

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01562

研究課題名(和文) エネルギー代謝維持多臓器間サーキットのハブ臓器としての腎臓の意義と代謝性腎症

研究課題名(英文) The significant role of the kidney as a central organ for metabolic organ interrelationship

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) 33,100,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病性腎症を始めとする代謝異常に基づくCKDをMKD(Metabolic Kidney Disease)ととらえMKDにおいては、心臓、肝臓、脂肪組織、腸管に機能・構造的障害が統一的に発症し、全身のエネルギー代謝の障害を引き起こす。MKDでのSGLT2の発現調節、肝臓由来のケトン体の意義、腸内環境の偏倚によるインスリン抵抗性の発症などを解明した。更にMKDによるエネルギー代謝障害が、MKDの病態をさらに加速する。特にNAD代謝異常が腎線維化に及ぼす影響を明らかにした。これらの成果を用いた新規治療の開発も行い、グレリンの腎不全に対する臨床応用、NAD前駆体NMNの臨床応用を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎臓内の代謝変容に注目するmetabolic Kidney Disease(MKD)が引き起こす病態と腎臓をエネルギー代謝のハブ臓器として捉える新たな概念により、新規治療標的、NAD代謝異常、ケトン体代謝、インスリン抵抗性(腎・脂肪組織・肝臓連関)、腸内細菌の偏倚(腎・腸連関)が明らかとなった。これらを臨床応用する研究、すなわちMKDマーカーとしてのNAD代謝産物、NAD前駆体であるNMN、NNMT活性阻害薬、グレリンのMKDへの治療応用の試みが始まり新規CKD治療薬の開発が始まった。この研究の成果により透析抑制さらにCKD患者のサルコペニア、フレイルの予防が可能になれば社会的にも意義深い。

研究成果の概要(英文)：We propose the concept of “Metabolic Kidney Diseases (MKD)”, which is the chronic kidney dysfunction induced by renal metabolic alterations. MKD includes diabetic nephropathy, nephrosclerosis and obesity-related glomerulopathy. In the context of MKD, the kidney can act as the integral organ for energy metabolism. As for kidney-adipose tissue-liver-muscle axis, we elucidated that MKD induces insulin resistance caused by the excessive uremic toxins produced by gut microbiota and translocation to systemic circulation (kidney-gut axis). These metabolic alterations in turn affects the renal structure and function. Nutrients, such as glucose, NAD metabolites or ketone bodies act as signaling molecules to modulate renal functions, such as the expression of SGLT2, ischemia response, or fibrosis. We focused on these abnormalities as therapeutic targets and attempted clinical trials, such as the administrations of ghrelin or NMN into humans for treatment of MKD-associated diseases.

研究分野：腎臓病学 内分泌学

キーワード：慢性腎臓病 MKD 臓器連関 SGLT2 NAD グレリン 腸内細菌 腎性インスリン抵抗性症候群

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

## 1. 研究開始当初の背景

申請者は、平成26~28年度の基盤研究Aにおいて、CKDの病態に関し、腎臓を構成する多種類の細胞でのエネルギー代謝障害に焦点をあて、“Metabolic Kidney Disease (MKD、代謝腎臓病)”の概念を提唱した。この研究過程において、腎臓は、エネルギー代謝にも関わり、循環、代謝双方の身体情報を感知して、エネルギー代謝臓器である肝臓、脂肪組織との相互作用により、上位臓器として内部環境の恒常性に関わり、エネルギー代謝のハブ臓器として機能していることを想起するに至った。そしてMKDにより引き起こされたエネルギー代謝障害は、翻って、MKDの病態をさらに加速すると考えられる。この悪循環のダイナミズムは“多臓器間サーキット”として捉えられる。今回の申請では腎臓を“多臓器間サーキット”のハブ臓器としてとらえ、CKDの制圧を目指した医療の開発につながる研究を目指すことを目的とする。まずMKDにおける腎臓・多臓器連関を腎臓・脂肪組織・肝臓連関、腎臓・腸連関、心腎連関を中心に解析をすすめる。臨床検体を用いて腎臓・多臓器連関のヒトでの証明も試みる。さらにMKDにおける代謝変容をターゲットとした新規治療法として、MKDで欠乏するニコチン酸代謝中間産物 nicotinamide mononucleotide(NMN)投与、抗酸化作用を有する消化管ペプチドであるグレリン投与の効果を糖尿病性腎症およびCKDのマウスおよびヒトに関して検討する。本研究は、CKDの病態を、全身臓器でのエネルギー代謝障害としてとらえ、その連関をダイナミックに把握しようとするものであり、従来のCKD研究とは一線を画し、CKD撲滅に向け臨的に大いに期待できる

