

CCR2 阻害薬は骨髄由来細胞 fibrocyte および単球・マクロファージを制御することにより糖尿病性腎症の進展を抑制する新規治療薬として有用であることが示唆された。さらに、AGE-aptamer の投与による腎障害進展抑制効果を今後検討していく。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

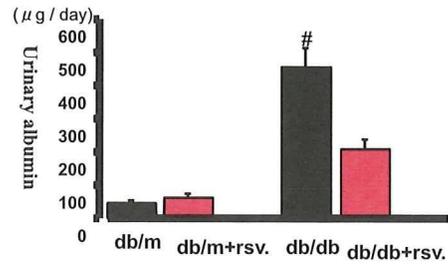
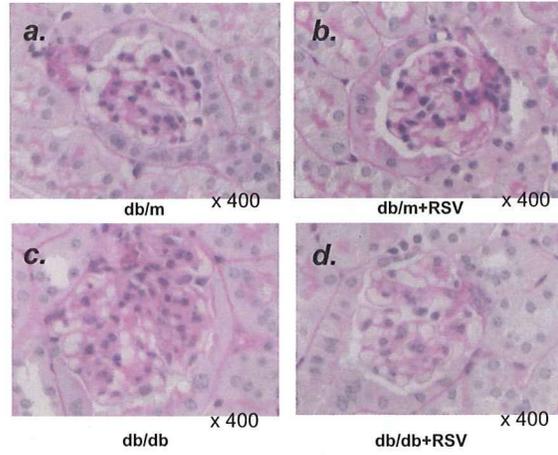
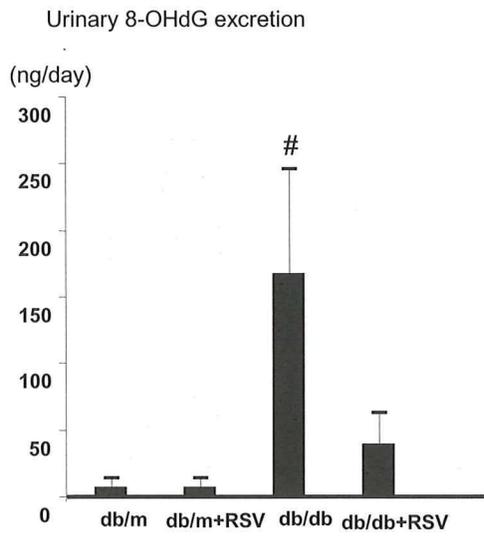
G. 研究発表

現在はデータ収集の段階であり、2010 年 ASN での学会発表を予定している。論文に関しては、結果次第で JASN、KI 等への論文発表を目指している。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

図1.レスベラトロールの腎保護効果



Data are means \pm SE

< 0.05 v.s other group.

