

Title	尿細管系球体代謝連関とMetabolic Kidney Diseaseの病態解明
Sub Title	Tubular-glomerular interaction and metabolic kidney disease
Author	伊藤, 裕(Ito, Hiroshi) 脇野, 修(Wakino, Shu) 長谷川, 一宏(Hasegawa, Kazuhiro)
Publisher	
Publication year	2017
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2016.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>生活習慣病の重積を基盤とするCKDを新たにMetabolic Kidney Diseaseと捉えた。近位尿細管におけるiNAMPTの意義について、iNAMPTはTGFβにより発現が低下することを明らかにした。iNAMPTプロモータ解析を行いこの発現調節の詳細を明らかにした。さらに糖尿病性腎症ではiNAMPTの発現低下によるSirt6の発現低下が組織線維化へ寄与する。NMMTの線維化に関わるメカニズムの検討を遂行した。NMMT過剰発現マウスの肝臓線維化は肝臓のメチオニン代謝反応の低下のためのメチル基の欠乏がCTGF遺伝子の発現をepigeneticに増加させて、線維化が亢進したと考えられた。</p> <p>We defined chronic kidney disease based on the diabetes, obesity, and hypertension as metabolic kidney disease and found the molecular mechanism. We delineated the pathological relevance of iNAMPT of proximal tubular cells. The expression of iNAMPT was reduced by TGFβ in diabetic kidney disease. We also analyzed regulatory mechanism for the promoter activity of iNAMPT genes. In diabetic kidney disease, iNAMPT expression was downregulated which contributed to the tissue fibrotic changes through the reduced expressions of Sirt6. We also investigated the role of NMMT in the pathogenesis of tissue fibrotic changes of both kidney and liver. NMMT-overexpressing mice exhibited prominent liver fibrosis but not renal fibrosis. Liver fibrosis was demonstrated to result from the decreased turnover of methionine metabolism, which lead to methyl-donor deficiency and epigenetic induction of CTGF gene in the liver.</p>
Notes	研究種目：基盤研究(A)(一般) 研究期間：2014～2016 課題番号：26253053 研究分野：内分泌学, 腎臓病学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_26253053seika

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 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26253053

研究課題名(和文)尿細管系球体代謝連関とMetabolic Kidney Diseaseの病態解明

研究課題名(英文)Tubular-glomerular interaction and metabolic kidney disease

研究代表者

伊藤 裕 (Itoh, Hiroshi)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授

研究者番号：40252457

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,700,000円

研究成果の概要(和文)：生活習慣病の重積を基盤とするCKDを新たにMetabolic Kidney Diseaseと捉えた。近位尿細管におけるiNAMPTの意義について、iNAMPTはTGF β により発現が低下することを明らかにした。iNAMPTプロモータ解析を行いこの発現調節の詳細を明らかにした。さらに糖尿病性腎症ではiNAMPTの発現低下によるSirt6の発現低下が組織線維化へ寄与する。NNMTの線維化に関わるメカニズムの検討を遂行した。NNMT過剰発現マウスの肝臓線維化は肝臓のメチオニン代謝反応の低下のためのメチル基の欠乏がCTGF遺伝子の発現をepigeneticに増加させて、線維化が亢進したと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We defined chronic kidney disease based on the diabetes, obesity, and hypertension as metabolic kidney disease and found the molecular mechanism. We delineated the pathological relevance of iNAMPT of proximal tubular cells. The expression of iNAMPT was reduced by TGF β in diabetic kidney disease. We also analyzed regulatory mechanism for the promoter activity of iNAMPT genes. In diabetic kidney disease, iNAMPT expression was downregulated which contributed to the tissue fibrotic changes through the reduced expressions of Sirt6. We also investigated the role of NNMT in the pathogenesis of tissue fibrotic changes of both kidney and liver. NNMT-overexpressing mice exhibited prominent liver fibrosis but not renal fibrosis. Liver fibrosis was demonstrated to result from the decreased turnover of methionine metabolism, which lead to methyl-donor deficiency and epigenetic induction of CTGF gene in the liver.

