

- aminonucleoside-induced nephrotic rats. *J Am Soc Nephrol.* 2003, 14(4):981-91.
37. Carl M, Akagi Y, Weidner S, Isaka Y, Imai E, Rupperecht HD. Specific inhibition of Egr-1 prevents mesangial cell hypercellularity in experimental nephritis. *Kidney Int.* 2003, 63(4):1302-12.
38. Nakayama K, Natori Y, Sato T, Kimura T, Sugiura A, Sato H, Saito T, Ito S, Natori Y. Altered expression of NDST-1 messenger RNA in puromycin aminonucleoside nephrosis. *J Lab Clin Med.* 2004, 143(2):106-14.
39. Watabe M, Hishikawa K, Takayanagi A, Shimizu N, Nakaki T. Caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis by inhibition of NFkappaB and activation of Fas in human breast cancer MCF-7 cells. *J Biol Chem.* 2004, 279(7):6017-26.
40. Nakayama N, Han CY, Cam L, Lee JI, Pretorius J, Fisher S, Rosenfeld R, Scully S, Nishinakamura R, Duryea D, Van G, Bolon B, Yokota T, Zhang K. A novel chordin-like BMP inhibitor, CHL2, expressed preferentially in chondrocytes of developing cartilage and osteoarthritic joint cartilage. *Development.* 2004, 131(1):229-40.
41. Xie Y, Nishi S, Fukase S, Nakamura H, Chen X, Imai N, Sakatsume M, Saito A, Ueno M, Narita I, Yamamoto T, Gejyo F. Different Type and Localization of CD44 on Surface Membrane of Regenerative Renal Tubular Epithelial Cells in vivo. *Am J Nephrol.* 2004 (in press).
42. Ito S, Kuriyama H, Iino N, Iguchi S, Shimada H, Ueno M, Narita I, Nakano M, Nishi S, Karasawa R, Gejyo F. Patient with diffuse mesangial and endocapillary proliferative glomerulonephritis with hypocomplementemia and elevated anti-streptolysin O treated with prednisolone, angiotensin-converting enzyme inhibitor, and angiotensin II receptor antagonist. *Clin Exp Nephrol.* 2003, 7(4):290-5.
43. Song J, Sakatsume M, Narita I, Goto S, Omori K, Takada T, Saito N, Ueno M, Gejyo F. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma C161T polymorphisms and survival of Japanese patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Genet.* 2003, 64(5):398-403.
44. Narita I, Goto S, Saito N, Song J, Kondo D, Omori K, Kawachi H, Shimizu F, Sakatsume M, Ueno M, Gejyo F. Genetic polymorphism of NPHS1 modifies the clinical manifestations of Ig A nephropathy. *Lab Invest.* 2003, 83(8):1193-200.
45. Narita I, Goto S, Saito N, Song J, Omori K, Kondo D, Sakatsume M, Gejyo F. Angiotensinogen gene variation and renoprotective efficacy of renin-angiotensin system blockade in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2003, 64(3):1050-8.
46. Narita I, Goto S, Saito N, Song J, Ajiro J, Sato F, Saga D, Kondo D, Akazawa K, Sakatsume M, Gejyo F. Interaction between ACE and ADD1 gene polymorphisms in the progression of IgA nephropathy in Japanese patients. *Hypertension.* 2003, 42(3):304-9.
47. Song J, Narita I, Goto S, Saito N, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, Kondo D, Sakatsume M, Gejyo F. Gender specific association of aldosterone synthase gene polymorphism with renal survival in patients with IgA nephropathy. *J Med Genet.* 2003, 40(5):372-6.
48. Xie Y, Nishi S, Ueno M, Imai N, Sakatsume

M, Narita I, Suzuki Y, Akazawa K, Shimada H, Arakawa M, Gejyo F. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2003, 63(5):1861-7.

2. 学会発表

1. 「傍糸球体細胞においてアンジオテンシンⅡタイプ2受容体が活性レニン産生に及ぼす影響」市原淳弘、林 松彦、廣田展久、津金澤浩彦、小浦優佳子、多田由布子、猿田享男、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
2. 「原発性糸球体腎炎における細胞外マトリックス・プロテオグリカンの糸球体内発現と尿中排泄の検討」黒田真理、篠村裕之、小林絵美、清水良子、石黒喜美子、中里優一、林 松彦、猿田享男、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
3. 「腎間質線維芽細胞 (NRK-49F) におけるパイグリカンの TGF- β /Smad 刺激伝達系を阻害する」小林絵美、篠村裕之、清水良子、三船瑞夫、黒田真理、石黒喜美子、林 松彦、猿田享男、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
4. 「尿管間質障害における NF- κ B 依存性腎内 Angiotensin2 の産生」高瀬 敦、丸茂丈史、浅井昌樹、内村英輝、林 松彦、猿田享男、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
5. 「PKC の下流で腎臓形態形成に関与する MTF/L47 のクローニング及びその機能解析」荒木崇志、林 松彦、猿田享男、第46回日本腎臓学会学術総会、東