図2. CCR2阻害により，糸球体硬化が改善した

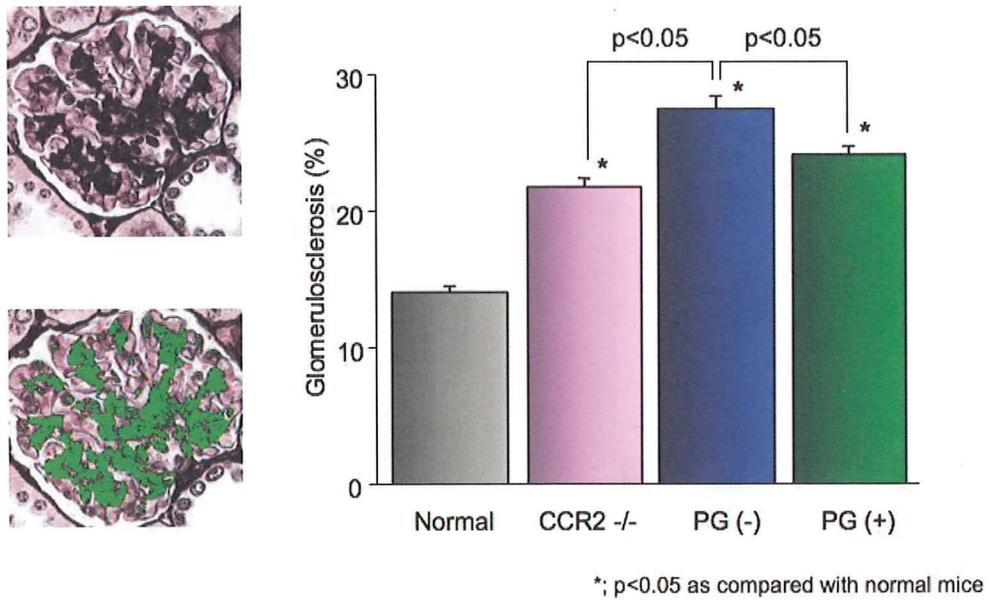


図3. CCR2阻害により，間質線維化が改善した

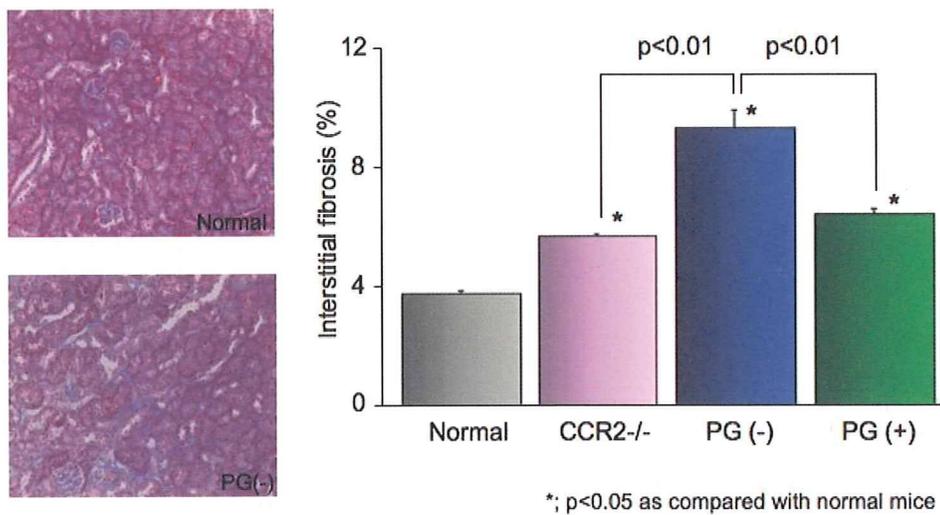


図4. 糖尿病腎にfibrocyteの浸潤を認め、
CCR2阻害により、その数が減少した

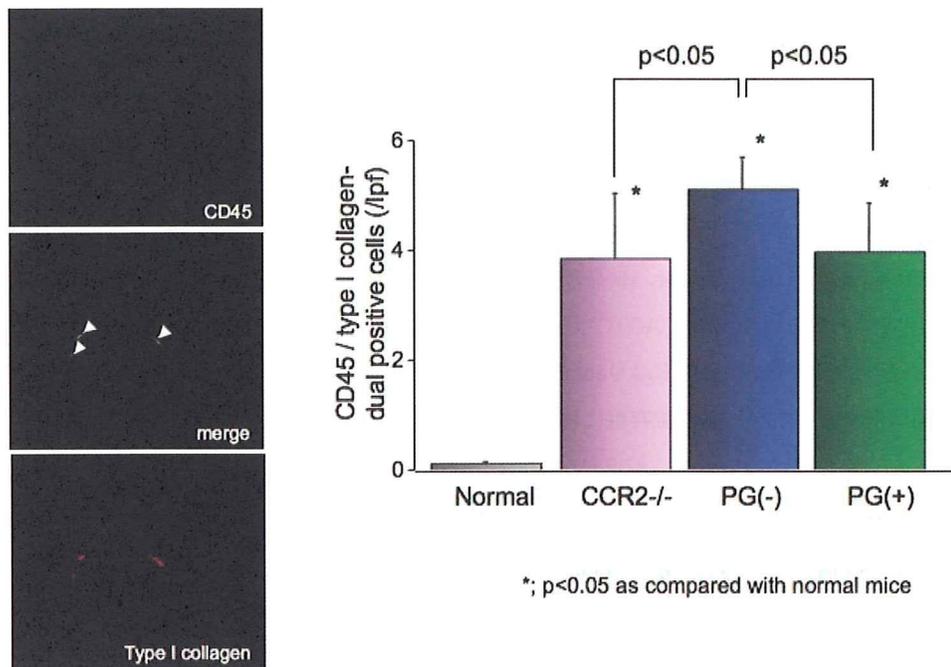
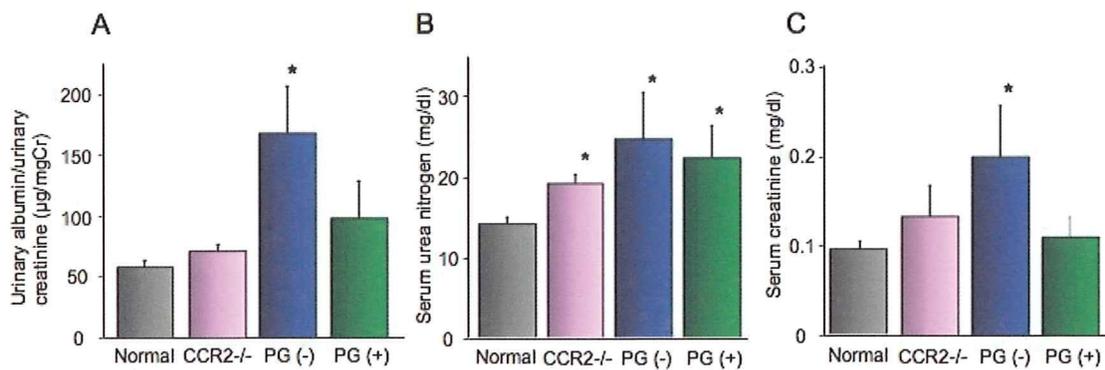


図5. CCR2阻害により、アルブミン尿
ならびに腎機能に改善を認めた



PG, propagermanium

*; p<0.05 as compared with normal mice

図 6

Aptamer腹腔内投与における血中移行の確認実験

aptamer(Operon社製)

#1(AGE2-aptamer), 56mer, Mw=17209.9

CCGAAACCAGACCACCCCACCAAGGCCACTCGGTCTGAACCGCCAACACTCACCCCA

#17(Control-aptamer), 56mer, Mw=17239.3

GTTATCTGTCATAGGAACAGTCAGACTCAGCGTCGCAGTTCAGGGCACTTTAGCAC

実験に先駆けて、浸透圧ポンプによりaptamerが血中に移行しているか否かの確認を行ったところ、下図に示す通りであり、濃度依存性に移行していた。

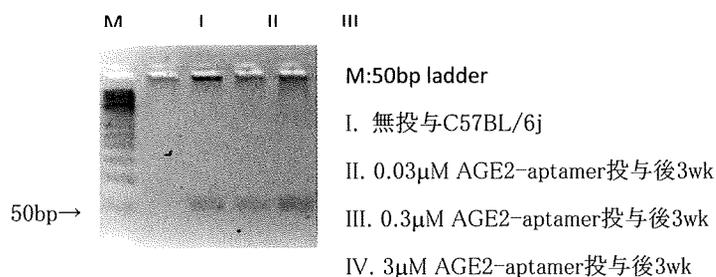
#1と#17の配列をもとに下記のprimerを設計(Genosys社)

