

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591209

研究課題名(和文)慢性腎臓病と心血管病の関連機序としてのアルブミン尿出現の分子機序の解明

研究課題名(英文) Investigation of pathogenesis of albuminuria in chronic kidney disease and its association with cardiovascular complications

研究代表者

駒井 則夫 (Komai, Norio)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40368626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：慢性腎臓病CKDの中核病態であるアルブミン尿出現と心血管疾患発症の共通メカニズムを内皮機能障害に求め研究を行った。本研究の結果として、糖尿病では、1)糸球体内皮細胞障害がアルブミン尿出現に関与し、2)内皮機能障害の機序として、NO産生酵素(eNOS)の機能異常(eNOS uncoupling)が関与すること、3)酸化ストレスによるeNOS補酵素BH4の酸化・減少が関与することが判明した。また、酸化ストレス産生にはレニン・アンジオテンシン系(RA系)活性化とNADPH-oxidaseが関与しており、RA系抑制が内皮障害を抑制しアルブミン尿を減少させることが判明した。

研究成果の概要(英文)：Albuminuria is an independent risk marker for development of cardiovascular diseases. We hypothesized that albuminuria could be caused by glomerular endothelial injuries/dysfunctions. We have successfully developed the novel in vivo-imaging technique by which we can visualize microcirculation and filtration status by using 2-photon laser microscopy. We found that in diabetes, endothelial nitric oxide synthase (eNOS) produces superoxide anion rather than nitric oxide, referred to as "eNOS uncoupling," which contributes to endothelial dysfunction, albuminuria, and diabetic nephropathy. Reduced levels of endothelium-derived tetrahydrobiopterin (BH4), an essential cofactor for eNOS, promote eNOS uncoupling. We also demonstrated that renin-angiotensin system is deeply associated with generation of oxidative stress through activation of NADPH-oxidase. We have elucidated that maintenance of endothelial integrity ameliorates diabetic nephropathy.

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：アルブミン尿 内皮障害 一酸化窒素 慢性腎臓病

1. 研究開始当初の背景

微量アルブミン尿 (microalbuminuria) は元来、糖尿病性腎症発症を予知する早期の指標であるが、一般住民 (general population) においてすら、30mg/24h 未満の「超微量」域であっても、CVD リスクが上昇する。さらに、超微量域から尿中アルブミン排泄量が増加すると連続的に CVD リスクが上昇する。

アルブミン尿は CVD 発症の予知因子、リスク指標 (risk indicator, marker) とするのが適切である。

したがって、アルブミン尿と CVD 発症には、共通した基盤病態が存在すると考えるのが妥当である。特に、内皮機能障害 (Endothelial Cell Dysfunction: ECD) と微小炎症である。すでに CVD の最早期の病態として認識されている。臨床研究の結果は、ECD がアルブミン尿出現のメカニズムであることを示唆している。しかしながら、これまでアルブミンなどの大分子量物質の透過性制御に糸球体内皮細胞 (glomerular endothelial cell: GEC) は大きな役割を果たしているとは考えられなかった。

最大の理由は、GEC が有窓性内皮細胞 (fenestrated endothelium) であり、その直径は 60nm 以上であり、アルブミン程度の macromolecule は容易に通過しうると考えられていたからである。しかしながら、GEC も濾過障壁として一定の役割を果たしている

と認識されつつある。細胞は有窓性であるが故に、大分子量物質の透過性制御における役割については疑問視されてきた。

腎臓における ECD を検討することで、両病態の発症の共通の機序を解析する糸口になると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、CKD と CVD の連関機序、共通基盤病態として ECD の関与を各種 CKD における糸球体内皮の機能的・形態的变化を解析することにある。さらにアルブミン尿出現機序としての糸球体 ECD の分子機序を解明し、CKD 進展・CVD 合併阻止のための新規治療法立案に必要な理論基盤を確立したい。

