

Title	尿細管-podocyte細胞連関とその糖尿病性腎症および肥満腎症における意義
Sub Title	The significance of proximal tubular lesion in diabetic nephropathy and obesity-related glomerulopathy
Author	脇野, 修(Wakino, Shu) 伊藤, 裕(Ito, Hiroshi) 徳山, 博文(Tokuyama, Hirobumi) 長谷川, 一宏(Hasegawa, Kazuhiro)
Publisher	
Publication year	2016
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2015.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>尿細管-podocyte細胞連関の詳細を解明した。その結果db/dbマウスと近位尿細管特異的Sirt1欠損マウスの交配においてもアルブミン尿の発症は抑制され、この仲介物質としてのNMNが尿細管から糸球体へと伝達されることを証明した。また近位尿細管Sirt1はボーマン嚢壁側上皮の分化に関わること、iNAMPTの発現を介し、線維化に関わることを証明した。つぎに近位尿細管特異的dnRhoA過剰発現マウスは高脂肪食により引き起こされる腎組織のRhoキナーゼの活性化が抑制され、尿蛋白、アルブミン尿の正常化、尿細管障害のマーカーの正常化、細胞周期因子p27の発現調節を介する尿細管細胞増殖抑制が認められた。</p> <p>We examined our hypothesis of tubule-podocyte communication by using proximal tubules (PT)-specific gene engineered mice. PT-specific Sirt1 deficient mice were crossed with db/db mice, which exhibited aggravated albuminuria. NMN, putative mediator of this interplay, was demonstrated to flow from PT to podocytes by photosensitive labelling. We also demonstrated that Sirt1 in PT have a role in the differentiation of parietal epithelial cells and in renal fibrosis by the regulation of iNAMPT. Proximal tubules specific dominant negative RhoA transgenic mice exhibited a decrease Rho/Rho kinase activation by high fat diet, which resulted in the decrease in albuminuria, tubular damages, and the proliferation and hypertrophy of PT cells. The downregulation of cell cycle regulator, p27 contributed to this change. These results suggested PT damage affects glomerular damages, which represent tubule-podocyte communication in diabetic nephropathy and obesity-induced glomerulopathy.</p>
Notes	<p>研究種目：基盤研究(B)(一般) 研究期間：2013～2015 課題番号：25293197 研究分野：腎臓病学, 内分泌代謝病学</p>
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_25293197seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293197

研究課題名(和文)尿細管 podocyte細胞連関とその糖尿病性腎症および肥満腎症における意義

研究課題名(英文)The significance of proximal tubular lesion in diabetic nephropathy and obesity-related glomerulopathy

研究代表者

脇野 修 (Wakino, Shu)

慶應義塾大学・医学部・准教授

研究者番号：50265823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：尿細管 podocyte細胞連関の詳細を解明した。その結果db/dbマウスと近位尿細管特異的Sirt1欠損マウスの交配においてもアルブミン尿の発症は抑制され、この仲介物質としてのNMNが尿細管から糸球体へと伝達されることを証明した。また近位尿細管Sirt1はボーマン嚢壁側上皮の分化に関わることを、iNAMPTの発現を介し、線維化に関わることを証明した。つぎに近位尿細管特異的dnRhoA過剰発現マウスは高脂肪食により引き起こされる腎組織のRhoキナーゼの活性化が抑制され、尿蛋白、アルブミン尿の正常化、尿細管障害のマーカーの正常化、細胞周期因子p27の発現調節を介する尿細管細胞増殖抑制が認められた。

研究成果の概要(英文)：We examined our hypothesis of tubule-podocyte communication by using proximal tubules (PT)-specific gene engineered mice. PT-specific Sirt1 deficient mice were crossed with db/db mice, which exhibited aggravated albuminuria. NMN, putative mediator of this interplay, was demonstrated to flow from PT to podocytes by photosensitive labelling. We also demonstrated that Sirt1 in PT have a role in the differentiation of parietal epithelial cells and in renal fibrosis by the regulation of iNAMPT. Proximal tubules specific dominant negative RhoA transgenic mice exhibited a decrease Rho/Rho kinase activation by high fat diet, which resulted in the decrease in albuminuria, tubular damages, and the proliferation and hypertrophy of PT cells. The downregulation of cell cycle regulator, p27 contributed to this change. These results suggested PT damage affects glomerular damages, which represent tubule-podocyte communication in diabetic nephropathy and obesity-induced glomerulopathy.

