

骨髄幹細胞を用いた腎臓再生法の確立に関する研究

分担研究者：川村哲也

東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 助教授

研究要旨

腎臓は臓器障害によってその機能が廃絶した場合、人工透析による代償が可能な臓器であるが、医療費の高騰を伴い、また患者の QOL の真の改善には必ずしも結びつかないのが現状である。また腎臓は移植も可能な臓器であるが、ドナーの不足や免疫抑制薬の長期投与の必要性などから、一般に普及しうる治療法とは言い難い。その中で自己の腎臓あるいは腎機能の再生を目指した治療法の開発に期待が寄せられる。臓器再生には腎臓構成細胞の幹細胞（または前駆細胞）の存在部位により 2 つのアプローチがあると考えられる。ひとつは骨髄細胞由来の幹細胞が流血中に存在し、腎臓障害に伴って未分化のまま腎臓にたどり着き、そこで増殖分化することで腎臓を再構築するという考えである。もうひとつはこれらの幹細胞が個体発生時にすでに腎臓に取り込まれ、分化しない状態で静止期のまま腎臓内に存在する場合であり、ある刺激によってこの幹細胞の分化を誘導することにより、腎臓の再生を促すという考えである。残念ながらこれまでの研究では腎臓構成細胞の幹細胞がどこに存在するか充分明らかになっていないため、我々は 2 通りのアプローチを試みた。

我々は過去に骨髄移植により糸球体への IgA 沈着が消失した IgA 腎症患者を経験した。そこで骨髄移植後の腎炎の治癒機転に骨髄由来細胞による糸球体構成細胞の再構築（再生）が関与した可能性を考え、GFP transgenic マウスを用いて骨髄移植実験を行なった（実験 1）。その結果、骨髄由来 GFP 陽性細胞が骨髄移植後にレシピエントマウスの糸球体内に徐々に増加してくることが観察され、移植 1 年後には多くの細胞が GFP 陽性細胞となった。またこれらの細胞は糸球体内浸潤細胞でなく、糸球体構成細胞であることが組織免疫染色あるいは共焦点レーザー顕微鏡にて確認され、骨髄移植により糸球体が再構築されたことが明らかになった。また糸球体の培養系を用いた検討ではメサンギウム細胞が GFP 陽性骨髄由来細胞となっていることが確認された。

一方、mizuno らは薬物や虚血による急性尿細管障害モデルや慢性腎不全自然発症マウスに、持続的に多量の HGF を投与することにより、障害を受けた尿細管の再生が促され、腎機能が改善されることを報告している。この結果は腎臓内に尿細管細胞の幹細胞がす

に存在することを示唆するものである。そこで、造血幹細胞を改変することにより、尿管間質障害時に局所に HGF を送り込み、尿管幹細胞を賦活化させ、局所の再生が可能となるかにつき検討を始めた（実験 2）。間質障害時には骨髄由来の単核球系の細胞が間質に集族することが明らかとなっているため、これらの細胞を担体として局所に HGF を供給することができれば持続的かつ効果的に局所再生を促すことが可能となろう。本年度の研究により我々は 1) 障害を受けた尿管間質に、骨髄由来単核球系細胞を用いて遺伝子を送り込むことが可能であること³⁾、2) レトロウイルスを用いた骨髄改変により 4 ヶ月にわたり特定遺伝子を分泌する単核球系細胞を供給することが可能であること（投稿中）、3) プロモーターを変えることにより障害の程度に応じた分泌能を持たせることが可能であること（投稿中）を確認したため、次年度にて実際に HGF 導入による再生が可能か検討する予定である。

A. 研究目的

我が国において腎疾患による末期腎不全透析患者数は年々増加の一途をたどり、現在 20 万人を越え、年間約 14,000 人のペースで増加しつつある。それに伴い、透析療法に費やす医療費は年間約 1 兆円（総医療費の約 4%）を占め、900 億円/年の割合で急増している。現在、腎不全に対する治療として透析以外に腎移植があるものの、移植患者の総数は年間 600 人程度に過ぎず、増加数も年 50 人程度であり、有効な代替医療となる見込みは少ない。医療費の増大とは別に、透析患者における様々な合併症や、移植患者における慢性移植腎障害を鑑みれば、現在の腎臓代替医療が必ずしも患者にとって質の高いものを提供しているとは言いがたい。末期腎不全に至る 2 大原疾患としての糖尿病と慢性糸球体腎炎は、発症後進行性に腎機能が低下し、やがて機能廃絶という状態になる。現在これらの治療として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、抗血小板薬あるいはステロイド薬などの使用が行われているが、根治に至らしめるこ

