

課題番号	LS075
------	-------

**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24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

<p>本申請課題では、腎臓の線維化、ホルモン分泌、再生、発生を担う各細胞群を同定し、その制御機構を明らかにすることによって、慢性腎臓病の線維化、最大の合併症である腎性貧血、尿細管の再生に関する治療法開発への一助とすることを目標とする。</p> <p><b>【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、エリスロポエチン産生細胞の同定・単離と腎性貧血の病態解明】</b></p> <p>申請者は、前年度までに、腎臓の線維芽細胞および EPO 産生細胞は胎生期に腎臓に移入する神経堤由来の細胞であること、慢性腎臓病の過程で、この線維芽細胞が形質転換を起こし、EPO 産生能を失うとともに、細胞外マトリックスを産生する「悪玉線維芽細胞」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(J Clin Invest 2011)。</p> <p>本年度は、悪玉線維芽細胞をもとの健康な線維芽細胞へ回復させる薬剤のスクリーニングを行うとともに、慢性腎臓病の過程で線維芽細胞が悪玉化するメカニズムを明らかにしたいと考えている。</p> <p><b>【テーマ3: 尿細管の自己再生能を証明し、その再生制御機構を解明する】</b></p> <p>申請者は前年度までに、近位尿細管を永久標識するマウスを用いて、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。本年度は近位尿細管の修復能の限界を見極めるとともに、その修復能の限界を規定している因子を検証したい。</p> <p><b>【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】</b></p> <p>申請者は前年度までに BMP7 が腎幹細胞の未分化性維持、ひいては生後のネフロン数を決定する上で必須であることを見だし、その下流のエフェクター因子の候補を同定している。本年は腎器官培養および腎幹細胞培養への強制発現を用いて、これら候補分子が BMP7 の下流因子として矛盾がないか検証する。</p>
--

2. 研究の実施状況

<p><b>【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、エリスロポエチン産生細胞の同定・単離と腎性貧血の病態解明】</b></p> <p>本年度は、悪玉線維芽細胞をもとの健康な線維芽細胞へ回復させる薬剤のスクリーニングを行い、いくつかの候補化合物を見いだした。さらにそれらの候補化合物を腎線維化と腎性貧血のマウスモデルに投与し、生体内での有効性について検討し、有望な知見を得た。</p> <p>さらに申請者は遺伝子改変マウスを用いて、線維芽細胞と尿細管細胞の間にクロストークがあることを証明した。今後、線維芽細胞が悪玉線維芽細胞に形質転換するきっかけとそのクロストークの関連性を明らかにしていく予定である。</p> <p><b>【テーマ3: 尿細管の自己再生能を証明し、その再生制御機構を解明する】</b></p> <p>本年度は、近位尿細管が修復とともに次第に短縮すること、すなわち内因性の修復能には限界がある</p>
--