## 2. 研究の目的

### (1) 腎臓・脂肪組織・肝臓連関

腎近位尿細管組織はエネルギー消費が活発であり、糖利用が旺盛であり、糖新生も活発である。近位尿細管の糖取り込みを調節する分子であるSGLT2およびGLUT2 (glucose transporter 2) の発現は全身の糖代謝に影響する。これら遺伝子の発現調節とMKDにおける変容を明らかにする。

腎性リポディストロフィーにおける脂肪組織ニコチン酸代謝の意義を明らかにする。CKDや糖尿病性腎症での脂肪組織でのニコチン酸代謝の変容を明らかにするとともに、供与されたNMNの合成酵素であるiNMPT( intracellular nicotinamide phosphoribosyl transferase) 脂肪組織特異的遺伝子改変マウスを用いCKDにおける検討を行う。

### (2) 腎臓・腸連関

申請者は最近、無菌マウスへの他個体の腸内細菌を移植するシステムを構築した。東京農工大学木村郁夫准教授との共同研究でMKDにおける腸内細菌の意義につき無菌マウス移植システムを用いた検討を行う。

また、腸内細菌が産生し、生体エネルギー代謝に影響を及ぼす短鎖脂肪酸に関し、その受容体GPR41、GPR43、Olf78の遺伝子欠損マウスをすべて保持しているため、CKDにおける腸内環境の変容ならびに全身エネルギー代謝への影響に関しこれら遺伝子改変動物を用いて解析する。

### (3) 心腎連関

申請者はCKDにおけるADMA/DDAH経路およびメチルアルギニン代謝異常を明らかにした。その一方、申請者はニコチン酸代謝の分解系の酵素でありメチル基転移酵素であるNNMT (nicotinamide n-methyltransferase) のCKDでの発現亢進および、CKDラットの血清メタボローム解析により、その産物であるMNA (Methyl-nicotinamide) の上昇を明らかにした(特願2014-78480 慢性腎臓病治療用医薬組成物)。CKDにおけるNNMT-MNA経路の異常の意義をNNMTの遺伝子改変マウスを用い明らかにする。

### (4) 臨床検体を用いた腎臓・多臓器連関の証明

申請者の提唱する多臓器サーキットの存在について臨床検体を用い検証する。CKDの重症度とヒト生検にて得られた肝臓、腸管、脂肪組織検体との関連を解析、検証する。

### (5) MKDの病態の解析とMKDにおける代謝変容をターゲットとした新規治療法の開発

#### ①糖尿病性腎におけるニコチン酸代謝異常の解明とその臨床応用

NMN全身投与によるニコチン酸代謝異常の是正が、腎および全身のエネルギー代謝に与える影響を検討する。申請者は既に健常者へのNMN投与を開始している。すなわち、「NMNの健常者に対する安全性確認試験(第一相試験) (Nicotinamide mononucleotideの機能性表示食品開発を目指したメタボリックシンドローム関連指標改善の臨床試験 UMIN000021309)」を実施中である。この成果をもとに糖尿病性腎症への臨床応用を目指す臨床試験を行う。また基礎的検討として糖尿病性腎症モデルマウスへのNMN投与を行い腎症の進行抑制効果を検証する。

#### ② MKD患者に対するグレリン投与

ミトコンドリア機能を正常化し抗酸化作用を発揮し、腎機能改善効果を有する消化管ペプチドであるグレリンのMKDへの臨床応用を目指す。現在末期腎不全患者の投与の安全性に関する第2相試験、「新規消化管ペプチド「グレリン」による慢性腎臓病患者に対する安全性の確認のための試験 (UMIN000021580)」を実施中である。今後、グレリン投与による腎保護効果の全身

エネルギー代謝改善効果を検証する。

### 3. 研究の方法

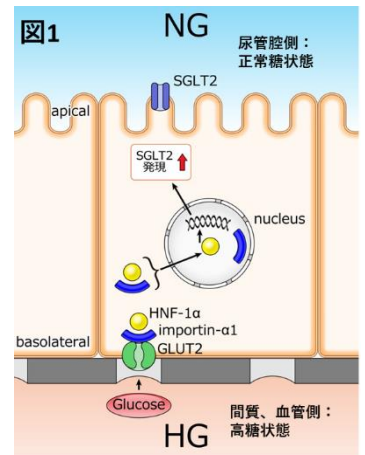
MKDにおける多臓器間サーキットとその治療戦略に関する研究を推進する。まず MKD におけるエネルギー代謝の破綻における腎臓と他の臓器との連関を解明する。腎・脂肪組織・肝臓連関の解明では近位尿細管の糖取り込みを調節する分子である SGLT2 および GLUT2 の発現調節を明らかにするとともに脂肪組織でのニコチン酸代謝につき脂肪組織特異的 iNMPT 遺伝子改変マウスも用い検討する。さらに MKD における腸内細菌の意義につき無菌マウスを用いて検討するとともに CKD における液性因子の変化が Dysbiosis を引き起こすかどうか 無菌マウスへの便秘移植実験で証明する。MKD における代謝変容をターゲットとした新規治療法の開発として近位尿細管特異的 iNAMPT 欠損マウスの解析を行い NMN により糖尿病性腎症の発症進展が抑制されるかどうかをマウスおよびヒトで検証する。さらにヒトへのグレリン投与の効果を検証する。また肝生検、脂肪組織生検検体を用い臨床検体を用いた検討を行う。