とは少なく、腎機能低下の進行を抑えることを主な治療目的としている。また一旦こうして失われた腎機能を回復させる手段は現在ない。本研究の目的は腎臓の再生により腎機能を回復させることを目指すものである。また本研究の成果は、慢性腎不全治療の概念を大きく変えるとともに、腎疾患患者の生活レベルの向上および腎不全医療費の大幅な削減につながると考えられる。本年度は、まず近年多分化能を有することが示されている骨髄幹細胞を、腎再生の手段として、すなわち腎構成細胞の幹細胞として使用できるかについての基盤的研究を行うことを目的とした。このことが確認できれば、今後、幹細胞を利用した腎再生の研究が非常に意義深いものとなると考えられる。

B. 研究方法

（実験 1）

骨髄細胞が腎臓構成細胞に分化しうるかについて、以下の方法を用いて検討した。recipient を通常の C57BL/6 マウスとし、こ

れに致死量の放射線照射を行った。その後 donor を green fluorescent protein (GFP) トランスジェニックマウスとして、これから採取した骨髄細胞を recipient に移植した。この系においては recipient 内で GFP 陽性細胞となったものは donor 骨髄由来であるといえる。donor 中の GFP 陽性細胞の検出については、末梢血、及び骨髄細胞はフローサイトメーターを用いて、組織中の細胞は共焦点レーザー顕微鏡を用いて行った。また組織中 GFP 陽性細胞の同定については、組織の免疫蛍光 2 重染色を行った。またさらに糸球体を単離し、培養系を用いた糸球体内 GFP 陽性細胞の同定を行った（免疫染色、Angiotensin II 刺激）。

（実験 2）

5-FU にて前処置した雄マウス(DBA/2j)の骨髄を採取し、IL-3, IL-6, Stem cell factor 存在下で 48 時間 pre-incubation した後、IL-1 receptor antagonist(IL-1Ra)および mock 遺伝子(human GC)をレトロウイルスを用いて 3 日間感染させた。この IL-1Ra, GC 産生骨髄細胞を、放射線照射した雌マウスに 4 日間にわたって移植した。これらのキメラマウスに抗糸球体基底膜抗体誘導腎炎を惹起させた後腎機能を経時的に評価した。また組織学的検討も行った。移植したドナー細胞の局在を追跡するため Y probe を用いた fluorescent in situ hybridization(FISH)を行った。さらに治療期間を明らかにするため腎炎惹起 28 日目に再度抗体を投与し、生存率を検討した。

（倫理面への配慮）

マウスを用いた実験は動物福祉の立場から

の要請や法的規制に十分従い、個体に最も負担の少ない実験手技を用いた。

C. 研究結果

（実験 1）

骨髄移植後、末梢血および骨髄細胞はほぼ完全に donor 由来のものに再構成されたことをフローサイトメーターにて確認した。糸球体内には時間経過とともに GFP 陽性細胞が出現し、その糸球体内 GFP 陽性細胞数は漸増した。またこれらの細胞が流血中の炎症細胞でないことを MHC II, F4/80, macrophage scavenger receptor に対する抗体を用いた免疫染色にて確認した。骨髄移植 6 ヶ月後において、共焦点レーザー顕微鏡を用い腎組織の蛍光像および微分干渉像を重ね合わせて観察した結果、GFP 陽性細胞の一部が糸球体メサンギウム領域にあることが判明した。この組織の 2 重染色をしたところ desmin 陽性細胞の一部に GFP 陽性細胞が認められ、糸球体内 GFP 陽性細胞がメサンギウム細胞である可能性が示唆された。さらに移植後 6 ヶ月の recipient マウス糸球体をシーピング法にて単離し培養した結果、樹状を呈する GFP 陽性細胞が培養された。この細胞は desmin 陽性、cytokeratin 陰性、factor VIII 陰性であり、糸球体内細胞であることから考えるとメサンギウム細胞の性質を有していた。さらにメサンギウム細胞は angiotensin II receptor を有していることから、angiotensin II 刺激に対する反応性を検討した結果、angiotensin II の投与により細胞の収縮を認め、生理学的にもメサンギウム細胞の形質を有する GFP 陽性細胞が骨髄移植後の recipient 個体内で認められることが判明した。以上の

結果から、メサンギウム細胞は骨髄移植後に donor 骨髄由来のメサンギウム細胞により再構築されていることがわかった。

(実験2)