様式19 別紙1

ことを見いだした。さらに、その修復能を修飾する様々な要因について検討を行い、その修復能制御機構の本体に迫った。

**【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 が腎幹細胞の未分化性維持に重要な役割を果たすことを見だし、その下流のエフェクター因子候補を見いだした。本年は腎器官培養および腎幹細胞培養の系を立ち上げ、それらへの遺伝子の強制発現を可能にし、候補分子の働きを検証したところ、2つの転写因子が BMP7 の下流因子として重要であることを見いだした。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 13 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 3 件</p> <p>1 Yuki Nakanishi, Hiroshi Seno, Ayumi Fukuoka, Taro Ueo, Yuichi Yamaga, Takahisa Maruno, Naoko Nakanishi, Keitaro Kanda, Hideyuki Komekado, Mayumi Kawada, Akihiro Isomura, Kenji Kawada, Yoshiharu Sakai, <u>Motoko Yanagita</u>, Ryoichiro Kageyama, Yoshiya Kawaguchi, Makoto M Taketo, Shin Yonehara, Tsutomu Chiba Dclk1 distinguishes between tumor and normal stem cells in the intestine <b>Nature Genetics 45(1):98-103, 2013</b></p> <p>2 <u>Motoko Yanagita</u> Inhibitors/antagonists of the TGF-β system in kidney fibrosis <b>Nephrology Dialysis Transplantation, 27:3686-91, 2012</b></p> <p>3 Kentaro Suzuki, Yasuha Adachi, Tomokazu Numata, Shoko Nakada, <u>Motoko Yanagita</u>, Naomi Nakagata, Sylvia M. Evans, Daniel Graf, Aris Economides, Ryuma Haraguchi, Anne M. Moon, Gen Yamada Reduced BMP signaling results in hindlimb fusion with lethal pelvic/urogenitalorgan aplasia: a new mouse model of sirenomelia <b>Plos One 7(9):e43453, 2012</b>□</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 9 件</p> <p>1 柳田素子、特集：腎臓学この一年の進歩「腎疾患の基礎研究」Basic research advances2012 日本腎臓学会誌 Vol.55 No.1:16-20, 2013</p> <p>2 高瀬昌幸、柳田素子「腎線維化と腎性貧血」 医学のあゆみ Vol.244 No.4:303-307, 2013</p> <p>3 柳田素子、巻頭言「腎臓病を治る病気にするために」 腎と透析 Vol.72 No.5:651-2, 2012</p> <p>4 柳田素子、特集 腎臓病学の最前線「総論 腎臓病を治る病気にするために、今何が必要なのか」 細胞 Vol.44 No.5 2-3, 2012</p> <p>5 高瀬昌幸、柳田素子、特集 腎臓病学の最前線【線維化と腎性貧血を制御する】 細胞』 Vol.44 No.5 4-7, 2012</p> <p>6 高折光司、柳田素子、REVIEW &amp; PREVIE「基礎研究の知見を腎臓病診療に生かす」、 medicina Vol.49 No.5 904-6, 2012</p> <p>7 高折光司、柳田素子、「腎線維化の病態解明と治療戦略」 医薬ジャーナル Vol.48 No.11 77-80, 2012</p> <p>8 高折光司、柳田素子、糖尿病合併症と治療薬「糖尿病性腎症の治療戦略」 BIO Clinica Vol.27 No.14, 1322-26, 2012</p> <p>9 佐藤有紀、柳田素子、「Alport 症候群」 臨床雑誌 内科 Vol.109 No.6,1366-1367, 2012</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <p>1 佐藤有紀、柳田素子、 Current Therapy Vol.31 No.6 in press</p>
------------------------	---