### 4. 研究成果

#### (1) 腎・脂肪組織・肝臓連関に関する解析

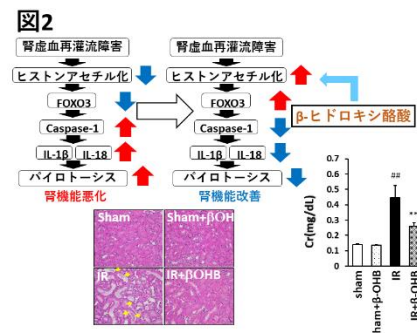
##### ①近位尿細管における SGLT2 の発現調節

糖尿病における近位尿細管 SGLT2 の発現亢進には近位尿細管、血管極側の糖濃度の上昇が原因となり、これを血管局側に発現す糖センサー Glut (Glucose transporter) -2 により感知され importin-a により転写因子 HNF (hepatic nuclear factor)-1 $\alpha$  の核内移行が促され、HNF-1 $\alpha$  の活性化により SGLT2 発現が増加する。ブドウ糖による転写制御を明らかにした。(図 1, Umino et al. *Sci Rep.* 2019)



##### ②肝臓から産生されるケトン体の腎保護効果に関する研究

近年、このケトン体のうち  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸にはエネルギー源としての作用以外に酸化反応や炎症反応を抑制する作用があることが明らかになり、心臓や脳など様々な臓器に対して保護作用があることが報告されている。しかし、ケトン体( $\beta$ -ヒドロキシ酪酸)の腎臓に対する効果は十分に明らかにされてこなかった。 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の腎臓に対する保護効果について検討した。 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸は浸透圧ポンプを用いて、腹腔内持続投与を行った。腎虚血再灌流モデルマウスの腎臓では、細胞死の抑制や細胞増殖に関わる FOXO3 というタンパクの発現が低下し、その下流にあるパイロトーシスに関わる Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 という遺伝子の発現の上昇を認め、パイロトーシスが亢進していた。しかし、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸を投与したマウスの腎臓では FOXO3 の発現が上昇し、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 の発現の低下を認め、パイロトーシスが抑制されており、腎臓機能や腎組織所見の改善を認めた。 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸が FOXO3 の発現を上昇させたメカニズムに関してはヒストンのアセチル化が関係していた。(図 2, Tajima et al. *Kidney Int.*2019)

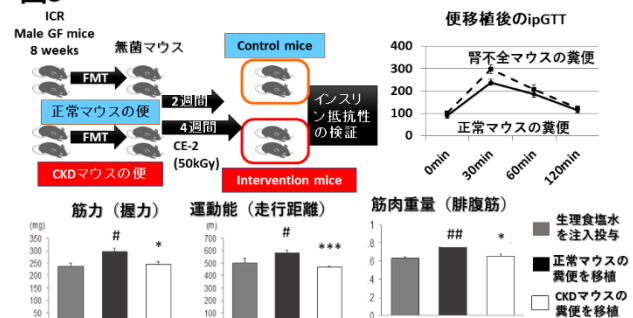


#### (2) 腎・腸連関に関する解析

##### ①腎性インスリン抵抗性症候群およびサルコペニアと腸内細菌

腎不全においてインスリン抵抗性が生じることが知られており、その原因として腎不全における腸管由来の尿毒素の存在が考えられた。さらに腎性インスリン抵抗性症候群は筋肉組織におけるインスリン抵抗性を伴うので、腎不全におけるサルコペニア(筋萎縮)の原因になりうると考えた。これを証明する目的で、無菌マウスへの糞便移植実験 FMT(Fecal microbiota transplantation)を行った。まずアデニン負荷により腎不全マウスを作成したところ、インスリン抵抗性および脂肪組織の萎縮、筋萎縮、運動耐容能の低下が認められた。正常マウスの糞便と腎不全マウスの糞便をそれぞれ採取し、それら無菌マウスに移植した。このマウスの 2 週後の表現型を比較したところ、腎不全マウスの糞便移植により、無菌マウスにインスリン抵抗性、筋萎縮、運動耐容能の低下が再現された。腎不全マウスが有する腸内細菌が無菌マウスにおいて腸管の透過性を変化させ、腸管由来のインドキシル硫酸などの尿毒素の全身への流入が増加し、これが筋肉細胞におけるインスリン抵抗性を引き起こし、筋肉の形質を変化させたものと考えられた(図 3)。