骨髄を抗炎症性サイトカインである IL-1Ra を持続分泌するように改変した IL-1Ra キメラは Mock キメラに比し腎炎誘導 28 日後の BUN, クレアチニンの上昇が有意に抑制された。さらに組織学的検討でも腎炎誘導による糸球体障害が有意に抑制された。FISH で donor 細胞の局在を調べたところ、抗糸球体基底膜抗体投与後 3 日目には donor 細胞の糸球体への集簇が確認され、また同時期の単離糸球体の培養上清を用いた Western blot 法により IL-1Ra 蛋白の分泌が IL-1Ra キメラにおいて優位に上昇していることが確認されたため、この治療効果は糸球体局所に集簇した IL-1Ra 分泌 donor 細胞によるものであることが示唆された。さらに腎炎惹起 28 日目に再度抗体を投与した実験では、IL-1Ra キメラでは Mock キメラに比し明らかな生存率の延長が認められた。これらにより、骨髄改変により抗炎症性サイトカインを持った細胞が糸球体の炎症局所に持続的に供給されることにより 4ヶ月という長期に渡り糸球体障害の進展を抑制することが可能であることが示された。

D. 考察

我々の造血幹細胞を用いた腎臓再生の試みは臨床応用にはまだまだ程遠く、多くの超えなければならない問題点を抱えているが、これまでの治療法では根治が不可能とされている急性、慢性腎炎および腎不全に陥った患者の抜本的治療改革の可能性を示

唆するものと考えている。今後さらに研究を進めていく予定である。

E. 結論

本研究により、骨髄中に、糸球体構成細胞に分化しうる細胞が存在することが明らかとなり、今後の再生に向けて重要な知見と考えられた。

F. 健康危険情報

本研究はヒトを対象としていないので、健康危険情報は該当しない。

G. 研究発表

1. 論文発表:

- 1) Imasawa T, Utsunomiya Y, Kawamura T, Zhong Y, Nagasawa R, Okabe M, Maruyama N, Hosoya T, Ohno T.: The Potential of Bone Marrow-derived Cells to Differentiate to Glomerular Mesangial Cells. *J Am Soc Nephrol* "in press"
- 2) Tsuboi N, Yoshida H, Kawamura T, Furukawa Y, Hosoya T, Yamada H: Three-dimensional matrix suppresses E2F-controlled gene expression in glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 57: (4) 1581-1589, 2000
- 3) Yamagishi H, Yokoo T, Imasawa T, Mitarai T, Kawamura T, Utsunomiya Y.: Genetically modified bone marrow-derived vehicle cells site specifically deliver an anti-inflammatory cytokine to inflamed interstitium of obstructive nephropathy. *J. Immunol.* 166 (1): 609-616, 2001.
- 4) Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Shen

JS, Hisada Y, Eto Y, Kawamura T, Hosoya T.: Genetically modified-bone marrow continuously supplies anti-inflammatory cells and suppresses renal injury in mouse Goodpasture syndrome. *Blood* (in press)

2. 学会発表

- 1) 横尾 隆：造血幹細胞改変による慢性腎炎の遺伝子治療 第3回東京腎疾患研究会 2001年1月東京
- 2) 今澤俊之、宇都宮保典、川村哲也：Bone marrow transplantation as a novel strategy for treatment of glomerulonephritis. 第43回日本腎臓学会学術総会ワークショップ (International Session)
- 3) Yokoo T. : Inflamed site specific delivery of bone marrow derived cells carrying IL-1Ra. The Japanese-European Nephrology Forum(4th). March 2001, Hakone Japan.
- 4) Yokoo T, Ohashi T, Kawamura T, Hosoya T, Eto Y. : Genetically modified-bone marrow continuously supplies anti-inflammatory cells and suppresses renal injury in mouse Goodpasture syndrome. 第4回日本遺伝子治療学会 2000年
- 9)

7月 東京。

- 5) Yokoo T, Utsunomiya Y, Ito Y, Kawamura T, Hosoya T.: Inflamed glomeruli-specific gene activation using recombinant adenovirus with Cre/loxP system. 33rd annual meeting of American Society of Nephrology. October_2000 Toronto, Canada
- 6) 横尾 隆、大橋十也、宇都宮保典、川村哲也、細谷龍男：レトロウイルスを用いた骨髄改変による抗糸球体基底膜抗体腎炎の長期進展抑制 第43回日本腎臓学会学術総会 2000年5月 名古屋
- 7) 横尾 隆、宇都宮保典、川村哲也、細谷龍男：造血幹細胞を用いた骨髄改変による慢性糸球体腎炎治療 分子腎臓研究会 2000年9月 岡山
- 8) 横尾 隆：造血幹細胞を用いた骨髄改変による慢性腎炎治療 埼玉腎臓研究会 2000年11月 埼玉