様式19 別紙1

<p>会議発表 計 18 件</p>	<p>専門家向け 計 17 件</p> <p>第 90 回日本生理学会大会、タワーホール船堀(東京)、3/27-29,2013、一般社団法人日本生理学会</p> <p>1) <u>柳田素子</u>、腎臓病学の基礎研究 Basic research in nephrology</p> <p>アメリカ腎臓学会総会、サンディエゴ(米国)、10/30-11/4,2012、アメリカ腎臓学会</p> <p>2) <u>Motoko Yanagita</u>: New Insights into Tubular Injury and Repair in Acute Kidney Injury, Replicative Capacity of the Renal Proximal Tubule in AKI. シンポジウム、口頭発表</p> <p>3) Masayuki Takase, Nariaki Asada, Jin Nakamura, Akiko Oguchi, Misako Asada, Norio Suzuki, Narihito Nagoshi, Shinsuke Shibata, Nageswara Rao Tata, Hans Jörg Fehling , Atsushi Fukatsu, Naoko Minegishi, Hideyuki Okano, Masayuki Yamamoto, <u>Motoko Yanagita</u>: Dysfunction of Fibroblasts of Extra-Renal Origin Underlies Renal Fibrosis and Renal Anemia. 一般演題、口頭発表</p> <p>4) Jin Nakamura, Akiko Oguchi, <u>Motoko Yanagita</u>: Exploring the Function of Renal Fibroblasts of Extra-Renal Origin. 一般演題、口頭発表</p> <p>5) Misako Asada, <u>Motoko Yanagita</u>: Kidney-Brain Crosstalk during Sepsis. 一般演題、ポスター発表</p> <p>第 42 回日本腎臓学会西部学術大会、沖縄コンベンションセンター、10/26-27,2012、一般社団法人日本腎臓学会</p> <p>6) 濱井優輔、宮田仁美、浅田礼光、谷岡未樹、田浦康二郎、牧野慎市、西岡敬祐、荒木真、遠藤修一郎、松原雄、家原典之、塚本達雄、<u>柳田素子</u>、「生体肝移植後に発症した Henoch-Schonlein 紫斑病性腎炎の一例」</p> <p>7) 牧野慎市、西岡敬祐、宮田仁美、臼井崇、遠藤修一郎、荒木真、松原雄、家原典之、塚本達雄、猪原登志子、三森経世、<u>柳田素子</u>、「膜性腎症治療中に ANCA 関連血管炎を伴った一例」</p> <p>第 35 回日本高血圧学会総会、ウェスティンナゴヤキャッスル・名古屋能楽堂、9/20-21, 2012、特定非営利活動法人日本高血圧学会</p> <p>8) <u>柳田素子</u>、シンポジウム 3「臓器障害のメカニズムと対策: 異次元への Break-through を求めて」演題名「腎臓病を治る病気にするために Kidney Diseases: from Incurable to Curable」</p> <p>第 55 回日本腎臓学会学術総会、パシフィコ横浜 会議センター、6/1-3,2012、一般社団法人日本腎臓学会</p> <p>9) <u>柳田素子</u>、シンポジウム「話し合う腎臓: ネフロンセグメント間あるいは周辺の細胞とのクロストーク」(企画、司会および講演)演題名「尿細管・間質クロストーク: 尿細管障害は線維化にどのようなインパクトを与えるのか」</p> <p>10) <u>柳田素子</u>、ワークショップ「腎臓病における慢性炎症の意義と制御」演題名「慢性炎症から線維化にいたる分子機序」</p> <p>11) <u>柳田素子</u>、アジア国際交流のタベ Young Women Investigators Session “Bridging the gap between basic science and clinical practice”</p> <p>12) 高瀬昌幸、浅田礼光、中村仁、小口綾貴子、浅田三咲子、鈴木教郎、山村研一、名越慈人、芝田晋介、深津敦司、峯岸直子、北徹、木村剛、岡野栄之、山本雅之、<u>柳田素子</u>「線維化と腎性貧血を担う細胞の同定とその制御法の開発」一般演題 口頭発表</p> <p>13) 中村仁、小口綾貴子、山村研一、<u>柳田素子</u>「慢性腎臓病における腎性貧血および線維化を担う神経堤由来線維芽細胞の機能解析」一般演題 口頭発表</p> <p>14) 小口綾貴子、中村仁、山村研一、<u>柳田素子</u>「腎臓における神経系細胞の存在とその機能解析」一般演題 口頭発表</p> <p>第 40 回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「慢性腎臓病(CKD)の創薬ターゲットはどこにあるか」、全社協・灘尾ホール(東京)、11/19, 2012、税団法人ヒューマンサイエンス振興財団</p> <p>15) <u>柳田素子</u>、【第 2 部】「創薬ターゲット」演題名「線維化と腎性貧血のメカニズムを探る」</p> <p>第 3 回腎不全研究会、全社協・灘尾ホール(東京)、12/8, 2012、腎不全研究会</p> <p>16) <u>柳田素子</u>、指定講演 2:「腎臓病を治る病気にするために、今何が必要なのか」</p>
------------------------	---

