

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00535

研究課題名（和文）代謝腎臓病でのDNA損傷修復・エピゲノム変調とエネルギー代謝変容のスパイラル進展

研究課題名（英文）Spiral progression of DNA damage repair, epigenetic alterations and metabolic changes in metabolic kidney diseases

研究代表者

伊藤 裕（ITO, 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） 35,100,000円

研究成果の概要（和文）：これまで我々は、慢性腎臓病（CKD）の多くを占める、糖尿病や脂質異常、肥満などによる代謝異常と関連したCKD、すなわち代謝腎臓病（Metabolic kidney disease）について、全身臓器連関に注目して病態を明らかにしてきた。本研究では、その病態を、DNA損傷修復という新たな軸を取り入れることで新たな視点から解明することを目指した。DNA損傷修復と代謝異常が双方向性に関与し合い、慢性腎臓病が進展するメカニズムについて、一部明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会において増加する高血圧、糖尿病を背景に、慢性腎臓病は増加傾向にあり、代謝腎臓病の新たな治療戦略の開発は喫緊の課題である。本研究は、慢性腎臓病におけるDNA損傷とそれに伴って惹起されるエピゲノム変化が、代謝変化と双方向性に関与し合い、病態の進展をもたらすという新しいコンセプトを提案したものであり、学術的に新規性・独創性が高い。また、新規治療標的の候補分子を複数提案しており、疾患人口が増加する中で、社会的意義も大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：We have elucidated the mechanism of metabolic kidney disease, namely chronic kidney disease associated with metabolic disorders, including diabetes, dyslipidemia and obesity, focusing on the organ-organ associations. This study aimed to investigate pathophysiology of the disorders, introducing the new viewpoint, DNA damage response (DDR). As a result, DDR in the kidney causes metabolic alterations, and metabolic disorders also cause DDR alteration, which drives progression of CKD.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：エピゲノム DNA損傷 ニコチン酸代謝 慢性腎臓病

## 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、現在、非感染性疾患(non-communicable Diseases; NCDs)と総称される病態を、時系列、多臓器連関の中で一体の病態として捉えることの重要性を唱えてきた。そしてこれまで一貫して、臓器連関(Fukuda Nature 2013)、組織炎症(Fujimoto Nature Med 2012)、ミトコンドリア機能障害(Miyashita Diabetes 2012)、エピゲノム制御(Hasegawa Nature Med 2013, Hayashi J Clin Invest 2014)を基軸にその病態解析を推進してきた。

慢性腎臓病(CKD)は、腎臓にとどまらず多くの臓器障害のリスクであることが明らかにされ、メタボリックドミノの中心病態を形成し現代医療の最重要臨床課題の一つと位置付けられる。申請者はCKDを、“Metabolic Kidney Disease(MKD、代謝腎臓病)”として捉えその病態解析を行ってきた。このMKDの概念は、糖尿病性腎臓病(Diabetic Kidney Disease、DKD)および高血圧性腎硬化症、肥満腎症を包括する。申請者は、MKDにおいては、心臓、肝臓、脂肪組織、腸管に機能・構造的障害が続発的に発症し、全身のエネルギー代謝の障害を引き起こす病態が存在することを明らかにしてきた。今回の申請では、MKDにおける全身および腎臓内のエネルギー代謝障害の作用点として、DNA損傷修復環境に焦点を当てた。すなわち、MKDにおいては、全身および腎臓内のエネルギー代謝変容と、腎臓の構造機能の維持に伴うDNA損傷とその修復、およびそれに随伴して惹起されるエピゲノム変調というゲノム上のイベントが、双方向的に関与し合い、負のスパイラルを形成してMKDの進展に関与するという可能性を想起した。

### 2. 研究の目的

これまでのCKD研究の成果に基づく治療介入では、短期では有効性が示されるものの長期予後でも有効性を示すことができず、CKDはいまだに撲滅に至っていない。その原因は、CKDの進展が腎臓内の分子、形態学的異常の解析のみに固執し、CKDを全身疾患にとらえ、その内部環境の破綻の中でCKDを捉えなおすという観点が希薄であることにあると考えた。本研究は、CKDの病態を、腎臓を中心とした全身臓器でのエネルギー代謝障害として捉えられるというこれまでの研究成果に立脚し、新たにDNA損傷修復環境を形作る分子機構との連関を双方向から把握することを目的とした。