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

尿細管細胞幹細胞の分化誘導に関する研究。

分担研究者佐々木 成

東京医科歯科大学大学院医学部体内環境調節学（腎臓内科）助教授

研究要旨

本研究では、尿細管細胞の再生のメカニズムをいくつかの approach で探究し、腎機能不全に陥りつつある腎機能の再生をめざす。我々は Wnt4、beta-catenin の遺伝子導入により、尿細管細胞は再生、分裂能を獲得し、胎生期の尿細管細胞幹細胞の性格を獲得しうる可能性を示唆した。また急性腎不全の回復期において Wnt4 陽性細胞が出現することを示し、尿細管幹細胞的な性格を持つ細胞が、内因性に出現している可能性を示唆した。また E2F1 の発現に関しては、E2F1 の発現が尿細管細胞の再生、増殖の key factor であることをつきとめた。

A. 研究目的

進行性腎障害による末期腎不全患者の根本的治療は、これまでに開発されておらず、透析療法に頼っている。一度荒廃した腎組織は回復が難しい点が問題である。本研究では、尿細管細胞の再生のメカニズムをいくつかの approach で探究し、腎機能不全に陥りつつある腎機能の再生をめざす。

B. 研究方法

本年度は、まず、尿細管細胞の再生と増殖誘導を引き起こす遺伝子の同定と、それらの遺伝子の機能的な意義、および、急性尿細管障害での発現について検討を加えた。我々は胎生期にのみ腎に発現し、尿細管細胞の発生、分化に関与する Wnt4 と、尿細

管細胞の細胞増殖に関与する転写因子

E2F1 に注目した。

（倫理面への配慮）

動物実験に関しては、倫理面の問題は生じないが、動物愛護上の問題はあり、Helsinki 宣言を遵守し、当学動物実験基準ののっとって研究を行う（承認番号 0010277）

C. 研究結果

急性腎不全(ARF)での近位尿細管細胞は一旦細胞が apoptosis あるいは、necrosis に陥り脱落するが、24ー48時間以内に、近位尿細管細胞は再生し、盛んに分裂、増殖をし、近位尿細管は再生する。このときの再生、増殖の時期に、Wnt4 と E2F1 が近位尿細管が劇的に発現亢進することを、

ラットの虚血性急性腎不全モデルにおいて我々は、はじめて確認した。ラット腎再灌流後 Wnt4 は 3h で、E2F1 は 12h で蛋白発現は亢進した。次に Wnt4 と E2F1 の再生増殖に果たす細胞内情報伝達のメカニズムを培養尿細管細胞(LLC-PK1 cell)を用いて検討した。Wnt4 は、受容体結合後 beta-catenin を介して細胞増殖、分化を引き起こすことが、知られているが、Wnt4 遺伝子を LLCPK1 細胞に遺伝子導入し、さらに beta-catenin, 転写因子 TCF の遺伝子を導入した際の cyclin D1, A, の転写活性と細胞増殖能を測定したところ、Wnt4 さらに beta-catenin と TCF の遺伝子導入下で、相加的に cyclin D1, A の転写活性と細胞増殖能が LLCPK1 細胞で亢進した。また細胞増殖の key factor である E2F1 をアデノウイルスに組み込み強制発現させると、LLCPK1 細胞では cyclin D1, A の転写活性と細胞増殖能が亢進した。ARF ラットの腎に発現させると尿細管細胞の増殖が早まり、腎機能は改善した。また E2F oligonucleotide を用いて E2F1 の転写因子としての活性を抑制すると、In vivo, in vitro とともに、cyclin D1, A の転写活性と細胞増殖能が抑制され、ARF 後の腎機能回復は抑制された。

D. 考案

Wnt4 さらに beta-catenin と TCF の遺伝子導入下で、相加的に cyclin D1, A の転写活性と細胞増殖能が LLCPK1 細胞で亢進したという実験結果は、Wnt4 の遺伝子

導入により、尿細管細胞は再生、分裂能を獲得し、胎生期の尿細管細胞幹細胞の性格を獲得しうる可能性を示唆している。また急性腎不全の回復期において Wnt4 陽性細胞が出現することは、尿細管幹細胞的な性格を持つ細胞が、内因性に出現している可能性が示唆される。

