

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成23年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	慢性腎臓病の線維化、ホルモン分泌、再生を担う細胞群の同定とその制御法の開発
研究機関・ 部局・職名	京都大学・医学部附属病院・教授
氏名	柳田素子

### 1. 当該年度の研究目的

**【テーマ1:腎臓の線維化を担う細胞の同定・単離とその制御機構の解明】【テーマ2:腎臓で作られるホルモン、エリスロポエチン(EPO)産生細胞の同定・単離と腎性貧血の病態解明】**

申請者らは腎臓の線維芽細胞の約 98%が発生段階に腎臓に移入する神経堤由来細胞であること、EPO 産生細胞はこれに含まれること、この細胞が腎臓病の経過中に悪玉線維芽細胞に形質転換することでEPO産生能が低下し、かわりにコラーゲンなどの細胞外マトリックスを産生するようになることが腎性貧血と線維化の原因であることを見出した。23年度は悪玉線維芽細胞の EPO 産生能が回復可能かどうかを検証するためのスクリーニング系を確立し、様々な化合物について検証する。さらに同スクリーニング系で同定した候補薬剤については、生体内での EPO 産生能回復について検証する。

**【テーマ3:尿細管の自己再生能の証明および BMP/Wnt 調節分子 Tsukushi による調節機構の解明】**  
腎障害の際にもっとも障害されやすい近位尿細管を永久標識する系を確立し、そのマウスに腎不全モデルを惹起し、近位尿細管細胞自身の増殖能や再生能の有無を証明する。

**【テーマ4:発生段階における腎幹細胞プール維持機構の解明】**

生まれつきのネフロン数は腎臓病進展の最大の素因であるが、ネフロン数を決定するメカニズムは未だ明らかではない。申請者らは腎幹細胞プールの維持機構がネフロン数決定に関与すると仮定した。本項目ではネフロン数が極端に少ない骨形成因子BMP7欠損マウスに着目し、その幹細胞維持メカニズムを検証する。

### 2. 研究の実施状況

**【テーマ1:腎臓の線維化を担う細胞の同定・単離とその制御機構の解明】【テーマ2:腎臓で作られるホルモン、エリスロポエチン(EPO)産生細胞の同定・単離と腎性貧血の病態解明】**

申請者は、上記のスクリーニング系を確立し、様々な化合物について検証を行った結果、デキサメサゾン、ニューロトロフィン、エストロゲン受容体作動薬(SERM)が EPO 産生能を回復させる可能性を見いだした。さらに SERM の1つであるタモキシフェンを腎性貧血と線維化のモデルマウスに投与すると、EPO 産生能が回復するのみならず、線維化が改善することを見いだした。

**【テーマ3:尿細管の自己再生能の証明および BMP/Wnt 調節分子 Tsukushi による調節機構の解明】**  
申請者は近位尿細管特異的なNDRG1CreERT2 mouseとCre存在下で標識蛋白を発現するindicator mouse を用いて近位尿細管を永久標識する系を確立した。さらに同マウスに急性腎不全モデルである虚血再還流モデルを惹起し、近位尿細管細胞自身に増殖・再生能があること、1回の虚血再還流からは近位尿細管が自力で回復可能であることを見いだした。それに加えて、BMP/Wnt 調節分子であるTSK 欠損マウスでは近位尿細管の増殖が速く、修復が促進されることを見いだした。