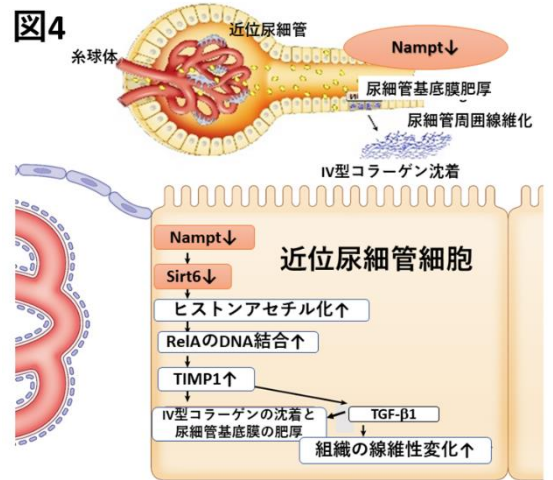
図 3



#### (3) MKD における代謝変容をターゲットとした新規治療法の開発

### ①iNAMPTの糖尿病性腎症における線維化への寄与

腎臓でのNADの前駆体NMNのレベルを確認したところ、糖尿病マウスでは腎臓内NMNが低下しており、Sirt1過剰発現マウスでこのレベルが回復していることが明らかとなった。NMNの合成酵素であるnicotinamide phosphoribosyl transferase (NAMPT)の発現調節に注目した。糖尿病では近位尿細管のNAMPT発現は低下し、その低下はアルブミン尿発症後に認められ、糖尿病性腎症の慢性化に関与する可能性が示唆された。近位尿細管特異的NAMPT欠損マウスは自然発生的に腎線維化が認められ、エピゲノム制御による催線維化因子Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1)の発現上昇が原因であった。このNAMPT低下による腎臓の線維化は、炎症過程を介さず、尿細管の代謝異常が直接線維化を引き起こす現象であり、この新しい線維化機構を、我々は“metabo-fibrosis”と考えた(図4、Muraoka et al. *Cell Rep.* 2019)



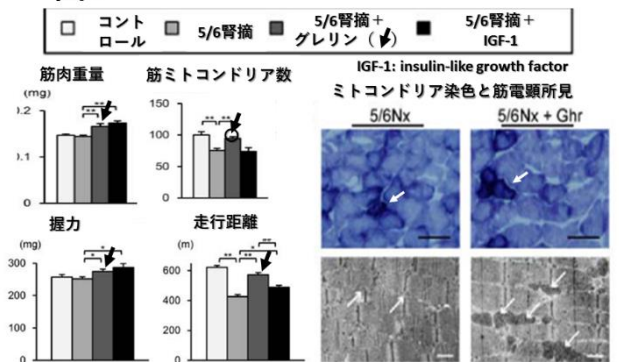
### ②NNMTの腎線維化への寄与

NAD代謝の分解排泄系の分岐点となる酵素nicotinamide n-methyltransferase (NNMT)の組織線維化についての研究も進めた。NNMT過剰発現マウスではnicotinamide負荷において肝臓に顕著な脂肪蓄積と線維性変化を認めた。この肝線維化の機序として催線維化因子Connective Tissue Growth Factor (CTGF)遺伝子のメチル化の低下が関与することを証明した(Komatsu et al. *Sci Rep* 2018)。さらに各種腎不全モデルで腎機能低下とともにNNMTの活性亢進を示唆する腎NAD代謝変動が認められた。NNMT欠損マウスでは腎線維化が抑制され、NNMT活性亢進が腎組織の線維化にも関連していることが明らかになった。

### ③グレリンのミトコンドリア保護作用に関する検討

5/6腎摘マウスにおいて筋ミトコンドリアの異常による運動耐容能の低下を認めた。この異常はミトコンドリア保護作用を有するグレリンの投与で改善され、この作用はミトコンドリア合成の鍵遺伝子であるPGC-1 $\alpha$ のエピゲノム制御による発現上昇によることを示した(図5、Tamaki et al. *Endocr J.* 2017)。更に、この腎臓・筋肉連関は、CKDにおける腸内細菌の偏奇と腸管由来の尿毒素の増加が腎性インスリン抵抗性症候群を引き起こした結果であることを、無菌マウスへのCKDマウス腸内細菌の移植実験より明らかにした。