### 3. 研究の方法

申請者はこれまでの検討において全身臓器の代謝変容と腎臓における代謝変容の相互連関について、NAD代謝を中心に明らかにしてきた。本研究においてはこれら代謝変容の作用点として腎臓におけるDNA損傷修復環境とエピゲノム変調に焦点を当て、(1)腎臓代謝変容 腎臓におけるDNA損傷修復環境・エピゲノム変調への作用(代謝変容からのアプローチ)、(2)腎臓におけるDNA損傷修復環境・エピゲノム変調 腎臓代謝への作用(DNA損傷修復環境からのアプローチ)について、その分子基盤を明らかにする。

(1) 腎臓代謝変容 腎臓におけるDNA損傷修復環境・エピゲノム変調への作用(代謝変容からのアプローチ)

MKDにおけるNAD代謝破綻とDNA損傷・エピゲノム変調 Sirt1/Sirt6、NNMT、NAMPTの意義について各種ノックアウトマウスを用いた検討を行い、DNA損傷修復にどのような影響をもたらすか検討を行う。

MKDにおけるアルギニン代謝(DDAH/ADMA経路)、ケトン体代謝とDNA損傷・エピゲノム変調の関連性を検討する。

腎生検検体を用いたCKD患者における腎エネルギー代謝変容の把握とDNA損傷の関連性を検討する。

(2) 腎臓におけるDNA損傷修復環境・エピゲノム変調 腎臓代謝への作用(DNA損傷修復環境からのアプローチ)

腎構成細胞におけるDNA損傷修復とエピゲノム変調およびその腎内代謝への影響を検討する。

メタボローム解析を用いた腎臓DNA損傷修復環境を制御する栄養・代謝関連因子の探索と腎内代謝イメージングにより挙動を把握する。

腎生検検体を用いたヒトにおけるDNA損傷修復、エピゲノム変調と代謝因子との関連を検討する。

### 4. 研究成果

(1) 腎臓代謝変容 腎臓におけるDNA損傷修復環境・エピゲノム変調への作用(代謝変容からのアプローチ)

代謝変容からのアプローチとして、肥満関連腎症の病態について、RhoAに注目した解析を行った。近位尿細管特異的なSodium-dependent phosphate transportのプロモーターの下流にドミナントネガティブにRhoAを過剰発現させ、近位尿細管特異的RhoA発現抑制マウス(DN RhoA)

を作製した。DN RhoA ではD10と比較して、糸球体肥大、尿細管細胞肥大、細胞周期の異常が改善し、尿 NGAL の低下、尿細管の炎症細胞浸潤の軽減を認めた。細胞肥大に伴うストレスファイバーの形成に関して検討を行った。ヒト近位尿細管細胞 (HK-2) に 120% の機械的進展刺激を誘導したところ、ROCK の発現上昇とストレスファイバーの形成、炎症反応の上昇を認めた。最後に BMI22~26 のヒト腎移植の正常腎ドナーで検討した。BMI は尿細管細胞面積、マッソン染色と相関を認め、尿細管細胞面積は尿 NGAL 及び HOMA-IR と相関を認めた。また mDIA1 と ROCK の活性化を免疫染色で確認したところ、BMI は mDIA1 の発現と有意に相関した。RhoA/mDIA 経路、RhoA/ROCK 経路が肥満前および肥満における尿細管細胞肥大や組織障害を制御することを示した新規解析結果である (Naito, et al. *Kidney Int.* 2022 Oct;102(4):798-814)。本研究により糖尿病の前段階である肥満腎症時に微量アルブミン尿が出現する以前から腎肥大、尿細管肥大が生じることを明らかとした。これは微量アルブミン尿に代わる早期診断指標の確立、新規治療薬の開発を目指すものであり、臨床上重要なテーマである。肥満関連・糖尿病性腎症の病態生理をより詳細に明らかにし、早期診断指標の確立、新規治療法による早期治療介入を提示できる可能性があり、糖尿病性腎症の進行を抑える可能性があり社会的貢献度は極めて高いと考えられる。

