

令和元年5月31日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05315

研究課題名(和文) Diabetic tubulopathyの病態解明とその先制医療への応用

研究課題名(英文) The pathophysiology of diabetic tubulopathy and therapeutic application

研究代表者

脇野 修 (Wakino, Shu)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授

研究者番号：50265823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：Diabetic Tubulopathyを糖尿病における腎合併症の主たる治療ターゲットとする治療戦略を確立する研究を推進し、その分子標的として小分子G蛋白RhoA、組織虚血センサーPHD2、NAD依存性脱アセチル化酵素Sirtuinそして近位尿細管の糖再吸収担体SGLT2を設定した。これら機能分子の近位尿細管での糖尿病性腎臓病超早期での活性化をまず明らかとし、組織学的変化として近位尿細管細胞の肥大を明らかとした。さらにこれらの変化への治療介入としてNAD代謝中間産物NMNおよびスタチン製剤の超早期での大量投与を検討して、特にNMNの大量投与に関してはその後の尿蛋白発症の抑制を達成している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病性腎臓病は現在新規透析導入の原因疾患の第1位であり、透析導入の6割近い患者は糖尿病が原因である。その治療体系は、血糖管理、脂質管理、血圧管理といったリスクファクター管路のみで腎臓自体をターゲットにした治療法がない状況である。糖尿病はエネルギー代謝異常の疾患である故エネルギー代謝の活発な近位尿細管が真っ先に障害されるという考えのもと近位尿細管における超早期の機能異常に注目した病態解明、治療戦略の構築を目指し、スタチン大量投与、NMN大量投与などを提唱したいと考えている。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the pathogenesis of Diabetic tubulopathy that is tubular damages or dysfunction in the diabetic subjects. First, we identified the activation of the functional protein in the proximal tubular cells including small G protein Rho, tissue oxygen sensor PHD2, NAD-dependent deacetylase Sirt1 and glucose transported, SGLT2 in the very early stage in diabetes. We also found that proximal tubular cell hypertrophy as the early histological abnormalities in diabetes. We finally examined the intervention to these proteins by the amelioration of early activation of these molecules and found that the early treatment with statin or NAD intermediate, NMN mitigated diabetic albuminuria.