京、2003年5月

6. 「急性腎不全回復期における Leukemia Inhibitory Factor (LIF) の役割」吉野 純、門川俊明、辻 美保子、林 松彦、猿田享男、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
7. 「パイグリカン過剰発現マウスの樹立と血管障害発症との関連の検討」清水良子、篠村裕之、黒田真理、小林絵美、石黒喜美子、林 松彦、猿田享男、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
8. 「抗 Thy1.1 抗体 1-22-3 による可逆性および不可逆性腎障害ラットのマイクロアレイ解析」辻 美保子、門川俊明、吉野 純、河内 裕、清水不二雄、林松彦、猿田享男、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
9. 「ゲノム情報応用による腎臓に発現している新たな細胞外マトリックス蛋白の検討」清水良子、篠村裕之、黒田真理、小林絵美、石黒喜美子、林 松彦、猿田享男、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
10. "Acid-base balance regulates mRNA expression level of anion exchanger type 4 but not its localization in the rabbit kidney." Hayashi M, Tsuganezawa H, Yamaji Y, Sato S, Saruta T, *The World Congress of Nephrology*, June 2003
11. 「細胞外マトリックス蛋白パイグリカンは血管平滑筋細胞の増殖・遊走をもたらす心血管障害因子である」清水良子、篠村裕之、黒田真理、小林絵美、石黒喜美子、荒井香代子、林 松彦、猿田享男、第26回日本高血圧学会総会、

- 2003年11月
12. 「高血圧素因を有する若年男性の不死化リンパ芽球における細胞内Ca異常とG protein beta3 subunit (GNB3) 825多型の関連」江口 高、大野洋一、森居俊行、大塚恵一、丸山達也、平尾圭市、広瀬 寛、林 松彦、川邊博史、斎藤郁夫、猿田享男、第26回日本高血圧学会総会、2003年11月
 13. 「本態性高血圧患者の血圧と動脈波伝播速度に及ぼす各種スタチンの長期効果」市原淳弘、林 松彦、多田由布子、金城 雪、小浦優佳子、猿田享男第26回日本高血圧学会総会、2003年11月
 14. 「エストロゲン補充療法が卵巣摘出術後に増加するシクロオキシゲナーゼ2依存性腎血流調節に及ぼす影響」多田由布子、市原淳弘、金城 雪、小浦優佳子、林 松彦、猿田享男、第26回日本高血圧学会総会、2003年11月
 15. 「腎臓由来体性幹細胞の包括的遺伝子発現解析、生理的機能解析およびその局在の検討」菱川慶一、丸茂丈史、三浦茂樹、中西朝人、松崎有未、高瀬 敦、林 松彦、猿田享男、岡野栄之、藤田敏郎、第26回日本高血圧学会総会、2003年11月
 16. 「マウスES細胞から腎構成細胞への分化誘導の試み」田中啓之、寺田典生、岡戸丈和、島村治子、井下聖司、寺岡弘文、河内裕、佐々木成、第2回再生医療学会、神戸、2003年3月
 17. 「CAPD患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対するビタミンD静注パルス療法の有効性」石川雅子、田村博之、田島真人、井下聖司、桑原道雄、佐々木成、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
 18. 「ラット馬杉腎炎における細胞増殖に関与する因子の検討」井田隆、吉川桃乃、安藤亮一、千田佳子、周立民、佐々木成、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
 19. “Tissue and Cellular Distribution and Intracellular Localization of Aquaporin 12.”伊藤友浩、頼建光、石橋賢一、桑原道雄、内田信一、佐々木成、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
 20. 「Aquaporin X2の組織分布と細胞内局在」伊藤友浩、頼建光、鈴木立紀、蘇原映誠、須田伸、山内小津枝、早麻淳、内田信一、石橋賢一、桑原道雄、佐々木成、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
 21. 「Aquaporin-2(AQP2)のC末端アミノ酸配列が頂側膜へのトラフィッキングを決定する」桑原道雄、浅井友基、寺田典生、佐々木成、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
 22. 「培養細胞におけるクロライドチャネルCLC-4の細胞内局在」佐々木成、鈴木立紀、内田信一、頼建光、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
 23. 「常染色体優性遺伝の腎性尿崩症を呈するヒト変異AQP2(812-818 del) transgenic mouseの解析」蘇原映誠、内田信一、頼建光、桑原道雄、佐々木成、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
 24. 「マウスES細胞より腎構成細胞