一方、アミノ酸代謝との関連性においては、CKD 患者の血中の D アミノ酸濃度が高ければ高いほど末期腎不全となり透析導入に至る事が報告されている。そこで、D アミノ酸を基質として酸化ストレスを生じる D-amino acid oxidase (DAO) に着目した。Sodium benzoate (SB) は、既知の D-アミノ酸オキシダーゼ (DAO) 酵素阻害剤であり、抗炎症作用が報告されているが、腎障害における役割については報告されていない。C57BL/6Jcl マウスにアデニンを経口投与することで、アデニン誘発性 CKD (AdCKD) を確立した。このモデルを用いて、SB の抗炎症作用は DAO 酵素活性とは独立したものであり、NF- $\kappa$ B RelB のダウンレギュレーションおよびその下流の TNF- $\alpha$  などの炎症関連遺伝子の抑制を介して発揮されることが示唆された (Oshima, et al. *Sci Rep.* 2023 Feb 27;13(1):3331)。アデニン誘発性 CKD はヒトにおける adenine phosphoribosyl transferase (APRT) 欠損症による腎障害モデルであり、その治療法は確立していない。また、アデニン誘発性 CKD はヒトにおける CKD の特徴である貧血、電解質異常、心臓障害など広く模倣している。アデニン誘発性 CKD モデルに対する治療メカニズムの解明は、APRT 欠損症やヒト CKD 一般における治療メカニズムの解明および将来的な治療薬開発に結び付く可能性があると考えられる。

また、我々は糖尿病腎臓病 (DKD) において、その超早期に出現する近位尿細管の NAD (nicotinamide adenine dinucleotide ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド) 代謝異常に注目した研究を遂行してきた。すなわち DKD マウスにおいてアルブミン尿の出現前から NAD 代謝の中間代謝産物である NMN (nicotinamide mononucleotide ニコチンアミドモノヌクレオチド) の近位尿細管における産生が低下し、それが引き金となり、糸球体の足細胞において Claudin-1 という遺伝子の発現が epigenome 制御により上昇し、結果的に糸球体のバリア機能障害を引き起こすことがアルブミン尿出現の原因となることを報告している (Nature Medicine 2013)。そして今回この研究を基に DKD マウスモデルにおいて超早期に大量に NMN を投与する NMN パルス療法を検証し、アルブミン尿の発症が抑制される結果を得ることに成功した (Yasuda, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Jun 1;32(6):1355-1370)。

次に我々は NAD 代謝に関わる酵素に着目した。Nicotinamide N-methyltransferase (NNMT) は NAD<sup>+</sup> とメチオニンの代謝を調節する。NAD<sup>+</sup> は前駆体である NAM、NMN から合成され、NAM は NNMT により methyl nicotinamide (MNA)、続いて N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide (N-Me-2PY)、N-methyl-4-pyridone-3-carboxamide (N-Me-4PY) へと代謝される。一方、NNMT はメチオニンから合成された S-adenosylmethionine (SAM) を S-adenosylhomocysteine (SAH) に代謝し、メチル基供与体の SAM を減少させる。NNMT は腎臓に多く発現しているが、CKD や腎線維化におけるその役割は不明である。我々は腎臓の NNMT 発現の増加が、NAD<sup>+</sup> およびメチオニン代謝の異常を引き起こし、腎臓の線維化に寄与していることを明らかにした (Takahashi, et al. *Sci Rep* 2022)。今後 DNA 損傷修復との関連性に注目して検討を行う予定である。

(2) 腎臓における DNA 損傷修復環境・エピゲノム変調 腎臓代謝への作用 (DNA 損傷修復環境からのアプローチ)

まず腎糸球体上皮細胞 (ポドサイト) において DNA 損傷修復を反復するマウスモデル (Podocin-Cre+ROSA26-STOP-1-Ppo1, 1-Ppo マウス) を作成した。本マウスを用いた検討の結果、ポドサイトの DNA 損傷の反復が腎臓の免疫微小環境変容を惹起するとともに、末梢循環の CD8<sup>+</sup> T 細胞集団の変化に関連する血球細胞の DNA メチル化変化にも寄与し、持続的な炎症を介し腎障害を誘導する可能性を明らかにした (Nakamichi, et al. *Cell Rep* 2023, 42(4):112302)。

DNA 損傷修復は細胞種特異性が高いと言われており、我々はまず糖尿病性腎症ポドサイトにおいて重要な役割を果たすことを報告した DNA 修復因子 KAT5 の、近位尿細管上皮細胞における役

割を検討した。その結果、ポドサイトにおける KAT5 とは異なり、ノックダウンにより軽度の尿細管障害のみで顕著な腎機能障害は認めなかったが、虚血再還流障害においてクロライドチャネル遺伝子のエピゲノム変化を介した、糸球体濾過量調整に関与することが明らかになった (Hishikawa, et al. *iScience* 2021 Nov 14;24(12):103436)。また、本マウスにおいて RNA-seq 解析を行ったところ、尿細管細胞の脂肪酸代謝経路に大きな変動が認められたため、尿細管細胞における DNA 損傷と代謝障害の関連性が示唆された。