研究分野：腎臓病学

キーワード：糖尿病性腎臓 近位尿細管 Rho Sirtuin PHD2 SGLT2 尿細管細胞肥大

1. 研究開始当初の背景

糖尿病性腎症 (diabetic kidney disease、DKD) は 1998 年を境に新規維持透析導入疾患の第一位であり続け、全糖尿病患者の増加、および人口の高齢化に伴い今後低下をしていく可能性は低い。毎年一定の割合の患者が糖尿病により末期腎不全へ移行しており現行治療体系は限界に到達している。DKD の発症に関する研究は糸球体過剰濾過、メサンジウム細胞の形質変化など糸球体を首座とし、血行動態の異常や血糖上昇に伴う糖毒性による組織細胞障害に主眼が置かれてきた。治療もアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) による糸球体過剰濾過の是正や血糖降下、降圧、脂質低下療法といった、リスクファクターの是正により進行を緩徐にすることのみであり、根本原因へのアプローチは十分ではない。したがって、臨床的にはアルブミン尿の消失 (regression) はあるが、寛解 (remission) はないに等しい。DKD の発症への理解、治療法の開発に関して新たなパラダイムが必要と思われる。DKD の発症部位に関して研究代表者は糖尿病の本質は細胞、組織の糖利用障害、エネルギー獲得障害であることに注目し、エネルギー要求性の高く、代謝が活発な組織の一つである尿細管が早期より代謝破綻し、機能異常が出現し、緩やかに障害を受け腎機能低下に寄与するという仮説を検証している。先行研究でも糸球体病変と尿細管間質病変は独立して進行することや、尿細管間質の病変が DKD の腎予後を規定することが言われておりこの diabetic tubulopathy が残された治療 target と考えられる。この考え方は過去 DKD の成因論として論じられてきたが、高血糖、糖毒性、過剰濾過、糸球体病変から、エネルギー代謝異常、尿細管代謝破綻、尿細管間質病変への DKD 病因論の大きなパラダイムシフトを体系的に確立する試みは皆無である。これまで研究代表者は高血圧、肥満における腎病変の成因について検討していく過程で糖、エネルギー代謝の鍵分子である Sirtuin 遺伝子の腎保護作用につき検討してきた (BBRC 2008, JBC 2010)、そして STZ 誘発糖尿病マウスおよび *db/db* マウスにおいてアルブミン尿出現の前より近位尿細管の Sirt1 の発現の低下、それに引き続くニコチン酸代謝の破綻が認められその異常がアルブミン尿発症の引き金になることを証明した (Nat Med 2013)。この考えは国際的にも評価され英文 review もまとめている (Kidney Int 2015)。この結果こそが研究代表者が diabetic tubulopathy の先行性と重要性を確信した研究である。また糖尿病の早期に認められる腎肥大、尿細管肥大に注目している。研究代表者は細胞肥大が炎症に關与することを脂肪細胞肥大において細胞内シグナルの一つである Rho/Rho キナーゼ経路の活性化と関連付け証明している (Science Signaling 2011)。また研究代表者および研究分担者は腎臓におけるこの経路の病的意義につき長年研究を継続し (Circulation 2000, Mol Cell Biol 2009, FASEB J 2006, Kidney Int 2003, Hypertension 2005, Kidney Int 2008, Nephrol Dial Transplant 2011, Science Signaling 2011)、review も書いている (Drug News Perspect 2005)。さらに糖尿病、肥満の早期の腎虚血、ミトコンドリアの障害に注目している。研究代表者は消化管ホルモン Ghrelin がミトコンドリア保護作用を介し腎障害を抑制することを明らかにし、(PLoS One 2014, Endocrinology 2015) DKD への応用を検討している。糖エネルギー代謝の鍵分子の一つである PPAR α の機能、腎保護効果についても研究を行い (JBC 2000)、review、editorial も著している (Kidney Int 2001, J Diabetes Complications 2002, J Am Soc Nephrol 2008)。以上より研究代表者は DKD の真の発症時点、障害部位の解明という課題にこたえられる背景を有していると考えられる。その一方で研究代表者の研究室では長年、疾患の重要性を指摘し、臓器は過去の健常な状況を「記憶 (メモリー)」しており、その記憶を回復できる発症の critical period をとらえ治療する研究を推進してきた。自然発症高血圧ラットにおいて高血圧発症前に一過性に ARB を大量投与すると、1 週間後投与を中止しても、1 週間の治療期間中の血圧低下状態が持続することを証明し、臨床的にも検証した (J Am Soc Nephrol 2001, Hypertension 2009, Am J Hypertens 2013, Kidney Int 2015, J Clin Invest 2014, Kidney Int 2010)。同様に「高血圧 salt メモリー」という概念も提唱した (Hypertension 2015)。腎疾患におけるメモリー現象、critical period の存在を提唱し、この時期の強い治療により腎メモリーを「初期化」できることを証明した。さらにこうしたメモリー現象が遺伝子の epigenetic 修飾を介することも明らかとした。腎臓内で epigenetic 修飾を受けやすい領域は代謝回転が活発である尿細管間質、傍尿細管毛細血管領域であることを考えると、この部位の遺伝子変化、代謝変化を明らかにすることが「メモリーの初期化」に必須であると考えられる。これらの背景をもとに超早期の diabetic tubulopathy を新たな治療標的とし、この発症時期を DKD の critical period と捉え、この時期に十分に治療し remission を達成するという DKD の革新的な病因論、先制医療体系を確立することが本研究の目的である。

2. 研究の目的

(1) Diabetic tubulopathy の病態像とその発症時期

申請者はこれまで DKD や肥満マウスの近位尿細管の病的変化について後述するニコチン酸代謝異常、Rho/Rho キナーゼ経路の活性化、腎虚血とミトコンドリア障害、SGLT2 活性化と尿細管細胞肥大の 4 つの経路を明らかにした。これらの変化がアルブミン尿とは関連なく超早期より生じるか、またどのイベントが最上位に位置するかを明らかにする。

(2) Diabetic tubulopathy の発症時期での治療の構築

DKD に関しては DCCT/EDIC 研究で legacy effect が指摘されているがその詳細は不明である。上述の DKD 発症時期を critical period と捉え、この時期の治療介入がその後の腎症発症に影響を与える legacy effect の存在を検証する。つぎに上記の病的シグナルの活性化時期にセンダイウイルスベクターによる siRNA、特異的阻害薬による介入、近位尿細管特異的誘導型遺伝子欠損マウスを用いた検討を行い、DKD 発症への影響を検証する。

