

トレーニングが慢性腎臓病の進行に与える影響の解析

東京大学 医学部附属病院	西 裕 志
(共同研究者) 東京大学大学院	東 原 崇 明
同	竹 村 浩 至
同	南 学 正 臣

Exercise Effect on Progression of Chronic Kidney Disease

by

Hiroshi Nishi

The University of Tokyo Hospital,

Division of Nephrology and Endocrinology

Takaaki Higashihara, Koji Takemura, Masaomi Nangaku

The University of Tokyo Graduate School of Medicine,

Division of Nephrology

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide health burden that afflicts approximately 10,000,000 people even only in Japan. The unsolved issues around CKD lie not only in high, mainly cardiovascular, mortality of patients with end stage kidney disease but also in substantial expenditure for maintenance dialysis therapy. Unfortunately, effective remedies against CKD have not been well established although recent clinical trials casted light on several pharmaceutical agents for diabetes and hypertension such as renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system inhibitors and sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors. Since aerobic exercise benefit on CKD progression is controversial, we designed animal experiments in which two

different, immunologic and metabolic, renal injury models were conducted to mice which were concurrently subject to treadmill running test for 1 hour per day, 5 times per week. First, the exercise for 1 week prior to disease induction had no effect on albuminuria 8 hours after the induction, of mice with acute passive nephrotoxic serum induced glomerulonephritis. Secondly, we focused on diet-dependent renal injury and confirmed that high fat diet for only 8 weeks conferred to a significant amount of albuminuria in mice. Interestingly, the treadmill test for 8 weeks reduced albuminuria in mice fed with high fat diet as well as suppression of body weight gain. This result indicating that metabolic disorder based renal damage more than immunological renal damage may be able to receive benefits of the aerobic exercise, raises a possibility that aerobic exercise may prevent dyslipidemia-mediated CKD progression in a clinical setting. As to mechanistic process, in addition to improvement of systemic lipid and diabetic profile by skeletal activity, mitigation of renal lipotoxicity or enhancement of myokine action may also be contributory. Further study is needed to elucidate the underlying mechanism of the exercise effect on different animal CKD models.

要 旨

慢性腎臓病は国内患者数が約 1000 万人に達するともいわれる。進行例では心血管系合併症の危険が高まり生命予後が脅かされるのみならず、透析療法に係る経済負担が社会的課題となっている。慢性腎臓病に有効な治療は数少なく運動療法の意義も確立されていない。今回我々は、運動との関係性が検討されていないマウス腎臓病モデル（急性受動的腎毒性血清腎炎モデル及び高脂肪食負荷蛋白尿モデル）を用いて、トレッドミル運動（有酸素運動）1時間週5回がアルブミン尿を軽減させるか検証した。前者の免疫学的モデルでは運動による改善効果は認められなかったが、後者の脂質代謝異常モデルでは8週間の継続的なトレッドミル運動が体重減少及びアルブミン尿減少に有用であることが分かった。以上より、腎臓病の成因によっては有酸素運動が有効である可能性がある。今後さらに分子機序を究明するとともに、他の腎臓病モデルでの運動の病態改善効果を検証

する。

緒 言

慢性腎臓病はCKD (chronic kidney disease) と英訳され、生活習慣病の一つとして国内に約1000万人の患者が潜在的に存在する。このうち約34万人はとくに重度で、腎機能が数%程度に低下し生命を維持できなくなった状態（末期腎不全）に陥り透析療法や腎臓移植を受けている。末期腎不全のみならず進行した慢性腎臓病では心筋梗塞や脳卒中を起こしやすく生命予後が脅かされているほか、末期腎不全で要する透析や移植にかかる莫大な国費負担が問題視されている。

しかし、腎臓病の悪化を改善する有効な手立ては、薬剤、食事、生活習慣いずれにおいても他の生活習慣病ほど多くなく、とくにトレーニング・運動が腎臓病の進行に与える影響については基礎的にも臨床的にもエビデンスが構築されていない。むしろ一般に“腎臓病患者は運動を控えるべきだ”という誤解すらあり、日本腎臓学会は