研究分野：腎臓病学、内分泌代謝病学

キーワード：糖尿病性腎症 肥満関連腎症 Sirt1 Rhoキナーゼ iNAMPT NMN

1. 研究開始当初の背景

近年慢性腎臓病 (CKD) の発症進展に対する早期介入の重要性が指摘されている。この CKD の進行阻止手段として様々な対策が採られているが、末期腎不全への進行の抑制は完全とは言えない。CKD の治療戦略における新たなパラダイムがいま必要とされている。腎臓は ATP を必要とするエネルギー要求性の高い輸送担体を多数有し、糖新生が盛んであり、その意味で腎臓とくに近位尿細管はエネルギーを常に消費する臓器である。そして近年の CKD 患者の増加の背景に肥満症・メタボリックシンドローム人口の増加が隠れていること、糖尿病、肥満症・メタボリックシンドロームといった CKD の基礎疾患となる生活習慣病はエネルギー代謝の異常がその本態であることを考えると、CKD は全身のエネルギー代謝の異常が腎臓に影響を及ぼして発症進展すると新たに捉え直すことができると思われる。さらにその代謝異常の最も顕著に表れる腎臓の細胞としての近位尿細管に注目した。糖尿病性腎症においては 1. 尿細管系球体フィードバックの亢進や近位尿細管における再吸収やライソゾームによるタンパクプロセッシングの異常が過剰濾過や尿蛋白の増加を引き起こすこと。2. アルブミン尿の増加の前に尿細管障害のマーカーである kidney injury molecule (KIM)-1、neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL)、そして N-acetyl-b-D-glucosaminidase (NAG) の尿中排泄が亢進していること。3. 正常アルブミン尿の糖尿病患者において非糖尿病患者に比べて上記尿細管障害のマーカーの尿細管排泄が亢進していることなど尿細管特に近位尿細管の分子レベルの異常が糸球体病変に先立つことが指摘されている。またさまざまな腎疾患において尿細管間質病変が腎予後に最も強く影響することは以前より指摘されている。しかしアルブミン尿を主体とする糸球体病変との関連が明らかでないことよりあまり病的意義については注目されていない。申請者は CKD の治療戦略における新たな視点として尿細管の代謝破綻に注目した。

その一方申請者はこれまでインスリン抵抗性の分子機構および、それに伴う血管障害における病態生理についての研究を続けてきた。特に申請者および共同研究者は、数年来低分子 G 蛋白 Rho およびそのエフェクター分子である Rho キナーゼの経路のインスリン抵抗性をはじめとするさまざまな作用について検討をしてきた。まず申請者を含めいくつかのグループは腎障害や血管障害における重要性を報告している (Kidney Int, 2003; Kidney Int, 2002; Eur J Pharmacol, 2002.)。共同研究者の伊藤らは Rho キナーゼ阻害薬がバールン障害後の動脈の新生内膜の増殖を抑制すること (Circulation, 2000) を、共同研究者の林らは Rho/Rho キナーゼ経路が腎微小血管の筋原性収縮を制御することにより腎系球

体血流量を調節していること (J Vasc Res, 2003) を、申請者は Rho キナーゼ阻害薬が腎硬化症ラットモデルである自然発症高血圧ラット 5/6 腎摘出モデルにおける糸球体硬化の進行を抑制することを報告している (Kidney Int, 2003) 以上の血管組織や腎臓における Rho/Rho キナーゼ経路の役割についての当研究室での成績は世界的にも高く評価されており申請者は review を英文誌発表している (J Pharmacol Sci, 2006; Drug News Perspect, 2005) さらには申請者は Rho/Rho キナーゼ経路とインスリン抵抗性との関連についても精力的に研究を進めている。まずインスリン抵抗性改善薬として臨床応用されている PPAR α リガンドのその作用の一部に Rho/Rho キナーゼ経路の阻害が関与するというデータを報告し (Circ Res, 2004) さらには Rho キナーゼ阻害薬が肥満ラットのインスリン抵抗性を改善する事実を突き止めている (FASEB J, 2006) さらには近年申請者は肥満発症における脂肪組織での Rho/Rho キナーゼ経路の意義 (Sci Signal, 2011) と腎臓における Rho/Rho キナーゼ/ミネラルコルチコイド受容体経路の肥満関連腎症の発症における意義について (Int J Obes, 2012) 報告している。その一方で糖代謝や個体寿命の鍵分子である Sirt1 の尿細管における意義を in vivo (Biochem Biophys Res Commun, 2008) in vivo (J Biol Chem, 2010) の系で明らかにしている。

