

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08732

研究課題名(和文) NAD前駆体NMN産生酵素Namptの糖尿病性腎臓病における機能解析

研究課題名(英文) Nampt regulates extracellular matrix composition in DKD

研究代表者

長谷川 一宏 (HASEGAWA, Kazuhiro)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授

研究者番号：30424162

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、長寿遺伝子でNAD依存性脱アセチル化酵素であるSirt1の研究を進め、糖尿病性腎症で、近位尿細管Sirt1が低下に続き、NMN産生酵素Nampt(nicotinamide phosphoribosyl transferase)が低下し、NMNが減少する事を我々は見出していたが、その機能について論文報告を完了(村丘寛和、長谷川一宏、脇野修、坂巻裕介、伊藤裕、Cell Reports 2019)した。TIMP1が上昇し、これにより糖尿病性腎症で尿細管基底膜、糸球体基底膜の肥厚や糸球体硬化の重要な細胞外マトリックスである4型コラーゲン増生が認められることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

透析の最大の原疾患である糖尿病性腎症(Diabetic Nephropathy, DN)は、透析のみならず、心血管合併症を引き起こし、生命予後を不良にするばかりか、これらの治療に要する医療費を増大させるため、社会的悪影響が大きい。糖尿病性腎症は、今もって糖尿病や高血圧への治療が中心であり、腎そのものへの有効な治療法は今もって存在しないことが、増え続ける一方の患者数と医療費増大に歯止めが利かない理由である。Namptの糖尿病性腎症における生体意義を明らかにした我々の今回の研究成果を今後さらに発展させることで、Nampt低下を抑止する治療薬への開発につながり得る学術的、社会的波及効果が考えられる。

研究成果の概要(英文)：Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) metabolism plays a critical role in kidneys. We previously reported that decreased secretion of a NAD⁺ precursor, nicotinamide mononucleotide (NMN), from proximal tubules (PTs) can trigger diabetic albuminuria. We investigated the role of NMN-producing enzyme nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) in diabetic nephropathy. The expression of Nampt in PTs was downregulated in streptozotocin (STZ)-treated diabetic mice when they exhibited albuminuria. This albuminuria was ameliorated in PT-specific Nampt-overexpressing transgenic (TG) mice. PT-specific Nampt-conditional knockout (Nampt CKO) mice exhibited TBM thickening and collagen deposition, which were associated with the upregulation of the profibrogenic gene TIMP-1. Nampt CKO mice also exhibited the downregulation of sirtuins, particularly in Sirt6. In conclusion, the Nampt-Sirt6 axis in PTs serves as a key player in fibrogenic extracellular matrix remodeling in diabetic nephropathy.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：Nampt

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

NAD 前駆体である NMN を産生するサーチュイン関連酵素の一つ Nampt の糖尿病性腎症における作用が不明であった。この背景をもとに、その生体の機能の解析について研究計画を策定した。

2. 研究の目的

Nampt の腎臓、とくに発現が豊富な近位尿細管特異的な過剰発現マウスとノックアウトマウスを作成し、解析を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

近位特異的 Nampt 過剰発現マウス、ノックアウトマウスを糖尿病腎症モデルであるストレプトゾシンを投与し、(対照群に生食投与)腎臓の形質変化の解析を行なった。

4. 研究成果

2013 年に糖尿病性腎症における抗加齢遺伝子サーチュインの論文を Nature Medicine 誌に筆頭著者(1st author)として報告、2017 年に日本腎臓学会大島賞を受賞した。

2018 年には Sgl2 阻害薬による Sirt1 保持効果を Nature 姉妹誌 Scientific Reports に報告、2019 年には Sirt1 と共に NAD 前駆体である NMN を産生するサーチュイン関連酵素の一つ Nampt の糖尿病性腎症における作用を Cell 姉妹誌 Cell Reports に報告した。

2021 年には 2nd author として、大学院生への研究指導に当たった 2 報が採択された。一つは糖尿病性腎症のボーマン嚢壁側上皮の早期変化を Scientific Reports に報告した。もう一方は糖尿病性腎症の動物モデルに NMN を早期投与すると短期間投与が長期に効果を継続する結果が JASN (Journal of the American Society of Nephrology) 誌に採択された。