**【テーマ4:発生段階における腎幹細胞プール維持機構の解明】**

申請者はBMP7欠損腎では腎幹細胞がアポトーシスに陥るか、あるいは未分化性を失うことを見出し

様式19 別紙1

た。さらにBMP7欠損胎児腎とコントロール胎児腎のGeneChipを用いてBMP7の下流エフェクター候補分子を複数同定した。さらにその下流因子をBMP7欠損腎に遺伝子導入し、その1つで表現型が回復することを発見した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 7 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 2 件 1 Nariaki Asada, Masayuki Takase, Jin Nakamura, Akiko Oguchi, Misako Asada, Norio Suzuki, Ken-ichi Yamamura, Narihito Nagoshi, Shinsuke Shibata, Tata Nageswara Rao, Hans Joerg Fehling, Atsushi Fukatsu, Naoko Minegishi, Toru Kita, Takeshi Kimura, Hideyuki Okano, Masayuki Yamamoto, and Motoko Yanagita Dysfunction of fibroblasts of extra-renal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice <b>J Clin Invest. 121 (10):3981-90, 2011</b></p> <p>2 Jin Nakamura, <u>Motoko Yanagita</u>. Bmp modulators in kidney disease <b>Discov Med. 13(68):57-63, 2012.</b></p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 3 件 1 高瀬昌幸、<u>柳田素子</u>「線維化を起こす細胞群と腎性貧血」 医学のあゆみ vol.240 No.4 288-292, 2011 2 高折光司、<u>柳田素子</u> 「USAG-1, BMPアンタゴニストと腎疾患」 感染・炎症・免疫 vol.41 No.3 239-241, 2011 3 佐藤有紀、<u>柳田素子</u> 「慢性腎臓病における糸球体・尿細管クロストーク」 BIO Clinica vol.27 No.1 95-99, 2011</p> <p>(未掲載) 計 2 件 査読なし 1 高瀬昌幸、<u>柳田素子</u>「線維化と腎性貧血を制御する」 細胞 in press 2 高折光司、<u>柳田素子</u> 「基礎研究の知見を腎臓病診療に生かす」 Medicina in press</p>
<p>会議発表 計 13 件</p>	<p>専門家向け 計 10 件 アメリカ腎臓学会総会、フィラデルフィア、11/8-13 ① Tomomi Endo, Tomohiko Okuda, Jin Nakamura, Atsuko Y. Higashi, Atsushi Fukatsu, <u>Motoko Yanagita</u>: Exploring the origin and capacity of regenerating cells in the kidneys. 一般演題 口頭発表 ② Masayuki Takase, Jin Nakamura, Atsushi Fukatsu, Masayuki Yamamoto, <u>Motoko Yanagita</u>: The role of erythropoietin receptors in kidney disease progression. 一般演題 口頭発表 ③ Jin Nakamura, Nariaki Asada, Tomomi Endo, Atsushi Fukatsu, <u>Motoko Yanagita</u>: Elucidating the role of Notch signaling in acute kidney injury. 一般演題 ポスター発表 ④ Akiko Oguchi, Jin Nakamura, Nariaki Asada, <u>Motoko Yanagita</u>: Existence of neural-derived cells in nephron and mesangial cells. 一般演題 ポスター発表 第54回日本腎臓学会学術総会、横浜、2011年6月15-17日 ⑤ <u>柳田素子</u>「腎臓病治療の新たなターゲットとトランスレーショナルリサーチ」(ワークショップ) 演題名「腎臓病の進展因子 USAG-1 を標的とした治療法の可能性」 ⑥ <u>柳田素子</u>「腎臓の線維化と再生を担う細胞群を探る」(ワークショップ企画、司会および講演) 演題名「腎臓の再生と線維化を担う細胞群の同定」 ⑦ 中村仁, 浅田礼光, 遠藤知美, 深津敦司, <u>柳田素子</u>「急性腎虚血後の尿細管細胞増</p>