このように申請者は個体のエネルギー代謝にかかわる分子の研究やそれらの腎臓における病的意義の探求を進めていたが、その過程で糖尿病、肥満症・メタボリックシンドロームといった CKD の基礎疾患となる生活習慣病はエネルギー代謝の異常は腎臓において活発にエネルギー代謝が行われている尿細管よりはじまりそれが糸球体病変に波及するというこれまでの糸球体病変を中心とした病態形成とは逆の (retrograde) 視点からの研究を着想した。そこで糖尿病における近位尿細管 Sirt1 の解析、近位尿細管特異的 SIRT1 遺伝子改変マウスの解析の結果、スプレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病における腎障害では近位尿細管 Sirt1 発現がまず低下しその変化が糸球体足細胞に波及し細胞接着因子 Claudin-1 発現をエピジェネティックに上昇させ、アルブミン尿が生じることを初めて明らかにした。この細胞間連関の mediator として nicotinamide mononucleotide (NMN) を同定している。この病態解明の新たなパラダイム「尿細管-podocyte 細胞連関」に着目した CKD の発症進展機構を提唱している。この新規パラダイムに着目した組織的な研究は世界にもなく CKD 病態解明、診断法開発、治療戦略に大きな影響を与えるものと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では CKD を腎尿細管エネルギー破

綻→糸球体病変の進行という従来とは逆の「尿細管-podocyte 細胞連関」の分子機構を解明し、新たな CKD に対する治療戦略、予防医学的治療の開発を目指す。すなわち、後述のように発生工学的手法により、種々の遺伝子改変動物を作成し、尿細管特異的な Sirt1、インスリン、Rho のシグナルの破綻が podocyte 障害、糸球体障害に及ぼす影響を検討し、糖尿病性腎症、肥満関連腎症における意義を解明する。

3. 研究の方法

近位尿細管特異的 Sirt1 欠損マウス、近位尿細管特異的 IR 欠損マウス、近位尿細管特異的 dnRhoA 過剰発現マウスといった近位尿細管特異的な遺伝子改変マウスの STZ 誘発糖尿病性腎症、HFD 負荷肥満関連腎症、db/db マウスとの交配などにより糖尿病性腎症、肥満関連腎症における意義を検証する、in vitro での系ではこれらの遺伝子、およびシグナルの増幅、減少が尿細管機能に及ぼす影響、podocyte をはじめとする糸球体病変に対する影響を検討する。

4. 研究成果

まず近位尿細管における Rho/Rho キナーゼの重要性については近位尿細管特異的な NPT-2 のプロモーターの下流に DNRhoA を過剰発現させ、近位尿細管特異的 DNRhoA マウス(DN)を作製した。高脂肪食(HFD)を負荷し、12 週間飼育した。肥満関連腎症における組織障害と細胞周期の関係を明らかにすると共に、細胞周期と近位尿細管 Rho/Rho キナーゼの関係を検討した。その結果 HFD 投与により、近位尿細管細胞の増殖亢進、PCNA 及び Ki67 陽性細胞の増加、尿 Alb 及び尿細管障害マーカー NGAL の上昇がみられた。近位尿細管における p21 及び p53 の蛋白発現量は著変なく、p27 の発現量が有意に低下した。DN+HFD では p27 の発現量は回復し、近位尿細管細胞増殖の抑制、PCNA 及び Ki67 陽性細胞数の低下、尿 Alb、尿 NGAL の有意な改善を認めた。非糖尿病・肥満関連腎症において、近位尿細管細胞では Rho/Rho キナーゼの活性化により、p27 発現が低下し近位尿細管細胞増殖シグナル亢進とそれに伴う腎臓組織障害が認められた。近位尿細管における細胞周期の変化は、糖尿病性腎症の進行では進行とともに細胞周期が抑制されることから、肥満関連腎症から糖尿病性腎症への進行を予測するものと考えられた。また、Rho/Rho キナーゼ/p27 経路は、肥満関連腎症に対する治療ターゲットとして重要であると考えられた。