具体的には以下の課題、仮説を検討したい。

(1). CKD における糸球体内皮細胞の機能的・形態的变化の解析とアルブミン尿出現の解析

糸球体内皮細胞の形態的变化：
fenestrae, glycocalyx 層の変化等の解析

糸球体血管内皮細胞の機能的変化の解析：
活性酸素、NO 変化

糸球体内皮層の機能的・形態的变化とアルブミン尿出現との関連の検討

(2). CKD の病態形成における糸球体内皮細胞障害の役割、分子機序の解析

(3). 糸球体における ECD と他臓器血管の ECD の関連の検討

(4). 内皮機能障害改善を目的とした治療法の開発

3. 研究の方法

(1). CKD における糸球体内皮細胞の機能的・

形態的变化の解析とアルブミン尿出現の解析

糸球体内皮細胞の形態的变化：
fenestrae, glycocalyx 層の変化等の解析

糸球体内皮細胞は有窓性 (fenestraed) であり、fenestrae 内部は無構造と目されていた時期もあるが、lanthanum を用いて酸素化した灌流液で灌流固定することにより、50-100nm 厚の Glycocalyx 層を電子顕微鏡で可視化可能である。また lectin (WGA, Isolectin B4 等) を用いて検出することも可能である。MetS モデルである Zucker obese rat を用いてアルブミン尿期に glycocalyx が減少していることを見いだした (Diabetologia 2010)。同モデル及び高食塩負荷 Dahl 食塩感受性 rat (Dahl HT)、5/6 腎摘 (Nx) モデルにおける Glycocalyx 変化を解析する。さらに走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いてアルブミン尿期における内皮 fenestrae の変化を解析する。内皮カベオリンに存在する Cav-1 蛋白の発現変化を免疫染色及び Western 解析により解析する。PV-1 は内皮細胞表面にカベオリン蛋白と co-localize して存在する 2 量体構造の糖蛋白である。正常糸球体内皮には発現しないが、発生過程、病態腎、障害からの修復過程において発現する。PV-1 分子を指標として CKD における GEC 細胞形質変化を評価する。

糸球体血管内皮細胞の機能的変化の解析：
活性酸素種産生、NO 変化

私共は組織において活性酸素種 (ROS) 生成と NO を同時に直接可視化検出する方法 (in situ 可視化法) を確立している (Am J Physiol Renal Physiol. 2005)。

Diaminorhodamine (DAR-4M: NO 指示薬)、Dichlorofluorescein diacetate (DCFH-DA: ROS 指示薬) と共焦点レザ-顕微鏡を用いて、生成 NO (bioavailable NO) を ROS と同時に組織上で可視化検出可能である。本法を利用し上記 CKD モデル腎糸球体における NO (赤色蛍光で検出可能)、ROS (緑色蛍光で検出可能) 変化を検討する。

糸球体内皮層の機能的・形態的变化とアルブミン尿出現との関連の検討

Leica 社製 TCS SP2 2-photon レザ-顕微鏡を用いて生体腎における輸出入細動脈経変化、微小血管血流、濾過、再吸収、病的状態下での permeability 亢進を可視化検出する技術をほぼ確立している。各種 probe を用いて、ラット及びマウスにおいて糸球体・間質毛細血管血流、糸球体濾過の動態が観察可能であった。輸出入細動脈経も測定可能で、病態での輸出入細動脈自動調節の異常を検出できる。同時に生体系球体の 3 次元立体構築が観察可能である。本技術により単一ネフロンでの透過性変化 (single nephron permeability) あるいはアルブミンの濾過亢進が評価可能となる。

上記 CKD モデルにおいて、FITC-Albumin, FITC-40kD, 70kD Dextran の濾過状態を観察する。rhodamine 標識 lectin を先行して投与し、糸球体 glycocalyx を可視化しておけば、glycocalyx 減少部位からアルブミンが漏出するか否かを観察できる。同様に DAR-4M を同時灌流すれば、bioavailable NO の減少部位との関連を評価できる。これに

より、glycocalyx 破綻、NO 減少によって示される糸球体内皮 ECD とアルブミン尿出現との関係を検討可能となる。

(2) . CKD の病態形成における糸球体内皮細胞障害の役割、分子機序の解析

内皮機能の維持に critical な分子群の役割を以下の遺伝子改変動物を用いて解析する。

内皮特異的 promoter である tie2 制御下で eNOS 遺伝子を高発現する transgenic mouse(tie2-eNOS Tg)

eNOS knock out mouse(eNOS KO), カベオリン 蛋白 (Cav-1)knock out mouse(Cav1-KO)