- (podocyte) への分化誘導の試み」田中啓之、寺田典生、岡戸丈和、島村治子、井下聖司、寺岡弘文、河内裕、佐々木成、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
25. 「急性腎不全における転写因子 Ets-1 の発現と働き」寺田典生、田中啓之、岡戸友和、島村治子、井下聖司、桑原道雄、佐々木成、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
 26. 「Barttin は CLC-K2 クロライドチャネルと相互作用を有し、CLC-K2 を golgi から細胞膜に移動させる」早麻淳、頼建光、内田信一、佐々木成、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
 27. 「特別講演：膜輸送体異常症の基礎と臨床」佐々木成、第22回日本臨床化学会夏期セミナー、徳島、7月、
 28. 「急性腎不全、神経症状にて発症したサルコイドーシスの一例」江渡加代子、早麻淳、井下聖司、田島真人、頼建光、石川鉄也、伊藤栄作、桑原道雄、佐々木成、第33回日本腎臓学会東部学術大会、旭川、2003年9月、
 29. 「絨毛性腫瘍(胎盤部トロホプラスト腫瘍)に続発した膜性増殖性糸球体腎炎によるネフローゼ症候群の一例」太田英里子、羽田俊彦、稲垣雄一郎、大和田章、安藤亮一、中本安、須田伸、佐々木成、第33回日本腎臓学会東部学術大会、旭川、2003年9月
 30. 「多彩な合併症を呈し治療困難であった悪性症候群に伴う急性腎不全の1症例」亀山佳織、田島真人、石川雅子、早麻淳、井下聖司、頼建光、内田信一、寺田典生、佐々木成、第33回日本腎臓学会東部学術大会、旭川、2003年9月
 31. 「教育講演：水電解質代謝異常：臨床と分子生物学のクロストーク」佐々木成、第33回日本腎臓学会東部学術大会、旭川、2003年9月
 32. 「高血圧と水電解質異常」山下裕美、佐々木成、第33回日本腎臓学会東部学術大会、旭川、2003年9月
 33. 「マウス ES 細胞より腎構成細胞への分化誘導の試み」田中啓之、岡戸丈和、井下聖司、寺田典生、佐々木成、第24回日本炎症再生学会、京都、2003年11月
 34. 「ヒト培養尿細管上皮細胞のマクロファージ様細胞への形質変化 - EMT との比較、」宮澤しのぶ、加藤里奈、堀田修、名取泰博、日本腎臓学会総会、2003年5月、東京
 35. 「ラット馬杉腎炎における近位尿細管上皮細胞のマクロファージ様細胞への形質変化」加藤里奈、宮澤しのぶ、名取泰博、日本腎臓学会総会、2003年5月、東京
 36. 「遺伝子多型からみたサイトカイン・ケモカインのヒト IgA 腎症進行における意義」成田一衛、下条文武、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
 37. 坂爪実、嵯峨大介、謝院生、金子佳賢、成田一衛、下条文武：ヒト糸球体腎炎エフェクター型免疫細胞と L-selectin(CD62L)の発現、第46回日本腎臓学会学術総会、東京、2003年5月
 38. “Podocyte regeneration by human mesenchymal stem cells using a relay

- culture system.” Takashi Yokoo, Yoichi Miyazaki, Yasunori Utsunomiya, Tetsuya Kawamura, Tatsuo Hosoya. Annual meeting of American Society of Nephrology, 2003 San Diego, USA.
39. “Kidney regeneration by human mesenchymal stem cells using a relay culture system.” Takashi Yokoo, Yoichi Miyazaki, Yasunori Utsunomiya, Tetsuya Kawamura, Tatsuo Hosoya. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003.
 40. “Hepatocyte Growth Factor Regulates TGF-Modulatory Proteoglycans in Interstitial Fibroblasts by ERK1/2- and P38 MAPK-Dependent Pathways.” Emi Kobayashi, Hiroyuki Sasamura, Mizuo Mifune, Ryoko Shimizu-Hirota, Mari Kuroda, Matsuhiko Hayashi, Takao Saruta. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003
 41. “Estrogen Replacement Therapy Inhibits Cyclooxygenase-2-Dependent Regulation of Renal Blood Flow in Ovariectomized Rats.” Yuko Tada, Atsuhiko Ichihara, Yukako Koura, Yuki Kaneshiro, Matsuhiko Hayashi, Takao Saruta. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003
 42. “A Gene Cluster of Kidney Injury Molecules Was Identified by Microarray Analysis of Reversible and Irreversible Thy-1 Glomerulonephritis.” Mihoko Tsuji, Toshiaki Monkawa, Jun Yoshino, Hiroshi Kawachi, Fujio Shimizu, Matsuhiko Hayashi, Takao Saruta. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003
 43. “Leukemia Inhibitory Factor Participates in Tubular Regeneration during Experimental Acute Renal Failure.” Jun Yoshino, Toshiaki Monkawa, Mihoko Tsuji, Matsuhiko Hayashi, Takao Saruta. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003
 44. “Cloning and Characterization a Novel Gene Promoting Ureteric Bud Branching in the Metanephros.” Takashi Araki, Matsuhiko Hayashi, Takao Saruta. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003
 45. “Transgenic Mice with Over-Expression of Biglycan Develop Enhanced Vascular Proliferation and Migration.” Ryoko Shimizu-Hirota, Hiroyuki Sasamura, Mari Kuroda, Emi Kobayashi, Matsuhiko Hayashi, Takao Saruta. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003
 46. “NF-κB Dependent Genes Induced by Proteinuria.” Osamu Takase, Takeshi Marumo, Hideki Uchimura, Masaki Asai, Keiichi Hishikawa, Matsuhiko Hayashi, Takao Saruta. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003
 47. “CME Lecture: Basic and Clinical Aspects of Kidney Channelopathies.” Sasaki S. The 9th Asian Pacific Congress of Nephrology, Rattaya, Thailand, February,