近位尿細管の Sirt1 の働きに関しては糖尿病性腎症(DN)における意義を報告した (Nat Med 2013)。さらに PEC (Parietal Epithelial Cell) の Sirt1 の機能解析を新たに施行した。すなわち STZ 誘導 DN と db/db に共通し、DN 発症後 8 週の早期に近位尿細管と PEC の Sirt1 が低下し、24 週後に podocyte で低下した。そ

こで DN の特に早期の PEC 変化を 1)数・2)形態・3)機能の 3 点から検討した。1)PEC の分子 marker : Pax8 染色で検討し、増加も減少も無く数的変化なし、2)電顕で、細胞個々の肥大化を全 PEC に認め、一部には肥大化と合わせ、山形に盛り上がった形態・細胞端に空胞が集中的に増加し、端が浮き上がって見える変化も認めた。3)培養 PEC に高糖を持続負荷した結果、増殖・遊走能が優位に低下し、ECM や基底膜成分の産生が増加した。これらの分子機序をマイクロアレイとその後の real time PCR や western blot で検討したところ、Sirt1 低下、p21 発現増加を認め、その要因と考えられた。更に CD24,44,133 の前駆細胞 marker を検討したところ、CD133 のみ優位に増加し、CD24,44 は変化せず、Sirt1 低下-p21 増加は PEC の部分的脱分化をもたらした。DN 時 PEC の分化異常が認められ BBM 肥厚、periglomerular fibrosis、糸球体血管のボーマン嚢壁癒着の要因となり得る ECM 成分増加が引き起こされる。この de-differentiation に Sirt1 低下 p21 の上昇が関与する事が示唆された。

最後に NMN の重要性に注目し、我々は Nicotinamide phosphoribosyltransferase(Nampt)の糖尿病性腎症での低下とその意義(を明らかにした(Nat Med 2013)) Nampt の腎での発現調節を検討した。Control マウスで Nampt は近位尿細管に強発現し、糸球体で発現を認めなかった。では、STZ 誘発糖尿病性腎症、db/db マウスともに、糖尿病発症 24 週の中期になって近位尿細管での TGF- β が上昇し、Nampt が低下し、両者の発現に相関が認められた。Nampt の発現調節を明らかにする目的で Nampt の Promoter 領域を配列予測 soft(Promo)で解析したところ、ヒト - 323 ~ - 56、マウス -510 ~ -28 に CpG island が局在し、その内部に 4 個の Enhancer Box (E-box)() が存在し、遠位 2box が Arylhydrocarbon receptor(AhR/ARNT)、近位 2box が c-Jun の結合領域と同定した。近位尿細管細胞を用いた Luciferase assay と EMSA を施行し、まず basal transcription は近位 E-box の AhR/ARNT による高い転写活性レベルに依存する事、更に TGF- β は DNA methyltransferase 1 を活性化し、同部位の CpG メチル化を上昇させる事を明らかにした。更に In-vivo でも、近位尿細管部位を microdissection 採取した検体の MSP(Methylation Specific PCR)と bisulfite sequence の検討から、同 2box の CpG メチル化率が Control で低く、糖尿病性腎症で亢進することを確認した。その結果糖尿病性腎症での TGF β による近位尿細管 Nampt の発現調節において E-box での epigenetic な転写調節機構の可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

