Kirigaya J, Fukui K, Tsukahara K, Shimizu H, Iwabuchi K, Yamada Y, Saka K, Takeuchi I, Kashihara N, Tamura K	4. 巻 26
2. 論文標題 Chronic kidney disease and clinical outcomes in patients with COVID-19 in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 974-981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-022-02240-x	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 Yano Y, Kanegae H, Node K, Mizuno A, Nishiyama A, Rakugi H, Itoh H, Kitaoka K, Kashihara N, Ikeno F, Tsuji I, Okada K	4. 巻 44
2. 論文標題 The associations of the national health and productivity management program with corporate profits in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Epidemiology and Health	6. 最初と最後の頁 e2022080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4178/epih.e2022080	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 James G, Garcia Sanchez JJ, Carrero JJ, Kumar S, Pecoits-Filho R, Heerspink HJL, Nolan S, Lam CSP, Chen H, Kanda E, Kashihara N, Arnold M, Kosiborod MN, Lainscak M, Pollock C, Wheeler DC	4. 巻 7
2. 論文標題 Low Adherence to Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 CKD Clinical Practice Guidelines Despite Clear Evidence of Utility	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 2059-2070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2022.05.033	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 Nangaku M, Takama H, Ichikawa T, Mukai K, Kojima M, Suzuki Y, Watada H, Wada T, Ueki K, Narita I, Kashihara N, Kadowaki T, Hase H, Akizawa T	4. 巻 38
2. 論文標題 Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of bardoxolone methyl in patients with diabetic kidney disease: Design and baseline characteristics of AYAME study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 1204-1216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfac242	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 Sugawara Y, Hirakawa Y, Mise K, Kashiwabara K, Hanai K, Yamaguchi S, Katayama A, Onishi Y, Yoshida Y, Kashihara N, Matsuyama Y, Babazono T, Nangaku M, Wada J	4. 巻 16
2. 論文標題 Analysis of inflammatory cytokines and estimated glomerular filtration rate decline in Japanese patients with diabetic kidney disease: a pilot study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomarkers in Medicine	6. 最初と最後の頁 759-770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/bmm-2021-1104	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 Shikata K, Ito S, Kashihara N, Nangaku M, Wada T, Okuda Y, Sawanobori T, Sugimoto K	4. 巻 13
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 1190-1202
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 Matsuzaki K, Aoki R, Nihei Y, Suzuki H, Kihara M, Yokoo T, Kashihara N, Narita I, Suzuki Y	4. 巻 26
2. 論文標題 Gross hematuria after SARS-CoV-2 vaccination: questionnaire survey in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 316-322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-021-02157-x	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 Kitani T, Kidokoro K, Nakata T, Kirita Y, Nakamura I, Nakai K, Yagi-Tomita A, Ida T, Uehara-Watanabe N, Ikeda K, Yamashita N, Humphreys BD, Kashihara N, Matoba S, Tamagaki K, Kusaba T	4. 巻 101
2. 論文標題 Kidney vascular congestion exacerbates acute kidney injury in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 551 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2021.11.015	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 Shikata K, Ito S, Kashihara N, Nangaku M, Wada T, Okuda Y, Sawanobori T, Sugimoto K	4. 巻 13
2. 論文標題 Reduction in the magnitude of serum potassium elevation in combination therapy with esaxerenone (CS 3150) and sodium-glucose cotransporter2 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 1190-1202
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 Maruyama Y, Araki M, Kidokoro K, Sogawa Y, Yoshinaga K, Mitsui Y, Sadahira T, Wada K, Watanabe M, Watanabe T, Kashihara N, Nasu Y	4. 巻 106
2. 論文標題 Evaluation of Neutrophil Dynamics Change by Protective Effect of Tadalafil After Renal Ischemia/Reperfusion Using In Vivo Real-time Imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 280 ~ 288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000003803	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 Zheng J, Zhang Y, Rasheed H, Walker V, Sugawara Y, Li J, Leng Y, Elsworth B, Wootton RE, Fang S, Yang Q, Burgess S, Haycock PC, Borges MC, Cho Y, Carnegie R, Howell A, Robinson J, Thomas LF, Brumpton BM, Hveem K, Hallan S, Franceschini N, Morris AP, Kottgen A, Pattaro C, Wuttke M, Yamamoto M, Kashihara N, et al	4. 巻 50
2. 論文標題 Trans-ethnic Mendelian-randomization study reveals causal relationships between cardiometabolic factors and chronic kidney disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 1995 ~ 2010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ije/dyab203	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 Ito S, Kashihara N, Shikata K, Nangaku M, Wada T, Okuda Y, Sawanobori T	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 Kondo M, Kidokoro K, Uchida A, Kadoya H, Umeno R, Tokuyama A, Wada Y, Nagasu H, Kanda E, Sasaki T, Kashihara N	4. 巻 47