(3) Diabetic tubulopathy の発症時期に合わせた rejuvenation therapy の構築

上記の検討で得られた発症の critical period における腎臓の代謝変化、遺伝子変化を是正する

ために NMN (nicotinamide mononucleotide) パルス療法、 statin パルス療法、 Ghrelin パルス療法という一時的な強い治療を試み、その効果を検証する。この治療法は腎臓の代謝障害を是正し、悪化を止めるのではなく全く正常な状態に、腎臓を“初期化”“若返り (rejuvenation) ”させることを目的とする。

(4) . ヒト早期 DKD の組織での検討

早期 DKD の腎生検検体は入手困難である。当院泌尿器科と共同研究を行い、倫理審査委員会での承認、患者への説明及び文書による同意を得て、軽症の糖尿病や肥満を有する腎癌患者、腎移植ドナーの腎検体入手し、超早期の腎病変の有無を検証する。

3 . 研究の方法

diabetic tubulopathy の詳細な病態像を明らかにする。これまで明らかにした(1)ニコチン酸代謝異常 (2)Rho/Rho キナーゼ経路の活性化 (3)腎虚血とミトコンドリア障害 (4)SGLT2 活性化と mTOR 経路の活性化および尿細管細胞肥大について更に詳細な検討を加え、相互間の関連も明らかにする。次にこの tubulopathy 発症時期を HFD 負荷マウス、STZ 誘導糖尿病マウス、db/db マウスの DKD 進行の中でとらえ直し、これを DKD の critical period とする。この critical period において(1)から(4)の病態を早期に是正し、DKD の発症は抑制できるか、DKD のメモリー現象を検討する。さらに NMN、statin、Ghrelin の早期よりの短期間大量投与 (パルス療法) および長期間少量持続投与を試し、renal rejuvenation、寛解を目指した先制医療を確立する。さらに当院泌尿器科との共同で早期糖尿病、肥満の患者の腎検体を集め、その組織学的特徴を明らかにする。特に尿細管間質の所見に注意し diabetic tubulopathy の有無とその予後に対する影響を解明する。

4 . 研究成果

(1) ニコチン酸代謝異常 (NAD 代謝異常)

我々が注目する NMN の合成酵素である iNAMPT の diabetic tubulopathy における意義である。この発現の欠乏は糖尿病性腎症における腎線維化に関与する可能性を明らかにした。NMN は糖尿病早期より低下するが、線維化は後期の変化であり、tubulopathy の最終段階の変化と考えた。その一方で iNAMPT 欠損マウスの検索で Sirt6 の発現低下が顕著であり、この低下が早期に認められる基底膜の肥厚に関与すると考えられた。この糖尿病性腎臓病の iNAMPT の発現低下の機序として TGF β による iNAMPT の epigenetic な発現抑制の存在が明らかとなった。そしてこの iNAMPT の発現低下は催線維化因子 TIMP-1 の発現亢進を介し、尿細管周囲の線維化、尿細管基底膜の肥厚に寄与するという新しい病態機序の存在を明らかにした。この線維化機構は組織障害を伴わない代謝異常のみによるものであり、metabo-fibrosis と我々は考えた。さらに NMN の早期投与の検証を行った。STZ 誘発の腎障害において NMN を糖尿病発症 4 週にて投与を開始し、1 ヶ月投与し投与中断し、尿蛋白が生じるかどうかを検証した。肥満糖尿病マウスモデルである db/db マウスを用いた検討を行い、糖尿病発症時期に合わせて NAD の中間代謝産物であり、Sirt1 遺伝子の活性化剤である NMN の大量投与を試みた。その結果、2 週間の投与後、投与を中止してもその後のアルブミン尿発症が抑制されることが明らかとなった。組織学的にもポドサイトの足突起の消失が改善されており、超早期介入の有効性が示唆された。