1. 長谷川一宏、脇野修、伊藤裕、Clinical

- nephrology 全身性疾患と腎障害 糖尿病性腎症における Sirt1 遺伝子の機能解析, Annual Review 腎臓, 査読なし, 2016 巻, 2016 年, Page143-148
2. 脇野 修, 長谷川一宏, 海野 寛之, 伊藤 裕, Clinical nephrology, 査読なし, 尿細管・間質障害 糖尿病性腎症の新規病態機序 尿細管-糸球体連関, Annual Review 腎臓 2015 巻, 2015 年 Page143-150
 3. 脇野 修, 長谷川一宏, 伊藤 裕, 【発症前に診断し、介入する 先制医療 実現のための医学研究】(第 2 章)主要な疾患と先制医療 遺伝素因、環境因子、発症前診断の可能性、予防法 代謝・内分泌疾患 糖尿病性腎症, 実験医学, 査読なし, 33 巻 7 号, 2015 年, Page1057-1063
 4. 長谷川一宏, 脇野 修, 林 晃一, 伊藤 裕, 糖尿病性腎症における抗加齢遺伝子 Sirt1 遺伝子の腎保護作用について, 腎と透析, 査読なし, 78 巻 2 号, 2015 年, Page303-306
 5. 脇野 修, 長谷川一宏, 伊藤裕: 糖尿病性腎症における尿細管障害の意義, NephrologyFrontier, 査読なし, 14 巻 1 号, 2015 年, Page 47-52
 6. 脇野 修, 長谷川一宏, 村丘寛和, 伊藤 裕: III. 内分泌, 臨床分野での進歩, 糖尿病性腎症とサーチン・ニコチン酸代謝異常, Annual Review, 糖尿病・代謝・内分泌, 査読なし, 2015 巻, 2015 年, Page 198-205
 7. 脇野 修, 長谷川一宏, 海野寛之, 伊藤 裕: Clinical nephrology, B.尿細管・間質障害, 3. 糖尿病性腎症の新規病態機序:尿細管-糸球体連, Annual Review 腎臓, 査読なし, 2015 巻, 2015 年, Page 143-150
 8. 長谷川一宏, 脇野 修, 伊藤裕, 【アンチエイジング薬を考える】レスベラトロール 特に, Sirt1 活性化や腎保護効果の観点より, Anti-aging Science, 査読なし, 6 巻 2 号, 2014 年, Page 96-101
 9. 脇野 修, 伊藤裕, 糖尿病性腎症における尿細管の代謝障害の治療と病態予後(Q&A), 日本医事新報, 査読なし, 4717 号, 2014 年, Page 63-64
 10. 脇野 修, 伊藤裕, 腎臓とアンチエイジング, アンチ・エイジング医学, 査読なし, 10 巻 3 号, 2014 年, Page 374-385
 11. 脇野 修, 水口 斉, 伊藤裕:【腎臓学この一年の進歩】腎とインスリン抵抗性, 日本腎臓学会誌, 査読なし, 56 巻 1 号, 2014 年, Page 7-10
 12. 脇野 修, 長谷川一宏, 伊藤裕:【特集「高血圧・慢性腎臓病治療」】尿細管 糸球体連関, Medical Science Digest, 査読なし, 40 巻 4 号, 2014 年, Page 20-23
 13. Hosoya K, Minakuchi H, Wakino S, Fujimura K, Hasegawa K, Komatsu M, Yoshifuji A, Futatsugi K, Shinozuka K, Washida N, Kanda T, Tokuyama H, Hayashi K, Itoh H. Insulin resistance in chronic kidney disease is ameliorated by spironolactone in rats and humans. Kidney Int. 査読あり, 87(4);2015:749-60, doi: 10.1038/ki.2014.348.
 14. Hasegawa K, Wakino S, Simic P, Sakamaki Y, Minakuchi H, Fujimura K, Hosoya K, Komatsu M, Kaneko Y, Kanda T, Kubota E, Tokuyama H, Hayashi K, Guarente L, Itoh H. Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes. Nat Med. 査読あり, 19: 2013; 1496-504, doi: 10.1038/nm.3363.
- 〔学会発表〕(計 36 件)
1. 内藤 真規子, 徳山 博文, 二木 功治, 脇野 修, 伊藤 裕, 肥満関連腎症における近位尿細管 Rho/Rho キナーゼの役割, 第 19 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会, 2015 年 12 月 10 日~12 日, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
 2. 二木 功治, 徳山 博文, 内藤 真規子, 林 晃一, 脇野 修, 伊藤 裕, 非糖尿病・肥満関連腎症の病態生理 相対的虚血による尿細管間質障害, 第 19 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会, 2015 年 12 月 10 日~12 日, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
 3. 村丘 寛和, 長谷川一宏, 林 晃一, 脇野 修, 伊藤 裕, NMN 産生酵素 Nampt の近位尿細管発現は E-box への epigenetic 制御が担う, 第 58 回 日本腎臓学会学術総会, 2015 年 6 月 5 日~7 日 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)
 4. 海野 寛之, 長谷川一宏, 林 晃一, 脇野 修, 伊藤 裕, Sgl2 阻害剤は近位尿細管の Sirt1 保持と糖新生抑制で腎保護を来たす, 第 58 回 日本腎臓学会学術総会, 2015 年 6 月 5 日~7 日 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)
 5. 長谷川一宏, 脇野 修, 林 晃一, スチュワート・シャンクランド, 伊藤 裕, 糖尿病性腎症における PEC の Sirt1 低下は partial de-differentiation を生ずる, 第 58 回 日本腎臓学会学術総会, 2015 年 6 月 5 日~7 日 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)
 6. 内藤 真規子, 徳山 博文, 二木 功治, 林 晃一, 脇野 修, 伊藤 裕, 肥満関連腎症における近位尿細管 Rho/Rho キナーゼの役割, 第 58 回 日本腎臓学会学術総会, 2015 年 6 月 5 日~7 日 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)
 7. 二木 功治, 徳山 博文, 内藤 真規子, 林 晃一, 脇野 修, 伊藤 裕, 非糖尿病・肥満関連腎症の病態生理 相対的虚血による尿細管間質障害, 第 58 回 日本腎臓学会学術総会, 2015 年 6 月 5 日~7 日 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