図5

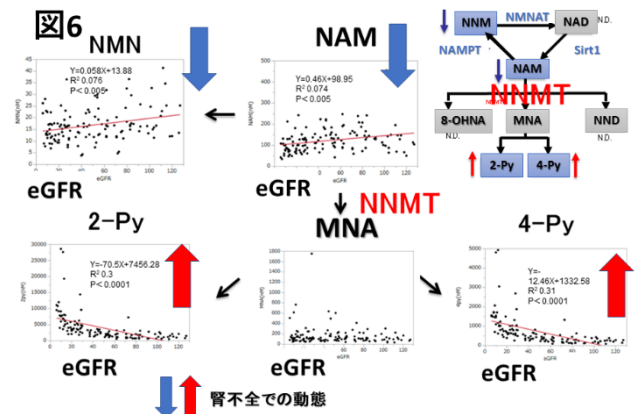


### ④NAD代謝産物の網羅的測定法の開発：MKDの新規バイオマーカー

MKDにおいてNAD代謝変動が重要であることを明らかにした。ヒトNAD代謝物のLC/MSによる一斉測定系を構築した。この測定系を用い、CKD患者の血液、尿中のNAD代謝産物の定量を実施し、CKDの進行とともにNAD分解排泄経路の分岐点酵素NNMTの上流分子(NAM、NMN)の減少、下流分子(MNA、2-Py、4-Py)の増加、すなわちCKD進行に伴うNNMTの活性化が明らかとなった(図6)。

### ⑤NAD代謝に関する創薬アプローチ NNMT阻害薬(塩野義製薬)

腎生検検体を用い検討した結果、ヒトでもNNMTと腎線維化との関連が示唆された。現在NNMT阻害薬が臨床応用へと進んでいる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Tajima T, Yoshifuji A, Matsui A, Itoh T, Uchiyama K, Kanda T, Tokuyama H, Wakino S, Itoh H.	4. 巻 95
2. 論文標題 -hydroxybutyrate attenuates renal ischemia-reperfusion injury through its anti-pyroptotic effects.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney Int.	6. 最初と最後の頁 1120-1137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.11.034.	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 Rep.	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 -
1. 著者名 Umino H, Hasegawa K, Minakuchi H, Muraoka H, Kawaguchi T, Kanda T, Tokuyama H, Wakino S, Itoh H, Umino H	4. 巻 8
2. 論文標題 High Basolateral Glucose Increases Sodium-Glucose Cotransporter 2 and Reduces Sirtuin-1 in Renal Tubules through Glucose Transporter-2 Detection.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 :6791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25054-y.Sci Rep. 2018.	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 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	4. 巻 8
2. 論文標題 NMN activation can contribute to the development of fatty liver disease by modulating the NAD + metabolism.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 8637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26882-8.Sci Rep. 2018.	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 Yoshifuji A, Wakino S, Irie J, Matsui A, Hasegawa K, Tokuyama H, Hayashi K, Itoh H	4. 巻 22
2. 論文標題 Oral adsorbent AST-120 ameliorates gut environment and protects against the progression of renal impairment in CKD rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol.	6. 最初と最後の頁 1069-1078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1577-z	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 Tamaki M, Miyashita K, Hagiwara A, Wakino S, Inoue H, Fujii K, Fujii C, Endo S, Uto A, Mitsuishi M, Sato M, Doi T, Itoh H	4. 巻 64
2. 論文標題 Ghrelin treatment improves physical decline in sarcopenia model mice through muscular enhancement and mitochondrial activation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endocr J.	6. 最初と最後の頁 S47-S51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.64.S47 Endocr J. 2017.	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 脇野 修, 長谷川 一宏, 伊藤 裕	4. 巻 84
2. 論文標題 【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	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 166-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 脇野 修	4. 巻 39
2. 論文標題 慢性腎臓病におけるインスリン抵抗性と糖代謝障害、老化制御	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本臨床栄養学会雑誌	6. 最初と最後の頁 110-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 脇野 修, 吉藤 歩, 伊藤 裕	4. 巻 59
2. 論文標題 【腸内細菌叢と腎疾患】 腸内細菌叢と生活習慣病	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本腎臓学会誌	6. 最初と最後の頁 562-567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 脇野 修, 伊藤 裕	4. 巻 106
2. 論文標題 医学と医療の最前線 老化と腎臓病	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1019-1028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/naika.106.1019	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 脇野 修, 伊藤 裕	4. 巻 261
2. 論文標題 【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	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 649-655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 脇野 修(慶応義塾大学 医学部腎臓内分泌代謝内科), 長谷川 一宏, 伊藤 裕	4. 巻 9
2. 論文標題 【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	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 月刊糖尿病	6. 最初と最後の頁 39-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 脇野 修, 長谷川 一宏, 伊藤 裕	4. 巻 38
2. 論文標題 【老化と循環制御】Sirtuinと腎加齢	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 循環制御	6. 最初と最後の頁 13-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11312/ccm.38.13	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計63件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 20件)

