

腎疾患の基礎研究

南学正臣 稲城玲子

はじめに

2007 年も腎臓病学において基礎研究のさまざまな進歩がみられた。本稿では、なるべく網羅的に多方面の分野での進歩について概説する。引用文献はすべて 2007 年のものか in press のものとしているが、筆者の浅学のため重要であっても触れることのできなかつた仕事もあると思われる。ご寛恕いただければ幸いである。

腎臓病の発症の機序について

腎臓病の発症機序については、免疫学的観点からネフローゼの病因に迫る研究が発表された。以前より MCNS はアトピーやアレルギーの小児に発症することが多いことから、Th 2 サイトカインが発症に深く関連しているのではないかと考えられていた。大腿四頭筋への遺伝子導入によって Th 2 サイトカインである IL-13 を高発現したラットでは、足突起の著明な融合を伴う MCNS 様のネフローゼが発症する¹⁾ことから、Th 2 サイトカインの MCNS における病因論的役割が示唆された。また NOD/SCID マウスは、先天的な免疫担当細胞の欠損のためヒトの細胞を導入しても拒絶されることなしにその影響を調べることができ、良い研究のツールとなる。NOD/SCID マウスに MCNS あるいは FSGS の患者の immature CD34⁺ cell を導入したところ、著明な蛋白尿と糸球体足細胞の障害が引き起こされた²⁾ことから、以前より言われている permeability factor について骨髄細胞の関与が確認された。

免疫系には、補体や NK 細胞、マクロファージや顆粒球などから成る生まれつき持っている自然免疫系と、T 細胞、B 細胞、サイトカイン、抗体などから成る後天的にいろい

ろな抗原に感作されることで身につく獲得免疫系がある。自然免疫系と獲得免疫系は、以前は独立していると考えられていた。しかし、Toll-like 受容体に関わる自然免疫系の分子機構の研究、獲得免疫系の異物認識などの研究から両免疫系を橋渡しする分子機構が明らかとなり、両免疫系の相互作用が明らかになってきている。ANCA 関連腎炎は、従来は獲得免疫系である細胞性免疫が研究の中心となっていた。しかし、マウスに anti-myeloperoxidase IgG を投与することによって起こる半月体形成性糸球体腎炎モデルが、自然免疫系の補体を欠乏させると完全に予防できること、このモデルが C5 欠損マウスや factor B 欠損マウスでは誘導されないこと、ヒトの好中球を MPO-ANCA や PR3-ANCA で刺激すると補体を活性化させる因子が放出されること、などから、ANCA 関連腎炎では ANCA により好中球が刺激され、補体の第 2 経路が活性化されることによって、重篤な壊死性腎炎が起こることが示された³⁾。

α -mannosidase-II ノックアウトマウスは、加齢に伴い SLE 様の腎炎を伴う全身性の自己免疫疾患を発症する。 α -mannosidase-II は N-アセチルグルコサミンの転移後の N-グリカンオリゴ糖生合成の最初のプロセッシングステップを触媒し、その欠損では複合型 N-グリカンの異常がみられるが、ノックアウトマウスを使った骨髄移植や掛け合わせの研究により、この異常な複合型 N-グリカンが自然免疫系のレクチン受容体を刺激し、マクロファージの浸潤をはじめとする自己免疫反応を引き起こすことが示された⁴⁾。

血管内皮細胞に関する研究も、重要な知見が集積してきている。糖尿病性腎症の発症と血管内皮細胞の障害の関連が注目されている。eNOS 欠損マウスにストレプトゾトシンを投与して糖尿病を引き起こすと、ヒトの糖尿病性腎症に類似する病変が引き起こされた^{5,6)}。糖尿病性腎症は代謝性の腎疾患であるが、その病因には炎症も関与している。マクロファージに発現する多機能受容体である macro-

phage scavenger receptor-A に対する抗体投与によりマクロファージの血管内皮細胞への接着が減少し、またその欠損マウスに糖尿病を誘導すると6カ月間の観察で腎症が軽快することが見出され、新しい病因関連因子と考えられる⁷⁾。