次に、近位尿細管上皮細胞特異的に DNA 損傷修復を反復するマウスモデル (ggt-Cre+ROSA26-STOP-I-Ppo 1, I-Ppo マウス) を作成したところ、皮下脂肪量の減少、脂肪肝、耐糖能異常を呈し、リポジストロフィー様変化を呈した。メタボローム解析の結果、腎臓のみならず肝臓においてもミトコンドリア障害を呈することが明らかになった。この結果から、近位尿細管上皮細胞における DNA 二本鎖切断は、全身の代謝変容をもたらすことが明らかになり、更に網羅的メチル化解析の結果から、ポドサイトにおける DNA 損傷による変化とは全く異なる末梢血 DNA メチル化変化が惹起されることが明らかになった。今後引き続き腎臓における DNA 損傷とそれにより惹起される腎臓および末梢血 DNA メチル化変化の病態への関与について、検討を進める予定である。

またヒトにおける各種腎症において DNA 損傷と DNA メチル化の程度について検討を行った。IgA 腎症においては病理学的ポドサイトパッチーとポドサイト DNA 損傷が関連しており、eGFR の低下と関連することが示唆された (Hayashi et al. *Sci Rep* 2020, 10(1) 237)。また、minor glomerular abnormalities (MGA; 光学顕微鏡では所見を認めない腎症) における尿蛋白量とポドサイト DNA 損傷や糸球体 DNA メチル化の関連、糖尿病性腎症における腎機能低下とポドサイト DNA 損傷、糸球体 DNA メチル化の関連を示した。一方膜性腎症では明らかな関連が見られなかった。以上から、各種糸球体疾患において、ポドサイト DNA 損傷や糸球体 DNA メチル化の病態に対する寄与の違いがある可能性が示唆された (Yoshimoto, et al. *Hypertens Res.* 2023 Jan 17)。更に非侵襲的に尿中脱落細胞を用いて腎臓 DNA 損傷を評価する方法を用いて検討を行った結果、高血圧に糖尿病を合併した症例では、高血圧単独の場合よりも、血糖コントロールが良好で eGFR が 60 前後と保たれている症例であっても、ポドサイト DNA 損傷が増加していることが明らかになった (*Sci Rep*, 2020: 10(1) 3377)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Takahashi R, Kanda T, Komatsu M, Itoh T, Minakuchi H, Urai H, Kuroita T, Shigaki S, Tsukamoto T, Higuchi N, Ikeda M, Yamanaka R, Yoshimura N, Ono T, Yukioka H, Hasegawa K, Tokuyama H, Wakino S, Itoh H.	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 The significance of NAD + metabolites and nicotinamide N-methyltransferase in chronic kidney disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-10476-6.	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 Nagahisa Taichi, Yamaguchi Shintaro, Kosugi Shotaro, Homma Koichiro, Miyashita Kazutoshi, Irie Junichiro, Yoshino Jun, Itoh Hiroshi	4. 巻 163
2. 論文標題 Intestinal Epithelial NAD+ Biosynthesis Regulates GLP-1 Production and Postprandial Glucose Metabolism in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endoqr/bqac023	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 Kohata Nao, Kurihara Isao, Yokota Kenichi, Kobayashi Sakiko, Murai-Takeda Ayano, Mitsuishi Yuko, Nakamura Toshifumi, Morisaki Mitsuha, Kozuma Takahide, Torimitsu Takuto, Kawai Miki, Itoh Hiroshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Lysine-specific demethylase 1 as a corepressor of mineralocorticoid receptor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 641 ~ 649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-00859-7	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 Hishikawa Akihito, Hayashi Kaori, Kubo Akiko, Miyashita Kazutoshi, Hashiguchi Akinori, Kinouchi Kenichiro, Yoshimoto Norifumi, Nakamichi Ran, Akashio Riki, Sugita Erina, Azegami Tatsuhiko, Monkawa Toshiaki, Suematsu Makoto, Itoh Hiroshi	4. 巻 24
2. 論文標題 DNA repair factor KAT5 prevents ischemic acute kidney injury through glomerular filtration regulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103436 ~ 103436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103436	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 Uto Asuka, Miyashita Kazutoshi, Endo Sho, Sato Masaaki, Ryuzaki Masaki, Kinouchi Kenichiro, Mitsuishi Masanori, Meguro Shu, Itoh Hiroshi	4. 巻 162
2. 論文標題 Transient Dexamethasone Loading Induces Prolonged Hyperglycemia in Male Mice With Histone Acetylation in Dpp-4 Promoter	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqab193	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 Sato Yuko, Atarashi Koji, Plichta Damian R., ...Itoh Hiroshi, ...Honda Akira, Hattori Masahira, Murai Tsuyoshi, Xavier Ramnik J., Hirose Nobuyoshi, Honda Kenya	4. 巻 599
2. 論文標題 Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 458 ~ 464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-021-03832-5	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 該当する