「CKDの各ステージを通して、過労を避けた十分な睡眠や休養は重要であるが、安静を強いる必要はない」「個々の患者では、血圧、尿蛋白、腎機能などを慎重にみながら運動量を調節する必要がある」(CKD診療ガイド2012)と啓蒙している。

運動と腎臓病の関連は基礎研究分野でも古くから注目されている。もともと運動療法が糖尿病・肥満分野で注目されてきたこともあり、トレッドミル運動が糖尿病モデル Zucker ラット¹⁻³⁾、db/db マウス⁴⁾の腎病変を改善するという報告が2010年頃まで相次いだ。その機序としては酸化ストレス軽減^{4,5)}、NO産生亢進⁶⁾が想定されている。その後、高血圧モデル動物での腎障害に対する有酸素運動の効果も報告され始め、その機序としてはNO産生亢進⁷⁾やミトコンドリア機能改善⁸⁾に注目が集まっている。しかしながら、例えば実験動物であるマウスに注目しても腎臓病モデルは多岐にわたり、腎臓が一次的に障害される免疫学的腎炎⁹⁾や糖尿病・高血圧以外に食事内容に依存して生じる腎障害¹⁰⁾など、他の腎臓病モデルについては依然として有用性を示した報告が少ない。

今回我々はマウス腎臓病モデルを用いて、習慣的なトレッドミル運動(有酸素運動)を強制することによって、腎障害が改善されるかどうかについて検証を行った。性質の異なる免疫学的腎炎及び高脂肪食由来蛋白尿の両モデルを導入したところ、後者に対する改善効果が認められた。

1. 研究方法・実験方法・調査方法

1. 1 実験動物

6–8週齢雌性DBA/2JcIマウス(日本クレア, 東京, 日本)を使用した。マウスは空調設備及び12/12時間で空間内照明オン/オフが制御された環境で飼育した。飼料及び飲料水には自由摂取できるad libitumの状態にした。本研究において使用した全ての動物は東京大学大学院医学系研究

科の実験動物規則に従い飼育, 使用した。また, 本研究は同動物実験委員会の審査, 承認を受けて行った。

1. 2 マウス運動負荷

マウス・ラット用トレッドミルシステムTMS-8B(メルクエスト, 富山, 日本)を使用した。走行傾斜角度0度, 電気刺激強度0.3mA, 走行速度0m/minで開始, 5分間で徐々に走行速度12m/minまで上昇して12m/minの固定速度で合計1時間走行後に自動終了するプログラムを設定した^{11,12)}。これは76%Vo₂maxに相当しヒト高強度負荷に相当する。また, 虚血症状が出現するVo₂max80%を超えない。上記運動負荷を週5日, 各実験のプロトコールに応じた期間だけ与えた。

1. 3 腎毒性血清投与マウスモデル

1週間の運動負荷後に古典的な腎臓病モデルである急性受動的腎毒性血清投与マウス腎炎を導入した¹³⁾。すなわち, 最後のトレッドミル負荷の24時間後にヒツジ由来のげっ歯類腎毒性血清¹⁴⁾を75μL静脈内投与した。血清投与直前および8時間後に随時尿を採取した(図1A)。

1. 4 高脂肪食投与マウスモデル

上記の運動負荷を与え始めると同時に60kcal%脂肪含有・ラード使用高脂肪食(Research Diet, New Brunswick, NJ, USA)を8週間与えた¹⁵⁾。週2回すべての飼料を交換した。各週で摂餌量, 体重を測定し, 開始時4週間ごとに随時尿を採取した(図1B)。

1. 5 尿中アルブミン定量

マウス随時尿検体のアルブミン濃度を測定するためにELISA法(Bethyl Laboratories, Montgomery, TX, USA)を用いた¹³⁾。さらに, 生化学的にクレアチニン濃度(富士フィルム和光純薬, 大阪,