内皮特異的に GTP-CH1 遺伝子を高発現する tie2-GTP-CH Tg, 内皮特異的に NADPH oxidase 構成成分 gp^{91phox} のサブタイプである NOX2 を高発現する tie2-NOX2 Tg である。

、は Oxford 大学循環器科 Keith Channon 教授及び、Nicolas Alp 博士が作出し供与されたものである。、は Jackson 研究所より入手している。いずれもすでに本学医用実験センターに搬入され繁殖されており、実験に供することが可能な状態である。

これら遺伝子改変動物を用いて CKD の病態形成における内皮細胞障害の意義、分子機序を解析する。作成する病態モデルは 糖尿病、ネフロン数減少モデル(5/6 腎摘出:5/6Nx) である。糖尿病モデルを遺伝子改変マウスと AKITA 糖尿病自然発症マウスとを交配し作成する。

(1)糖尿病における eNOS, eNOS uncoupling, 内皮酸化ストレスの役割、意義の解明

eNOS の役割の解明: tie2-eNOS Tg 及び eNOS KO に AKITA マウスを交配する。

eNOS uncoupling の意義の解明: tie2-GTP-CH Tg に AKITA マウスを交配する。

内皮酸化ストレスの役割の解明: tie2-NOX2 Tg に AKITA マウスを交配する。

前述した技術を駆使して内皮 glycocalyx 変化、糸球体 ROS/NO の可視化解析、Two-photon レーザー顕微鏡を用いた in vivo imaging による糸球体過剰濾過、macromolecule の漏出変化を解析する。

実験 では NO 減少(eNOS KO)により糖尿病の病態増悪が想定される。糖尿病腎では酸化ストレスが亢進している。ROS は BH4 を BH2 へと酸化し、BH4 低下の原因となる。補酵素 BH4 低下により NOS 機能異常(uncoupling)を来し、NO 産生低下と eNOS 由来 ROS 産生亢進が惹起される。酸化ストレス亢進環境下では eNOS の発現を亢進させると、uncoupling 未解除のため uncoupled NOS が増加し、酸化ストレスがさらに増大する。eNOS uncoupling が病態形成に重要な役割を果たしている場合は eNOS 高発現(tie2-eNOS Tg)においても病態の改善は認められないことが想定される。

GTP-CH1 は BH4 産生の律速酵素である。tie2-GTP-CH Tg では腎組織内 BH4 レベルが亢進していることをすでに確認している。実験 では tie2-GTP-CH Tg - AKITA で BH4 レベルが維持され eNOS uncoupling の改善効果が想定される。、の結果を総合することで、糖尿病病態形成(アルブミン尿出現等)にお

ける eNOS, eNOS uncoupling の役割を解明可能であると考えている。

糖尿病では高血糖による PKC 活性化により NADPH oxidase が活性化される。内皮細胞における本経路の重要性を tie2-NOX2 Tg-AKITA マウスで解明することができる。

(2)eNOS uncoupling の分子機序の解析

GTP-CH1, eNOS は caveolae に集約して配置され、caveolin(Cav-1)蛋白と会合している。この緊密な空間配置が eNOS 機能維持に重要であることが示唆されている。Cav-1 発現・局在変化によっても両者の coupling が障害されることが想定される。病態モデルにおける糸球体内 Cav-1 発現が低下することをすでに確認している。Cav1-KO を用いて basal level における eNOS 機能、eNOS uncoupling の有無を評価し、eNOS 機能維持におけるカベオリンの役割を解析する。次いで Cav1-KO-AKITA 糖尿病モデルを作成し、CKD モデルにおけるカベオリンの役割を解析する。

(3)Glycocalyx 変化の分子機序の解析

上記 ~ モデル腎糸球体における糖鎖分解酵素群(heparanases 等)及び、糖鎖転移酵素 (N-Deacetylase/ N-Sulfotransferase:NDST) の発現変化とその機序を解析する。また転写因子 Ets の活性化を EMSA, Chip assay で解析する。