AGE2-aptamer Forward primer:CCGAAACCAGACCACCCCACCA (22mer, Tm=75.9°C)

AGE2-aptamer Reverse primer:TGGGGTGAGTGTTGGCGGTTC (21mer, Tm=73.5°C)

Control aptamer Forward primer:CTGTCATAGGAACAGTCAGACTCAGCGTCG (30mer, Tm=74.4°C)

Control aptamer Reverse primer:GTGCTAAGTGCCCTGAACTGCGA (24mer, Tm=72.0°C)



厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
分担研究報告書

糖尿病性腎症の新規治療法の開発に関する研究

研究分担者

古家 大祐 金沢医科大学内分泌代謝制御学

研究要旨

2 型糖尿病性腎症モデルマウスにレスベラトロールを投与して、代謝マーカー、腎組織病変、酸化ストレス、および Mn-SOD に対する効果を非投与群と比較検討した。レスベラトロール投与によって、血糖、脂質異常の改善とともに、尿アルブミン排泄の減少、酸化ストレスの抑制がみられた。その分子機構として、糖尿病状態におけるミトコンドリア Mn-SOD の活性低下を、レスベラトロールが改善することを見出した。

A. 研究目的

糖尿病性腎症は、いまや慢性腎臓病の主たる疾患である。しかし、血糖、血圧に対する治療薬の進歩にも拘らず、この現象が続いている。したがって、糖尿病性腎症の発症・進展機構に基づいた抜本的な新規治療法が望まれる。そこで、われわれは、抗老化分子として注目されているレスベラトロールに、糖尿病性腎症保護効果があるか、また、どのような分子機構によって作用を發揮しているのかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2型糖尿病モデルマウスである db/dbマウスに、摂餌中にレスベラトロールを0.3%を添加して8週間飼育した。その後、代謝マーカー

、尿アルブミン量、腎組織検査、酸化ストレス、Mn-SOD活性と発現量を検討した。

（倫理面への配慮）

本実験は、金沢医科大学動物実験倫理委員会規程に基づいて行なった。

C. 研究結果

2 型糖尿病性腎症モデルマウスにレスベラトロールを投与して、代謝マーカー、腎組織病変、酸化ストレス、および Mn-SOD に対する効果を非投与群と比較検討した。レスベラトロール投与によって、血糖、脂質異常の改善とともに、尿アルブミン排泄の減少、酸化ストレスの抑制、組織所見の改善がみられた(図 1)。その分子機構として、糖尿病状態におけるミトコンドリア Mn-SOD の活性低下を、レスベラトロールが改善することを見出した(図 2)。

D. 考察

レスベラトロールは抗老化作用として、Sirt1 活性化を介することが報告されているが、本研究では、抗酸化作用を Mn-SOD 活性化を介していることが明らかとなった。

今後、カロリー制限の腎保護効果と、それに関わる因子を血清および腎組織プロテオーム解析により同定を試みる。

E. 結論

抗老化ポリフェノールに糖尿病性腎症に対する有効性が見出された。その分子機構は、Sirt 活性化ではなく、抗酸化作用であることを見出した。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1.レスベラトロールの腎保護効果

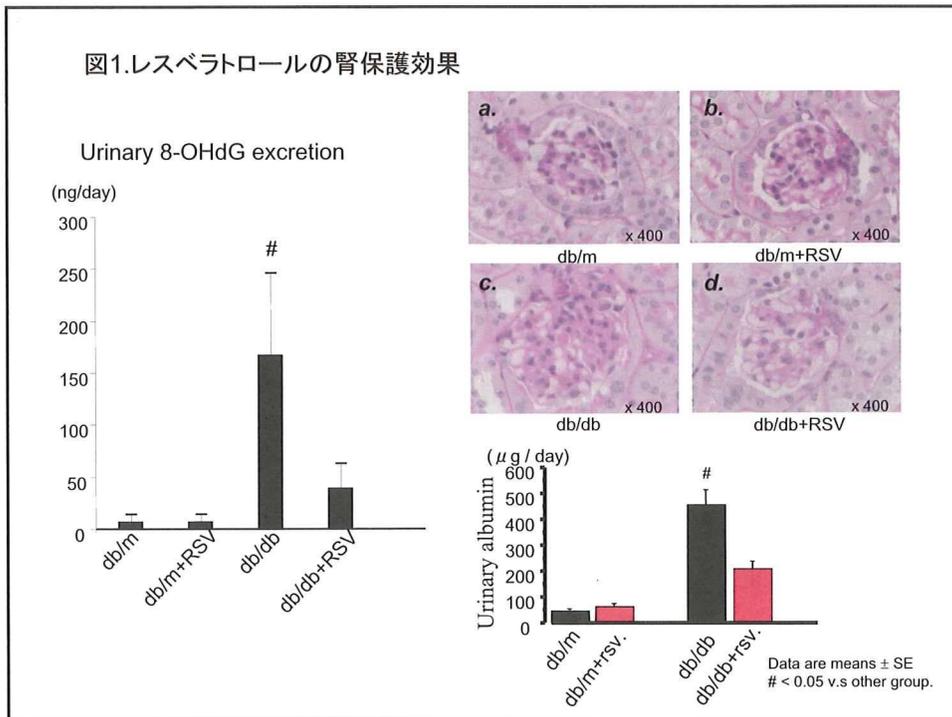
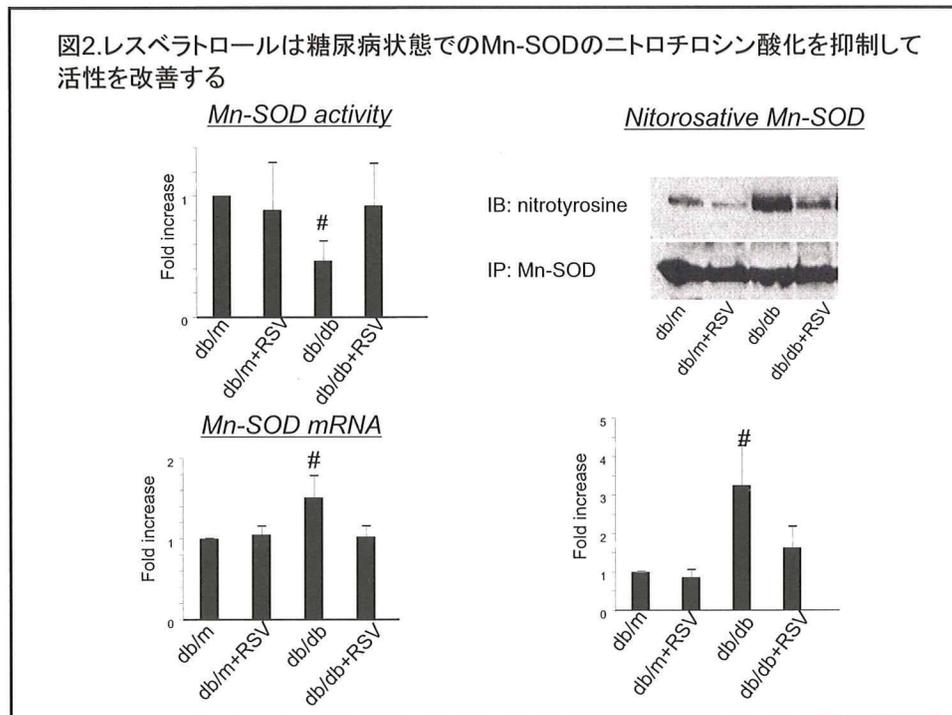