8. 長谷川一宏, 脇野 修, 林 晃一, 伊藤 裕, 腎臓領域の基礎研究の現在と未来 生活習慣病と腎臓病 糖尿病性腎症における Sirt1 遺伝子の機能解析、第 58 回日本腎臓学会学術総会、2015 年 6 月 5 日～7 日 名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）
9. 脇野 修, Sirtuin 研究の新展開 SIRT1 と腎臓疾患、第 15 回日本抗加齢医学会総会、2015 年 5 月 29 日～31 日、福岡国際会議場（福岡県、博多市）
10. 脇野 修, 長谷川一宏, 伊藤 裕, 老化のサイエンス Sirtuin 研究の深化と展望 SIRT1 を介した腎尿細管系球体連関、第 58 回日本糖尿病学会年次学術総会、2015 年 5 月 21 日～24 日、海峽メッセ下関（山口県下関市）
11. 内藤 真規子, 徳山 博文, 二木 功治, 林 晃一, 脇野 修, 伊藤 裕, 肥満関連腎症における近位尿細管 Rho/Rho キナーゼの役割、第 88 回日本内分泌学会学術総会、2015 年 4 月 23 日～25 日 ホテルニューオータニ東京（東京都千代田区）
12. 二木 功治, 徳山 博文, 内藤 真規子, 林 晃一, 脇野 修, 伊藤 裕, 非糖尿病・肥満関連腎症の病態生理 相対的虚血による尿細管間質障害、第 52 回日本臨床分子医学会学術総会、2015 年 4 月 10 日～11 日みやこめっせ（京都府京都市）
13. 村丘 寛和, 脇野 修, 長谷川一宏, 林 晃一, 伊藤 裕, 近位尿細管 Dnmt1 の脱アセチル化と活性化には HDAC1, 3 が重要で、Sirt1 は関与しない、第 18 回日本心血管内分泌学会、2014 年 11 月 21 日～22 日、横浜開港記念会館（神奈川県横浜市）。
14. Hirokazu Muraoka, Shu Wakino, Kazuhiro Hasegawa, Koichi Hayashi, Hiroshi Itoh. Divergent Usage of Histone Deacetylases for the Activation of DNA Methyltransferase1 in the Kidney; HDAC1, 3 (Class I HDAC) in Proximal Tubules and Sirt1 (Class III HDAC) in Podocytes De-Acetylate and Activate Dnmt1 Activity. 47th American Society of Nephrology, 2014 年 11 月 11 日～16 日、フィラデルフィア（アメリカ合衆国）
15. Hitoshi Minakuchi, Shu Wakino, Keiko Fujimura, Koichi Hayashi, Hiroshi Itoh. The Role of Uremic Toxin Accumulation in Adipose Tissues in Lipodystrophic Phenotype in Mild Chronic Kidney Disease. 47th American Society of Nephrology, 2014 年 11 月 11 日～16 日、フィラデルフィア（アメリカ合衆国）
16. Kazuhiro Hasegawa, Shu Wakino, Koichi Hayashi, Hiroshi Itoh. Proximal Tubular Activated Sirt3 and Proliferated Mitochondrial Ribosomes Compensated for Decreased Sirt1 and Mitochondrial Dysfunction at Very Early stage of Diabetic Nephropathy. 47th American Society of Nephrology, 2014 年 11 月 11 日～16 日、フィラデルフィア（アメリカ合衆国）