様式19 別紙1

	<p>第36回阿蘇シンポジウム、阿蘇リゾートグランヴィリオホテル、8/3-4,2012、財団法人化学及び血清治療法研究所 17) 柳田素子、「新しい腎臓病学をめざして」</p> <p>一般向け 計1件 京都大学アカデミックディ 京都大学百周年時計台記念館 2012年9月2日 18) 柳田素子、「腎臓病はどこまで治るのか」ポスター発表</p>
<p>図書 計1件</p>	<p>中村仁、柳田素子 Annual Review 腎臓 2013、中外医学社、2013年1月25日、(75-79)345 ページ ISBN978-4-498-12483-7</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>京都大学医学部附属病院腎臓内科 <a href="http://www.kidney.kuhp.kyoto-u.ac.jp/">http://www.kidney.kuhp.kyoto-u.ac.jp/</a></p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>京都大学アカデミックディ 2012年9月2日 京都大学百周年時計台記念館 ポスター発表「腎臓病はどこまで治るのか」一般向け、531名参加 以上の機会を用いて、我々の研究成果を発表し、対話を行った。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計3件</p>	<p>①朝日新聞朝刊 2012年5月20日 10版 26 「関西の大学力」京都大学 グローバル人材・グローバルリーダー育成が使命「強烈な個性の教員から知的刺激を受ける」 ②朝日新聞出版 AERA ムック 「京都大学 by AERA「知の大山脈、京大。」2012年10月5日発行 P.104 若い芽を育てる力 若手研究者インタビュー「研究の喜びがここにある。目指すは社会への貢献」 ③Medical Tribune 2012年11月1日 si-2 第35回日本高血圧学会シンポジウム「臓器障害のメカニズムと対策：異次元へのBreak-throughを求めて」SERMが腎線維化と腎性貧血を回復</p>
<p>その他</p>	<p>FM 京都 α-station『SUNNYSIDE BALCONY』「Kyoto University Academic Talk」2012年6月1日「腎臓病学に期待される方向性と当科の研究内容について」</p>

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成24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	23,750,000	23,050,000	0
間接経費	36,600,000	22,560,000	7,125,000	6,915,000	0
合計	158,600,000	97,760,000	30,875,000	29,965,000	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	36,855,771	23,750,000	0	60,605,771	62,614,627	-2,008,856	0
間接経費	21,506,645	7,125,000	0	28,631,645	4,884,448	23,747,197	0
合計	58,362,416	30,875,000	0	89,237,416	67,499,075	21,738,341	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	54,399,676	微量高速冷却遠心機、超低温槽、顕微鏡他
旅費	1,190,130	研究成果発表旅費(第55回日腎、ASN2012)等
謝金・人件費等	2,464,459	指導・助言の人件費、講演謝金
その他	4,560,362	組織検査料、論文掲載料等
直接経費計	62,614,627	
間接経費計	4,884,448	
合計	67,499,075	

## 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
微量高速冷却遠心機	トミー工業株式会社製 MX-307	1	767,550	767,550	2012/6/25	京都大学
多本架冷却遠心機	トミー工業株式会社製 AX-321	1	846,090	846,090	2012/6/25	京都大学
極微量分光光度計	米国サーモフィッシュャーサイエンティフィック社製 NanoDrop200	1	1,312,500	1,312,500	2013/6/20	京都大学
レブコ 超低温槽	米国サーモフィッシュャーサイエンティフィック社製 UXF60086	1	2,231,250	2,231,250	2012/6/13	京都大学
手動回転式マイクローム	独逸ライカバイオシステムズ・ヌスロフ GmbH 社製 RM2235	1	1,492,911	1,492,911	2012/6/26	京都大学
共焦点レーザー走査型顕微鏡	オリンパス株式会社製 FV1000-D (IX81-フィラタセット)	1	21,236,796	21,236,796	2012/7/25	京都大学
ImageQuant LAS 500	英国GEヘルスケア社製	1	2,362,500	2,362,500	2012/7/13	京都大学

正立顕微鏡	独国カールツァイス マイクロスコ ピー社製 Axio Imager. A2	1	2,580,532	2,580,532	2012/7/19	京都大学
デジタルカメラシステム	独国カールツァイス マイクロスコ ピー社製 AxioC am HRc	1	2,364,075	2,364,075	2012/7/19	京都大学
バイオクリーンベンチ	昭和科学株式会社 社製 S-1301 PRV	1	941,062	941,062	2012/7/5	京都大学
倒立型リサーチ顕微鏡	オリンパス株式会社 社製 IX73P 1-22FL/PH	1	2,834,527	2,834,527	2012/8/30	京都大学
顕微鏡デジタルカメラ	オリンパス株式会社 社製 DP73 -SET-A	1	1,578,150	1,578,150	2012/8/30	京都大学