図2.レスベラトロールは糖尿病状態でのMn-SODのニトロチロシン酸化を抑制して活性を改善する



厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
分担研究報告書

“AGEs-DNA aptamer による糖尿病性腎症進展抑制の可能性”に関する研究

研究分担者

奥田誠也 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

研究協力者

深水 圭 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

研究要旨

Advanced glycation end products (AGEs) は、糖尿病における長期間の高血糖状態において、糖と蛋白が非酵素的に反応し生成される糖化最終産物である。近年、我々は AGE と特異的に、かつ強力に結合する AGEs-DNA aptamer を作製した。現在、KKay/Ta マウスに対し AGE-aptamer を浸透圧ポンプにて投与しており、血中でのアプタマーの存在を確認出来ている。今後は糖尿病性腎症への有効性を検討し、将来の臨床応用への可能性を模索したい。

A. 研究目的

Advanced glycation end products (AGEs) は、糖尿病における長期間の高血糖状態において、糖と蛋白が非酵素的に反応し生成される糖化最終産物である。近年、AGEs の蓄積や生物科学的反応が糖尿病性腎症の発症、進展に重要な働きをしていることが報告されている。近年、我々は AGE と特異的に、かつ強力に結合する

AGEs-DNA aptamer を作製した

(Microvas Res 2007,74,65-69)。さらにこの AGEs-DNA aptamer により AGEs による pericyte の apoptosis を有意に抑制することを報告した。DNA アプタマーは標的蛋白との親和性が

高く、毒性が強く免疫原性が低い蛋白に対しても応用でき、抗体に比べて安価に大量に調整できることから、次世代のバイオ医薬品として注目されている。本研究の目的は、AGE-アプタマーを糖尿病モデル動物に投与して、アプタマーの糖尿病性腎症への有効性を検討し、将来の臨床応用への可能性を模索することである。

B. 研究方法

KK-Ay/Ta マウスと、そのコントロールである C57BL/6j マウスを腎障害(結節性病変)、尿中 albumin が出現すると思われる 16 週令まで観察する。AGE-aptamer を 8 週令のマウスに浸透

圧ポンプにて持続的に投与し、16 週まで観察し sacrifice する。血清；AGE-2、ADMA、sRAGE、尿；アルブミン、L-FABP、蛋白、RNA；PEDF、RAGE、VEGF、TGF- β 、CTGF、TNF- α 、免疫染色；AGE-2、8-OHdG にて AGE-aptamer の効果を検討する。

（倫理面への配慮）

動物の飼育や sacrifice の方法に関しては、当大学動物実験計画書に記載しており、審査の結果問題ないことを確認している。

C. 研究結果

Preliminary に、AGE-aptamer を直接腹腔内に投与した結果、極度の下痢を来したため、今回は浸透圧ポンプにて投与した。現在 aptamer を投与して 3 週（11 週令）であるが、下痢は出現していない。さらに、血中への aptamer の移行を確認するため、血液を採取し、PCR を行ったところ、0.03, 0.3, 3 μ M の aptamer 投与にて、血中 AGE-aptamer が濃度依存性に増加していることを確認出来た。今後は 4 週ごとに尿中アルブミン、血糖等を測定し、16 週令に sacrifice を行う予定である。

D. 考察

Vitro の実験系では AGE-aptamer の効果は我々の 1 報のみの報告であるが、動物モデルに対する効果を検討した報告はない。今後の実験結果により AGE-aptamer が糖尿病性腎症の進展抑制に有用であることを証明し、新たな

治療薬として臨床応用していく予定である。

E. 結論

今後の結果を見極めて臨床応用を考えていく。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

現在はデータ収集の段階であり、2010 年 ASN での学会発表を予定している。論文に関しては、結果次第で JASN、KI 等への論文発表を目指している。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）
協力研究報告書