- 2003.
48. "Tubulo-interstitial changes in ANCA related nephritis." Asano K, Warabi M, Kawahara Y, Ohashi K, Suenaga M. World Congress of Nephrology, Berlin, June, 2003.
 49. "Keynote Lecture: Physiology and Pathophysiology of Aquaporins." Sasaki S. 2003 World Congress On Neurohypophysial Hormones, Kyoto, September, 2003.
 50. "Expression of type I PTH receptor is decreased in the bone with chronic renal failure." Kuwahara M, Nakano Y, Terada Y, Takano Y, Sasaki S. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003.
 51. "Polarized trafficking of aquaporin 3 water channel is mediated by two sorting signals in the amino terminus." Rai T, Uchida S, Sasaki S. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003.
 52. "Effect of spironolactone added to angiotensin receptor blocker in renal failure patients." Shiigai T, Kuwana H, Kobayashi T, Maeda Y. 36th American Society of Nephrology Annual Meeting & Scientific Exposition, San Diego, November 2003.
 53. "Analysis of Aquaporin2(812-818 del) Transgenic mouse model of dominant nephrologic diabetes insipidus." Sohara E, Rai T, Uchida S, Kuwahara M, Sasaki S. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003.
 54. "Postnatal expression of Kruppel-like transcription Factors (KLF) in the mouse kidney." Suda S, Rai T, Uchida S, Sasaki S. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003.
 55. "Heterodimer formation of CLC-3 and CLC-4." Suzuki T, Rai T, Uchida S, Sasaki S. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003.
 56. "Induction of podocytes from mouse embryonic stem cells." Tanaka H, Terada Y, Okado T, Inoshita S, Kuwahara M, Teraoka H, Kawachi H, Sasaki S. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003.
 57. "Embryoid-body cells derived from Wnt4-transformed mouse embryoid stem cell line show differentiation into renal tubular cells." Terada Y, Tanaka H, Okado T, Inoshita S, Kuwahara M, Teraoka H, Sasaki S. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003.
 58. "Ets-1 Is transcriptionally up-regulated in hypoxia in vivo and in vitro and promotes cell cycle progression of renal tubules." Terada Y, Tanaka H, Okado T, Inoshita S, Kuwahara M, Sato Y, Sasaki S. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003.
 59. "WNK4 regulates transepithelial paracellular chloride permeability." Yamauchi K, Rai T, Kobayashi K, Sohara

- E, Suzuki T, Suda S, Ito T, Hayama A, Sasaki S, Uchida S. 36th Annual Meeting of American Society of Nephrology, San Diego, November, 2003.
60. "Circadian rhythm orchestrates the growth of the nephron in the rat kidney." Yamato M, Ito T, Ishida N, Kita Y, Suzuki A, Iwatani H, Imai E, Hori M. World Congress of Nephrology, 2003, Berlin
 61. "Activation of STAT signaling pathway in renal proximal tubular cells by albumin." Nakajima T, Takenaka M, Kaimori JY, Hamano T, Nagasawa Y, Ito T, Imai E, Hori M. Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2003, San Diego
 62. "Characterization of Valosin-containing protein (VCP) that was induced by proteinuria in proximal tubules." Hamano T, Takenaka M, Nakajima H, Kaimori JY, Ito T, Horio M, Imai E, Hori M. Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2003, San Diego
 63. "Induction of glia maturation factor-B in proximal tubular cells leads to vulnerability to oxidative injury through p38 pathway and changes in antioxidant enzyme activities." Kaimori JY, Takenaka M, Nakajima H, Hamano T, Horio M, Nagasawa Y, Ito T, Imai E, Hori M. Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2003, San Diego
 64. "Involvement of NECL2/TSLC1 in the renal development and regeneration." Iwatani H, Ito T, Imai E, Ikeda W, Imai T, Yamato M, Suzuki A, Ueda N, Hori M, Takai Y. Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2003, San Diego
 65. "Inhibition of TGF- β 1 expression by RNA interference in experimental glomerulonephritis." Takabatake Y, Isaka Y, Mizui M, Kawachi H, Shimizu F, Ito T, Imai E, Hori M. Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2003, San Diego
 66. "Electroporation-mediated short interfering RNAs transfer targeting glomeruli." Isaka Y, Takabatake Y, Mizui M, Akagi Y, Okabe M, Ito T, Imai E, Hori M. Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2003, San Diego
 67. "Simple gene transfer strategy targeting interstitial cells." Fujii N, Isaka Y, Takabatake Y, Mizui M, Nagatoya K, Ito T, Imai E, Hori M. Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2003, San Diego
 68. "A strategy to discover genes that are implicated in the repair process of injured rat glomeruli." Matsui I, Ito T, Suzuki A, Yamato M, Iwatani H, Akagi Y, Imai E, Hori M. Annual Meeting of American Society of Nephrology, 2003, San Diego
 69. "Phenotypic transition of rat proximal tubular cells to macrophage-like cells in vivo and in vitro identified by monoclonal antibody ED-1." R. Kato, S. Miyazawa, M. Uwano, Y. Natori. World Congress of Nephrology, 2003, Berlin.
 70. "Phenotypic transition in human tubular epithelial cells into macrophage-like cells in vitro." S. Miyazawa, R. Kato, O. Hotta, Y. Natori. World Congress of Nephrology,