1. 発表者名 Yasuda Itaru, Hasegawa Kazuhiro, Ono Takashi, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 Short-Term Pulse Treatment with Nicotinamide Mononucleotide in Diabetic Nephropathy: Therapeutic Application of Metabolic Legacy Effect
3. 学会等名 Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uchiyama Kiyotaka, Wakino Shu, Tajima Takaya, Itoh Tomoaki, Oshima Yoichi, Irie Junichiro, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 Uremic Dysbiosis Causes Sarcopenic Phenotype Through Reduction in Muscle Mitochondria and Attenuation of Insulin-Stimulated Muscle Protein Synthesis
3. 学会等名 Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawaguchi Takahisa, Hasegawa Kazuhiro, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 Diabetic Condition Induces Hypertrophy and Mitotic Catastrophe in Parietal Epithelial Cells Through Cell Cycle Re-Entry
3. 学会等名 Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Yasuda Itaru, Hasegawa Kazuhiro, Ono Takashi, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 Increased Expression of NMN Transporter in the Kidneys in Diabetic Nephropathy
3. 学会等名 Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshimura Norito, Yamada Katsutoshi, Ono Takashi, Notoya Mitsuru, Sakamoto Shingo, Yukioka Hideo, Takahashi Rina, Kanda Takeshi, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 NAD+ Metabolite, 2-Py Has a Potent Anti-Fibrotic and Anti-Inflammatory Activity in the Mouse Unilaterally Ureter-Obstructed Kidney
3. 学会等名 Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川 一宏, 脇野 修, 安田 格, 川口 隆久, 村丘 寛和, 伊藤 裕
2. 発表標題 慢性腎臓病と糖尿病性腎臓病;最新の解析から見る病態と治療の可能性 NAD代謝・尿細管糸球体サーチュイン連関・解糖系と糖新生の3視点で考察するDKDのEnergy Fuel Selectionの最新知見
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川口 隆久, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 糖尿病においてポウマン嚢壁側上皮細胞は細胞周期のre-entryを介して肥大やmitotic catastropheを起こす
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安田 格, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 糖尿病性腎症超早期でのNMN短期大量投与は、血糖非依存の蛋白尿低下レガシー効果を示す
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田島 敬也, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 -ヒドロキシ酪酸による腎保護作用の解明
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内山 清貴, 脇野 修, 入江 潤一郎, 伊藤 裕
2. 発表標題 CKDにおけるdysbiosisは腸管tight junctionの発現低下及び尿毒素蓄積からインスリン抵抗性とサルコペニアを惹起する
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 脇野 修, 松井 歩, 内山 清貴, 大島 洋一, 伊藤 裕
2. 発表標題 腸内細菌と高血圧・腎臓病の関連 腎腸連関と高血圧、慢性腎臓病
3. 学会等名 日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 脇野 修, 長谷川 一宏, 伊藤 裕
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病のトピックス 糖尿病性腎臓病と近位尿管NAD代謝異常
3. 学会等名 日本糖尿病合併症学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内山 清貴, 脇野 修, 入江 潤一郎, 伊藤 裕
2. 発表標題 CKDにおけるdysbiosisは、筋萎縮およびミトコンドリア機能低下を伴う運動耐容能の低下を惹起する
3. 学会等名 日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 利奈, 神田 武志, 水口 斉, 浦井 秀徳, 黒河内 新, 紫垣 修平, 吉村 憲人, 小野 隆, 長谷川 一宏, 徳山 博文, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 腎機能障害進展におけるNAD代謝産物の意義
3. 学会等名 日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 入江 潤一郎, 内山 清貴, 木村 郁夫, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 糖尿病・肥満症、慢性腎臓病と腸内細菌叢
3. 学会等名 日本抗加齢医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uchiyama Kiyotaka, Wakino Shu, Ito Tomoaki, Tajima Takaya, Matsui Ayumi, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 Dysbiosis in Renal Failure Causes Insulin Resistance and Leaky Gut
3. 学会等名 Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hasegawa Kazuhiro, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 TGF- $\beta$ 1 Increases LTBP-2 via RelA, and Elevated LTBP-2 Stimulates TGF- $\beta$ 1 Secretion via ERK, Forming a Positive Feedback Vicious Loop and Resulting in the De-Differentiation of Proximal Tubules
3. 学会等名 Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawaguchi Takahisa, Hasegawa Kazuhiro, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 Diabetic Condition Induces Hypertrophy and Apoptosis in Parietal Epithelial Cells Through Mitotic Catastrophe
3. 学会等名 Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Uchiyama Kiyotaka, Wakino Shu, Washida Naoki, Morimoto Kohkichi, Kasai Takahiro, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 Home-Based Aerobic and Resistance Exercise Training on Peritoneal Dialysis Patients: A Randomized Controlled Trial