2. 論文標題 Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin reduces urinary albumin excretion through the protection of glomerular endothelial function.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kawasaki Medical Journal	6. 最初と最後の頁 131 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11482/KMJ-E202147131	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 Wada Y, Umeno R, Nagasu H, Kondo M, Tokuyama A, Kadoya H, Kidokoro K, Taniguchi S, Takahashi M, Sasaki T, Kashihara N	4. 巻 22
2. 論文標題 Endothelial Dysfunction Accelerates Impairment of Mitochondrial Function in Ageing Kidneys via Inflammasome Activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9269 ~ 9269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22179269	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20件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Tsukasa Iwakura, Kengo Kidokoro, Seiji Kishi, Hajime Nagasu, Naoki Kashihara, Tamaki Sasaki.
2. 発表標題 Elucidation of the Molecular Mechanism of Albuminuria Improvement by Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor(MR) Antagonists Focusing on Podocyte Calcium (Ca ²⁺)Dynamics.
3. 学会等名 American Society of Nephrology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高須将伸、岸 誠司、長洲 一、立川理絵、梶本恵莉子、平野 憲、岩倉 主、梅野怜奈、角谷裕之、城所研吾、佐々木 環、柏原直樹.
2. 発表標題 内皮機能障害は カテニンの活性化によるM1/ M2マクロファージ分化誘導を介して、AKI to CKD transition を促進する.
3. 学会等名 第13回腎不全研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 梶本恵莉子、高須将伸、立川理絵、岩倉 主、梅野怜奈、城所研吾、岸 誠司、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内皮/上皮病態連関、NO/sGC 活性化不全の解明.
3. 学会等名 第34回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩倉 主、城所研吾、立川理絵、高須将伸、梶本恵莉子、平野 憲、梅野怜奈、岸 誠司、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非ステロイド系ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬による腎保護機序の解明.
3. 学会等名 第34回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩倉 主、城所研吾、立川理絵、岸 誠司、長洲 一、柏原直樹、佐々木 環.
2. 発表標題 Podocyte のカルシウム(Ca ²⁺)動態に着目した非ステロイド性ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬によるアルブミン尿改善効果の分子メカニズムの解明.
3. 学会等名 第45回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平野 憲、角谷裕之、松浦 巧、車谷 元、城所研吾、柏原直樹.
2. 発表標題 腎不全モデルマウスにおけるプロスタサイクリン誘導体の腸管微小血流及びバリア機能に対する作用の検討.
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 城所 研吾、柏原 直樹
2. 発表標題 進行性腎障害における糸球体高血圧に対するアプローチ
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 角谷裕之、長洲一、岸誠司、佐々木環、柏原直樹
2. 発表標題 腎疾患進展におけるインフラマソーム活性化の意義
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshihisa Wada, Hajime Nagasu, Hiroyuki Kadoya, Naoki Kashihara
2. 発表標題 Endothelial dysfunction exacerbates kidney dysfunction in ageing kidney via activation of inflammasome
3. 学会等名 the29th ISH (The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masanobu Takasu, Hiroyuki Kadoya, Hajime Nagasu, Seiji Kishi, Tamaki Sasaki, Naoki Kashihara
2. 発表標題 eNOS/NO signaling regulates renal interstitial fibrosis by increasing cytoplasmic beta-catenin degradation
3. 学会等名 the29th ISH (The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Masanobu Takasu, Megumi Kondo, Hajime Nagasu, Hiroyuki Kadoya, Seiji Kishi, Kengo Kidokoro, Naoki Kashihara
2. 発表標題	eNOS-NO pathway modulates AKI to CKD transition in IRI model mice via regulation of Catenin translocation
3. 学会等名	the29th ISH (The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension) (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Hajime Nagasu, Reiko Umeno, Hiroyuki Kadoya, Naoki Kashihara
2. 発表標題	eNOS-NO pathway regulates inflammasome activation in diabetic mice via modulation of CEBP translocation
3. 学会等名	the29th ISH (The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension) (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Seiji Kishi, Kenji Nishimura, Naoki Kashihara
2. 発表標題	Dual Disruption of Endothelial Nitric Oxide Synthase and ApoE Gene Accelerates Kidney Fibrosis and Aging After Injury
3. 学会等名	the29th ISH (The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension) (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Rie Tatsugawa, Yoshihisa Wada, Kengo Kidokoro, Naoki Kashihara
2. 発表標題	Glomerular Hemodynamic Changes with SGLT2 Inhibition in Type 2 Diabetic Rats Using In Vivo Imaging
3. 学会等名	the29th ISH (The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension) (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 Kengo Kidokoro, Hiroyuki Kadoya, Naoki Kashihara
2. 発表標題 Regulatory mechanism of glomerular filtration rate by the Keap1/Nrf2 pathway
3. 学会等名 the29th ISH (The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梅野怜奈、長洲一、角谷裕之、城所研吾、岸 誠司、柏原直樹
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病の進展にはインフラマソームの活性化が関与する
3. 学会等名 第33回日本糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kashihara N
2. 発表標題 Underlying mechanisms and therapeutic strategy for CKD/DKD :focusing on oxidative stress and endothelial injury.
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤恵、長洲一、梅野怜奈、城所研吾、柏原直樹
2. 発表標題 マクロファージにおけるNrf2活性化はインフラマソーム活性化制御により糖尿病性腎臓病の進展を抑制する
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和田佳久、城所研吾、近藤恵、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、RAS阻害薬による系球体血行動態変化の解析
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤恵、城所研吾、角谷裕之、和田佳久、長洲一、佐々木環、柏原直樹
2. 発表標題 SGLT2阻害薬による内皮NOS機能異常改善を介した腎保護効果の検証
3. 学会等名 第21回日本NO学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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・准教授 (35303)	

6. 研究組織（つづき）

	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	城所 研吾 (Kidokoro Kengo) (50435020)	川崎医科大学・医学部・講師 (35303)	
研究分担者	角谷 裕之 (Kadoya Hiroyuki) (70509265)	川崎医科大学・医学部・准教授 (35303)	

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