研究分野：内分泌学、腎臓病学

キーワード：慢性腎臓病 糖尿病性腎症 肥満関連腎症 近位尿細管 系球体

1. 研究開始当初の背景

腎臓は加齢に伴う全身臓器の機能低下を決定するペースメーカーで、慢性腎臓病 (CKD) は、最重要臨床課題の一つであるが、いまだその克服には至っていない。その理由の一つはこれまでの研究が GFR 低下、蛋白尿など糸球体病変を中心に進められ、尿細管間質病変は虚血、尿毒素への暴露などにより生じる別の病態として捉えられ、複雑な構造をとる腎臓を総体として把握せずに解析が進められてきたことが挙げられる。申請者はこれまで、肥満、メタボリックシンドローム、動脈硬化、糖尿病により心血管イベント発症に至る一連の流れを“メタボリックドミノ”と呼称し、一体型の病態と捉え、臓器間連関、組織炎症などの観点で解析してきた。CKD はその中心病態である。これら生活習慣病に合併する CKD では、糸球体のみならず尿細管が同時に障害されていく。又、CKD に関する細胞レベルの研究においても、その相互作用が重要とされながら、糸球体領域内の内皮細胞、足細胞、間質尿細管領域の尿細管上皮細胞、間質細胞間の相互作用の研究に留まっていた。そこで、今回申請者は、生活習慣病の重積を基盤とする CKD を新たに“Metabolic Kidney Disease (MKD, 代謝腎臓病)”と捉え、CKD に対する新しい研究アプローチを試みる。すなわち、糖脂質代謝異常など心血管イベントリスクファクターの重積によりもたらされる各種腎構成細胞の細胞代謝異常とその相互作用の結果生じる腎臓機能失調の病態を“Metabolic Kidney Disease”と定義し、腎臓内のより大きな空間でのコミュニケーション異常として捉え、また時系列的に解析しエピジェネティック変化を明らかにすることで、Metabolic Kidney Disease の病態を腎臓構築全体の時空のなかで把握し、CKD 克服へのトランスレショナルメディスンを展開することを本研究課題の目的とする。

2. 研究の目的

腎臓内で最も活発にエネルギー代謝が営まれる細胞はミトコンドリアに富み、高エネルギー要求性の担体輸送を行う尿細管細胞に他ならない。そこでこれまで脚光を浴びてこなかった尿細管細胞における代謝失調に焦点を当て病態解析を試み、尿細管領域と糸球体領域間の相互連関という次元から CKD の病態を解析する。尿細管-糸球体代謝連関障害に基づく“Metabolic Kidney Disease”の着想に至った経緯は、これまでの CKD に関する我々の一貫した研究実績に基づく。すなわち、我々は、これまでメタボリックドミノ進展の病態生理として、ミトコンドリア機能失調に注目してきた。一方、カロリー制限による寿命延長の責任遺伝子として同定され、細胞内エネルギー代謝センサーであるニコチン酸代謝産物 NAD により活性化される脱アセチル化酵素、サーチュイン Sirt に着目し、Sirt1 の急性腎障害 (AKI) におけるミトコンドリア、ペルオキシソーム機能に対する保護効果を報告した。また我々は、エネルギー代謝のメインプレーヤーであるインスリンのシグナル経路において拮抗作用を示し、寿命

延長にも関わる転写因子 Foxo (Forkhead Transcription Factor) ファミリーに関して研究を続け、最近では、肥満における脂肪組織炎症発症での意義を明らかにするとともに、新規 Foxo 結合タンパク Foxo1-CoRepressor (FCoR) をクローニングし (Nakae EMBO J 2012)、AKI における Sirt1 と Foxo の相互作用を報告した (Hasegawa BBRC)。以上の研究実績を基に、最近、我々は腎臓内 Sirt の糖尿病性腎症における意義を明らかにした (Hasegawa Nature Med in press)。すなわち Sirt1 は尿細管、足細胞に発現しているが、糖尿病では、高血糖により、まず尿細管の Sirt1 発現が低下しその結果、尿細管からのニコチン酸代謝産物 (nicotinamide mononucleotide; NMN) の分泌が減少する。NMN の減少により足細胞の Sirt1 発現が低下し、epigenetic 制御により tight junction 蛋白 Claudin1 の発現が上昇し、-catenin 経路活性化により Podocin, Synaptopodin などスリット膜や、アクチン細胞骨格の構成蛋白発現低下を来し、足細胞の effacement を引き起こして糸球体バリア機能が障害されアルブミン尿が出現することを世界に先駆け発表した。この研究においては、