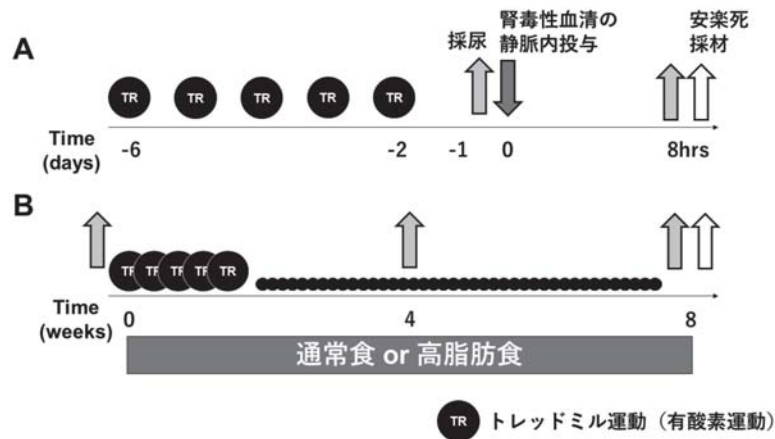


図1 A.急性受動的腎毒性血清腎炎モデルのプロトコール B.高脂肪食負荷蛋白尿モデルのプロトコール

日本)を測定し、尿中アルブミン濃度の補正を行った。

1. 6 組織染色

各マウスを吸入麻酔薬イソフルラン過剰吸入後の頸椎脱臼にて安楽死させ、両側腎臓を摘出した。摘出組織は中性ホルマリン固定液にて12時間浸漬固定後に70%エタノールで置換した。その後、パラフィン包埋し、厚さ3μmの連続切片を作製した。切片を脱パラフィンし、100%から70%エタノールおよび精製水にて再水和後、ヘマトキシリン・エオジン Hematoxylin Eosin (HE) 染色を行った。また、過ヨウ素酸シッフ Periodic acid-Schiff (PAS) 染色も実施した。次に脱水・透徹を行った後、封入し組織学的観察を行った¹⁶⁾。

1. 7 統計解析

データは全て平均 +/- 標準誤差で表記した。P値 <0.05 を統計学的に有意とみなす水準とした。

2. 研究結果・実験結果・調査結果

2. 1 有酸素運動は急性受動的腎毒性血清投与マウス腎炎におけるアルブミン尿を変化させない

トレッドミルによる有酸素運動がマウス腎臓病

を改善するか検証するために我々はトレッドミル運動を週5日間行った後に約24時間の強制運動フリーの期間を設けたうえで急性受動的腎毒性血清投与マウス腎炎を誘導し、その8時間後に病勢評価指標であるアルブミン尿を測定した。まず、対照群の運動負荷をかけなかったマウスでは導入後約8時間でアルブミン尿が劇的に増加した。しかし、導入前からの有酸素運動負荷によってアルブミン尿に変化は認められなかった(図2)。なお、同モデルにおいて導入後数日はHE染色やPAS染色で検出できるような病理組織化学的な変化は生じないと考えられるためにこれ以上の上記の生化学的評価以外の病勢評価は行っていない。