糖尿病性腎症に対するケモカイン受容体阻害薬の検討

研究分担者

和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

研究協力者

原 章規 金沢大学附属病院腎臓内科・検査部

研究要旨

ケモカイン受容体 CCR2 を介した骨髄由来細胞 fibrocyte ならびにマクロファージの制御による糖尿病性腎症の治療の可能性を検討した。マウス糖尿病性腎症モデルにおいて、CCR2 阻害薬を投与した結果、腎内 fibrocyte およびマクロファージ数が減少し病理所見が改善した。臨床的には腎機能およびアルブミン尿が低下傾向を示した。以上の結果より、CCR2 阻害薬は糖尿病性腎症の新規治療薬として有用であることが示唆された。

A. 研究目的

糖尿病性腎症の成因に炎症が関与することが判明しつつある。病理学的には単球・マクロファージに代表される炎症・免疫担当細胞の浸潤を認める。一方、臓器線維化と密接に関連する新規細胞成分として骨髄由来細胞、fibrocyte が注目されている。Fibrocyte はケモカイン・ケモカイン受容体を介して腎に浸潤し、マウス腎線維化に重要な役割を果たすことが報告されている。ケモカインの代表である MCP-1 はその受容体 CCR2 を介して炎症・免疫担当細胞の浸潤に関与する重要な腎臓病の進展因子である。これまでの検討から、fibrocyte 上に CCR2 が発現することを確認した。そ

こで本研究では、糖尿病性腎症モデルマウスを用いて、CCR2 を介した fibrocyte ならびにマクロファージの制御による糖尿病性腎症の治療の可能性を検討した。

B. 研究方法

CCR2 ノックアウトマウス (CCR2^{-/-}群) および対照マウスにストレプトゾトシンを投与し糖尿病性腎症モデルを作成した。作成後、対照マウスには CCR2 阻害薬プロパゲルマニウム (PG⁺群) または対照薬 (PG⁻群) を投与した。投与 16 週後にと殺し腎組織を得た。検討項目として、腎における骨髄由来細胞、特に、fibrocyte ならびに単球・マクロファージ数を評価し

た。また、糸球体硬化・間質線維化およびそれに関連する分子群を評価した。臨床的指標として腎機能およびアルブミン尿を検討した。

(倫理面への配慮)

金沢大学動物実験規定ならびに動物実験等に関わる飼養保管施設及び実験室の設置と運用に関する細則を遵守した。

C. 結果

コンピュータ画像解析により算出した糸球体硬化率は、PG-群に比して CCR2^{-/-}および PG+群で低下した(図1)。間質線維化についても糸球体硬化率と同様の結果であった(図2)。CD45 および1型コラーゲンの2重陽性細胞として同定した fibrocyte は糖尿病腎に浸潤し、その数は PG-群に比して CCR2^{-/-}および PG+群で低下した(図3)。腎内マクロファージ数も糸球体・間質ともに fibrocyte 数と同様の結果であった。また、1型コラーゲン、TGF-β1、ならびに MCP-1 といった線維化に関連する分子発現も PG-群に比して CCR2^{-/-}および PG+群で低下した。臨床的には、PG-群に比して CCR2^{-/-}および PG+群でアルブミン尿ならびに腎機能(尿素窒素、血清クレアチニン値)に改善傾向を認めた(図4A, B, C)。

D. 考察

本研究では、マウス糖尿病性腎症モデルにおいて、腎における MCP-1 の発現が亢進し fibrocyte ならびに単球・

マクロファージ浸潤が増加した。同時に TGF-β1 および1型コラーゲンの発現の亢進を伴い、腎線維化が進展した。CCR2 阻害により、fibrocyte ならびに単球・マクロファージ浸潤は減少し腎線維化が抑制された。また、MCP-1 に加え、TGF-β1 および1型コラーゲンの発現が低下した。これらの結果は、fibrocyte が CCR2 を介して腎に浸潤し糖尿病性腎症の進展に関与することを示唆している。今後は、試験管内にて fibrocyte の高血糖および MCP-1 によるサイトカイン・ケモカイン産生能を検討することにより、fibrocyte の病態への直接的、あるいは、周囲の炎症・免疫担当細胞や固有細胞との相互関連による間接的関与が明らかになると考えられる。

E. 結論

CCR2 阻害薬は骨髄由来細胞 fibrocyte および単球・マクロファージを制御することにより糖尿病性腎症の進展を抑制する新規治療薬として有用であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
・ The 9th World Congress on Inflammation
GA07.20 Involvement of fibrocytes in diabetic kidney injury in streptozotocin-treated mice
Akinori Hara, Norihiko Sakai, Kiyoki Kitagawa, Kengo Furuichi,