- June 2003, Berlin.
71. "Involvement of Phenotypic Transition of Proximal Tubular Epithelial Cells to Macrophage-Like Cells in Progression of Interstitial Fibrosis." R. Kato, S. Miyazawa, M. Uwano, Y. Katayama, Yu. Natori, Y. Natori. 35th American Society of Nephrology Annual Meeting, 2003, San Diego.
72. "Angiotensinogen gene variation and renoprotective efficacy of renin-angiotensin system blockade in IgA nephropathy." Narita I, Goto S, Saito N, Song J, Omori K, Kondo D, Sakatsume M, Gejyo F. World Congress of Nephrology 2003, Berlin
73. "Interaction between ace and α -adducin gene polymorphisms in the progression of IgA nephropathy in Japanese patients." Narita I, Goto S, Saito N, Sakatsume M, Kondo D, Song J, Ajiro J, Saga D, Sato F, Gejyo F. 35th American Society of Nephrology Annual Meeting, 2003, San Diego.
74. "Role of genetic polymorphisms of transforming growth factor β 1 on clinical and histological manifestations of immunoglobulin a nephropathy." Sato F, Narita I, Goto S, Kondo D, Song J, Ajiro J, Saga D, Saito N, Ueno M, Sakatsume M, Gejyo F. 35th American Society of Nephrology Annual Meeting, 2003, San Diego.
75. "L-Selectin (CD62L) in urine: As a Marker of Cell-Mediated inflammation in kidneys." Sakatsume M, Saga D, Kaneko Y, Sato F, Ajiro J, Kondo D, Narita I, Gejyo F. 35th American Society of Nephrology Annual Meeting, 2003, San Diego.
3. その他
日本経済新聞 2003年5月19日 19面取材記事
「概日リズムによる腎細胞増殖制御について」
- H. 知的所有権の取得状況
「遺伝子多型解析を用いた IgA 腎症診断および IgA 腎症診断用キット」
発明者：成田一衛、下条文武
権利者：下条文武、(株) 東洋紡ジーンアナリシス
種類：診断法および診断キット
出願年月日：平成14年9月24日
特願：2002-278080、識別番号：502346253
国際特許出願（出願中）

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ヒト間葉系幹細胞を用いた腎臓遺伝子治療法の開発
分担研究者 川村哲也 東京慈恵会医科大学助教授

研究要旨

ラット胎児を胎生 11.5 日で取り出しヒト間葉系幹細胞を発芽部位に注入し、その後全胎培養と器官培養により、腎臓の一部が、外来性のヒト間葉系幹細胞由来となることを見出したことから、先天性腎疾患に着目しこの方法による遺伝子治療を検討した。つまり先天性腎疾患は特定の遺伝子が欠損しているため生後慢性腎不全に陥る疾患群であるが、疾患腎臓を欠損遺伝子を持ったネフロンで置き換えることにより腎機能の保持が可能であると考えられるからである。そこで α -galactosidase A 欠損 Fabry マウスを用いて遺伝子欠損腎臓を wild type に再生することが可能か試みた。Fabry 病胎児に間葉系幹細胞を移植し、同様の培養系を用いて後腎組織を培養したところ、欠損遺伝子を発現していることが確認され、またこの遺伝子欠損により異常に蓄積する糖脂質(Gb3)が明らかに減少していることが確認された。母親の間葉系幹細胞を樹立し子供の腎臓の遺伝子治療が図れるため、今後さらに適応が拡大することが期待される。