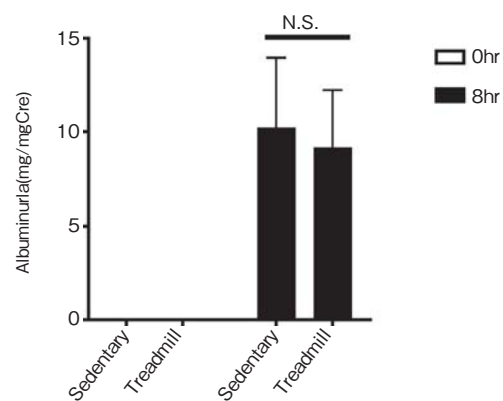


図2 急性受動的腎毒性血清モデルにおけるアルブミン尿の変化

2. 2 DBA マウスに対する高脂肪食負荷は短期間にアルブミン尿をまねく

免疫学的な機序によるマウス腎臓病モデルにおいて、有酸素運動による病態改善が見られなかったため、次に我々は代謝異常によるマウス腎臓病モデルにおけるトレッドミルによる有酸素運動の病態改善効果を評価することとした。高脂肪食の負荷はげっ歯類の実験動物にアルブミン尿を始めとする臓器障害をきたす代表的な病的刺激ではあるが、既報の多くは5-7か月間の観察期間^{17, 18)}を設定しており、継続的なトレッドミル運動実験の遂行を困難にしている。腎病変の顕在化に長期を要するのは主にマウス系統の差異によることを考え、我々はDBAマウスを選択し、高脂肪食を継続的に与えた。この結果、高脂肪食マウスは通常食マウスと比較して、8週間後までに体重は明らかに増加して有意なアルブミン尿増加を呈した(図3)。結果として、高脂肪食負荷のDBAマウスは短期間での有酸素運動の効果の評価に適する実験系であると考えられた。

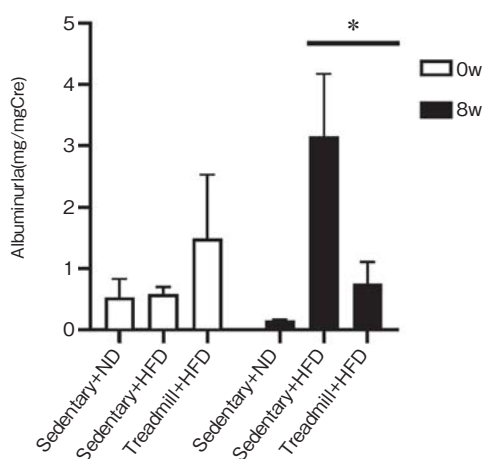


図3 高脂肪食負荷蛋白尿モデルにおけるアルブミン尿の変化

2. 3 持続的な有酸素運動は高脂肪食に誘導されるアルブミン尿を減少させる

DBAマウスに高脂肪食を負荷しながらトレッ

ドミルによる有酸素運動を開始したところ、トレッドミル施行群(Treadmill + HFD)ではトレッドミル非施行群(Sedentary + HFD)と比べて摂餌量に大きな変化は見られないものの、体重増加が緩やかとなり、8週間の体重変化率は通常食(Sedentary + ND)群で129 +/- 6%, (Sedentary + HFD)群で209 +/- 4%, (Treadmill + HFD)群で153 +/- 16%と、高脂肪食が著しい体重増加をきたし、さらにトレッドミル負荷がそれを抑制できていた。また、空腹時血糖値は(Sedentary + ND)群で58.2 +/- 10.2mg/dl, (Sedentary + HFD)群で127.3 +/- 6.6mg/dl, (Treadmill + HFD)群で69.2 +/- 38.6mg/dlと高脂肪食で血糖値の上昇をきたしていた。

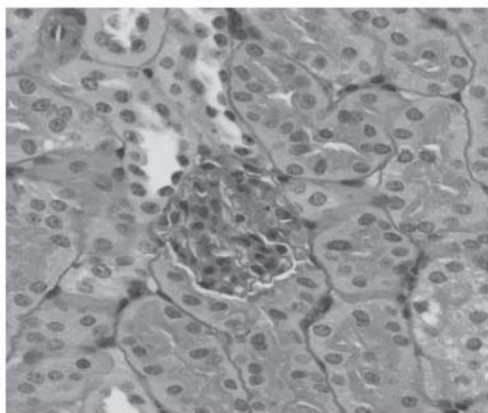
実験開始8週間後のアルブミン尿も(Treadmill + HFD)群で低値を示した(図3)。また、安楽死の上で採材を行い腎臓について組織学的な評価を行ったところ、HE染色・PAS染色において糸球体病変に明らかな差異を認めることはできなかった。しかし、(Sedentary + ND)群(図4A)と比較して(Sedentary + HFD)群では尿細管上皮に脂肪滴と思われる液胞の沈着が見られた(図4B)。興味深いことに、(Treadmill + HFD)群でもその病理像に著変は認めなかった(図4C)。