(1) 尿細管から糸球体への尿の流れとは逆行する情報伝達経路が発見された点

(2) これまで、細胞連関のメデイエーターとしては、炎症関連分子が注目されてきたが、はじめて、細胞内ニコチン酸代謝の変化に基づく細胞代謝産物が腎臓内細胞間情報伝達物質として位置づけられた点

(3) epigenome 制御による糸球体スリット蛋白発現変化を示すことで、一過性の腎細胞へのストレス刺激暴露の反復によりエピジェネティックスの変化が生じることで障害が固着するという、病変の不可逆性を分子レベルで解明した点

が極めて独創的であると思われる。すなわち、糖尿病性腎症の病態を細胞代謝レベルから解析し、障害細胞の時系列的な階層性を、尿細管-糸球体という空間次元において明らかにし、病態の時間的進展を epigenetic な遺伝子発現制御レベルで実証し得た。本研究では、我々の見出だした独自の視点をもとに Metabolic Kidney Disease を解析することで、その撲滅に向けた新しい CKD の診断、治療法の開発につなげたい。

3. 研究の方法

Metabolic Kidney Disease における尿細管細胞代謝の分子病態を、申請者がこれまで明らかにしてきた細胞内エネルギー代謝の鍵分子である Sirt/Foxo・FCOR 経路に焦点を合わせ解析し、この経路を基に細胞内ニコチン酸代謝異常の分子機構の全貌解明を目指す。

我々は最近、Sirt1/Foxo に加え、これまで血管平滑筋やメサンジウム細胞の収縮、遊走増殖を制御することを証明してきた。低分子量 G 蛋白 Rho およびその下流エフェクター Rho キナーゼが、肥満における脂肪細胞肥大とサイトカイン分泌異常に関与することを報告した。Rho/Rho キナーゼは、腎臓においても糖尿病、肥満に伴う肥大糸球体 podocyte での活性化が我々の結果も含め報告されている。Rho/Rho キナーゼ経路の活性化は Sirt1 を不活性化する、あるいは、Sirt は Foxo を抑制することで Rho キナーゼを不活性化するとの報告もあり、Sirt/Foxo と Rho/Rho キナーゼ経路の相互作用が想定され、その検討も行う。

糖尿病性腎症早期から、ニコチン酸代謝の鍵酵素の一つである iNAMPT (intracellular-type nicotinamide phosphoribosyltransferase) の尿細管での発現が低下し、その代謝産物 NMN 産生は低下する (Hasegawa Nature Med in press)。一方我々は、CKD における腎メタボローム解析により、5/6 腎摘マウスにおいて、腎不全の進行に伴いニコチン酸代謝の最終分解酵素である NNMT (nicotinamide N-methyltransferase) の発現が上昇し、N-methyl nicotinamide; NMNAM が増加することを見出している。更に、尿細管特異的 NNMT トランスジェニックマウスの解析より NMNAM が、我々が尿毒素質として冠循環やインスリン分泌に関わることを報告した ADMA (asymmetrical dimethylarginine) の産生などに関わる腎臓内のメチル化機構に関与することを見出した。これらの研究実績をもとに、Metabolic Kidney Disease でのニコチン酸代謝産物をメタボローム解析により網羅的に解析し、関与する酵素群の活性化を検討し、Sirt/Foxo/Rho 経路による調節機構を明らかにする。

さらにこれらの解析により見出した NMN など尿細管細胞由来ニコチン酸代謝産物の糸球体足細胞の形質に対する効果を DNA マイクロアレイ解析により網羅的に解析し、そのエピジェネティクス変化のダイナミズムを検討し、足細胞のバリア機能における意義を明らかにする。以上より Metabolic Kidney Disease におけるニコチン酸代謝に基づく尿細管-糸球体細胞間コミュニケーション (尿細管-糸球体代謝連関) 失調の分子実態を明らかにする。