血管内皮保護性の NO の欠乏は、血管内皮細胞障害、腎血流の低下、高血圧を引き起こし、腎障害の悪化を引き起こすと考えられる。血管内皮関連で注目されている物質としては asymmetric dimethylarginine (ADMA) がある。ADMA は内因性の NOS 阻害物質であり、主に dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) により分解される。5/6 腎摘腎不全モデルにおいてアデノウイルスを使った遺伝子導入により DDAH を肝臓で高発現させると、ADMA の血中レベルが低下し、血管内皮細胞が保護され、尿細管間質障害が改善し、腎機能も保持されることが示された⁸⁾。

血栓性微小血管症 (HUS/TTP) については、以前より抑制性の補体調節蛋白の異常がその原因となることが知られていたが、2007年に得られた新しい知見としては、補体第2経路の活性化を司るセリンプロテアーゼである factor B の gain-of-function mutation が非典型的 HUS を引き起こすことがわかった⁹⁾。また、factor H の遺伝子異常はヒトでは非典型的 HUS を引き起こすものの、ノックアウトマウスや先天的欠損ブタでは HUS にはならないことが以前より疑問とされていた。しかし、factor H のノックアウトマウスにヒトの遺伝子異常の状態に相当する SCR16-20 を欠損させた factor H を発現させると、HUS を自然発症することが示された¹⁰⁾。

多発性嚢胞腎は、すでに原因遺伝子が同定され、尿細管の cilia の mechanosensor の異常が病態の主因と考えられている。2006年12月に CDK inhibitor である roscovitine が多発性嚢胞腎の治療として有効であるとする報告が「Nature」に出され注目されたが、同じグループが新たに PKD1 の遺伝子異常を導入した organ culture で嚢胞形成を誘導することができ、薬物のスクリーニングなどに有用であることを報告した¹¹⁾。多発性嚢胞腎では p21 の低下が尿細管上皮細胞の増殖を引き起こし、roscovitine は p21 の発現を回復させることで働く¹²⁾。

老化に伴う腎機能障害についても進歩がみられている。老化に伴う腎機能低下については、動脈硬化、高血圧、心不全(潜在性のもも含めて)、糖尿病、耐糖能異常、肥満、喫煙など、さまざまな因子の関与が考えられている。70~79歳の原則的に健康なヒトを対象とした研究では、micro-inflammation のマーカーとしての TNF- α や soluble TNF-

receptor 2 と腎機能低下が関連した¹³⁾。Klotho は尿細管に発現する抗老化遺伝子として知られている。ICGN マウスは tensin 2 に突然変異があり、糸球体腎炎を自然発症し慢性腎不全となる系統である。Klotho を欠損している ICGN マウスは40週になるまでに30%が死亡するが、Klotho を高発現させた ICGN マウスでは腎機能保持、組織の酸化ストレスの軽減、老化のマーカーの低下がみられ、70%が生存するようになった¹⁴⁾。老化関連遺伝子 Klotho の腎臓における役割を明確にした研究として、興味深い。

腎臓病の進行機転

CKD の進行に、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) の亢進が関与していることは以前より知られており、特に腎臓内での局所の RAS 活性亢進が病態生理学的に重要と考えられる¹⁵⁾。従来、局所の RAS の活性化は実験動物レベルでしか示すことができなかったが、ヒトの尿中アンジオテンシノーゲンの測定系が確立され^{16,17)}、今後のヒトでの病態解明に大きく役立つものと期待される。

CKD 進行の final common pathway としては、腎臓の慢性低酸素状態が重要である。生体内における酸素の動態は、腎臓病学の分野をはじめとするさまざまな分野で広くトピックとなっている^{18,19)}。慢性低酸素状態は酸化ストレスの亢進を伴うが、慢性虚血腎では抗酸化酵素である Cu/Zn-SOD の発現が paradoxical に低下する²⁰⁾。糖尿病の腎臓も早期から慢性低酸素状態にあることは知られているが、糖尿病腎における hypoxia inducible factor (HIF) の活性化が抗酸化薬によって増強することがわかった²¹⁾。このことは、糖尿病における酸化ストレスが HIF の活性化の抑制に働いていることを示しており、以前の培養細胞を中心とした実験結果にも合致する。多発性嚢胞腎の患者腎およびモデル動物腎でも嚢胞の拡大に伴い周辺組織が低酸素となって HIF の活性化がみられ、これがエリスロポエチン (EPO) の産生や局所の血管新生を誘導している²²⁾。