また E2F1 の発現に関しては、E2F1 の発現を亢進させると ARF 後の腎機能回復は促進された。従って E2F1 の発現が尿細管細胞の再生、増殖の key factor であることをつきとめた。

E. 結論

Wnt4 の遺伝子導入により、尿細管細胞は再生、分裂能を獲得し、胎生期の尿細管細胞幹細胞の性格を獲得しうる可能性がある。また急性腎不全の回復期において Wnt4 陽性細胞が出現することは、尿細管幹細胞的な性格を持つ細胞が、内因性に出現している可能性が示唆される。

F. 健康危険情報

本年度は特になし。

G. 研究発表

2. 論文発表

1. Terada Y, Hanada S, Kuwahara M, Sasaki S, Marumo F. Gene transfer and expression of SMAD7 using adenovirus combined with in vivo electroporation in unilateral ureteral obstruction in rats. *Kidney Int* (in press).

2. Terada Y, Okado T, Inoshita S, Hanada S, Kuwahara M, Sasaki S, Yamamoto T, Marumo F. Glucocorticoids stimulate p21CIP1 and arrest cell cycle in vitro and in anti-GBM glomerulonephritis. *Kidney Int* (in press).
3. Hanada S, Terada Y, Inoshita S, Lormann SM, Sasaki S, Marumo F. Overexpression of protein kinase G using adenovirus inhibits Cyclin E transcription and mesangial cell cycle. *Am J Physiol* 280:F851-F859, 2001
4. Terada Y, Inoshita S, Hanada S, Shimamura H, Kuwahara M, Ogawa W, Kasuga M, Sasaki S, Marumo F. Hyperosmolality activates Akt and regulates apoptosis in renal tubular cells. *Kidney Int* (in press)
5. Nakashima O, Terada Y, Hanada S, Yamamoto K, Kuwahara M, Sasaki S, Marumo F. Activated STAT1 suppresses proliferation of cultured rat mesangial cells. *Kidney Int* 57 (6), 2000, 2249-2257
6. Yamashita Y, Hirai K, Katayama Y, Fushimi K, Sasaki S, Marumo F. Mutations in sixth transmembrane domain of AQP2 inhibits its translocation induced by vasopressin. *Am J Physiol* 278:F395-F405, 2000
7. Saito T, Ishikawa S, Ando F, Higashiyama M, Nagasaka S, Sasaki S, Saito T. Vasopressin-dependent upregulation of aquaporin-2 gene expression in glucocorticoid-deficient rats. *Am J Physiol* 279:F502-F508, 2000
8. Kuwahara M, Asai T, Sato K, Shinbo I, Terada Y, Marumo F, Sasaki S. Functional characterization of a water channel of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Biochim Biophys Acta* 1517:107-112, 2000

H 知的財産権の出願、登録状況
本年度は特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakaya H, Sasamura H, Hayashi M, Saruta T.	Temporary treatment of prepubescent rats with angiotensin inhibitors suppresses the development of hypertensive nephrosclerosis.	J Am Soc Nephrol	12(4)	659-66	2001
Ichihara A, Hayashi M, Hirota N, Saruta T.	Superoxide inhibits neuronal nitric oxide synthase influences on afferent arterioles in spontaneously hypertensive rats.	Hypertension	37(2 Part 2)	630-4	2001
Kobori H, Hayashi M, Saruta T.	Thyroid Hormone Stimulates Renin Gene Expression Through the Thyroid Hormone Response Element	Hypertension	37(1)	99-104	2001
Tsuganezawa H, Kobayashi K, Iyori M, Araki T, Koizumi A, Watanabe SI, Kaneko A, Fukao T, Monkawa T, Yoshida T, Kim DK, Kanai Y, Endou H, Hayashi M, Saruta T	A new member of the HCO ₃ -transporter superfamily is an apical anion exchanger of beta-intercalated cells in the kidney.	J Biol Chem	276(11)	8180-8189	2001
Yamagishi H, Yokoo T, Imasawa T, Mitarai T, Kawamura T, Utsunomiya Y	Genetically modified bone marrow-derived vehicle cells site specifically deliver an anti-inflammatory cytokine to inflamed interstitium of obstructive nephropathy.	J Immunol	166 (1)	609-616	2001
Terada Y, Okado T, Inoshita S., Hanada S, Kuwahara M, Sasaki S, Yamamoto T, Marumo F	Glucocorticoids stimulate p21CIP1 and arrest cell cycle in vitro and in anti-GBM glomerulonephritis.	Kidney Int	59 (5)	1706-1716	2001
Ichihara A, Hayashi M, Navar LG, Saruta T	Inducible nitric oxide synthase attenuates endothelium-dependent renal microvascular vasodilation	J Am Soc Nephrol	11(10)	1807-1812	2000
Monkawa T, Yoshida T, Hayashi M, Saruta T	Identification of 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene expression in macrophages.	Kidney Int	58(2)	559-68	2000
Kato T, Sano M, Miyoshi S, Sato T, Hakuno D, Ishida H, Kinoshita-Nakazawa H, Fukuda K, Ogawa S	Calmodulin kinase-II, -IV and calcineurin are involved in leukemia inhibitory factor-induced cardiac hypertrophy in rats.	Circ Res	87 (10)	937-945	2000
Kodama H, Fukuda K, Pan J, Sano M, Takahashi T, Kato T, Makino S, Manabe T, Murata M, Ogawa S	Significance of Raf-1/MEK/ERK cascade compared with JAK/STAT and PI3-K pathway in gp130-mediated Cardiac Hypertrophy.	Am J Physiol	279 (4)	H1635-H1644	2000