(2) Rho/Rho キナーゼ経路の活性化

Rho/Rho キナーゼ経路の活性化に関する検討も同時に行った。高脂肪負荷のマウスにおいて高脂肪負荷 4 週後で近位尿細管細胞の細胞増殖が認められ、この原因として Rho の活性化およびその下流の mDia の発現上昇が重要であることが明らかとなった。Rho 下流のシグナルとして Rho キナーゼとともに重要である mDia 蛋白の活性化が Rho キナーゼの活性化前より認められ、尿細管細胞の増殖、細胞周期の活性化に寄与することが明らかとなった。高脂肪食下でのマウスにおいて腎近位尿細管 RhoA の活性化は負荷後 3 週間後すなわち体重増加が明らかになって時点ですでに認められていた。超早期における活性化は Rho の下流遺伝子 mDia の活性化を引き起こすが、これは体液量増加に対する正常適応反応と考えられた。しかし、その持続は RhoA のもう一つの下流分子である Rho-kinase の活性化を引き起こしこの活性化が炎症反応をさらに惹起し、近位尿細管肥大と炎症、線維化を引き起こす原因となることが明らかとなった。そのメカニズムに肥大に伴う尿細管細胞進展刺激が持続性に関与することを明らかにした。そこでこの mDia と Rho-kinase への分子スイッチの時期こそが治療の最適時期と考えられた。我々はヒト腎生検サンプルにおいても超早期の mDia 活性による適応反応の存在を確認している。mDia から Rho-kinase へのスイッチ時期及びその分子マーカーについては今後の検討である。また Rho の活性化の抑制のため高用量のスタチンの効果を検証した。高脂肪食肥満マウスにみられるアルブミン尿は、早期からの高用量スタチン継続投与で減少し、糸球体肥大、尿細管肥大などの組織学的障害を改善した。肥満関連腎症早期からのスタチン継続投与により、肥満関連腎症の進展抑制、および糖尿病性腎症への進展を抑制できる可能性が示唆された。

(3) 腎虚血とミトコンドリア障害

肥満状態において、尿細管肥大、そして相対的虚血状態が肥満マウスの早期に既に認められることがあきらかとなった。この状態は通常であれば虚血センサーである PHD2 の不活性化を引き起こすはずであるが高脂肪食負荷による肥満マウスにおいてはその活性化が認められなかった。この PHD2 の不活性化障害を改善する動物として Tam 誘導型近位尿細管特異的 PHD2 欠損マウスを作成した。高脂肪食負荷前に Tamoxifen を投与して PHD2 の発現を低下させておくと、高脂肪負荷による腎臓の障害が抑制されることが明らかとなった。その際 PHD2 の発現抑制により尿細管周囲の毛細血管の増勢が認められ、尿細管障害が抑制されていることが明らかとなった。虚血チャ

ンバーを用いた検討ではPHD2の虚血による発現抑制は遊離脂肪酸の投与により消失した。高脂肪食による虚血応答の低下に遊離脂肪酸の存在が重要であることが示唆された。

(4) SGLT2 活性化と mTOR 経路の活性化および尿細管細胞肥大

SGLT2活性化とmTOR経路の活性化および尿細管細胞肥大はSGLT2阻害薬投与のマウスでの尿細管肥大の抑制効果は認められなかったが、糖尿病の初期に認められるSGLT2の近位尿細管における活性化のメカニズムについて細胞レベルで明らかとし、糖センサーであるGlut2およびHNF1aの活性化が重要であることを明らかとした。すなわち2重チャンバーを用いた検討によれば、尿細管細胞において血管局側すなわちbasolateral側の高糖刺激がSGLT2の活性化を引き起こすことが明らかとなった。このSGLT2の活性化は細胞内の糖濃度を上昇させるのでSirt1遺伝子の発現を低下させることも明らかにした。そしてSGLT2阻害薬の投与によりSirt1遺伝子発現の上昇が認められ、この作用はSGLT2阻害薬の腎保護効果を説明する一つの機序として考えられた。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