様式19 別紙1

	<p>殖における Notch シグナルの役割」一般演題 口頭発表          ⑧高瀬昌幸, 深津敦司, 山本雅之, 柳田素子「内因性エリスロポエチンの腎保護作用の検討」一般演題 口頭発表          ⑨富田真弓, 浅田礼光, 東淳子, 遠藤修一郎, 北徹, 深津敦司, 柳田素子「Bmp7 は転写因子 Six2 を介して前駆細胞プールを維持することでネフロン数を決定する」一般演題 口頭発表          ⑩遠藤知美, 奥田智彦, 中村仁, 東淳子, 深津敦司, 北徹, 柳田素子「Genetic lineage tracingを用いた尿細管再生機構の解明」一般演題 口頭発表</p> <p>一般向け 計3件          ① RU11シンポジウム「東日本大震災:大学の責務と貢献を考える」 東京大学、2011年9月11日          口頭発表「ポスト震災の腎臓病学」          ②公開シンポジウム「若手研究者の考える、震災後の未来」日本学術会議、2011年6月26日          口頭発表「今回の震災から私達は何を学ぶのか」          ③京都大学アカデミックデイ 2012年3月10日          ポスター発表「腎臓病を治る病気にするために」</p>
<p>図書 計1件</p>	<p>Takashi Yokoo and Motoko Yanagita.          “Stem cell therapy against oxidative stress and hypoxia.” (Book chapter)  <b>“Oxidative Stress and Hypoxia in Renal Disorders”, p673-688, 2011</b>          edited by Kai-Uwe Eckardt, Toshio Miyata, and Masaomi Nangaku, published from The Human Press/Springer Science          総ページ数 index の前まで 688 ページ</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件  (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>京大大学生命科学系キャリアパス形成ユニット腎臓病病態解明グループ柳田研究室  <a href="http://www.ep.kyoto-u.ac.jp/Yanagita/index.htm">http://www.ep.kyoto-u.ac.jp/Yanagita/index.htm</a>          現在腎臓内科学講座のホームページを作成中。4月中に公開予定。</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>① RU11シンポジウム「東日本大震災:大学の責務と貢献を考える」 東京大学          2011年9月11日 口頭発表「ポスト震災の腎臓病学」一般向け、300名参加          ② 公開シンポジウム「若手研究者の考える、震災後の未来」日本学術会議          2011年6月26日 口頭発表「今回の震災から私達は何を学ぶのか」          一般向け、300名参加          ③ 京都大学アカデミックデイ 京都大学          2012年3月10日 ポスター発表「腎臓病を治る病気にするために」          一般向け、346名参加          以上の機会を用いて、我々の研究成果を発表し、議論および対話を行った。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計8件</p>	<p>2011年9月13日          ① 日刊工業新聞  <a href="http://www.nikkan.co.jp/news/nkx0720110913eaae.html">http://www.nikkan.co.jp/news/nkx0720110913eaae.html</a>          ② 産経ニュース 「腎臓病合併症のメカニズム解明、治療法開発に光 京大チーム」  <a href="http://sankei.jp.msn.com/life/news/110913/trd11091301000000-n1.htm">http://sankei.jp.msn.com/life/news/110913/trd11091301000000-n1.htm</a>          ③ 産経関西 「腎臓病合併症のメカニズム解明 京大チーム」  <a href="http://www.sankei-kansai.com/2011/09/13/20110913-057628.php">http://www.sankei-kansai.com/2011/09/13/20110913-057628.php</a>           2011年9月22日          ④ 朝日新聞 「貧血併発の悪玉細胞特定、京大チーム 慢性腎臓病改善に光」</p>

様式19 別紙1

	<p>⑤ 産経新聞 「腎臓病合併症のメカニズム解明 京大チーム」 ⑥ 京都新聞 「細胞変異で慢性腎臓病 京大 発症仕組み一端解明」 ⑦ 日刊工業新聞 「京大、慢性腎臓病の線維化・腎性貧血の仕組み解明」</p> <p>2011年5月 ⑧ 日本学術会議「学術の動向」に掲載</p>
その他	<p>2011年9月13日 テレビ 朝日放送「じん臓病治療の最前線」で特別番組報道 テレビ KBS京都ニュースで報道</p>

4. その他特記事項

特になし

## 実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

## 1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前年 度迄の累計)
直接経費	122,000,000	75,200,000	0	46,800,000	0
間接経費	36,600,000	22,560,000	0	14,040,000	0
合計	158,600,000	97,760,000	0	60,840,000	0

## 2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	73,768,618	0	0	73,768,618	36,912,847	36,855,771	0
間接経費	22,560,000	0	0	22,560,000	1,053,355	21,506,645	0
合計	96,328,618	0	0	96,328,618	37,966,202	58,362,416	0

## 3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	27,540,052	リアルタイムPCR、超低温槽、実験試薬等
旅費	1,093,380	研究成果発表旅費(ISN2011,理研神戸研究所)等
謝金・人件費等	1,539,082	指導・助言の人件費、講演謝金
その他	6,740,333	組織検査料、論文掲載料等
直接経費計	36,912,847	
間接経費計	1,053,355	
合計	37,966,202	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
StepOnePlus リ アルタイムPCRシ ステム	米国ライフテクノ ロジーズ社製	1	4,252,500	4,252,500	2011/6/28	京都大学
レプコ 超低温槽	米国サーモフィッ シャーサイエン ティフィック社製 ULT-1386-5 型 標準型	1	1,597,575	1,597,575	2011/7/8	京都大学
フォーマ ステリサ イクルCO2イン キュベーター	米国サーモフィッ シャーサイエン ティフィック社製 MODEL370	1	2,173,500	2,173,500	2011/8/31	京都大学