Sano M, Fukuda K, Kodama H, Pan J, Saito M, Matsuzaki J, Takahashi T, Makino S, Kato T, Ogawa S	IL-6 Family of cytokines mediate angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in rodent cardiomyocytes.	J Biol Chem	275 (38)	29717-29723	2000
Sano M, Fukuda K, Kodama H, Takahashi T, Kato T, Hakuno D, Sato T, Manabe T, Tahara S, Ogawa S	Autocrine/Paracrine Secretion of IL-6 Family Cytokines Causes Angiotensin II-Induced Delayed STAT3 Activation.	Biochem Biophys Res Com	269 (3)	798-802	2000
Hanada S, Terada Y, Inoshita S, Lormann SM, Sasaki S, Marumo F	Overexpression of protein kinase G using adenovirus inhibits Cyclin E transcription and mesangial cell cycle.	Am J Physiol	280 (5)	F851-F859	2000
Nakashima O, Terada Y, Hanada S, Yamamoto K, Kuwahara M, Sasaki S, Marumo F	Activated STAT1 suppresses proliferation of cultured rat mesangial cells.	Kidney Int	57 (6)	2249-2257	2000
Yamashita Y, Hirai K, Katayama Y, Fushimi K, Sasaki S, Marumo F	Mutations in sixth transmembrane domain of AQP2 inhibits its translocation induced by vasopressin. Am J Physiol 278:F395-F405, 2000	Am J Physiol	278 (3)	F395-F405	2000
Saito T, Ishikawa S, Ando F, Higashiyama M, Nagasaka S, Sasaki S, Saito T	Vasopressin-dependent upregulation of aquaporin-2 gene expression in glucocorticoid-deficient rats.	Am J Physiol	279 (3)	F502-F508	2000
Tsuboi N, Yoshida H, Kawamura T, Furukawa Y, Hosoya T, Yamada H	Three-dimensional matrix suppresses E2F-controlled gene expression in glomerular mesangial cells	Kidney Int	57 (4)	1581-1589	2000
Kuwahara M, Asai T, Sato K, Shinbo I, Terada Y, Marumo F, Sasaki S	Functional characterization of a water channel of the nematode <i>Caenorhabditis elegans</i> .	Biochim Biophys Acta	1517	107-112	2000
Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya Y, Shen JS, Hisada Y, Eto Y, Kawamura T, Hosoya T	Genetically modified-bone marrow continuously supplies anti-inflammatory cells and suppresses renal injury in mouse Goodpasture syndrome.	Blood	in press		
Terada Y, Inoshita S, Hanada S, Shimamura H, Kuwahara M, Ogawa W, Kasuga M, Sasaki S, Marumo F	Hyperosmolality activates Akt and regulates apoptosis in renal tubular cells.	Kidney Int	in press		
Imasawa T, Utsunomiya Y, Kawamura T, Zhong Y, Nagasawa R, Okabe M, Maruyama N, Hosoya T, Ohno T	The Potential of Bone Marrow-derived Cells to Differentiate to Glomerular Mesangial Cells.	J Am Soc Nephrol	in press		
Terada Y, Hanada S, Kuwahara M, Sasaki S, Marumo F	Gene transfer and expression of SMAD7 using adenovirus combined with in vivo electroporation in unilateral ureteral obstruction in rats.	Kidney Int	in press		

20000662

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。