(4)ネフロン数減少による進行性腎障害モデル(5/6Nx)における検討

tie2-GTP-CH Tg 及び tie2-NOX2 Tg に 5/6Nx モデルを作成し、前述した 1~3 項目を解析する。

3. 糸球体における ECD と他臓器血管の ECD の関連の検討

CKD モデル動物(実験 2 で作成)の大動脈、冠動脈、心筋組織、脳組織を用いて、同様の内皮障害(eNOS uncoupling, ROS/NO 不均衡、glycocalyx 変化等)が存在するかどうかを解析する。また aorta 標品を用いて、内皮依存性血管拡張反応を評価する。本実験により、糸球体内皮細胞と systemic vasculature の内皮細胞における障害機序・出現時期の異同が明らかとなる。

4. 内皮機能障害改善を目的とした治療法の開発

CKD モデル動物の中で、顕著な変化が生じたモデルを選択して、ECD 改善作用が臨床的に示されている各種薬剤(ARB, レニン阻害薬、PPAR- agonist, statin)について、糸球体 ECD 改善作用、病態改善作用を解析する。2-photon 顕微鏡を活用して in vivo での可視化解析を行うことによって、直接糸球体における血管透過性変化を解析する。

4. 研究成果

(1)CKD における糸球体内皮細胞の機能的・形態的变化の解析とアルブミン尿出現の解析

糸球体内皮細胞の形態的变化: fenestrae, Glycocalyx 層の変化等の解析: 糸球体内皮細胞は有窓性で、その表面を 50-100nm 厚の Glycocalyx 層が被覆している。これらを Ianthanum や lectin(WGA, Isolectin

B4 等)を用いて電子顕微鏡及び蛍光顕微鏡で可視化可能となった。同モデル及び高食塩 Dahl 食塩感受性ラット,5/6 腎摘モデルラットにおける Glycocalyx 変化を解析した。PV-1 分子を指標として CKD における GEC 細胞形質変化を評価した。

糸球体血管内皮細胞の機能的変化の解析：活性酸素種産生、NO 変化・組織において ROS 生成と NO を同時に直接可視化検出する方法 (in situ 可視化法)を確立した。蛍光 NO 指示薬を蛍光 ROS 指示薬と共焦点レーザー顕微鏡を用いて、生成 NO を ROS と同時に組織上で可視化検出可能となった。

糸球体内皮層の機能的・形態的变化とアルブミン尿出現との関連の検討

TCS SP2 2-photon レザ顕微鏡を用いて生体腎における輸出入細動脈経変化、微小血管血流、濾過、再吸収、病的状態下での permeability 亢進を可視化検出する技術をほぼ確立した。

2). CKD の病態形成における糸球体内皮細胞障害の役割、分子機序の解析

糖尿病における eNOS, eNOS uncoupling, 内皮酸化ストレスの役割、意義の解明
アルブミン尿と糸球体内皮細胞の機能異常、特に eNOS uncoupling には補酵素 BH4 の現象が関与していることをこれまでの検討で解明しているが、BH4 産生の律速酵素である GTPCH-1 活性・発現調整の分子機構を解明した。GTPCH-1 は eNOS 機能発現に必須であり、内皮機能調整において中心的役割を果たしている。GTPCH-1 は proteasome 依存性経路により分解調整されているが、糖尿病腎組織において減少していることを見出した。AMP-activated protein kinase (AMPK) は proteasome 抑制活性を有しており、AMPK 活性化は GTPCH-1 の分解抑制を介して GTPCH-1 発現を維持することを明らかにした。

eNOS uncoupling の分子機序の解析
tie2-eNOS Tg に糖尿病マウスである AKITA マウスを交配し、糖尿病モデルを作成した。通常の AKITA マウスでは 8 週目以降にアルブミン尿の出現を認めるが、tie2-eNOS Tg - AKITA 糖尿病モデルでは 4 週目よりアルブミン尿の出現を認めた。4 週時において、同モデルでは糸球体内皮障害 (fenestrae 消失)、一部糸球体上皮細胞障害を認めた。本研究から糖尿病では、糸球体内皮細胞がアルブミン尿出現に関与し、同時に内皮障害は上皮障害を惹起する (内皮 - 上皮クロストーク) 事が判明した。GTP-CH1 は BH4 産生の律速酵素である。tie2-GTP-CH Tg では腎組織内 BH4 レベルが亢進していることを確認した。tie2-GTP-CH Tg - AKITA で BH4 レベルが維持され eNOS uncoupling の改善効果が認められ、同時に糸球体内皮の形態異常が改善され、アルブミン尿の減少を認めた。AMPK によって GTP-CH1 蛋白は分解は抑制的に制御されている。糖尿病では腎組織における AMPK 活性化

