

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科
氏 名	長谷川 一宏
研究テーマ	近位尿細管 Sirt1 によるポドサイト機能制御機構の解明 —糖尿病性腎症発症における検討

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

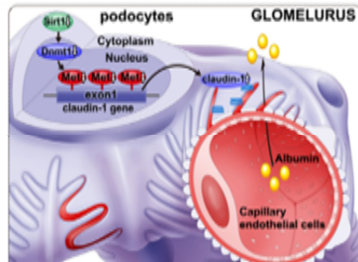
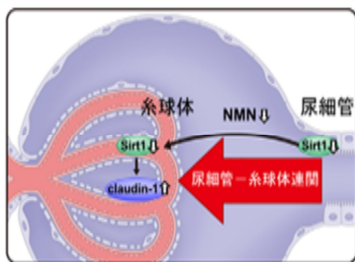
成果報告(概要)

NAD 依存性脱アセチル化酵素 Sirt1(サーチュイン)は、カロリー制限で発現が上昇し、長寿や臓器保護に重要な役割を果たす。我々は腎では近位尿細管 Sirt1 が重要であり、In Vitro の系で細胞保護作用を報告し(長谷川ら、BBRC 2008)、続いて生体意義を解明する為、近位尿細管特異的 Sirt1 過剰(Transgenic:Tg)発現・(長谷川ら、JBC 2010)・欠損マウス(Conditional Knockout; CKO)を作製した。

更に、我々は、高血圧・腎炎・糖尿病等の病態の異なる腎障害をマウスに惹起し、Sirt1 発現変化が最も顕著であった**糖尿病性腎症**に着目した。Sirt1 は、通常は近位尿細管と足細胞(ポドサイト、糸球体の構成細胞)の双方に発現するが、糖尿病では、まず近位尿細管 Sirt1 が低下し、その結果 Sirt1 由来のニコチン酸代謝産物の Nicotinamide Mono Nucleotide(NMN)の分泌が減少した。NMN の減少で足細胞 Sirt1 も低下し、Epigenetic 制御で本来足細胞に発現していない tight junction の構成分子の Claudin1 の発現が上昇し、足細胞の癒合を引き起こし、蛋白尿が出現する事を報告した(長谷川一宏、Nature Medicine 2013)。これらは Tg マウスで増悪し、CKO マウスで増悪を認めた。

この研究で、尿細管から糸球体への尿流と逆行する情報伝達経路(尿細管・糸球体連関と名付けた)を発見した。更に“細胞間連関のメディエーター”として「炎症関連分子」がこれまで注目されてきたが、細胞内ニコチン酸代謝の変化に基づく「細胞代謝産物」(当研究では NMN)をメディエーターとして初めて同定した。更に、Epigenetic 制御による糸球体バリア機能の変化を示し、腎細胞へのストレス刺激の反復(当研究では高糖負荷)により、エピジェネティックスの変化で障害が固着する「病変の不可逆性」を腎障害で初めて解明した。

上記の成果を下記に論文報告した。その後、Nat Rev Nephrology の Review Article・新聞掲載・医療ニュースサイトで取り上げられた。更に、アジア太平洋腎臓会議 2014 年にて YIA を受賞した。



長谷川一宏、脇野修、林晃一、Leonard Guarente、伊藤裕ら  
Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes.  
Nat Med. 2013Nov;19(11):1496-504. (News and Views でも取り上げられた)

第 14 回 2014 年 5 月 14-17 日  
アジア太平洋腎臓学会 YIA

[新聞掲載]

2013 年 10 月 23 日 7 面 日経産業新聞 朝刊  
2013 年 10 月 22 日 3 面 読売新聞 夕刊

[取り上げられた Review Article]

Nature Review Nephrology 2013 Dec;9(12):696 等



## Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;発表実績/予定一覧&gt;