3. 考察

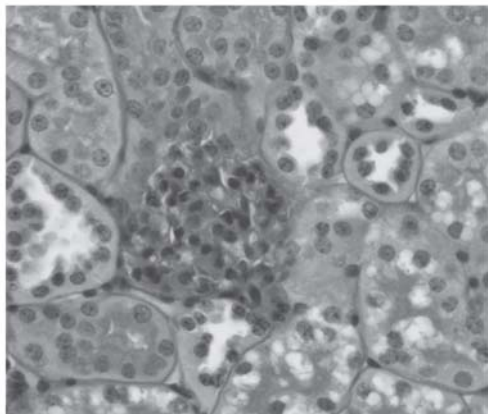
本研究では2つのマウス腎臓病モデル実験を行うことによって、1日1時間週5回のトレッドミル運動(有酸素運動)が免疫学的腎炎に対しては顕著な病態抑制効果がない一方で、高脂肪食に由来する脂質代謝異常を背景とした腎障害には病態抑制効果があることを見出した。

2つの実験モデルではアルブミン尿という共通の臓器障害指標を評価してはいるが、発症機序(免疫・代謝、数時間・数週間、腎局所反応・全身代謝異常)が大きく異なる。とくにトレッドミル運動が高脂肪食由来のアルブミン尿を減少させた機

A 通常食群



B 高脂肪食群



C 高脂肪食+トレッドミル運動群

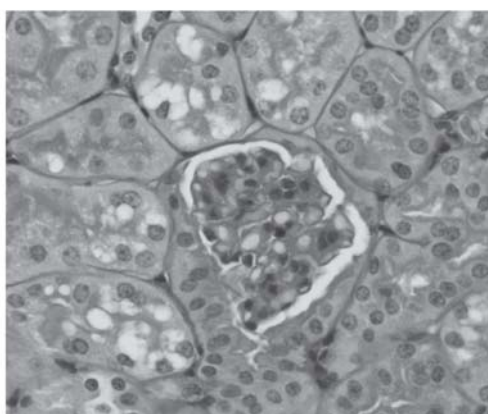


図4 高脂肪食負荷蛋白尿モデルにおける事件開始8週後のマウス腎組織 (PAS染色)

序については全身性、腎局所性の両面から考察すべきである。すなわち、高脂肪食負荷時にはアル

ブミン尿のみならず、血糖値やインスリン抵抗性などが大きく変化し全身性の糖代謝異常や脂質代謝異常が生じている。有酸素運動はこれら全身性要素に効率的に拮抗し代謝機能を改善することから¹⁹⁻²²⁾、これが末端臓器である腎臓の障害を軽減させた可能性は十分に考えられる。その一方で、高脂肪食負荷されたマウスのアルブミン尿や腎臓の組織障害が腎臓局所の分子レベル介入(腎 AMPK²³⁾、尿細管上皮細胞の Sirt1²⁴⁾ や megalin²⁵⁾、オートファジー²⁶⁾)によって改善されたという報告もある。脂質が固形臓器を直接障害する脂肪毒性という概念も近年では普及しており^{27, 28)}、有酸素運動がこれらの腎局所の機転に作用していれば、必ずしも全身性要素の改善だけで今回の結果を説明できるものではない。