が低下しており、それ故に GTP-CH1 蛋白が減少し、BH4 産生が低下することも判明した。

3). 内皮機能障害改善を目的とした治療法の開発

Metformin は LKB1 (Peutz-Jegher syndrome tumor-suppressor 遺伝子産物) 依存性に AMPK をリン酸化・活性化する。糖尿病モデル (Akita, STZ) に metformin を投与したところ、AMPK 活性化を介した GTPCH-1 発現亢進による腎障害進展の抑制効果があることを明らかにした。また、培養細胞を用いて、高糖濃度下での AMPK 活性変化、GTPCH-1 活性変化、metformin の効果を解析した。

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 9 件)

1. Satoh M, Nagasu H, Haruna Y, Ihoriya C, Kadoya H, Sasaki T, Kashihara N. Hypertension promotes islet morphological changes with vascular injury on pre-diabetic status in SHRsp rats. 査読有 Clin Exp Hypertens. 2014;36(3):159-64. doi: 10.3109/10641963.2013.804539.
2. Ihoriya C, Satoh M, Kuwabara A, Sasaki T, Kashihara N. Angiotensin II Regulates Islet Microcirculation and Insulin Secretion in Mice. Microcirculation. 2013 Sep 17. doi: 10.1111/micc.12094.
3. Satoh M, Kidokoro K, Ozeki M, Nagasu H, Nishi Y, Ihoriya C, Fujimoto S, Sasaki T, Kashihara N. Angiostatin production increases in response to decreased nitric oxide in aging rat kidney. Lab Invest 査読有 2013 ;93(3):334-43. doi:10.1038/labinvest.2012.171.
4. Kidokoro K, Satoh M, Channon KM, Yada T, Sasaki T, Kashihara N. Maintenance of endothelial guanosine triphosphate cyclohydrolase I ameliorates diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 査読有 2013;24(7):1139-50. doi:10.1681/ASN.2012080783.
5. Nishi Y, Satoh M, Nagasu H, Kadoya H, Ihoriya C, Kidokoro K, Sasaki T, Kashihara N. Selective estrogen receptor modulation attenuates proteinuria-induced renal tubular damage by modulating mitochondrial oxidative status. Kidney Int. 査読有 2013;83(4):662-73. doi:10.1038/ki.2012.475.
6. Shoji T, Abe T, Kashihara N et al. Chronic kidney disease, dyslipidemia,