HIF の腎障害における保護的役割はさまざまな研究で示されてきたが、また新しいアプローチでの知見も得られている。HIF の分解は von Hippel Lindau (vHL) 蛋白が調節をしているが、ハブ毒とアンジオテンシン II の投与を組み合わせ誘導した腎炎モデル動物の糸球体では vHL 蛋白の発現が亢進しており、薬物によって vHL 蛋白の発現をさらに増加させると腎障害の悪化がみられることから、HIF の腎炎における保護的役割とそれに拮抗する vHL 蛋白の機能が示された²³⁾。

腎臓の線維化

腎臓の線維化の機序の一つとして、epithelial mesenchymal transdifferentiation (EMT)が以前より注目されている。線維化を伴う尿管間質障害のモデルである片側尿管結紮 (UUO)腎においては、尿管に中間径フィラメントである nestin が発現し、EMT との関連や新しい障害マーカーとしての可能性が注目される²⁴⁾。また、UUO における EMT については、白血球の浸潤と転写調節因子 Snail が EMT の誘導に関与していることも判明した^{25,26)}。Snail は尿管上皮細胞のみならず、糸球体上皮細胞においても slit diaphragm の構造を保つうえで重要な役割を果たしており、病的状態でのネフリンの発現抑制も司っている²⁷⁾。UUO における腎臓の線維化には補体も重要である。C5 欠損マウスに UUO を誘導すると線維化が軽減し、また UUO の改善は C5a 受容体拮抗薬の投与でも認められた²⁸⁾。腎保護の機序としては C5a 受容体の下流にある TGF- β や PDGF などのさまざまなサイトカインの産生抑制などが考えられるが、C5 の欠損マウスにおける病態改善は EMT の軽減も伴っていたことは興味深い。

腎臓の EMT と線維化を抑制する因子としては BMP-7 があるが、これに対する拮抗因子として USAG-1 がある。USAG-1 の BMP-7 に対する発現比は腎障害で減少するが、再生過程で増加し、その病態生理学的役割の解明、あるいは腎疾患におけるマーカーとしての意義の解明が期待される²⁹⁾。

腎臓病の合併症

腎性貧血は EPO の相対的な不足が主因である。EPO は、細胞の低酸素状態により HIF が活性化されることによって発現が誘導される。HIF は EPO の産生により赤血球を増やして組織への酸素供給を図るほか、VEGF などの産生を刺激し血管新生を誘導することによって組織の酸素化を助け、さらには嫌氣的解糖に関連する酵素を誘導して酸素不足の環境におけるエネルギー供給を助けるように働く。さらに、HIF は cytochrome oxidase のサブユニットの発現を調節することにより、好氣的解糖の効率の調節も行う³⁰⁾。HIF にはいくつかの isoform があり、最初に HIF-1 は EPO の転写調節領域に結合してこれを調節する因子として見出された。HIF-1 は腎臓では主に尿管細胞に、HIF-2 は血管内皮細胞と間質細胞に存在する。いずれの HIF もノックアウトマウスでは胎児期あるいは出生直後に死亡するが、

Cre/loxP のシステムでのノックダウンマウスの研究で、HIF-2 のノックダウンは貧血を伴うこと、さらに、このノックダウンマウスとそれを血管内皮細胞特異的にレスキューしたマウスの腎臓の虚血再灌流を調べた実験により、血管内皮細胞における HIF-2 は虚血再灌流における酸化ストレスの調節に働いていることがわかった³¹⁾。また、コンディショナルノックアウトマウスを用いて生後に HIF-2 をノックアウトすると、EPO の産生の障害と貧血が起こること³²⁾、肝臓で特異的に HIF-2 をノックアウトすると胎児期の肝臓における生理的な EPO の産生が障害されること³³⁾も示され、生理的な状態での EPO の産生調節の主役は現在では HIF-2 ではないかと考えられるようになった。