1. 著者名 Shiizaki Kazuhiro, Tsubouchi Asako, Miura Yutaka, ...Itoh Hiroshi, ...Kuro-o Makoto	4. 巻 131
2. 論文標題 Calcium phosphate microcrystals in the renal tubular fluid accelerate chronic kidney disease progression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI145693	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 Azegami Tatsuhiko, Nakayama Takashin, Hayashi Kaori, Hishikawa Akihito, Yoshimoto Norifumi, Nakamichi Ran, Itoh Hiroshi	4. 巻 70
2. 論文標題 Vaccination Against Receptor for Advanced Glycation End Products Attenuates the Progression of Diabetic Kidney Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 2147 ~ 2158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db20-1257	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 Sato Midori, Inaishi Jun, Saisho Yoshifumi, Sato Yasunori, Komuro Issei, Itoh Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Association of visit to visit glycemic variability with risk of cardiovascular diseases in high risk Japanese patients with type 2 diabetes: A subanalysis of the EMPATHY trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 2190 ~ 2196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13597	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 Sasaki Hironobu, Saisho Yoshifumi, Inaishi Jun, Watanabe Yuusuke, Tsuchiya Tami, Makio Masayoshi, Sato Midori, Nishikawa Masaru, Kitago Minoru, Yamada Taketo, Itoh Hiroshi	4. 巻 64
2. 論文標題 Reduced beta cell number rather than size is a major contributor to beta cell loss in type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 1816 ~ 1821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-021-05467-7	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 Yasuda Itaru, Hasegawa Kazuhiro, Sakamaki Yusuke, Muraoka Hirokazu, Kawaguchi Takahisa, Kusahana Ei, Ono Takashi, Kanda Takeshi, Tokuyama Hirobumi, Wakino Shu, Itoh Hiroshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Pre-emptive Short-term Nicotinamide Mononucleotide Treatment in a Mouse Model of Diabetic Nephropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 1355 ~ 1370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2020081188	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 Kawaguchi Takahisa, Hasegawa Kazuhiro, Yasuda Itaru, Muraoka Hirokazu, Umino Hiroyuki, Tokuyama Hirobumi, Hashiguchi Akinori, Wakino Shu, Itoh Hiroshi	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 -
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 Minakuchi Hitoshi, Wakino Shu, Urai Hidenori, Kurokochi Arata, Hasegawa Kazuhiro, Kanda Takeshi, Tokuyama Hirobumi, Itoh Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 The effect of aldosterone and aldosterone blockade on the progression of chronic kidney disease: a randomized placebo-controlled clinical trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73638-4	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 Nakamura Anna, Yokoyama Yoko, Tanaka Kazuki, Benegiamo Giorgia, Hirayama Akiyoshi, Zhu Qi, Kitamura Naho, Sugizaki Taichi, Morimoto Kohkichi, Itoh Hiroshi, Fukuda Shinji, Auwerx Johan, Tsubota Kazuo, Watanabe Mitsuhiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Asperuloside Improves Obesity and Type 2 Diabetes through Modulation of Gut Microbiota and Metabolic Signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101522 ~ 101522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101522	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 Uchiyama Kiyotaka, Wakino Shu, Irie Junichiro, Miyamoto Junki, Matsui Ayumi, Tajima Takaya, Itoh Tomoaki, Oshima Yoichi, Yoshifuji Ayumi, Kimura Ikuo, Itoh Hiroshi	4. 巻 35
2. 論文標題 Contribution of uremic dysbiosis to insulin resistance and sarcopenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 1501 ~ 1517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfaa076	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 Kanda Takeshi, Murai-Takeda Ayano, Kawabe Hiroshi, Itoh Hiroshi	4. 巻 43
2. 論文標題 Low birth weight trends: possible impacts on the prevalences of hypertension and chronic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 859 ~ 868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-020-0451-z	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 Kimura Ikuo, Miyamoto Junki, Itoh Hiroshi, Hase Koji, et al.	4. 巻 367
2. 論文標題 Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aaw8429	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 Hishikawa Akihito, Hayashi Kaori, Yoshimoto Norifumi, Nakamichi Ran, Homma Koichiro, Itoh Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 DNA damage and expression of DNA methylation modulators in urine-derived cells of patients with hypertension and diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60420-9	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 Hayashi Kaori, Hishikawa Akihito, Hashiguchi Akinori, Azegami Tatsuhiko, Yoshimoto Norifumi, Nakamichi Ran, Tokuyama Hirobumi, Itoh Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Association of glomerular DNA damage and DNA methylation with one-year eGFR decline in IgA nephropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57140-0	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 Kodani Noriko, Nakae Jun, Kobayashi Masaki, Kikuchi Osamu, Kitamura Tadahiro, Itoh Hiroshi	4. 巻 23
2. 論文標題 FCoR-Foxo1 Axis Regulates -Cell Mass through Repression of Arx Expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 100798 ~ 100798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.100798	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 Irie Junichiro, Inagaki Emi, Fujita Masataka, Nakaya Hideaki, Mitsuishi Masanori, Yamaguchi Shintaro, Yamashita Kazuya, Shigaki Shuhei, Ono Takashi, Yukioka Hideo, Okano Hideyuki, Nabeshima Yo-ichi, Imai Shin-ichiro, Yasui Masato, Tsubota Kazuo, Itoh Hiroshi	4. 巻 67
2. 論文標題 Effect of oral administration of nicotinamide mononucleotide on clinical parameters and nicotinamide metabolite levels in healthy Japanese men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 153 ~ 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/encocrj.EJ19-0313	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 Yasuda Itaru, Hasegawa Kazuhiro, Sakamaki Yusuke, Muraoka Hirokazu, Kawaguchi Takahisa, Kusahana Ei, Ono Takashi, Kanda Takeshi, Tokuyama Hirobumi, Wakino Shu, Itoh Hiroshi	4. 巻 epub ahead of print
2. 論文標題 Pre-emptive Short-term Nicotinamide Mononucleotide Treatment in a Mouse Model of Diabetic Nephropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2020081188	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 Franczyk Michael P, Qi Nathan, Stromsdorfer Kelly L, Li Chengcheng, Yamaguchi Shintaro, Itoh Hiroshi, Yoshino Mihoko, Sasaki Yo, Brookheart Rita T, Finck Brian N, DeBosch Brian J, Klein Samuel, Yoshino Jun	4. 巻 162
2. 論文標題 Importance of Adipose Tissue NAD+ Biology in Regulating Metabolic Flexibility	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/encocr/bqab006	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 該当する