4. 研究成果

(1) iNAMPT の発現以上とその意義

腎臓におけるエネルギーセンサーである Sirt1 の発現調節とそのニコチン酸代謝への影響をこれまで検討してきた。その結果ニコチン酸代謝中間産物である NMN の腎臓内の枯渇が糖尿病性腎症における代謝破綻の発端であることが明らかとなり、尿細管-糸球体連関の概念を確立した。そして NMN の合成酵素である iNAMPT の発現は糖尿病マウスで低下していることが明らかになった。この iNAMPT 発現低下の糖尿病性腎症における病的意義を明らかにする。申請者はすでに近位尿細管特異的 iNAMPT 欠損マウスの作成に成功しておりこのマウスが通常状態ですでに著明な腎線維化を認めることを明らかにしている。iNAMPT 欠損の組織線維化に関する機序の解明を近位尿細管細胞の系を用いて明らかにする。すでに iNAMPT は糖尿病性腎症の線維化に重要な役割を果たす TGF β によりその発現が低下することを明らかにしている。iNAMPT プロモータ解析を行いこの発現調節の詳細を明らかにする。さらに糖尿病性腎症の間質線維化における iNAMPT 発現低下の意義を明らかにする。iNAMPT の発現低下は Sirt の発現に影響を及ぼす。申請者は近位尿細管特異的 iNAMPT 欠損マウスの腎臓において Sirt アイソフォームの Sirt1 および Sirt6 の発現低下を認めている。近位尿細管特異的 Sirt1 欠損マウスでは腎線維化は著明ではないので Sirt6 の組織線維化への寄与が示唆される。

(2) NNMT の CKD における意義

CKD 動物における血清メタボローム解析では NNMT の代謝産物 MNA の上昇が認められ ADMA に次ぐ新たな心腎連関仲介物質としての意義が示唆されている。

UUO モデルで観察される病態惹起後のニコチン酸代謝物と線維化遺伝子の動態の

比較より、ニコチン酸代謝物の中に抗線維化作用を有する物質の存在を予測、腎線維芽細胞を用いてニコチン酸代謝物のコラーゲン遺伝子発現に対する作用を調べたところ、線維化亢進作用を有する NNMT の反応生成物である MNA (昨年度報告) 以外のニコチン酸代謝物には一様に抗線維化作用があることが明らかとなった。特に、ピルフェニドンと同じピリドン骨格を有する N-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド (2-Py) にはピルフェニドンと同等以上のコラーゲン遺伝子発現抑制作用があることが明らかとなり、ニコチン酸代謝物の中から抗線維化作用が期待される有望な生理活性物質が見出された。

NNMT 過剰発現マウスの肝臓における表現型の解析

NNMT 全身過剰発現マウス (Tg) を用い腎障害の発症進展機序の解明を行った。Tg マウスは虚血再灌流障害を用いた検討、5/6 腎摘マウスを用いた検討でも野生型 (WT) と比べ腎臓の障害に差を認めなかった。そこで腎線維化のモデルである UUO マウスを用いた検討を行った。しかし UUO モデルにおいても Tg マウスは有意な線維化の亢進を認めず、塩野義製薬研究所での細胞を用いた結果に合致する結果は得られなかった。これは我々のマウスが全身における過剰発現マウスであること、腎組織は NNMT の産物であるメチルニコチナミド (MNA) や 2-Py、4-Py を尿中に排泄する系が亢進していることなどが原因と考察された。