一方、造血には鉄の利用が必須であるが、このためには ferroportin による鉄の輸送が重要であり、これを抑制するものとして hepcidin がある。hepcidin は測定が困難であったが、近年その測定系が確立されつつある³⁴⁾。しかしながら、その測定により EPO 治療の反応性を予測するなどの実用面での応用までには現時点では至っておらず³⁵⁾、今後の更なる検討が期待される。HIF は hepcidin の発現を低下させ、ferroportin の発現を増加させることにより、造血における鉄の利用効率を上昇させることも判明した³⁶⁾。このように、HIF は EPO の産生増加と鉄の利用効率の向上の両者を介して、効果的な造血刺激となっていることがわかった。

腎臓病の治療

現時点での CKD 治療のゴールドスタンダードは、レニン・アンジオテンシン系阻害薬である。ARB の血圧非依存性の腎保護作用としては、腎臓の慢性低酸素状態の改善^{37,38)}、酸化ストレスの軽減^{39,40)}などが新たに注目されている。また、腎性貧血の治療薬である EPO についても、抗酸化作用⁴¹⁾、糸球体足細胞の保護作用^{42,43)}など、直接の臓器特異的保護作用がさまざまな研究で示されており、その造血系非依存性の腎保護効果が判明している⁴⁴⁾。このため、赤血球合成を刺激せずに臓器保護作用のみを発揮する carbamylated EPO が開発され、腎臓の虚血再灌流モデルにおいてもその効果が確認された⁴⁵⁾。

糸球体腎炎に対する治療は、非特異的な副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬に頼っているのが現状であるが、メサングウム細胞の増殖に PDGF-DD が重要な働きをしていることから、これに対する完全ヒト型モノクローナル抗体である CR002 が Thy1 腎炎を軽快させることが以前の研

究からわかっていたが、CR002の投与によりThy1腎炎に伴う尿細管間質障害も改善することがわかった⁴⁶⁾。

CKDのfinal common pathwayに働く薬物として、腎臓の慢性低酸素状態に対するHIF刺激薬の利用が注目されている。従来よりコバルトを利用したHIFの活性化がさまざまな腎疾患モデルで有用であることが示されたが、同様のHIF活性化は2型糖尿病性腎症モデルでも有効であった⁴⁷⁾。また、一酸化炭素による前刺激によってHIFを活性化しておくと、シスプラチン腎症も軽減することができ⁴⁸⁾。実地臨床における応用には、毒性の低い特異的なHIF活性化薬が必須である。現在最も臨床応用に近いのはPHD阻害薬であるFG-2216で、マカク猿による実験で貧血の改善作用が示され⁴⁹⁾、経口投与できるEPO産生刺激薬としての臨床応用が期待されたが、米国での第2相試験中に劇症肝炎による死亡例が発生した。因果関係は現時点では不明であり、今後の解明が待たれる。われわれも臨床応用できるような特異的HIF刺激薬の開発のために、東北大学の宮田教授とともにstructure based drug designによるバーチャルな化合物のコンピュータ上でのスクリーニングを出発点としたPHD阻害薬の開発に取り組み、sponge assayでの血管新生誘導能を持ちスナネズミの脳梗塞を改善する新規化合物を見出した⁵⁰⁾。本化合物が腎臓病モデルにも有効であるかどうかは、今後の検討課題である。

再生医療は相変わらず最も注目される分野の一つであるが、糸球体腎炎モデル動物にmesenchymal stem cellsを投与して長期フォローすると、この細胞が糸球体内で脂肪細胞に分化する、ということが報告された⁵¹⁾。このような治療の抱える難しい一面を示す研究として、重要である。

おわりに

ここ1年でも、腎臓病学の基礎研究には着実な進歩がみられている。しかしながら、それが実際の臨床の現場において患者に還元されるまでには、まだ解決すべき多くの問題が残っている。更なる研究の積み重ねにより、CKD診療ガイドにおいて「CKDの原因に対する治療」として腎臓病特異的な治療について具体的な記述を行うことができる日が待望される。

文献

1. Lai KW, Wei CL, Tan LK, Tan PH, Chiang GS, Lee CG, Jordan SC, Yap HK. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1476-1485.