Shuichi Kaneko, Takashi Wada

平成 21 年 7 月 7 日 於東京

・第 21 回日本糖尿病性腎症研究会
一般演題 10. 糖尿病性腎症に進展に
おける fibrocyte の関与

原章規、山内博行、北川清樹、坂井宣
彦、古市賢吾、和田隆志

平成 21 年 12 月 5 日 於東京

G. 知的所有権の出現登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

図1. CCR2阻害により，糸球体硬化が改善した

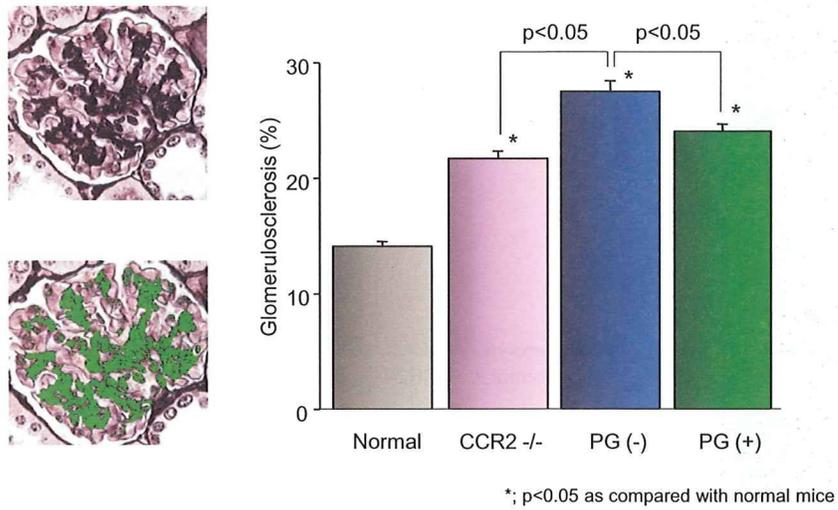


図2. CCR2阻害により，間質線維化が改善した

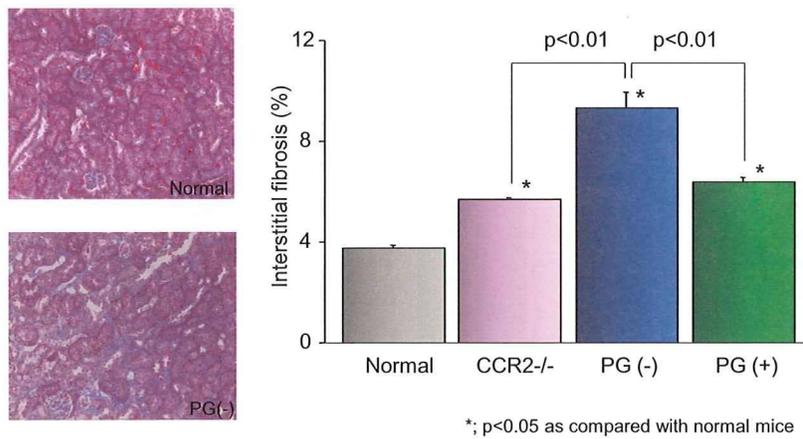


図3. 糖尿病腎にfibrocyteの浸潤を認め、
CCR2阻害により、その数が減少した

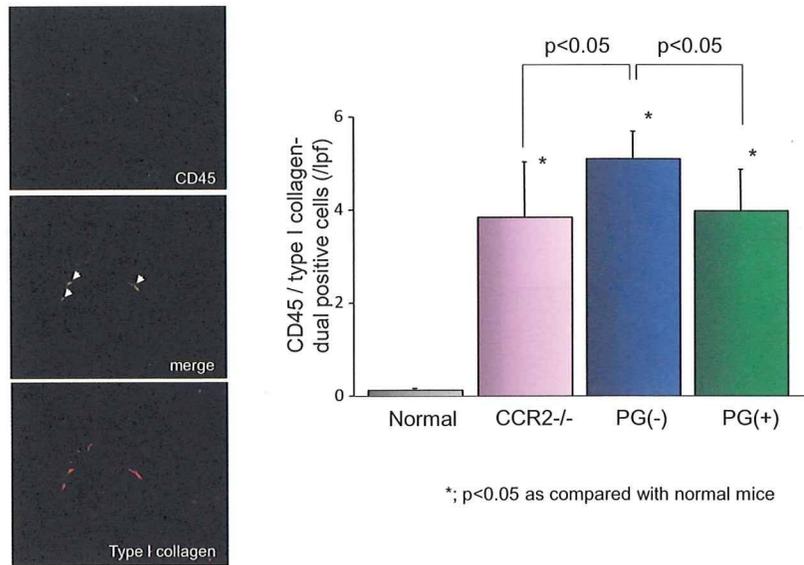
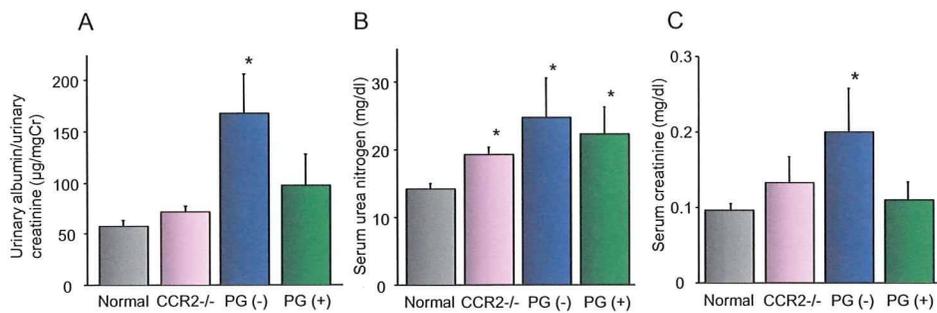