トレッドミル運動が急性受動的腎毒性血清腎炎モデルにおけるアルブミン尿には変化を与えなかったことには考察を要する。同モデルは補体系や貪食細胞の果たす役割が大きい一方、トレッドミル運動はリンパ球や M2 マクロファージとの関連を示す報告も多い点だが、今回の結果を説明できる可能性がある。また、例えば免疫学的腎炎のモデルには全身性エリテマトーデス²⁹⁾、ANCA 血管炎³⁰⁾を模倣・再現した種々の動物モデルが報告されており、今回は検証できていないため「有酸素運動は免疫学的腎炎に無効である」と一般化することも早急である。

また、ヒトの慢性腎臓病には(代謝異常を背景とした)糖尿病、(免疫異常を背景とした)原発性糸球体腎炎のほかにも高血圧や薬剤性腎障害に端を発するものもあり、これらを実験動物に反映させた 5/6 腎臓全摘モデル³¹⁾、シスプラチン腎症モデル³²⁾や葉酸投与モデル³³⁾が樹立されており、これらに対する有酸素運動の効果は今回検証できていない。

我々の関心と類似したごく最近の研究として、米国 Indiana 大学の Avin らが wheel running が代

謝異常でも免疫異常でもない嚢胞性腎疾患を背景とした慢性腎臓病とそれに付随する骨ミネラル代謝異常を改善させることをラットで証明した³⁴⁾。今後、ヒトも含めて、運動が慢性腎臓病の進展抑制に効果があるのではないかという研究が普及することが予想される。

運動習慣による臓器障害軽減をめぐる昨今話題の一つが、骨格筋から放出されるマイオカインの臓器保護効果である。慢性腎臓病の分野では、マイオカイン *irisin* が腎臓 TGF- β type 1 受容体に結合して腎臓の線維化を防ぐという近年の報告がある³⁵⁾。我々も高脂肪食由来のアルブミン尿が減少した実験系をもとに、臓器間クロストークを説明しうるメディエータ分子の探索を引き続き行う。

4. 主張・結論・結語・総括・まとめ

本研究によって、トレーニング・運動の習慣が成人の8人に1人と呼ばれる慢性腎臓病のうち、とくに食事が原因となるような病態の進展を鈍化できるような好影響がある可能性について、新しい基礎的なエビデンスを提示できた。今後さらに、これがどのような分子基盤によって起こる現象であるのかを詳細に究明していくことによって、慢性腎臓病の新しい治療法や創薬に結び付くと考えられる。

謝 辞

腎毒性抗血清を東京大学大学院医学系研究科慢性腎臓病 (CKD) 病態生理学稲城玲子特任教授よりご分与頂いた。また、東京大学大学院医学系研究科腎臓内科学及び東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科の皆様の実験技術面で貴重なご助言を頂いた。とくに井上玲子先生、吉田瑤子先生、網谷かほる氏には研究に対して実質のご貢献をして頂いた。本研究は、公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団の助成により実施されたものである。