2. Sellier-Leclerc A, Duval A, Riveron S, Macher M, Deschesnes G, Loirat C, Verpont M, Peuchmaur M, Ronco P, Monteiro R, Haddad E. Development of idiopathic nephrotic syndrome by humanizing NOD/SCID mice with patient cells demonstrates a role for immature cells. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2732-2739.
3. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007; 170: 52-64.
4. Green RS, Stone EL, Tenno M, Lehtonen E, Farquhar MG, Marth JD. Mammalian N-glycan branching protects against innate immune self-recognition and inflammation in autoimmune disease pathogenesis. *Immunity* 2007; 27: 308-320.
5. Kanetsuna Y, Takahashi K, Nagata M, Gannon MA, Breyer MD, Harris RC, Takahashi T. Deficiency of endothelial nitric-oxide synthase confers susceptibility to diabetic nephropathy in nephropathy-resistant inbred mice. *Am J Pathol* 2007; 170: 1473-1484.
6. Nakagawa T, Sato W, Glushakova O, Heinig M, Clarke T, Campbell-Thompson M, Yuzawa Y, Atkinson MA, Johnson RJ, Croker B. Diabetic eNOS knockout mice develop advanced diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 539-550.
7. Usui HK, Shikata K, Sasaki M, Okada S, Matsuda M, Shikata Y, Ogawa D, Kido Y, Nagase R, Yozai K, Ohga S, Tone A, Wada J, Takeya M, Horiuchi S, Kodama T, Makino H. Macrophage scavenger receptor-a-deficient mice are resistant against diabetic nephropathy through amelioration of microinflammation. *Diabetes* 2007; 56: 363-372.
8. Matsumoto Y, Ueda S, Yamagishi S, Matsuguma K, Shibata R, Fukami K, Matsuoka H, Imaizumi T, Okuda S. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase prevents progression of renal dysfunction by inhibiting loss of peritubular capillaries and tubulointerstitial fibrosis in a rat model of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1525-1533.
9. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Garrido CA, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, Morgan BP, Rodríguez de Córdoba S. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 240-245.
10. Pickering MC, de Jorge EG, Martínez-Barricarte R, Recalde S, García-Layana A, Rose KL, Moss J, Walport MJ, Cook HT, de Córdoba SR, Botto M. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J Exp Med* 2007; 204: 1249-1256.
11. Natoli TA, Gareski TC, Dackowski WR, Smith L, Bukanov NO, Russo RJ, Husson H, Matthews D, Piepenhagen P, Ibraghimov-Beskrovnaya O. Pkd1 and Nek8 mutations affect cell-cell adhesion and cilia in cysts formed in kidney organ culture.