1. 著者名 Nakamichi Ran, Hayashi Kaori, Itoh Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of High Glucose and Lipotoxicity on Diabetic Podocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 241 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13010241	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 Kawaguchi Takahisa, Hasegawa Kazuhiro, Yasuda Itaru, Muraoka Hirokazu, Umino Hiroyuki, Tokuyama Hirobumi, Hashiguchi Akinori, Wakino Shu, Itoh Hiroshi	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 -
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 Amiya Takeru, Nakamoto Nobuhiro, Irie Junichiro, Taniki Nobuhito, Chu Po-Sung, Koda Yuzo, Miyamoto Kentaro, Yamaguchi Akihiro, Shiba Shunsuke, Morikawa Rei, Itoh Hiroshi, Kanai Takanori	4. 巻 64
2. 論文標題 C-C motif chemokine receptor 9 regulates obesity-induced insulin resistance via inflammation of the small intestine in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 603 ~ 617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-020-05349-4	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 Yokota Kenichi, Shibata Hirotaka, Kurihara Isao, Kobayashi Sakiko, Murai-Takeda Ayano, Itoh Hiroshi	4. 巻 44
2. 論文標題 CASZ1b is a novel transcriptional corepressor of mineralocorticoid receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 407 ~ 416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-020-00562-5	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	林 香 (HAYASHI Kaori) (60445294)	慶應義塾大学・医学部 (信濃町)・講師  (32612)	

6. 研究組織（つづき）

	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	神田 武志  (KANDA Takeshi)  (80317114)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師    (32612)	
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）・特任講師    (32612)	削除：2022年3月15日
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)	

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