A.研究目的

我々の持つ腎臓は後腎組織より発生し、発生段階においては、中腎管周囲の間葉系幹細胞が凝縮し、中腎管から発芽する尿管芽と相互に働き合うことにより形成される。この相互作用には時間的空間的にプログラムされた多種多様の増殖因子や転写因子が関与していることが報告されている。しかしすべての因子がどのタイミングで作用しているか明らかになっているわけではなく、少なくとも現時点では *in vitro* において間葉系幹細胞から腎臓まで分化させることは不可能と言わざるを得ない。一方、*in vivo* においては、我々は外来の間葉系幹細胞を中腎管の発芽する部位に注入し、発生段階と全く同じ環境下に置くことにより、間葉系幹細胞を腎臓に組み込ませることに成功し

た。そこで、この方法により、先天性腎疾患モデルマウスを用い、間葉系幹細胞を用いた、胎児の遺伝子治療が可能か検討した。

B. 研究方法

プログラミングされた高濃度の酸素を持続的に試験管内に供給できる特殊培養装置を導入し、E11.5 で取り出したラット胎児を試験管内で全胎培養を行った。条件設定を適正化することにより、後腎原器が形成される時期まで、子宮外で胎児を成長させることがであったことから、この胎児より後腎原器を取り出し引き続き器官培養を 6 日間行い、さらに腎臓を発達させた。このリレーカルチャー法により、尿管芽が発芽する前の stage から、細かく branching し tubulogenesis が完成された成熟腎臓を形成するまで子宮外で維持できることが確認

されている。この方法を用いて、間葉系幹細胞をベクターとした遺伝子治療を、Fabry 病のモデル動物において検討した。Fabry 病は α -galactosidase A 遺伝子欠損により、主に糸球体上皮細胞、尿管上皮細胞に異常な脂質（ガングリオシド Gb3）の蓄積が生じ、生後徐々に腎不全に陥る先天性代謝疾患である。この疾患において 100%でも欠損遺伝子を持ったネフロンが再生されればクレアチニンクリアランスは 10ml/min 以上が期待され、透析が必要となる末期腎不全から回避できることが予想される。さらに Fabry マウスはホモの状態で継代可能であり出生前遺伝子診断が不要なので、我々の実験系に容易に適応される。今回用いる α -galactosidase A 遺伝子欠損の Fabry 病モデルマウスは Prof. Brady RO (NIH) に breeding pair を供与していただき、すでに慈恵医大実験動物施設にてコロニーの確立に成功している。ヒト間葉系幹細胞に前述のアデノウイルスを用い GDNF を一過性に今日発現させ、Fabry マウス(E9.5)の発芽部位に microinjection を行った。このマウスを 48 時間全胎培養した後腎臓原器を取り出しさらに 6 日間後腎器官培養を行った。形成された腎臓の一部が注入した正常間葉系幹細胞由来であれば、 α -galactosidase A 遺伝子を発現しているはずであるため、再生腎臓の α -galactosidase A 酵素活性を測定し、wild type, Fabry マウスからの腎臓と比較した。さらに異常蓄積した脂質が減少しているか、抗 Gb-3 特異抗体を用いた免疫染色によって確認した。

C. 結果

wild type 胎児からの後腎組織の

α -galactosidase A 酵素活性(655.0 ± 199.6 nmol/mg/h)と比較し、Fabry マウス由来後腎はほとんど酵素活性を示さないが(19.7 ± 5.5 nmol/mg/h)、ヒト間葉系幹細胞で治療することにより酵素活性が上昇していたことが確認された(204.2 ± 98.8 nmol/mg/h, $p < 0.05$)。さらに Fabry マウスからの後腎組織は糖脂質 (Gb3) の異常蓄積が確認されたが、ヒト間葉系幹細胞で治療した腎臓ではこの蓄積が明らかに低下していることが確認された。この結果は α -galactosidase は bystander 効果があることが知られておりこの遺伝子を持った細胞の周囲の細胞の脂質も代謝することが報告されているため、広範囲の細胞に治療効果があったと示唆された。

D. 考察

間葉系幹細胞が、胎児尿管芽発芽部位に注入することにより、各腎臓の構成細胞へと分化していくことを応用して、Fabry 病モデルマウスの細胞療法を行った。その結果、注入されたヒト間葉系幹細胞は recipient の腎臓に組み込まれて腎臓へと分化し、さらに、欠損酵素を補充する役割を果たすことが明らかとなった。これは、腎疾患の遺伝子、細胞療法を可能とする結果であり、今後、適応疾患を絞り、さらに検討を加える予定である。

E. 結論

ヒト骨髄間葉系幹細胞を用いて、マウスの遺伝性腎疾患治療の可能性を示した。今後は、臨床応用の可能性について検討を加えていく。

F. 健康危険情報

本研究はヒトを対象とした検討を行っていないので、該当する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

T. Yokoo, T. Ohashi, Y. Utsunomiya, A. Okamoto, T. Suzuki, J-S. Shen, T. Tanaka, T. Kawamura, and T. Hosoya: Gene delivery using human cord blood-derived CD34+ cells into inflamed glomeruli in NOD/SCID mice. *Kidney Int.* 64: 102-109, 2003.