- Am J Physiol Renal Physiol 2007 ; E-pub.
12. Park JY, Schutzer WE, Lindsley JN, Bagby SP, Oyama TT, Anderson S, Weiss RH. p21 is decreased in polycystic kidney disease and leads to increased epithelial cyst progression : roscovitine augments p21 levels. *BMC Nephrol* 2007 ; 8 : 12.
 13. Keller CR, Odden MC, Fried LF, Newman AB, Angleman S, Green CA, Cummings SR, Harris TB, Shlipak MG. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease : the health, aging, and body composition study. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 239-244.
 14. Haruna Y, Kashihara N, Satoh M, Tomita N, Namikoshi T, Sasaki T, Fujimori T, Xie P, Kanwar YS. Amelioration of progressive renal injury by genetic manipulation of Klotho gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 2331-2336.
 15. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system : from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007 ; 59 : 251-287.
 16. Katsurada A, Hagiwara Y, Miyashita K, Satou R, Miyata K, Ohashi N, Navar LG, Kobori H. Novel sandwich ELISA for human angiotensinogen. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 ; 293 : F956-960.
 17. Yamamoto T, Nakagawa T, Suzuki H, Ohashi N, Fukasawa H, Fujigaki Y, Kato A, Nakamura Y, Suzuki F, Hishida A. Urinary angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin II activity associated with deterioration of renal function in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1558-1565.
 18. Nangaku M, Eckardt KU. Hypoxia and the HIF system in kidney disease. *J Mol Med*, in press
 19. Semenza GL. Life with oxygen. *Science* 2007 ; 318 : 62-64.
 20. Son D, Kojima I, Inagi R, Matsumoto M, Fujita T, Nangaku M. Chronic hypoxia aggravates renal injury via suppression of Cu/Zn-SOD—a proteomic analysis. *Am J Physiol Renal Physiol*, in press
 21. Rosenberger C, Khamaisi M, Abassi Z, Shilo V, Weksler-Zangen S, Goldfarb M, Shina A, Zibertrest F, Eckardt KU, Rosen S, Heyman SN. Adaptation to hypoxia in the diabetic rat kidney. *Kidney Int* 2007 ; [Epub ahead of print]
 22. Bernhardt WM, Wiesener MS, Weidemann A, Schmitt R, Weichert W, Lechler P, Campean V, Ong AC, Willam C, Gretz N, Eckardt KU. Involvement of hypoxia-inducible transcription factors in polycystic kidney disease. *Am J Pathol* 2007 ; 170 : 830-842.
 23. Kudo Y, Kakinuma Y, Iguchi M, Sato T, Sugiura T, Furihata M, Shuin T. Modification in the von Hippel-Lindau protein is involved in the progression of experimentally induced rat glomerulonephritis. *Nephron Exp Nephrol* 2007 ; 106 : e97-106.
 24. Sakairi T, Hiromura K, Yamashita S, Takeuchi S, Tomioka M, Ideura H, Maeshima A, Kaneko Y, Kuroiwa T, Nangaku M, Takeuchi T, Nojima Y. Nestin expression in the kidney with an obstructed ureter. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 307-318.
 25. Lange-Sperandio B, Trautmann A, Eickelberg O, Jayachandran A, Oberle S, Schmidutz F, Rodenbeck B, Homme M, Horuk R, Schaefer F. Leukocytes induce epithelial to mesenchymal transition after unilateral ureteral obstruction in neonatal mice. *Am J Pathol* 2007 ; 171 : 861-871.
 26. Yoshino J, Monkawa T, Tsuji M, Inukai M, Itoh H, Hayashi M. Snail is involved in the renal epithelial-mesenchymal transition. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 ; 362 : 63-68.
 27. Matsui I, Ito T, Kurihara H, Imai E, Ogihara T, Hori M. Snail, a transcriptional regulator, represses nephrin expression in glomerular epithelial cells of nephrotic rats. *Lab Invest* 2007 ; 87 : 273-283.
 28. Boor P, Konieczny A, Villa L, Schult AL, Bucher E, Rong S, Kunter U, van Roeyen CR, Polakowski T, Hawlisch H, Hillebrandt S, Lammert F, Eitner F, Floege J, Ostendorf T. Complement C5 mediates experimental tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1508-1515.
 29. Tanaka M, Endo S, Okuda T, Economides AN, Valenzuela DM, Murphy AJ, Robertson E, Sakurai T, Fukatsu A, Yancopoulos GD, Kita T, Yanagita M. Expression of BMP-7 and USAG-1 (a BMP antagonist) in kidney development and injury. *Kidney Int* 2007 ; [Epub ahead of print]
 30. Fukuda R, Zhang H, Kim JW, Shimoda L, Dang CV, Semenza GL. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell* 2007 ; 129 : 111-122.
 31. Kojima I, Tanaka T, Inagi R, Kato H, Yamashita T, Sakiyama A, Ohneda O, Takeda N, Sata M, Miyata T, Fujita T, Nangaku M. Protective role of HIF-2 alpha against ischemic damage and oxidative stress in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1218-1226.
 32. Gruber M, Hu CJ, Johnson RS, Brown EJ, Keith B, Simon MC. Acute postnatal ablation of Hif-2alpha results in anemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 2301-2306.
 33. Rankin EB, Biju MP, Liu Q, Unger TL, Rha J, Johnson RS, Simon MC, Keith B, Haase VH. Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin *in vivo*. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 1068-1077.
 34. Kawabara H, Tomosugi N, Kanda J, Tanaka Y, Yoshizaki K, Uchiyama T. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. *Haematologica* 2007 ; 92 : 857-858.
 35. Kato A, Tsuji T, Luo J, Sakao Y, Yasuda H, Hishida A. Association of prohepcidin and hepcidin-25 with erythropoietin response and ferritin in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2007 ; 28 : 115-121.
 36. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaultont S, Haase VH, Nizet V, Johnson RS. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 1926-1932.