図4. CCR2阻害により、アルブミン尿
ならびに腎機能に改善を認めた



PG, propagermanium

*; p<0.05 as compared with normal mice

研究成果の刊行に関する一覧

【全体研究：糖尿病性腎症症例のレジストリーの運用】

- 1) 横山仁：腎臓病総合レジストリー. 日医雑誌 (2009) 138 (8) : 1570, 2009

【分科会：糖尿病性腎症の病期分類ならびに病態の解析】

- 1) Shikata K, Haneda M, Koya D, Suzuki Y, Tomino Y, Yamada K, Maeda S, Kawakami N, Uzu T, Nishimura M, Sato C, Ogawa D, Makino H; DNETT-Japan Study Group. Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan (DNETT-Japan): Rationale and study design. *Diabetes Res Clin Pract* 87:228-232, 2010
- 2) Tamba K, Kusano E, Tabei K, Kajii E, Asano Y. Physicians make different decisions from nephrologists at serum creatinine 2.0 mg/dl. *Clin Exp Nephrol* 13(5):447-51, 2009
- 3) Hosojima M, Sato H, Yamamoto K, Kaseda R, Soma T, Kobayashi A, Suzuki A, Kabasawa H, Takeyama A, Ikuyama K, Iino N, Nishiyama A, Thekkumkara TJ, Takeda T, Suzuki Y, Gejyo F, Saito A. Regulation of megalin expression in cultured proximal tubule cells by angiotensin II type 1A receptor- and insulin-mediated signaling cross talk. *Endocrinology* 150:871-878, 2009
- 4) Koya D, Haneda M, Inomata S, Suzuki Y, Suzuki D, Makino H, Shikata K, Murakami Y, Tomino Y, Yamada K, Araka S, Kashiwagi A, Kikkawa R. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52:2037-2045, 2009
- 5) 鈴木芳樹, 山本佳子: 尿病性腎症の疫学, 新しい診断と治療のABC 糖尿病性腎症, 最新医学社 大阪, 2009;13-23
- 6) Bouchi R, et al. Is a reduced estimated glomerular filtration rate a risk factor for stroke in patients with type 2 diabetes? *Hypertens Res* 32: 381-386, 2009
- 7) 小川大輔, 槇野博史: INNOVATION DATA UPDATE (循環系 第4版) 先端医学社 東京 2009: 270-271
- 8) 小川大輔, 槇野博史 INNOVATION 日本臨床 増刊号 高血圧(第4版)下日本臨床社 東京 2009: 673-676
- 9) 倅田亮平, 鈴木芳樹: インスリン製剤の注意点と処方例, 腎と透析 腎と透析 増刊号: CKDのすべて 東京医学社 東京 2009; 434-438
- 10) 馬場園哲也, 他. 糖尿病性腎症病期とCKDステージの使い分け. *腎と透析* 67:173-177, 2009

【分科会：糖尿病性腎症の評価のためのバイオマーカー開発】

- 1) Kosugi T, Heinig M, Nakayama T, Connor T, Yuzawa Y, Li Q, Hauswirth WW, Grant MB, Croker BP, Campbell-Thompson M, Zhang L, Atkinson MA, Segal MS, Nakagawa T. Lowering blood pressure blocks mesangiolysis and mesangial nodules, but not

- tubulointerstitial injury, in diabetic eNOS knockout mice. *American Journal of Pathology* 174(4):1221-1229, 2009
- 2) Hobo A, Yuzawa Y, Kosugi T, Kato N, Asai N, Sato W, Maruyama S, Ito Y, Kobori H, Ikematsu S, Nishiyama A, Matsuo S, Kadomatsu K. Regulation of the renin-angiotensin system by the growth factor midkine. *Journal of Clinical Investigation* 119 (6): 1616-1625, 2009
 - 3) Kosugi T, Nakayama T, Heinig M, Zhang L, Yuzawa Y, Sanchez-Lozada LG, Roncal C, Johnson RJ, Nakagawa T. Effect of lowering uric acid on renal disease in the Type 2 diabetic db/db mice. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 297: F481-484, 2009
 - 4) Ishikura K, Takamura T, Takeshita Y, Nakagawa A, Imaizumi N, Misu H, Taji K, Kasahara K, Oshino Y, Suzuki S, Ooi A, Kaneko S: Cushing's syndrome and big IGF-II-associated hypoglycaemia in a patient with adrenocortical carcinoma. *BMJ Case Reports*, in press
 - 5) Hamaguchi E, Takamura T, Sakurai M, Mizukoshi E, Zen Y, Takeshita Y, Kurita S, Arai K, Yamashita T, Sasaki M, Nakanuma Y, Kaneko S: Histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients: tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis. *Diabetes Care* 33:284-286, 2010
 - 6) Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, Takamura T, Yokota N, Saito T, Irie S, Kaneko S, Fujimura A: Influence of age on clock gene expression in peripheral blood cells of healthy women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 65:9-13, in press
 - 7) Sakurai M, Takamura T, Miura K, Kaneko S, Nakagawa H: Middle-aged Japanese women are resistant to obesity-related metabolic abnormalities. *Metabolism* 58:456-459, 2009
 - 8) Sakurai M, Miura K, Takamura T, Ishizaki M, Morikawa Y, Nakamura K, Yoshita K, Kido T, Naruse Y, Kaneko S, Nakagawa H: J-shaped relationship between waist circumference and subsequent risk for Type 2 diabetes: an 8-year follow-up of relatively lean Japanese individuals. *Diabet Med* 26:753-759, 2009
 - 9) Nakamura S, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Takayama H, Misu H, Noda H, Nabemoto S, Kurita S, Ota T, Ando H, Miyamoto K, Kaneko S: Palmitate induces insulin resistance in H4IIEC3 hepatocytes through reactive oxygen species produced by mitochondria. *J Biol Chem* 284:14809-14818, 2009
 - 10) Komura T, Sakai Y, Honda M, Takamura T, Matsushima K, Kaneko S: CD14+monocytes are vulnerable and functionally impaired under ER stress in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2009 Dec 3. [Epub ahead of print]
 - 11) Ando H, Ushijima K, Yanagihara H, Hayashi Y, Takamura T, Kaneko S, Fujimura A: Clock gene expression in the liver and adipose tissues of non-obese type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Clin Exp Hypertens* 31:201-207, 2009
 - 12) Ando H, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Shima KR, Nakamura S, Kumazaki M, Kurita