1. Umino H, Hasegawa K, Minakuchi H, Muraoka H, Kawaguchi T, Kanda T, Tokuyama H, Wakino S, Itoh H. High Basolateral Glucose Increases Sodium-Glucose Cotransporter 2 and Reduces Sirtuin-1 in Renal Tubules through Glucose Transporter-2 Detection. *Sci Rep*. 査読有り 2018;8:6791. doi: 10.1038/s41598-018-25054-y..
2. Komatsu M, Kanda T, Urai H, Kurokuchi A, Kitahama R, Shigaki S, Ono T, Yukioka H, Hasegawa K, Tokuyama H, Kawabe H, Wakino S, Itoh H. NNMT activation can contribute to the development of fatty liver disease by modulating the NAD + metabolism. *Sci Rep*. 査読有り 2018;8:8637. doi: 10.1038/s41598-018-26882-8.
3. Futatsugi K, Tokuyama H, Shibata S, Naitoh M, Kanda T, Minakuchi H, Yamaguchi S, Hayashi K, Minamishima YA, Yanagita M, Wakino S, Itoh H. Obesity-induced kidney injury is attenuated by amelioration of aberrant PHD2 activation in proximal tubules. *Sci Rep*. 査読有り 2016;6:36533. doi: 10.1038/srep36533.
4. Hasegawa K, Wakino S, Sakamaki Y, Muraoka H, Umino H, Minakuchi H, Yoshifuji A, Naitoh M, Shinozuka K, Futatsugi K, Urai H, Kanda T, Tokuyama H, Hayashi K, Itoh H. Communication from Tubular Epithelial Cells to Podocytes through Sirt1 and Nicotinic Acid Metabolism. *Curr Hypertens Rev*. 査読なし 2016;12:95-104.

[学会発表](計29件)

1. Kazuhiro Hasegawa, TGF- β 1 Increases LTBP-2 via RelA, and Elevated LTBP-2 Stimulates TGF- β 1 Secretion via ERK, Forming a Positive Feedback Vicious Loop and Resulting in the De-Differentiation of Proximal Tubules. 51st Annual Meeting & Scientific Exposition, American Society of Nephrology, Kidney Week 2018, 2018 年.
2. Takahisa Kawaguchi, Kazuhiro Hasegawa, Shu Wakino, Hiroshi Itoh, Diabetic Condition Induces Hypertrophy and Apoptosis in Parietal Epithelial Cells Through Mitotic Catastrophe. 51st Annual Meeting & Scientific Exposition, American Society of Nephrology, Kidney Week 2018, 2018 年.
3. Kazuhiro Hasegawa, Elevation of NMN in the TG Mice Overexpressing Nampt in the Proximal Tubules Suppresses Albuminuria and Diabetic Tubulopathy by Maintaining Megalin Expression. 51st Annual Meeting & Scientific Exposition, American Society of Nephrology, Kidney Week 2018, 2018 年.
4. 村丘 寛和, 長谷川一宏, 脇野修, 伊藤裕, Sirt6 の腎臓における機能的意義の解明. 第 22 回日本心血管内分泌学会学術総会, 2018 年.
5. 内藤 真規子, 徳山博文, 脇野修, 伊藤裕, 肥満に伴う腎障害における RhoA 下流蛋白のスイッチングの意義. 第 22 回日本心血管内分泌学会学術総会, 2018 年.
6. 村丘 寛和, 長谷川一宏, 脇野修, 伊藤裕, 糖尿病性腎症における基底膜肥厚・線維化に対する、Nampt-NAD-Sirt 軸の保護的機能の解明. 第 22 回日本心血管内分泌学会学術総会, 2018 年.
7. 神田 武志, 脇野修, 伊藤裕, NNMT 活性化は NAD+代謝経路を調節することにより非アルコール性脂肪肝炎の進展に寄与する. 第 22 回日本心血管内分泌学会学術総会, 2018 年.
8. 北濱 利奈, 脇野修, 伊藤裕, 腎機能障害進行における NAD 代謝産物の変動. 第 22 回日本心血管内分泌学会学術総会, 2018 年.
9. Hirokazu Muraoka, Kazuhiro Hasegawa, Shu Wakino, Hiroshi Itoh, SIRT6-Knockout Mice Exhibit Marked Type IV Collagen Deposition, Causing Phenotypes Similar to Those of Diabetic Tubulopathy. 50th Annual Meeting & Scientific Exposition, American Society of Nephrology, Kidney Week 2017, 2017 年.
10. Makiko Naitoh, Hirobumi Tokuyama, Shu Wakino, Hiroshi Itoh, RhoA Effector mDial1 Contributes to Kidney Injury in the Early Stage of High-Fat Diet Induced Obesity. 50th Annual Meeting & Scientific Exposition, American Society of Nephrology, Kidney Week 2017, 2017 年.
11. Hiroyuki Umino, Kazuhiro Hasegawa, Shu Wakino, Hiroshi Itoh, SGLT2 Inhibitors Induce Local Mitochondrial Unfolded Protein Responses in the Proximal Tubules by Suppressing Mitochondrial Proliferation and Influencing Mitochondrial Imbalance in Diabetic Nephropathy. 50th Annual Meeting & Scientific Exposition, American Society of Nephrology, Kidney Week 2017, 2017 年.
12. 村丘 寛和, 長谷川一宏, 脇野修, 伊藤裕, NMN 産生酵素 Nampt の糖尿病性腎症における腎線維化に対する意義. 第 90 回日本内分科学会学術総会, 2017 年.