37. Nangaku M, Inagi R, Miyata T, Fujita T. Angiotensin-induced hypoxia in the kidney : Functional and structural changes of the renal circulation. *Adv Exp Biol Med*, in press
38. Nangaku M, Fujita T. Activation of the renin-angiotensin system and chronic hypoxia of the kidney. *Hypertens Res*, in press
39. Shao J, Nangaku M, Inagi R, Kato H, Miyata T, Matsusaka T, Noiri E, Fujita T. Receptor-independent intracellular radical scavenging activity of an angiotensin II receptor blocker. *J Hypertens* 2007 ; 25 : 1643-1649.
40. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A. Angiotensin II and oxidative stress. *Curr Opin Cardiol* 2007 ; 22 : 311-315.
41. Katavetin P, Inagi R, Miyata T, Sassa R, Adler S, Eto N, Kato H, Fujita T, Nangaku M. Erythropoietin induces heme oxygenase-1 expression and attenuates oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 ; 359 : 928-934.
42. Eto N, Wada T, Inagi R, Takano H, Shimizu A, Kato H, Kurihara H, Kawachi H, Shankland SJ, Fujita T, Nangaku M. Darbepoetin protects podocytes by preservation of the cytoskeleton and nephrin distribution. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 455-463.
43. Logar CM, Brinkkoetter PT, Krofftt RD, Pippin JW, Shankland SJ. Darbepoetin alfa protects podocytes from apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 489-498.
44. Nangaku M, Fliser D. Erythropoiesis-stimulating agents : Past and future. *Kidney Int* 2007 ; 107(Suppl) : S1-3.
45. Imamura R, Isaka Y, Ichimaru N, Takahara S, Okuyama A. Carbamylated erythropoietin protects the kidneys from ischemia-reperfusion injury without stimulating erythropoiesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 ; 353 : 786-792.
46. Boor P, Konieczny A, Villa L, Kunter U, van Roeyen CR, LaRochelle WJ, Smithson G, Arrol S, Ostendorf T, Floege J. PDGF-D inhibition by CR002 ameliorates tubulointerstitial fibrosis following experimental glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1323-1331.
47. Ohtomo S, Nangaku M, Izuhara Y, van Ypersele de Strihou C, Miyata T. Induction of hypoxia inducible factor (HIF)-regulated genes by cobalt ameliorates renal injury in an obese, hypertensive type 2 diabetes rat model. *Nephrol Dial Transplant*, in press
48. Weidemann A, Bernhardt WM, Klanke B, Daniel C, Buchholz B, Campean V, Amann K, Warnecke C, Wiesener MS, Eckardt KU, Willam C. HIF-activation protects from cisplatin-induced acute toxic kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, in press.
49. Hsieh MM, Linde NS, Wynter A, Metzger M, Wong C, Langsetmo I, Lin A, Smith R, Rodgers GP, Donahue RE, Klaus SJ, Tisdale JF. HIF prolyl hydroxylase inhibition results in endogenous erythropoietin induction, erythrocytosis, and modest fetal hemoglobin expression in rhesus macaques. *Blood* 2007 ; 110 : 2140-2147.
50. Nangaku M, Izuhara Y, Takizawa S, Yamashita T, Fujii-Kuriyama Y, Ohneda O, Yamamoto M, van Ypersele de Strihou C, Miyata T. A novel class of prolyl hydroxylase inhibitors induces angiogenesis and exerts organ protection against ischemia. *Arterio Thromb Vasc Biol*, in press
51. Kunter U, Rong S, Boor P, Eitner F, Muller-Newen G, Djuric Z, van Roeyen CR, Konieczny A, Ostendorf T, Villa L, Milovanceva-Popovska M, Kerjaschki D, Floege J. Mesenchymal stem cells prevent progressive experimental renal failure but maldifferentiate into glomerular adipocytes. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1754-1764.