- and atherosclerosis, *J Atheroscler Thromb* 査読有 2012;19(4): 299-315. Doi 10.5551/jat.10454
7. Nagasu H, Satoh M, Fujimoto S, Tomita N, Sasaki T, Kashihara N Azelnidipine attenuates glomerular damage in Dahl salt-sensitive rats by suppressing sympathetic nerve activity *Hypertens Res* 査読有 2012;35(3):348-55. doi: 10.1038/hr.2011.184.
 8. Kidokoro K, Satoh M, Nagasu H, Sakuta T, Kuwabara A, Yorimitsu D, Nishi Y, Tomita N, Sasaki T, Kashihara N. Tacrolimus induces glomerular injury via endothelial dysfunction caused by reactive oxygen species and inflammatory change. *idney Blood Press Res*. 査読有 2012;35(6):549-57. doi: 10.1159/000339494.
 9. Nagasu H, Satoh M, Kidokoro K, Nishi Y, Channon KM, Sasaki T, Kashihara N. Endothelial dysfunction promotes the transition from compensatory renal hypertrophy to kidney injury after unilateral nephrectomy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 査読有 2012;302(11):F1402-8. doi:10.1152/ajprenal.00459.2011.
- [学会発表](計 25件)
1. Satoh M, Nishi Y, Kadoya H, Sasaki T, Kashihara N, Comparison of Combination Therapy with Irbesartan/Amlodipine and Irbesartan/Cilnidipine for Attenuation of Albuminuria in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy. ASN2013, Nov 9, 2013, Atlanta Georgia World Congress Center (Atlanta, USA)
 2. Ithoriya C, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N, Rosuvastatin Activates Transcription Factor Nrf2 through p21cip1 Expression and Prevents Albuminuria through Preservation of Glomerular Endothelial Integrity in AKITA Diabetic Mice. ASN2013, Nov 9, 2013, Atlanta Georgia World Congress Center (Atlanta, USA)
 3. Kadoya H, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N, Implication of Inflammasome Activation via Mitochondrial Reactive Oxygen Species in the Development of Renal Interstitial Fibrosis Induced by Aldosterone. ASN2013, Nov 7, 2013, Atlanta Georgia World Congress Center (Atlanta, USA)
 4. Itano S, Kidokoro K, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N, T Type Ca-Channel Blocker Exerts Anti-Albuminuric Effect through Amelioration of eNOS Uncoupling in Hypertensive Kidney Disease Model. ASN2013, Nov 7, 2013, Atlanta Georgia World Congress Center (Atlanta, USA)
 5. Kadoya H, Satoh M, Itano S, Ithoriya C, Nishi Y, Kidokoro K, Komai N, Sasaki T, Kashihara N, Implications of Inflammasome-Activation in Macrophage on the Development of Renal Interstitial Inflammation and Fibrosis in Mice. ISN World Congress of Nephrology 2013. June 2, 2013, Hong Kong Convention and Exhibition Centre (Hong Kong)
 6. Ithoriya C, Satoh M, Itano S, Kadoya H, Nishi Y, Kidokoro K, Komai N, Sasaki T, Kashihara N, Rosuvastatin Maintain Glomerular Endothelial Surface Layer Through Nrf2 Activation in Mouse Diabetic Nephropathy. ISN World Congress of Nephrology 2013, June 1, 2013, Hong Kong Convention and Exhibition Centre (Hong Kong)
 7. Nishi Y, Satoh M, Itano Y, Sasaki T, Kashihara N, Klotho Protein Ameliorates Peritoneal Fibrosis Through The Regulation of Wnt/ -Catenin Signaling. ISN World Congress of Nephrology 2013. June 1, 2013, Hong Kong Convention and Exhibition Centre (Hong Kong)
 8. Kidokoro K, Satoh M, Nishi Y, Ithoriya C, Kadoya H, Komai N, Sasaki T, Kashihara N, Development of Novel Technique to Visualize in vivo Renin Activity and Analysis of Reno-Protective Actions of Renin Inhibitor in Diabetic Nephropathy. ISN World Congress of Nephrology 2013. June 1, 2013, Hong Kong Convention and Exhibition Centre (Hong Kong)
 9. Satoh M, Endothelial dysfunction in pathogenesis of CKD. ISN World Congress of Nephrology 2013. June 1, 2013, Hong Kong Convention and Exhibition Centre (Hong Kong)
 10. Kadoya H, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N, Implication of inflammasome in the development of renal interstitial fibrosis induced by aldosterone. The 6th IAF Japan, Apr 28, 2013, Sendai
 11. Kadoya H, Satoh M, Komai N, Sasaki T, Kashihara N, Implication of inflammasome in the development of renal interstitial fibrosis induced by aldosterone. The 6th International Aldosterone Forum in Japan, Apr 21, 2013, The Grand Hall (Tokyo)
 12. Kidokoro K, Satoh M, Yada T, Kashihara