3. 学会等名 Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hasegawa Kazuhiro, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 Elevation of NMN in the TG Mice Overexpressing Nampt in the Proximal Tubules Suppresses Albuminuria and Diabetic Tubulopathy by Maintaining Megalin Expression
3. 学会等名 Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tajima Takaya, Matsui Ayumi, Ito Tomoaki, Uchiyama Kiyotaka, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 -Hydroxybutyrate Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury Through Its Anti-Pyroptotic Effects via Epigenetic Mechanism
3. 学会等名 Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kitahama Rina, Kanda Takeshi, Minakuchi Hitoshi, Urai Hidenori, Kurokochi Arata, Hasegawa Kazuhiro, Tokuyama Hirobumi, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 The Significance of NAD+ Metabolites and Sirtuins in CKD
3. 学会等名 Kidney Week 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村丘 寛和, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 Sirt6の腎臓における機能的意義の解明
3. 学会等名 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 腎腸連関を利用した慢性腎臓病治療戦略
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北濱 利奈, 神田 武志, 水口 斉, 浦井 秀徳, 黒河内 新, 長谷川 一宏, 徳山 博文, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 慢性腎臓病におけるNAD代謝産物の意義
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 DKDにおける近位尿細管と足細胞のコミュニケーション(Proximal tubule and podocyte communication in DKD)
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内山 清貴, 入江 潤一郎, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 CKDにおける腸内細菌叢の変化と腎性インスリン抵抗性症候群(RIRS)の関連 無菌マウスを用いた検討
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 海野 寛之, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 Sgl t2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
3. 学会等名 日本心血管内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神田 武志, 小松 素明, 浦井 秀徳, 黒河内 新, 北濱 利奈, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本心血管内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北濱 利奈, 神田 武志, 水口 斉, 浦井 秀徳, 黒河内 新, 長谷川 一宏, 徳山 博文, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 腎機能障害進行におけるNAD代謝産物の変動
3. 学会等名 日本心血管内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井 歩, 吉藤 歩, 入江 潤一郎, 田島 敬也, 内山 清貴, 伊藤 智章, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 非糖尿病慢性腎不全モデルラットへのSGLT2阻害薬投与による腸内環境の変化とその影響
3. 学会等名 日本心血管内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村丘 寛和, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 糖尿病性腎症における基底膜肥厚・線維化に対する、Namp1-NAD-Sirt軸の保護的機能の解明
3. 学会等名 日本心血管内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内藤 真規子, 徳山 博文, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本心血管内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神田 武志, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 「新世代のCVEM」 グレリン、レプチンは血管内皮細胞を介して白色脂肪組織での脂質の取り込みを調節する
3. 学会等名 日本心血管内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 「腎臓における代謝制御と臓器連関」 糖尿病性腎臓病と尿細管系球体連関 サーチュインとNMN
3. 学会等名 日本心血管内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 脇野 修, 長谷川 一宏, 水口 斉, 林 晃一, 伊藤 裕
2. 発表標題 「心腎連関と内分泌代謝」 慢性腎不全における心血管障害 心腎連関とそのメディエーターの探索
3. 学会等名 日本心血管内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Muraoka Hirokazu, Hasegawa Kazuhiro, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 SIRT6-Knockout Mice Exhibit Marked Type IV Collagen Deposition, Causing Phenotypes Similar to Those of Diabetic Tubulopathy
3. 学会等名 Kidney Week 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tajima Takaya, Matsui Ayumi, Ito Tomoaki, Uchiyama Kiyotaka, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 -Hydroxybutyrate Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury
3. 学会等名 Kidney Week 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naitoh Makiko, Tokuyama Hirobumi, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2. 発表標題 RhoA Effector mDia1 Contributes to Kidney Injury in the Early Stage of High-Fat Diet Induced Obesity
3. 学会等名 Kidney Week 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Urai Hidenori, Kanda Takeshi, Kurokochi Arata, Kitahama Rina, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2 . 発表標題 Role of Endothelial Leptin Receptor in the Development of Renal Injury Induced by a High Fat Diet
3 . 学会等名 Kidney Week 2017 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Uchiyama Kiyotaka, Washida Naoki, Yube Nobuyuki, Kasai Takahiro, Morimoto Kohkichi, Wakino Shu, Deenitchina Souza S., Itoh Hiroshi
2 . 発表標題 Evaluation of Healthcare Resource Consumption in Simulated Patients on Automated Peritoneal Dialysis (APD) Using a Remote Monitoring System