17. 内藤 真規子, 徳山 博文, 林 晃一, 脇野 修, 伊藤 裕, 肥満関連腎症 組織学的変化の新たな知見、第 29 回糖尿病合併症学会、2014 年 10 月 3 日～4 日、都市センターホテル（東京都千代田区）
18. 長谷川一宏, 脇野 修, 林 晃一, 伊藤 裕, 糖尿病性腎症早期の近位尿細管 Sirt 1 低下に対するミトコンドリアリボソームの代償機構の解明 Sirt 1 遺伝子改変マウスを用いた解析、第 29 回糖尿病合併症学会、2014 年 10 月 3 日～4 日、都市センターホテル（東京都千代田区）
19. 徳山 博文, 脇野 修, 橋口 明典, 小西 孝之助, 林 晃一, 伊藤 裕 : 肥満関連腎症 組織学的変化の新たな知見、第 57 回日本腎臓学会学術総会、2014 年 7 月 4 日～7 日、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）。
20. 脇野修, 伊藤 裕 : シンポジウム 1 「生活習慣病と CKD の相互連関」、CKD とインスリン抵抗性(腎性インスリン抵抗性症候群)、第 57 回日本腎臓学会学術総会、2014 年 7 月 4 日～7 日、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
21. 長谷川一宏, 脇野 修, 林 晃一, 伊藤 裕, 糖尿病性腎症早期には Sirt1 低下における近位尿細管ミトコンドリアリボソーム(Mitoribosome)の代償的増加が起こる、第 57 回日本腎臓学会学術総会、2014 年 7 月 4 日～7 日、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
22. 水口 斉, 脇野 修, 細谷 幸司, 藤村 慶子, 長谷川一宏, 神田 武志, 徳山 博文, 林 晃一, 伊藤 裕, 腎性リポディストロフィーの発生機序の検討、第 57 回日本腎臓学会学術総会、2014 年 7 月 4 日～7 日、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）。
23. 村丘 寛和, 脇野 修, 長谷川一宏, 林 晃一, 伊藤 裕, 近位尿細管 Dnmt1 の脱アセチル化と活性化には HDAC1, 3 が重要で、Sirt1 は関与しない、第 57 回日本腎臓学会学術総会、2014 年 7 月 4 日～7 日、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
24. Hitoshi Minakuchi, Shu Wakino, Kozi Hosoya, Ayumu Yoshifuji, Koichi Hayashi, Hiroshi Itoh. Renal lipodystrophy- the adipose tissue phenotype triggering metabolic abnormalities in early stage of CKD. ERA-EDTA 51st Congress, 2014, Amsterdam. (オランダ)
25. 脇野修, 長谷川一宏, 伊藤 裕 : シンポジウム 2 「Stop the 腎症」第 57 回日本糖尿病学会年次学術集會、2014 年 5 月 22 日～24 日、大阪国際会議場（大阪府大阪市）
26. 脇野修, 長谷川一宏, 伊藤 裕 : 「“体の内と外で生まれる疾患” - バリアー機能