- N, Preservation of Endothelial GTP Cyclohydrolase I Activity and Improvement of Renal Nitric Oxide Availability Prevent the Development of Albuminuria in Diabetes. American Heart Association 2012,Nov 7,2012,(Los Angeles, USA)
13. Kadoya H, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N, Spironolactone Suppresses the Inflammasome in Aldosterone Induced Renal Dysfunction via Blood Pressure Independent Pathway. American Heart Association 2012,Nov 6,2012,(Los Angeles, USA)
 14. Ihoriya C, Satoh M, Kadoya H, Nishi Y, Sasaki T, Kashihara N, Erythropoietin Activates NAD(P)H Oxidase via Erythropoietin Receptor and Beta Common Receptor on Vascular Endothelial Cells. ASN2012,Nov 3,2012, San Diego, USA
 15. Ihoriya C, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N, Rosuvastatin Activates Transcription Factor Nrf2 and Protects Prevents Albuminuria through Preservation of the Glomerular Endothelial Integrity in Akita Diabetic Mice. ASN2012,Nov 3,2012, San Diego, USA
 16. Kadoya H, Satoh M, Nagasu H, Kidokoro K, Nishi Y, Ihoriya C, Sasaki T, Kashihara N, Stimulation of Soluble Guanylate Cyclase Attenuates Epithelial-Mesenchymal Transition of the Peritoneal Membrane and Prevent the Development of Peritoneal Fibrosis. ASN2012,Nov 2,2012, San Diego, USA
 17. Satoh M, Kidokoro K, Nagasu H, Ihoriya C, Nishi Y, Kadoya H, Sasaki T, Kashihara N, Klotho Attenuates Inflammation of Adipose Tissue and Development of Insulin Resistance in High-Fat Induced Obese Mice. ASN2012,Nov 2,2012, San Diego, USA
 18. Nishi Y, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N, Overexpression of the Klotho Protein Attenuates Peritoneal Fibrosis by Suppressing Wnt-Signaling. ASN2012,Nov 2,2012, San Diego, USA
 19. Kidokoro K, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N, Development of a Novel Technique to Visualize In Vivo Renin Activity and Analysis of the Renoprotective Actions of a Renin Inhibitor. ASN2012,Nov 1,2012, San Diego, USA
 20. Nagasu H, Satoh M, Kadoya H, Sasaki T, Kashihara N, Nitric Oxide Attenuates Renal Fibrosis via Phosphorylation of Beta-Catenin. ASN2012,Nov 1,2012, San Diego, USA
 21. Satoh M, Nagasu H, Kidokoro K, Nishi Y, Ihoriya C, Kadoya H, Sasaki T, Kashihara N, Klotho Protein Reduces Mouse Renal Fibrosis after Unilateral Ureteral Obstruction through Inhibition of Wnt Signaling. 49th ERA-EDTA Congress, May 26, 2012, Le Palais des Congres de Paris (Paris, France)
 22. Nishi Y, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N, Raloxifene Ameliorates Proteinuria-Induced Inflammasome Activation and Tubular Injury. 49th ERA-EDTA Congress, May 26, 2012, Le Palais des Congres de Paris (Paris, France)
 23. Kadoya H, Nagasu H, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N, Endothelial Dysfunction promotes the Transition from Compensatory Renal Hypertrophy to Kidney Injury after Unilateral Nephrectomy in Mice. 49th ERA-EDTA Congress, May 25, 2012, Le Palais des Congres de Paris (Paris, France)
 24. Kidokoro K, Satoh M, Nagasu H, Nishi Y, Ihoriya C, Kadoya H, Yada T, Keith M Channon, Sasaki T, Kashihara N, Preservation of Endothelial GTP Cyclohydrolase I Activity and Improvement of Renal Nitric Oxide Availability Prevent the Development of Diabetic Nephropathy. 49th ERA-EDTA Congress, May 25, 2012, Le Palais des Congres de Paris (Paris, France)
 25. Nagasu H, Satoh M, Kidokoro K, Kashihara N, Endothelial Cell Interacted with Podocyte and Mesangial Cells Via NAD(P)H Oxidase. 49th ERA-EDTA Congress, May 25, 2012, Le Palais des Congres de Paris (Paris, France)
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
 駒井 則夫 (Komai Norio)
 川崎医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：40368626
- (2) 研究分担者
 柏原 直樹 (Kashihara Naoki)
 川崎医科大学・医学部・教授
 研究者番号：10233701
 佐藤 稔 (Satoh Minoru)
 川崎医科大学・医学部・講師
 研究者番号：70449891