学会発表 :

1) 横尾 隆、宇都宮保典、鈴木孝秀、川村哲也、細谷龍男 ヒト臍帯血を用いた炎症特異的遺伝子導入法の開発。日本腎臓学会学術集会 2003 東京

2) Takashi Yokoo, Yasunori, Utsunomiya, Takahide, Suzuki, Jin Song Shen, Tetsuya Kawamura, Tatsuo Hosoya. Gene delivery using human cord blood-derived CD34+ cells into inflamed glomeruli in NOD/SCID mice. 7th Research Forum on Progressive Renal Diseases 2003 Nagoya Japan

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
Carl M, Akagi Y, Weidner S, Isaka Y, Imai E, Rupprecht HD.	Specific inhibition of Egr-1 prevents mesangial cell hypercellularity in experimental nephritis.	Kidney International	63(4)	1302-12	2003
Xie Y, Nishi S, Ueno M, Imai N, Sakatsume M, Narita I, Suzuki Y, Akazawa K, Shimada H, Arakawa M, Gejyo F.	The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy.	Kidney International	63(5)	1861-7	2003
T. Yokoo, T. Ohashi, Y. Utsunomiya, A. Okamoto, T. Suzuki, J-S. Shen, T. Tanaka, T. Kawamura, T. Hosoya.	Gene delivery using human cord blood-derived CD34+ cells into inflamed glomeruli in NOD/SCID mice.	Kidney International	64(1)	102-109	2003
Narita I, Goto S, Saito N, Song J, Omori K, Kondo D, Sakatsume M, Gejyo F.	Angiotensinogen gene variation and renoprotective efficacy of renin-angiotensin system blockade in IgA nephropathy.	Kidney International	64(3)	1050-8	2003
Kobayashi E, Sasamura H, Mifune M, Shimizu-Hirota R, Kuroda M, Hayashi M, Saruta T.	Hepatocyte growth factor regulates proteoglycan synthesis in interstitial fibroblasts.	Kidney International	64(4)	1179-88	2003
Oseto S, Moriyama T, Kawada N, Nagatoya K, Takeji M, Ando A, Yamamoto T, Imai E, Hori M.	Therapeutic effect of all-trans retinoic acid on rats with anti-GBM antibody glomerulonephritis.	Kidney International	64(4)	1241-52	2003
Araki T, Hayashi M, Saruta T.	Cloning and characterization of a novel gene promoting ureteric bud branching in the metanephros.	Kidney International	64(6)	1968-77	2003
Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Hirota N, Saruta T.	Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients.	American Journal of Hypertension	16(11 Pt 1)	959-65	2003
Suzuki A, Ito T, Imai E, Yamato M, Iwatani H, Kawachi H, Hori M.	Retinoids regulate the repairing process of the podocytes in puromycin aminonucleoside-induced nephrotic rats.	Journal of the American Society of Nephrology	14(4)	981-91	2003
Imai E.	Gene therapy for renal diseases: its potential and limitation.	Journal of the American Society of Nephrology	14(4)	1102-4	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Terada Y, Tanaka H, Okado T, Shimamura H, Inoshita S, Kuwahara M, Sasaki S.	Wnt4 Expression and function of the developmental gene Wnt-4 during experimental acute renal failure in rats.	Journal of the American Society of Nephrology	14(5)	1223-1233	2003
Shimamura H, Terada Y, Okado T, Tanaka H, Inoshita S, Sasaki S.	The PI3-kinase-Akt pathway promotes mesangial cell survival and inhibited apoptosis in vitro via NF-kB and Bad.	Journal of the American Society of Nephrology	14(6)	1427-1434	2003
Yoshino J, Monkawa T, Tsuji M, Hayashi M, Saruta T.	Leukemia inhibitory factor is involved in tubular regeneration after experimental acute renal failure.	Journal of the American Society of Nephrology	14(12)	3090-101	2003
Iino Y, Hayashi M, Kawamura T, Shiigai T, Tomino Y, Yamada K, Kitajima T, Ideura T, Koyama A, Sugisaki T, Suzuki H, Umemura S, Kawaguchi Y, Uchida S, Kuwahara M, Yamazaki T; Japanese Lasartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study Investigators.	Interim evidence of the renoprotective effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan versus the calcium channel blocker amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension: a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study.	Clinical and Experimental Nephrology	7(3)	221-30	2003
Daniel C, Takabatake Y, Mizui M, Isaka Y, Kawashi H, Rupprecht H, Imai E, Hugo C.	Antisense oligonucleotides against thrombospondin-1 inhibit activation of tgf-beta in fibrotic renal disease in the rat in vivo.	American Journal of Pathology	163(3)	1185-92	2003
Kaimori JY, Takenaka M, Nakajima H, Hamano T, Horio M, Sugaya T, Ito T, Hori M, Okubo K, Imai E.	Induction of glia maturation factor-beta in proximal tubular cells leads to vulnerability to oxidative injury through the p38 pathway and changes in antioxidant enzyme activities.	Journal of Biological Chemistry	278(35)	33519-27	2003
Song J, Sakatsume M, Narita I, Goto S, Omori K, Takada T, Saito N, Ueno M, Gejyo F.	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma C161T polymorphisms and survival of Japanese patients with immunoglobulin A nephropathy.	Clinical Genetics	64(5)	398-403	2003
Narita I, Goto S, Saito N, Song J, Ajiro J, Sato F, Saga D, Kondo D, Akazawa K, Sakatsume M, Gejyo F.	Interaction between ACE and ADD1 gene polymorphisms in the progression of IgA nephropathy in Japanese patients.	Hypertension	42(3)	304-9	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Song J, Narita I, Goto S, Saito N, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, Kondo D, Sakatsume M, Gejyo F.	Gender specific association of aldosterone synthase gene polymorphism with renal survival in patients with IgA nephropathy.	Journal of Medical Genetics	40(5)	372-6	2003
Nakayama K, Natori Y, Sato T, Kimura T, Sugiura A, Sato H, Saito T, Ito S, Natori Y.	Altered expression of NDST-1 messenger RNA in puromycin aminonucleoside nephrosis.	Journal of Laboratory and Clinical Medicine	143(2)	106-14	2004
Watabe M, Hishikawa K, Takayanagi A, Shimizu N, Nakaki T.	Caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis by inhibition of NFkappaB and activation of Fas in human breast cancer MCF-7 cells.	Journal of Biological Chemistry.	279(7)	6017-26	2004
Nakayama N, Han CY, Cam L, Lee JI, Pretorius J, Fisher S, Rosenfeld R, Scully S, Nishinakamura R, Duryea D, Van G, Bolon B, Yokota T, Zhang K.	A novel chordin-like BMP inhibitor, CHL2, expressed preferentially in chondrocytes of developing cartilage and osteoarthritic joint cartilage.	Development	131(1)	229-40	2004
Nakajima H, Takenaka M, Kaimori JY, Hamano T, Iwatani H, Sugaya T, Ito T, Hori M, Imai E.	Activation of the signal transducer and activator of transcription signaling pathway in renal proximal tubular cells by albumin.	Journal of the American Society of Nephrology	15(2)	276-85	2004
Suzuki A, Iwatani H, Ito T, Imai E, Okabe M, Nakamura H, Isaka Y, Yamato M, Hori M.	Platelet-derived growth factor plays a critical role to convert bone marrow cells into glomerular mesangial-like cells.	Kidney International	65(1)	15-24	2004