- 破綻からみた病態生理」 State of Art lecture—尿細管系球体連関とバリア機能の破綻—第 51 回日本臨床分子医学会学術集会 2014 年 4 月 11 日～12 日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)
27. Hitoshi Minakuchi, Shu Wakino, Kozi Hosoya, Koichi Hayashi, Hiroshi Itoh, The Hypoglycemic Events in the Patients with Diabetic Nephropathy on Insulin Therapy and Its Clinical Impacts on Cardiovascular Systems. 46th Annual Meeting & Scientific Exposition, American Society of Nephrology, 2013 年 11 月 5 日～10 日, アトランタ(アメリカ合衆国).
28. Kazuhiro Hasegawa, Shu Wakino, Koichi Hayashi, Hiroshi Itoh. In-Vivo Effect of Podocyte DNA Methyltransferase 1 on Suppressing Diabetic Albuminuria through Epigenetic CpG Methylation of Claudin-1. 46th Annual Meeting & Scientific Exposition, American Society of Nephrology, 2013 年 11 月 5 日～10 日, アトランタ(アメリカ合衆国).
29. Kazuhiro Hasegawa, Shu Wakino, Koichi Hayashi, Hiroshi Itoh. Interaction Of Proximal Tubular Cells and Podocytes through a Mediator Of Nicotinamide Mononucleotide in Diabetic Nephropathy. 46th Annual Meeting & Scientific Exposition, American Society of Nephrology, 2013 年 11 月 5 日～10 日, アトランタ(アメリカ合衆国).
30. Shu Wakino, Hitoshi Minakuchi, Kozi Hosoya, Hiroshi Itoh; Symposium 6, Chronic Kidney Disease, 1, Abnormalities in glucose metabolism in chronic kidney disease. 8th Asia Pacific Congress of Clinical Nutrition(APCCN2013), 2013 年 6 月, 東京ベイ舞浜ホテル(千葉県浦安市)
31. 伊藤 裕, 脇野 修, 長谷川一宏, 藤村 慶子, 林 晃一, 加齢と腎臓 CKD 管理からアンチエイジングまで 腎老化のメカニズムとアンチエイジング, 第 56 回日本腎臓学会学術総会, 2013 年 5 月 10 日～12 日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)
32. 徳山 博文, 脇野 修, 二木 功治, 神田 武志, 鷺田 直輝, 長谷川一宏, 水口 斉, 藤村 慶子, 林 晃一, 伊藤 裕: 肥満関連腎症の病態生理の解明 組織学的変化の新たな知見, 第 56 回日本腎臓学会学術総会, 2013 年 5 月 10 日～12 日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)
33. 細谷 幸司, 脇野 修, 水口 斉, 鷺田 直輝, 徳山 博文, 林 晃一, 伊藤 裕: 慢性腎臓病(CKD)でのインスリン抵抗性におけるアルドステロンの役割, 第 56 回日本腎臓学会学術総会, 2013 年 5 月 10 日～12 日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

34. 水口 斉, 脇野 修, 細谷 幸司, 徳山 博文, 林 晃一, 武井 泉, 伊藤 裕: インスリン使用中の糖尿病性腎症における血糖日内変動とその臨床的意義. 第 56 回日本腎臓学会学術総会, 2013 年 5 月 10 日～12 日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)
35. 長谷川一宏, 脇野 修, 林 晃一, 伊藤 裕: 尿細管 Sirt1 由来の液性因子を介した尿細管・ポドサイト連関の解析. 第 56 回日本腎臓学会学術総会, 2013 年 5 月 10 日～12 日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)
36. 長谷川一宏, 脇野 修, 林 晃一, 伊藤 裕: 糖尿病性腎症における podocyte における claudin-1 の発現異常の病的意義, 第 56 回日本腎臓学会学術総会, 2013 年 5 月 10 日～12 日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

脇野 修 (Shu Wakino)
慶應義塾大学・医学部・准教授
研究者番号: 50265823

(2)研究分担者

伊藤 裕 (Hiroshi Itoh)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号: 40252457

徳山 博文 (Hirobumi Tokuyama)
慶應義塾大学・医学部・専任講師
研究者番号: 50276250

長谷川 一宏 (Kazuhiro Hasegawa)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号: 30424162