NNMT 過剰発現マウスの肝臓における表現型の解析

NNMT 過剰発現マウスの表現型の解析を継続した。Tg マウスが高脂肪食 + ニコチナミド投与により著明な脂肪肝を認めたことより脂肪肝形成における NNMT の意義について検討した。Tg マウスでは高脂肪負荷のみでは脂肪肝の形成に有意差を認めなかったが、NNMT の基質であるニコチナミド (NAM) を同時投与し NNMT 反応を亢進させたところ、体重減少、脂肪萎縮は認めるものの肝臓における有意な脂肪肝を認めた。そこで肝臓における遺伝子発現の変化を解析した。Tg マウスにおいては肝臓内脂肪酸代謝に関わる遺伝子の発現変化はなかったものの、脂肪取り込みに関わる遺伝子が上昇し VLDL 分泌に関わる遺伝子の発現が低下していた。従って NNMT は脂肪の蓄積の亢進で脂肪肝が形成されたことが考えられた。しかも Tg マウスでは著明な炎症性サイトカイン、線維化に関わる遺伝子の上昇が認められた。線維化に関しては NNMT の過剰発現により TGF β および CTGF の遺伝子発現の上昇が認められた。これらの結果から NNMT は臨床的に非アルコール性脂肪肝から肝硬変へ移行する病態に関わる可能性が示唆された。この機序として NNMT の過剰発現および NAM の投与により NNMT の反応が亢進した結果、メチル化反応に必要な S-アデノシルメチオニン (SAM) が消費され肝

臓内のメチル基プールが低下し、その結果 CTGF 遺伝子のメチル化が低下し、エピジェネティックな遺伝子発現抑制が解除され CTGF 遺伝子の発現が上昇するという機序が考えられた。近年 NNMT 遺伝子のアンチセンスオリゴの全身投与により糖尿病マウスの内臓脂肪の減少、脂肪肝の軽減が報告されたが、我々の報告はそれを支持するもので、この NNMT の脂肪酸代謝への関与に関する新たな機序を解明した。

メチル転移酵素の意義

Glycine N-methyltransferase (GNMT) および betaine homocysteine S-methyltransferase 1 (BHMT1) の発現の低下が認められた。SAM の枯渇によるメチル基転化反応活性の低下を示唆する結果であった。この結果は NNMT 過剰発現による CTGF 遺伝子のメチル化の低下が肝臓線維化のメカニズムとして重要であるという従来の仮説に合致するものであった。

肝臓内ニコチン酸代謝および Sirt1 活性の意義

NNMT 過剰発現マウスにおいては WT マウスと比べ肝臓内におけるメチルニコチナミドおよびその下流の 2py の組織濃度が上昇していた。その一方で NNMT の上流の代謝産物であるニコチナミド、NAD のレベルは低下していた。この結果より肝臓内 Sirt1 の活性は TG マウスにおいて低下している可能性が想定された。そこで肝臓内の Sirt1 の発現および Sirt1 の下流の遺伝子である Cyp4a10, Ehhadh および Cpt1a の発現を測定した。Sirt1 の発現は NAD 低下に対する代償反応のためか TG の肝臓内では上昇を認めた。さらに Cyp4a10, Ehhadh および Cpt1a の発現は有意な差を認めなかった。NAD の組織濃度は低下するものの、Sirt1 の発現が上昇したため、Sirt1 の活性自体は変化がなかったと考えられた。

以上 NNMT の線維化に関わるメカニズムの検討を去年から引き続き遂行した。去年想定した、肝臓のメチオニン代謝反応の低下のためのメチル基の欠乏が CTGF 遺伝子の発現を epigenetic に増加させて、線維化が亢進したと考えられ、Sirt1 の活性には関与が認められなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 14 件)

1. 脇野 修, 長谷川 一宏, 伊藤 裕【糖尿病治療薬の新たな展開-SGLT2 阻害薬を中心に-】 SGLT2 阻害薬の腎保護作用系球体過剰濾過の抑制と尿細管保護, BIO Clinica, 査読なし, 2016 年, 31 巻, Page1249-1254
2. 伊藤 裕, "貪欲な腎臓"と糖尿病, 東京内科医会誌, 査読なし, 2016 年, 32 巻, Page112-117
3. 伊藤 裕, 【生活習慣病の予防と治療】メタボリックドミノ, 日本医師会雑誌,

査読なし, 2016 年, 145 巻, Page1398-1399

4. 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕, 老化と Sirtuin と腎, 腎臓内科・泌尿器科, 査読なし, 2016 年, 3 巻 Page384-392
5. 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 年, Page143-148
6. 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 年, Page143-148
7. 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
8. 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
9. 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 年, Page 198-205
10. 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 年, Page 143-150
11. 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
12. 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
13. 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
14. 脇野 修, 長谷川 一宏, 伊藤 裕: 【特集「高血圧・慢性腎臓病治療」】尿細管系球体連関, Medical Science Digest, 査読なし, 40 巻 4 号, 2014 年, Page 20-23