所	属	慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科
氏	名	長谷川 一宏

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。</li> <li>国内外雑誌を問わない。</li> <li>印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。</li> <li>欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	<p><b>1<sup>st</sup> author:長谷川一宏</b>  <u>Hasegawa K.</u>, Wakino S, Simic P, Sakamaki Y, Minakuchi H, Fujimura K, Hosoya K, Komatsu M, Kaneko Y, Kanda T, Kubota E, Tokuyama H, Hayashi K, Guarente L, Itoh H.  Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes.  <b>Nat Med. 2013. 19(11):1496-504. 査読有り (impact factor 28.0)</b></p>
2	<p><b>1<sup>st</sup> author:長谷川一宏</b>  <u>Hasegawa K.</u>, Wakino S, Kimoto M, Minakuchi H, Fujimura K, Hosoya K, Komatsu M, Kaneko Y, Kanda T, Tokuyama H, Hayashi K, Itoh H.  The hydrolase DDAH2 enhances pancreatic insulin secretion by transcriptional regulation of secretagogin through a Sirt1-dependent mechanism in mice.  <b>FASEB J. 2013. 27:2301-15. 査読有り (impact factor 5.7)</b></p>
3	<p>共著者として発表した論文  Fujimura K, Wakino S, Minakuchi H, <u>Hasegawa K.</u>, Hosoya K, Komatsu M, Kaneko Y, Shinozuka K, Washida N, Kanda T, Tokuyama H, Hayashi K, Itoh H.  Ghrelin Protects against Renal Damages Induced by Angiotensin-II via an Antioxidative Stress Mechanism in Mice.  PLoS One. 2014 Apr 18;9(4) 査読有り</p>
4	<p>共著者として発表した論文  Homma K, Hayashi K, Wakino S, Tokuyama H, Kanda T, Tatematsu S, <u>Hasegawa K.</u>, Fujishima S, Hori S, Saruta T, Itoh H.  Rho-kinase contributes to pressure-induced constriction of renal microvessels.  Keio J Med. 2014 Apr 1;63(1):1-12. Epub 2014 Jan 16. PubMed PMID: 24429483. 査読有り</p>

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2014年9月6日	第5回分子腎臓フォーラム <b>優秀賞を受賞</b> 長谷川一宏・脇野修・林晃一・Leonard Guarente・伊藤裕 糖尿病性腎症早期の近位尿細管 Sirt1 低下に対するミトコンドリアリボソーム(Mitoribosome)の数的・機能的な代償機構の解明—近位尿細管及びポドサイト特異的 Sirt1 遺伝子改変マウスを使用した解析—
2	2014年7月11日	第32回内分泌代謝学セミナー <b>招聘講演(シンポジウム)</b> 長谷川一宏、脇野修、林晃一、伊藤裕 「尿細管—糸球体連関:近位尿細管特異的 Sirt1 遺伝子改変マウス・ヒト腎生検による糖尿病性腎症の発症メカニズムの解析」
3	2014年5月14日	第14回アジア太平洋腎臓学会 (The 14th Asian Pacific Congress of Nephrology 2014) <b>YIAを受賞</b> Hasegawa K, Wakino S, Hayashi K, Guarente L, Itoh H Proximal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes by retaining NMN.
4	2014年2月22日	第3回 CKD Frontier <b>招聘講演(シンポジウム)</b> 長谷川一宏、脇野修、林晃一、伊藤裕 尿細管 Sirt1 過剰発現マウスは、糖尿病性腎症の claudin-1 異所性高発現を改善し、アルブミン尿を低下させる
5	2013年5月11日	第56回日本腎臓学会学術総会 <b>口演(2演題採択)</b> 長谷川一宏、脇野修、林晃一、伊藤裕 1)糖尿病性腎症における podocyte における Claudin-1 の発現異常の病的意義 2)尿細管 Sirt1 由来の液性因子を介した尿細管・ポドサイト連関の解析
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2014年10月3日	第29回日本糖尿病合併症学会 <b>口演</b> 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 Sirt1 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—Sirt1 遺伝子改変マウスを用いた解析

2	2014年11月17日	米国腎臓学会 2014 口演 <u>Hasegawa K</u> , Wakino S, Hayashi K, Guarente L, Itoh H “ <b>Proximal Tubular Activated Sirt3 and Proliferated Mitochondrial Ribosomes Compensated for Decreased Sirt1 and Mitochondrial Dysfunction at Very Early stage of Diabetic Nephropathy</b> ”
3	2014年11月22日	第106回東京腎生理集談会 招聘講演 長谷川一宏 「慢性腎臓病の病態生理 UPDATE、Sirt1と糖尿病性腎症」