文 献

- 1) Ward K.M., Mahan J.D., Sherman W.M., Aerobic training and diabetic nephropathy in the obese Zucker rat, *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 24(3) :266-77 (1994)
- 2) Baynes J., Murray D.B., Cardiac and renal function are progressively impaired with aging in Zucker diabetic fatty type II diabetic rats, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2(5) :328-34(2009)
- 3) Chiasera J.M., Ward-Cook K.M., McCune S.A., Wardlaw G.M., Effect of aerobic training on diabetic nephropathy in a rat model of type 2 diabetes mellitus, *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 30(4) :346-53(2000)
- 4) Ghosh S., Khazaei M., Moien-Afshari F., Ang L.S., Granville D.J., Verchere C.B. et al., Moderate exercise attenuates caspase-3 activity, oxidative stress, and inhibits progression of diabetic renal disease in db/db mice, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 296(4) :F700-8(2009)
- 5) Muhammad A.B., Lokhandwala M.F., Bandy A.A., Exercise reduces oxidative stress but does not alleviate hyperinsulinemia or renal dopamine D1 receptor dysfunction in obese rats, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 300(1) :F98-104(2011)
- 6) Rodrigues A.M., Bergamaschi C.T., Araujo R.C., Mouro M.G., Rosa T.S., Higa E.M., Effects of training and nitric oxide on diabetic nephropathy progression in type I diabetic rats, *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 236(10) :1180-7(2011)
- 7) Hu G., Ito O., Rong R., Sakuyama A., Miura T., Ito D. et al., Pitavastatin Upregulates Nitric Oxide Synthases in the Kidney of Spontaneously Hypertensive Rats and Wistar-Kyoto Rats, *Am. J. Hypertens.*, 31(10) :1139-46(2018)
- 8) Gu Q., Zhao L., Ma Y.P., Liu J.D., Contribution of mitochondrial function to exercise-induced attenuation of renal dysfunction in spontaneously hypertensive rats, *Mol. Cell. Biochem.*, 406(1-2) :217-25(2015)
- 9) Ortiz A., Sanchez-Nino M.D., Izquierdo M.C., Martin-Cleary C., Garcia-Bermejo L., Moreno J.A. et al., Translational value of animal models of kidney failure, *Eur. J. Pharmacol.*, 759:205-20 (2015)
- 10) Vorobyev A., Gupta Y., Sezin T., Koga H., Bartsch Y.C., Belheouane M. et al., Gene-diet interactions