13. 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 90 回日本内分泌学会学術総会, 2017 年.
14. 内藤 真規子, 徳山博文, 脇野修, 伊藤裕, 肥満関連腎症の超早期における低分子量 G 蛋白 RhoA の活性化の意義. 第 60 回日本腎臓学会学術集会, 2017 年.
15. 海野 寛之, 長谷川一宏, 脇野修, 伊藤裕, SglT2 阻害剤は、糖尿病性腎症早期の近位尿細管局所の mitoribosome の増殖を抑制する. 第 60 回日本腎臓学会学術集会, 2017 年.
16. 村丘 寛和, 長谷川一宏, 脇野修, 伊藤裕, Sirt6 の腎臓における機能的意義の解明. 第 60 回日本腎臓学会学術集会, 2017 年.
17. 神田 武志, 脇野修, 伊藤裕, NNMT 活性化は NAD+およびメチオニン代謝経路を調節することによって NAFLD/NASH の悪化に寄与する. 第 17 回日本抗加齢医学会総会, 2017 年.
18. 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 Sirt1・6 抑制を介し腎線維化と基底膜肥厚を来す. 第 21 回日本心血管内分泌学会学術総会, 2017 年.
19. 内藤 真規子, 徳山博文, 脇野修, 伊藤裕, 肥満の超早期における低分子量 G 蛋白 RhoA の活性化の意義. 第 40 回日本高血圧学会総会, 2017 年.
20. 村丘 寛和, 長谷川一宏, 脇野修, 伊藤裕, Sirt6 の腎臓における機能的意義の解明. 第 40 回日本高血圧学会総会, 2017 年.
21. 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 40 回日本高血圧学会総会, 2017 年.
22. Hirokazu Muraoka, Kazuhiro Hasegawa, Shu Wakino, Hiroshi Itoh, Proximal Tubule-Specific Intracellular-Type Nampt Conditional Knockout Mice Exhibited Renal Fibrosis and Basement Membrane Thickening via Suppression of Sirt1 and/or 6. 49th Annual Meeting & Scientific Exposition, American Society of Nephrology, Kidney Week 2016, 2016 年.
23. Hiroyuki Umino, Kazuhiro Hasegawa, Shu Wakino, Hiroshi Itoh, Basolateral High Glucose Induces Sodium Glucose Transporter Expression via GLUT2/Importin 1 alpha/HNF 1 alpha: Pathway in Renal Tubular Cell. 49th Annual Meeting & Scientific Exposition, American Society of Nephrology, Kidney Week 2016, 2016 年.
24. Makiko Naitoh, Hirobumi Tokuyama, Shu Wakino, Hiroshi Itoh, RhoA Activation Contributes to Hyperplastic Phenotype of Proximal Tubular Cells in the Initiation of Obesity-Related Kidney Damages. 49th Annual Meeting & Scientific Exposition, American Society of Nephrology, Kidney Week 2016, 2016 年.
25. 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集会, 2016 年.
26. 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集会, 2016 年.
27. 内藤 真規子, 徳山博文, 脇野修, 伊藤裕, 肥満関連腎症の近位尿細管 Rho/Rho キナーゼ /p27 経路の果たす役割. 第 59 回日本腎臓学会学術集会, 2016 年.
28. 内藤 真規子, 徳山博文, 脇野修, 伊藤裕, 肥満関連腎症の近位尿細管 Rho/Rho キナーゼ /p27 経路の果たす役割. 第 34 回日本肥満症治療学会学術集会, 2016 年.
29. 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 回日本高血圧学会総会, 2016 年.