[学会発表](計 27 件)

1. 村丘 寛和, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕, NMN 産生酵素 Nampt の近位尿細管 CKO マウスは Sirt6 抑制を介し腎線維化と基底膜肥厚を来す, 第 39 回日本高血

- 庄学会総会, 2017年9月30日から10月2日 仙台国際会議場(宮城県仙台市)
2. 長谷川一宏, 脇野修, 村丘寛和, 海野寛之, 川口隆久, 伊藤裕, 長寿遣伝子を活性化するメソッド NMN(ニコチナミドモノヌクレオチド)(会議録), 第16回日本抗加齢医学会総会, 2017年6月10日から12日 横浜国際会議場(神奈川県横浜市)
 3. 川口隆久, 長谷川一宏, 脇野修, スチュワート・シャンクランド, 伊藤裕, 糖尿病性腎症のPEC肥大と遊走低下はSirt1低下-CREBリン酸化-Wnt/-Catenin上昇が関与する, 第59回日本腎臓学会学術総会, 2016年6月17日~19日横浜国際会議場(神奈川県横浜市)
 4. 村丘寛和, 長谷川一宏, 脇野修, 伊藤裕, NMN産生酵素Namp1の近位尿細管特異的欠損マウスはSirt1・6の2者活性低下で強度腎線維化と尿細管基底膜肥厚を来す, 第59回日本腎臓学会学術総会, 2016年6月17日~19日, 横浜国際会議場(神奈川県横浜市)
 5. 海野寛之, 長谷川一宏, 脇野修, 伊藤裕, SGLT2の発現調節にGLUT2がシグナル伝達物質として関与する, 第59回日本腎臓学会学術総会, 2016年6月17日~19日, 横浜国際会議場(神奈川県横浜市)
 6. 脇野修, 長谷川一宏, 村丘寛和, 伊藤裕, Sirtuin研究の最前線 活性制御の分子基盤から疾患研究まで Sirtuin・ニコチン酸代謝異常と糖尿病性腎症, 第89回日本生化学会大会, 2016年9月25日から27日, 仙台国際会議場(宮城県仙台市)
 7. 脇野修, 長谷川一宏, 伊藤裕, 老化と循環制御 Sirtuinと腎加齢, 第37回日本循環制御医学会総会, 2016年7月8, 9日東京ステーションカンファレンス(東京都千代田区)
 8. 脇野修, 長谷川一宏, 伊藤裕, 創薬を目指した糖尿病性腎症研究の展望 糖尿病性腎症における尿細管-糸球体連関の主要調節因子としての近位尿細管 Sirt1(Drug Discovery and Development for Diabetic Nephropathy Proximal tubular Sirt1 as a key regulator of renal tubule-glomeruli communication in diabetic nephropathy), 第59回日本糖尿病学会 2016年5月19日から21日 ミヤコメッセ京都(京都府京都)
 9. 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)
 10. 村丘 寛和, 長谷川一宏, 林 晃一, 脇野 修, 伊藤 裕, NMN産生酵素 Namp1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)
 11. 海野 寛之, 長谷川一宏, 林 晃一, 脇野 修, 伊藤 裕, Sgt2 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)
 12. 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)
 13. 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)
 14. 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)
 15. 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, 福岡市)
 16. 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 糸球体連関, 第58回日本糖尿病学会年次学術総会, 2015年5月21日~24日, 海峡メッセ下関(山口県下関市)
 17. 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)
 18. 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)
 19. 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)
20. 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)
21. 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)
22. 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)
23. 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)の代償的增加が起こる, 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)
24. 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)
25. 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)
26. 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会, 2014年5月22日~24日, 大阪国際会議場(大阪府大阪市)
27. 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)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 慢性腎臓病治療用医薬組成物
発明者: 小野隆、泊真介、雪岡日出男、脇野修、神田武志、小松素明、伊藤裕

権利者: 慶應義塾、塩野義製薬株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2014-78480

出願年月日: 平成 25 年 5 月 10 日

国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

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

長谷川一宏 (Kazuhiro Hasegawa)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号: 30424162