- associated with complex trait variation in an advanced intercross outbred mouse line, *Nat. Commun.*, **10**(1) :4097(2019)
- 11) Schefer V., Talan M.I., Oxygen consumption in adult and AGED C57BL/6J mice during acute treadmill exercise of different intensity, *Exp. Gerontol.*, **31**(3) :387-92(1996)
 - 12) Fernando P., Bonen A., Hoffman-Goetz L., Predicting submaximal oxygen consumption during treadmill running in mice, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **71**(10-11) :854-7(1993)
 - 13) Nishi H., Furuhashi K., Cullere X., Saggiu G., Miller M.J., Chen Y. et al., Neutrophil FcγRIIA promotes IgG-mediated glomerular neutrophil capture via Abl/Src kinases, *J. Clin. Invest.*, **127**(10) :3810-26(2017)
 - 14) Motonishi S., Nangaku M., Wada T., Ishimoto Y., Ohse T., Matsusaka T. et al., Sirtuin1 Maintains Actin Cytoskeleton by Deacetylation of Cortactin in Injured Podocytes, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **26**(8) :1939-59(2015)
 - 15) Wicks S.E., Nguyen T.T., Breaux C., Kruger C., Stadler K., Diet-induced obesity and kidney disease - In search of a susceptible mouse model, *Biochimie.*, **124**:65-73(2016)
 - 16) Nishi H, Inagi R, Kawada N, Yoshizato K, Mimura I, Fujita T et al. Cytochrome b, a novel member of the globin family, protects kidney fibroblasts against oxidative stress under ischemic conditions, *Am. J. Pathol.*, **178**(1) :128-39(2011)
 - 17) Saito H., Tanaka T., Sugahara M., Tanaka S., Fukui K., Wakashima T. et al., Inhibition of prolyl hydroxylase domain (PHD) by JTZ-951 reduces obesity-related diseases in the liver, white adipose tissue, and kidney in mice with a high-fat diet, *Lab. Invest.*, **99**(8) :1217-32(2019)
 - 18) Shirakawa K., Yano W., Inoue K., Katsumata Y., Endo J., Sano M., Influence of long term administration of tofogliflozin on chronic inflammation of visceral adipose tissue in mice with obesity induced by a high-fat diet, *PLoS One*, **14**(1) :e0211387(2019)
 - 19) Dubuc P.U., Cahn P.J., Willis P., The effects of exercise and food restriction on obesity and diabetes in young ob/ob mice, *Int. J. Obes.*, **8**(3) :271-8(1984)
 - 20) Mokhtarian A., Lefaucheur J.P., Even P.C., Sebille A., Effects of treadmill exercise and high-fat feeding on muscle degeneration in mdx mice at the time of weaning, *Clin. Sci. (Lond.)*, **89**(4) :447-52(1995)
 - 21) Nara M., Kanda T., Tsukui S., Inukai T., Shimomura Y., Inoue S. et al., Running exercise increases tumor necrosis factor-α secreting from mesenteric fat in insulin-resistant rats, *Life Sci.*, **65**(3) :237-44(1999)
 - 22) Li B., Nolte L.A., Ju J.S., Han D.H., Coleman T., Holloszy J.O. et al., Skeletal muscle respiratory uncoupling prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice, *Nat. Med.*, **6**(10) :1115-20(2000)
 - 23) Decleves A.E., Mathew A.V., Cunard R., Sharma K., AMPK mediates the initiation of kidney disease induced by a high-fat diet, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **22**(10) :1846-55(2011)
 - 24) Kume S., Uzu T., Araki S., Sugimoto T., Isshiki K., Chin-Kanasaki M. et al., Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **18**(10) :2715-23(2007)
 - 25) Kuwahara S., Hosojima M., Kaneko R., Aoki H., Nakano D., Sasagawa T. et al., Megalin-Mediated Tubuloglomerular Alterations in High-Fat Diet-Induced Kidney Disease, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **27**(7) :1996-2008(2016)
 - 26) Yamamoto T., Takabatake Y., Takahashi A., Kimura T., Namba T., Matsuda J. et al., High-Fat Diet-Induced Lysosomal Dysfunction and Impaired Autophagic Flux Contribute to Lipotoxicity in the Kidney, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **28**(5) :1534-51(2017)
 - 27) Nishi H., Nangaku M., Podocyte lipotoxicity in diabetic kidney disease, *Kidney. Int.*, **96**(4) :809-12(2019)
 - 28) Nishi H., Higashihara T., Inagi R., Lipotoxicity in Kidney, Heart, and Skeletal Muscle Dysfunction, *Nutrients.*, **11**(7)(2019)
 - 29) Nishi H., Mayadas T.N., Neutrophils in lupus nephritis, *Curr. Opin. Rheumatol.*, **31**(2) :193-200(2019)
 - 30) Xiao H., Heeringa P., Hu P., Liu Z., Zhao M., Aratani Y. et al., Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice, *J. Clin. Invest.*, **110**(7) :955-63(2002)
 - 31) Thomas L., Xue J., Murali S.K., Fenton R.A., Dominguez Rieg J.A., Rieg T., Pharmacological

- Npt2a Inhibition Causes Phosphaturia and Reduces Plasma Phosphate in Mice with Normal and Reduced Kidney Function, *J. Am. Soc. Nephrol.*, (2019)
- 32) Maekawa H., Inoue T., Ouchi H., Jao T.M., Inoue R., Nishi H. et al., Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury, *Cell Rep.*, **29**(5) :1261-73 e6 (2019)
- 33) Craciun F.L., Bijol V., Ajay A.K., Rao P., Kumar R.K., Hutchinson J. et al., RNA Sequencing Identifies Novel Translational Biomarkers of Kidney Fibrosis, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **27**(6) :1702-13 (2016)
- 34) Avin K.G., Allen M.R., Chen N.X., Srinivasan S., O'Neill K.D., Troutman A.D. et al., Voluntary Wheel Running Has Beneficial Effects in a Rat Model of CKD-Mineral Bone Disorder (CKD-MBD), *J. Am. Soc. Nephrol.*, **30**(10) :1898-909 (2019)
- 35) Peng H., Wang Q., Lou T., Qin J., Jung S., Shetty V. et al., Myokine mediated muscle-kidney crosstalk suppresses metabolic reprogramming and fibrosis in damaged kidneys, *Nat. Commun.*, **8**(1) :1493 (2017)