どのように仲介分子が近位尿細管と糸球体もしくはポドサイトの 2 者の対話を結びつけるかについては TGF のように遠位尿細管がマクラデンサで糸球体と接近するわけではないので、今後の解析が待たれるところではあるが、解剖学的には近位尿細管-ボーマン嚢壁側上皮(PEC)-ポドサイトの細胞連続性がある事、これらの細胞を裏打ちする基底膜は尿細管基底膜、ボーマン嚢基底膜、糸球体基底膜と連続しており主成分も多少の差異はあるが IV 型コラーゲンで一致しており、糖尿病性腎症の際はこれらはいずれも基底膜肥厚を来すこと、我々の結果でも PEC 自身も尿細管や糸球体構成細胞でみられるように肥大化し、空胞変性(これがオートファゴソームなのか蓄積した中性脂肪などの油滴なのかは今後解析が必要)を認めており、何らかの細胞間細胞間連絡、共通した基底膜を通じた細胞-基底膜-細胞の対話があるかもしれない。

我々は本年、NAD 前駆体 NMN を補充することで、短期の補充がエピジェネティック制御機構を介して長期のアルブミン尿抑止効果を及ぼす成果を報告した。今後ヒトへの創薬展開の可能性をさぐりたい。少なくとも SGLT2 の我々が臨床で実感する成功体験例からすると後期より、超早期、早期の尿細管糸球体クロストークへの治療介入が有望であると考えられる。

超早期の尿細管 NAD シグナル異常の存在の可能性ならびに、既知の早期の SGLT2、TGF を介した

糸球体過剰、後期の CKD 進行の尿細管系球体連関という3つのクロストークがドミノ倒しとなる糖尿病性腎症クロストークドミノというメカニズムが基礎検討のみならずヒト臨床での意義を確立できれば、その超早期からの介入分子として我々が本年 JASN 誌に論文報告した NMN のみならず新しいクロストーク介入分子の開発がさらに進む可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takahisa Kawaguchi, Kazuhiro Hasegawa, Itaru Yasuda, Hirokazu Muraoka, Hiroyuki Umino, Hirobumi Tokuyama, Akinori Hashiguchi, Shu Wakino, Hiroshi Itoh	4. 巻 11
2. 論文標題 Diabetic condition induces hypertrophy and vacuolization in glomerular parietal epithelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1515-1516
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-81027-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Muraoka H, Hasegawa K, Sakamaki Y, Minakuchi H, Kawaguchi T, Yasuda I, Kanda T, Tokuyama H, Wakino S, Itoh H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Role of Nampt-Sirt6 Axis in Renal Proximal Tubules in Extracellular Matrix Deposition in Diabetic Nephropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 199-212
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2019.03.024.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 3件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 長谷川一宏、安田格、川口隆久、脇野修、伊藤裕
2. 発表標題 腎疾患を生化学的に解明する NAD代謝物と抗加齢遺伝子サーチュインが創る尿細管系球体連関
3. 学会等名 第93回 日本生化学学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川一宏、安田格、川口隆久、脇野修、伊藤裕
2. 発表標題 代謝臓器に対する先制的アプローチ NAD・糖代謝の駆幹臓器である腎臓に「先制送達」すべき、これからの先制的モダリティ・低分子化合物は何か？
3. 学会等名 第20回 日本抗加齢医学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川一宏、安田格、川口隆久、脇野修、伊藤裕
2. 発表標題 モダリティと創薬ユニットの2面から考える腎疾患創薬-令和の腎創薬はOne Teamを目指して- ウィルスベクターと腎 たどり着くべき導入先は、尿細管か糸球体か
3. 学会等名 第63回 日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川一宏、安田格、川口隆久、脇野修、伊藤裕
2. 発表標題 Proximal tubular NMN elevation in Nampt Tg Mice Protects against Albuminuria and Diabetic Tubulopathy by maintainig Megalin expression
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

所属研究機関が作成した研究内容に関するwebページ https://keio-emn.jp/member/hasegawa/
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------