新聞記事掲載

腎臓細胞増殖に関与—動物の「体内時計」—	日本経済新聞 42164号	2003年5月19日掲載
----------------------	---------------	--------------

20030823

以降は雑誌/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。

日本経済新聞

5月19日
月曜日

発行所：日本経済新聞社
東京本社 〒100-8066 〇(3)3270-0251
東京都千代田区大手町 1-9-5
大阪本社 〒540-8588 〇(6)6943-7111
大阪市中央区大手前 1-1-1
名古屋支社 〒460-8366 〇(52)243-3311
名古屋市中区栄 4-16-33
西部支社 〒812-8566 〇(92)473-3300
福岡市博多区博多駅東 2-16-7
札幌支社 〒060-8621 〇(11)281-3211
札幌市中央区北 1 条西 7-3

腎臓細胞増殖に関与

睡眠や目覚めなど生物の一日のリズムを作り出す「体内時計」が、腎臓の細胞の増殖を制御していることを、大阪大学と産業技術総合研究所が動物実験で突き止めた。体内時計をつまぐ調節できれば、腎臓の細胞の増殖を活発にして傷んだ臓器を修復するといった治療法につながる可能性がある。阪大医学系研究科の伊藤孝仁博士らの成果で、

動物の「体内時計」

二十二日から東京で開く日本腎臓学会で発表する。研究はまずラット(大型ネズミ)の腎臓の尿管という部分で、細胞が活発に増殖する時間帯を調べた。普通のラットは朝方に増殖が活発になる。ところが体内時計の昼夜を人工的に逆転させると、増殖が活発な時間帯も逆転し、体内時計が細胞の増殖にかかわっている。

阪大チームが解明

臓器の修復治療に期待

腎臓の細胞の増殖に関係するうえ、体内時計と連動して働く遺伝子も突き止めた。この遺伝子が体内時計の指示を受け、細胞が増殖するタイミングを決めている可能性が高いという。体内時計が常に「朝」を示す状態を医薬品などで作り出し、腎炎などで傷んだ腎臓の細胞増殖を活発にして修復することもできると期待している。研究グループは今後、人間にも同様の仕組みがあるかどうかを調べる。