- S, Misu H, Togawa N, Fukushima T, Fujimura A, Kaneko S: The hepatic circadian clock is preserved in a lipid-induced mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 380:684-688, 2009
- 13) Ando H, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Shima KR, Eto T, Misu H, Shiramoto M, Tsuru T, Irie S, Fujimura A, Kaneko S: Clock gene expression in peripheral leucocytes of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 52:329-335, 2009
- 14) Sakurai M, Takamura T, Miura K, Kaneko S, Nakagawa H: Abnormal liver function tests and metabolic syndrome--is fatty liver related to risks for atherosclerosis beyond obesity? *Intern Med* 48:1573-1574, 2009
- 15) 篁 俊成, TeamDiET: 相談コーナー・せんせい教えてください 「糖尿病を持っている人は、コーヒーをどのくらい飲んでもいいでしょうか」. 日本糖尿病協会誌「さかえ」 49:22, 2009
- 16) 篁 俊成, TeamDiET: ほんの少しから始めよう 食事のヒント20. 日本糖尿病協会誌「さかえ」 49:38-43, 2009
- 17) 篁 俊成, TeamDiET: 特別企画 あなたの手帳を見せてください. 日本糖尿病協会誌「さかえ」 49:18-23, 2009
- 18) 篁 俊成: 肝脂肪化-炎症-インスリン抵抗性のリンク. 日本内科学会雑誌 98:206-212, 2009
- 19) 篁 俊成: 糖尿病からみた肝障害. *Medicament News*:11-13, 2009
- 20) 篁 俊成: α 細胞機能. *Islet Equality* 1:15-19, 2009
- 21) 竹下有美枝, 篁 俊成: NASHとインスリン抵抗性. *Vascular Medicine* 5:82-85, 2009
- 22) 竹下有美枝, 篁 俊成: 速効型インスリンから超速効型インスリンへの変更メリットは. *Diabetes Frontier* 20:174-178, 2009
- 23) 竹下有美枝, 篁 俊成: 1型糖尿病におけるインスリン複数回注射療法 (グラルギン1回+リスプロ3回注射) とCS II (リスプロ) の比較: 多施設無作為並行群間試験. *プラクティス* 26:539-543, 2009
- 24) 篁 俊成: 内分泌・代謝系 糖尿病治療薬. In ナーシングムック56「みてわかる 薬の作用メカニズム&服薬指導」 藤村昭夫, Ed. 東京, 学研メディカル秀潤社, 2009
- 25) 金沢大学附属病院Team DiET. 金沢大学附属病院Team DiET式ランチョンマット法 満腹ダイエットレシピ. 第1版. 金沢: 北國新聞社, 2009: 1-84.
- 26) 御簾博文, 篁 俊成: 活性酸素がインスリンシグナル伝達に与える影響とその二面性. 病態解明に迫る活性酸素シグナルと酸化ストレス—癌、神経変性疾患、循環・代謝異常にかかわるレドックス制御機構と最新の技術開発— 谷口直之, 赤池孝章, 鈴木敬一郎, 内田浩二, Eds. 東京, 羊土社, 2009, p. 212-217

【分科会：糖尿病性腎症の新規治療法の開発】

- 1) Kume S, Uzu T, Kashiwagi A, Koya D. SIRT1, a Calorie Restriction Mimetic, in a New Therapeutic Approach for Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Vascular Complications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010 in press

- 2) Araki S, Matsuno H, Haneda M, Koya D, Kanno Y, Itho J, Kishi A, Isshiki K, Sugimoto T, Maegawa H, Kashiwagi A, Uzu T. Correlation between albuminuria and spontaneous platelet microaggregate formation in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 32 2062-7, 2009
- 3) Koya D, Haneda M, Inomata S, Suzuki Y, Suzuki D, Makino H, Shikata K, Murakami Y, Tomino Y, Yamada K, Araki SI, Kashiwagi A, Kikkawa R; Low-Protein Diet Study Group. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52 2037-45, 2009
- 4) Kei Fukami, Sho-ichi Yamagishi, Seiya Okuda. Development of enzyme-linked immunosorbent assay system for PEDF and its clinical utility. In press 2010
- 5) Yoshida Y, Yamagishi S, Matsui T, Jinnouchi Y, Fukami K, Imaizumi T, Yamakawa R. Protective role of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in early phase of experimental diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev* 25:678-86, 2009
- 6) Nagano M, Fukami K, Yamagishi S, Ueda S, Kaida Y, Matsumoto T, Yoshimura J, Hazama T, Takamiya Y, Kusumoto T, Gohara S, Tanaka H, Adachi H, Okuda S. *Am J Nephrol*. Circulating matrix metalloproteinase-2 is an independent correlate of proteinuria in patients with chronic kidney disease. 29:109-15. 2009
- 7) Matsui T, Yamagishi SI, Takeuchi M, Ueda S, Fukami K, Okuda S. Irbesartan inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced proximal tubular cell injury in vitro by suppressing receptor for AGEs (RAGE) expression. *Pharmacol Res*. 25. 2009
- 8) Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Ueda Y, Suzuki T, Yamada S, Takeuchi M, Fukami K, Ueda S, Adachi H, Matsui T, Okuda S, Yamagishi SI. Positive association of serum levels of advanced glycation end products and high mobility group box-1 with asymmetric dimethylarginine in nondiabetic chronic kidney disease patients. *Metabolism*. 3. 2009.
- 9) Jones LK, O'Sullivan KM, Semple T, Kuligowski MP, Fukami K, Ma FY, Nikolic-Paterson DJ, Holdsworth SR, Kitching AR. IL-1RI deficiency ameliorates early experimental renal interstitial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 24:3024-32. 2009.
- 10) Coughlan MT, Thorburn DR, Penfold SA, Laskowski A, Harcourt BE, Sourris KC, Tan AL, Fukami K, Thallas-Bonke V, Nawroth PP, Brownlee M, Bierhaus A, Cooper ME, Forbes JM. RAGE-Induced Cytosolic ROS Promote Mitochondrial Superoxide Generation in Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 20:742-52, 2009.
- 11) Matsui T, Yamagishi S, Takeuchi M, Ueda S, Fukami K, Okuda S. Nifedipine, a calcium channel blocker, inhibits advanced glycation end product (AGE)-elicited mesangial cell damage by suppressing AGE receptor (RAGE) expression v