3 . 学会等名 Kidney Week 2017 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Umino Hiroyuki, Hasegawa Kazuhiro, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2 . 発表標題 SGLT2 Inhibitors Induce Local Mitochondrial Unfolded Protein Responses in the Proximal Tubules by Suppressing Mitochondrial Proliferation and Influencing Mitonuclear Imbalance in Diabetic Nephropathy
3 . 学会等名 Kidney Week 2017 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Matsui Ayumi, Yoshifuji Ayumi, Irie Junichiro, Tajima Takaya, Uchiyama Kiyotaka, Ito Tomoaki, Wakino Shu, Itoh Hiroshi
2 . 発表標題 The Impact of Canagliflozin on the Gut Microbiota of Non-Diabetic CKD Rats and Its Effect on Cardiovascular System
3 . 学会等名 Kidney Week 2017 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Minakuchi Hitoshi, Wakino, Shu Itoh, Hiroshi
2. 発表標題 Aldosterone and Insulin Resistance: A Vicious Combination in Patients on Maintenance Hemodialysis
3. 学会等名 Kidney Week 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 海野 寛之, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 SGLT2の発現調節にGLUT2がシグナル伝達物質として関与する
3. 学会等名 日本心血管内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 脇野 修, 二木 功治, 徳山 博文, 内藤 真紀子, 南嶋 洋司, 伊藤 裕
2. 発表標題 分子状酸素による遺伝子発現調節から紐解く疾患生物学 肥満に伴う腎障害における腎虚血とPHD2の役割
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉藤 歩, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 尿毒素から紐解く臓器連関と生体恒常性破綻のメカニズム 尿毒素が引き起こす臓器連関破綻 腸・腎連関
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 脇野 修
2. 発表標題 病態の中心は腸! 腸からみた全身ネットワークの環境適応とその破綻 腸と腎臓との関連
3. 学会等名 適応医学総会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浦井 秀徳, 神田 武志, 小松 素明, 長谷川 一宏, 徳山 博文, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 血管内皮グレリン受容体は白色脂肪組織での脂質の取り込みを制御する
3. 学会等名 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 篠塚 圭祐, 脇野 修, 藤村 慶子, 伊藤 智章, 伊藤 裕
2. 発表標題 糖尿病マウスに対するグレリン長期投与によるマイトファジーを介した腎保護作用の検討
3. 学会等名 日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神田 武志, 小松 素明, 浦井 秀徳, 黒河内 新, 北濱 利奈, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 脇野 修, 長谷川 一宏, 伊藤 裕
2. 発表標題 サーチュインとアンチエイジング Sirt1と腎疾患
3. 学会等名 脳心血管抗加齢研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 海野 寛之, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 SGLT2の発現調節にGLUT2がシグナル伝達物質として関与する
3. 学会等名 日本高血圧学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村丘 寛和, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 Sirt6の腎臓における機能的意義の解明
3. 学会等名 日本高血圧学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内藤 真規子, 徳山 博文, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 肥満の超早期における低分子G蛋白RhoAの活性化の意義
3. 学会等名 日本高血圧学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 脇野 修, 長谷川 一宏, 伊藤 裕
2. 発表標題 糖尿病腎症に対する新たな治療戦略 尿細管系球体連関からの糖尿病性腎症治療
3. 学会等名 日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村丘 寛和, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 NMN産生酵素Namp1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
3. 学会等名 日本心血管内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 篠塚 圭祐, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 末期腎不全患者のQOL改善を目指して 末期腎不全患者と食欲不振
3. 学会等名 日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村丘 寛和, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 Sirt6の腎臓における機能的意義の解明
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 海野 寛之, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 Sgl t2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
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 脇野 修, 長谷川 一宏, 海野 寛之, 伊藤 裕
2. 発表標題 糖代謝臓器としての腎臓
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 海野 寛之, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 SGLT2の発現調節にGLUT2がシグナル伝達物質として関与する
3. 学会等名 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村丘 寛和, 長谷川 一宏, 脇野 修, 伊藤 裕
2. 発表標題 NMN産生酵素Namp1の糖尿病性腎症における腎線維化に対する意義
3. 学会等名 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 糖尿病性腎症の治療薬：ニコチナミドモノヌクレオチド	発明者 安田格, 長谷川一宏, 脇野修, 伊藤裕	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-56264	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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
研究分担者	長谷川 一宏  (Hasegawa Kazuhiro)  (30424162)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師   (32612)	
研究分担者	脇野 修  (Wakino Shu)  (50265823)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授   (32612)	
研究分担者	徳山 博文  (Tokuyama Hirobumi)  (50276250)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師   (32612)	
研究分担者	神田 武志  (Kanda Takeshi)  (80317114)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師   (32612)	