

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		慢性腎臓病の予後を決定する線維化の分子機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Elucidating the molecular mechanism of renal fibrosis			
研究氏 代 表 名 者	カナガ CC	姓)ヤナギタ	名)モトコ	研究期間 B	2013 ~ 2015 年
	漢字 CB	柳田	素子	報告年度 YR	2015年
	ローマ字 CZ	Yanagita	Motoko	研究機関名	京都大学大学院医学研究科
研究代表者 CD 所属機関・職名		京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学 教授			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめて下さい。) 【テーマ1:線維化進展における上皮・線維芽細胞相互作用の検討】 本項目では iDTR マウスを用いた系によって健康な近位尿細管からのシグナルを欠失すると、ごく早期から線維芽細胞の EPO 産生能が低下し、次に線維化が誘導されることを確認しました。さらに、線維芽細胞が形質転換するのに伴って、炎症性サイトカイン産生能を獲得すること、近位尿細管障害が軽微であるときは線維化が可逆的であることも明らかになりました。さらに申請者は、近位尿細管障害の強さ、広範さ、頻度に応じて、線維芽細胞の形質転換の程度が異なることを見いだしました。また近位尿細管障害が強いときには、遠位尿細管障害や糸球体硬化をも惹起することが明らかになりました (revise 中)。これは近位尿細管障害を主体とする急性腎障害から、広範なネフロン障害を特徴とする慢性腎臓病が惹起されるメカニズムの一端を示していると考えられます。					
【テーマ2:線維化の可逆性の検討】 本項目では、一側尿管結紮モデルに様々なタイミングで SERM などの腎性貧血・線維化改善薬を投与し、形質転換の point of no return を決定しました。次に point of no return の前後で myofibroblast を単離し、可逆性・不可逆性マーカー候補分子を見出しました。(未発表)					
キーワード FA	腎臓	線維化	クロストーク		

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）										
雑誌	論文標題 ^{GB}	Exploring the origin and limitations of kidney regeneration								
	著者名 ^{GA}	Tomomi Endo, et al.	雑誌名 ^{GC}	Journal of Pathology						
	ページ ^{GF}	251～263	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	236（2）	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Origin of myofibroblasts and cellular events triggering fibrosis								
	著者名 ^{GA}	Matthias Mack, Motoko Yanagita	雑誌名 ^{GC}	Kidney International						
	ページ ^{GF}	297～307	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	87	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Molecular Markers of Tubulointerstitial Fibrosis and Tubular Cell Damage in Patients with Chronic Kidney Disease								
	著者名 ^{GA}	Shunsaku Nakagawa, et al.	雑誌名 ^{GC}	PLoS One						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	in press	
雑誌	論文標題 ^{GB}	MicroRNA-26a inhibits TGF-β-induced extracellular matrix protein expression in podocytes by targetingCTGF and is downregulated in diabetic nephropathy								
	著者名 ^{GA}	Kenichi Koga, et al.	雑誌名 ^{GC}	Diabetologia						
	ページ ^{GF}	2169～2180	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	58（9）	
図書	著者名 ^{HA}	佐藤有紀、柳田素子								
	書名 ^{HC}	全人力・科学力・透析力に基づく透析医学 第6章「線維化と腎性貧血を繋ぐ病態の解明」								
	出版者 ^{HB}	医薬ジャーナル社	発行年 ^{HD}	2	0	1	4	総ページ ^{HE}	720（内4頁）	
図書	著者名 ^{HA}	佐藤有紀、柳田素子								
	書名 ^{HC}	医学のあゆみ 「腎線維化の機序と併存する病態との関連」								
	出版者 ^{HB}	医歯薬出版	発行年 ^{HD}	2	0	1	4	総ページ ^{HE}	284（内6頁）	

欧文概要^{EZ}

Theme 1: The crosstalk between epithelial cells and fibroblasts

We generated a novel mouse model to induce proximal tubule-specific injury by inducing the expression of diphtheria toxin receptor (DTR) in proximal tubules. Administration of high-dose diphtheria toxin (DT) causes severe proximal tubule-specific injury associated with interstitial fibrosis, whereas mild proximal tubule injury triggers reversible fibrosis. Proximal tubule-specific injury also triggers distal tubule injury and glomerular sclerosis. Our data suggest that the severity of proximal tubule injury determine the progression to CKD.

Theme 2: reversibility of fibrosis

We administrated various candidate drugs to fibrosis models and found that there is a point on no return in the progression of fibrosis.

We analyzed myofibroblasts before and after the point on no return and found candidate markers of renal prognosis.