〔図書〕(計 13 件)

1. 脇野 修, 長谷川一宏, 伊藤 裕. 東京医学社【腎と糖尿病:変革期の診断と治療】【DKD の基礎】糖およびアミノ酸代謝臓器である腎臓. 腎と透析. 84 巻 2 号, 166-173, 2018 年.
2. 脇野 修, 長谷川一宏, 伊藤 裕. 医学出版社【糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して-老化関連因子サーチュイン・AGEs・p53 と寿命-】SIRT1 と糖尿病性腎症. 月刊糖尿病. 9 巻 3 号, 39-53, 2017 年.
3. 脇野 修, 伊藤 裕. 医歯薬出版株式会社【アンチエイジング研究-世界の趨勢と日本】各領域におけるアンチエイジング研究 臓器の疾患予防・老化研究 腎・内分泌. 医学のあゆみ. 261 巻 6 号, 649-655, 2017 年.
4. 脇野 修, 伊藤 裕. 日本内科学会 医学と医療の最前線 老化と腎臓病. 日本内科学会雑誌. 106 巻 5 号, 1019-1028, 2017 年.
5. 古家 大祐, 阿部 雅紀, 脇野 修, 猪阪 善隆. メディカルレビュー社 腎疾患を伴う 2 型糖尿病患者の治療戦略. Diabetes Update. 6 巻 4 号, 196-206, 2017 年.
6. 脇野 修, 長谷川一宏, 伊藤 裕. 日本循環制御医学会【老化と循環制御】Sirtuin と腎加齢. 循環制御. 38 巻 1 号, 13-15, 2017 年.
7. 長谷川一宏, 脇野 修, 伊藤 裕. 中外医学社 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. 2016 巻, 143-148, 2016 年.
8. 長谷川一宏, 脇野 修, 伊藤 裕. 医歯薬出版株式会社 腎臓内科学 Sirt 1 を介した尿細管-糸球体連関. 医学のあゆみ. 257 巻 2 号 178-180, 2016 年.
9. 脇野 修. フジメディカル出版社【腎機能障害例での糖尿病薬の使い方】糖吸収・排泄調節系薬(SGLT2 阻害薬, αGI). 糖尿病の最新治療. 7 巻 3 号, 147-153, 2016 年.
10. 長谷川一宏, 脇野 修, 伊藤 裕. 科学評論社 老化と Sirtuin と腎. 腎臓内科・泌尿器科. 3 巻 4 号, 384-392, 2016 年.

11. 脇野 修, 長谷川一宏, 伊藤 裕. ニュー・サイエンス社【バリア機能破綻と疾患】腎バリア機能と尿細管 糸球体連関. Medical Science Digest. 42 巻 6 号, 264-267, 2016 年.
12. 脇野 修, 長谷川一宏, 伊藤 裕.北隆館【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 糸球体過剰濾過の抑制と尿細管保護. BIO Clinica. 31 巻 12 号, 1249-1254, 2016 年.
13. 脇野 修, 伊藤 裕.日本臨床社【老化制御と疾患-エイジング研究の進歩-】老化制御と疾患 老化制御と腎疾患. 日本臨床. 74 巻 9 号, 1531-1540, 2016 年.

〔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

番号：日本出願番号：2016-512705 米国出願番号：15/302280

出願年：2016 年および 2018 年

国内外の別：国内および国際

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：伊藤 裕

ローマ字氏名：ITO, Hiroshi

所属研究機関名：慶應義塾大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：40252457

研究分担者氏名：徳山 博文

ローマ字氏名：TOKUYAMA, Hirobumi

所属研究機関名：慶應義塾大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号 (8 桁)：50276250

研究分担者氏名：長谷川 一宏

ローマ字氏名：HASEGAWA, Kazuhiro

所属研究機関名：慶應義塾大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号 (8 桁)：30424162

(2)研究協力者

研究協力者氏名：村丘 寛和

ローマ字氏名：MURAOKA, Hirokazu

研究協力者氏名：海野 寛之

ローマ字氏名：UMINO, Hiroyuki

研究協力者氏名：内藤 真規子

ローマ字氏名：NAITOH, Makiko

研究協力者氏名：神田 武志

ローマ字氏名：KANDA, Takeshi