

研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	東京大学大学院医学系研究科 慢性腎臓病病態生理学講座
氏 名	長谷川 頌
研 究 テ ー マ	小胞体 – ミトコンドリア 連関から捉える糖尿病腎症の病態解明

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

【研究目的】

糖尿病にさらされた腎臓では様々なストレス応答機構が働いており、それらがお互いに影響を及ぼし合っていると考えられることから、そのクロストークに着目することが糖尿病腎症病態解明の突破口になる可能性がある。申請者は、過去の研究データから糖尿病腎症早期の腎臓では小胞体ストレスとミトコンドリア負荷が同時に生じていることを見出し、(Hasegawa S, et al. *Kidney Int*, 2020)、両者の連関が病態形成に重要な役割を果たしているのではないかと仮説を抱き、これを検証することを目的とした。

【研究方法】

小胞体ストレスセンサーのうちミトコンドリア代謝への関与が報告されている因子 A および小胞体とミトコンドリア/エンドソームとの接触部を構成する因子 B をそれぞれ糸球体ポドサイト特異的にノックアウトしたマウスを作製した。これらのマウスに糖尿病や高脂肪食による肥満を惹起して腎症早期のアウトカムを評価した。また、腎糸球体を単離してマルチオミクス解析（トランスクリプトーム・プロテオーム）を行うことで、オルガネラ連関と病態形成を繋ぐ因子を同定することを目指した。

【主な研究成果】

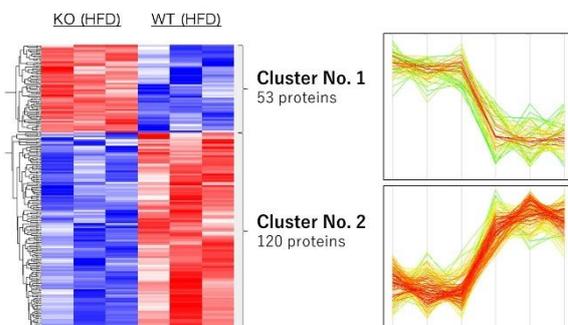
1. 小胞体ストレスセンサーは糖尿病によるポドサイト変化を媒介する

ポドサイト特異的な小胞体ストレスセンサー A ノックアウトマウスに糖尿病を誘導して 4 週後の腎糸球体マルチオミクス解析を行うことで、腎臓病進行に重要な役割を担うタンパク質の発現上昇が小胞体ストレスセンサーによって制御されている可能性を見出した。

2. オルガネラ連関がポドサイト内恒常性に与える影響

小胞体とミトコンドリア/エンドソーム連関のキーとなる分子である因子 B をポドサイト特異的にノックアウト (KO) したマウスに高脂肪食 (HFD) 負荷を与えて肥満関連腎症モデルを作製した。KO マウスには電子顕微鏡でエンドソームのクオリティコントロールの破綻を示す所見があり、糸球体マルチオミクス解析では因子 B のノックアウトによってミトコンドリア代謝が適切に保てなくなっていることが示唆された (図)。さらに、近年ポドサイトでもその重要性が報告されているホルモン X は HFD 負荷で増加するが、KO の糸球体では増加が抑えられており、オルガネラ連関の破綻に伴って生じるミトコンドリア・エンドソーム異常を媒介している可能性が考えられた。そのため、今後は「オルガネラ連関がホルモン X 発現を制御するメカニズム」および「X の発現変動がミトコンドリアやエンドソームに与える影響」に焦点を当てて研究を進めていく。

図. 高脂肪食負荷マウスの糸球体マルチオミクス解析



研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所 属	東京大学大学院医学系研究科 慢性腎臓病病態生理学講座
氏 名	長谷川 頌

1. 論文発表実績

- 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。
- 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。
- 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。
- 国内外雑誌を問わない。
- 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。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	<u>Hasegawa S</u> and Inagi R. Molecular mechanisms of kidney crosstalk with distant organs. <i>Nat Rev Nephrol</i> , 19(2), pp75-76, 2023. (査読なし)
2	<u>Hasegawa S</u> . Urinary single-cell transcriptomics: a promising noninvasive method for assessing acute kidney injury. <i>Kidney Int</i> , 102(6), pp1219-1221, 2022. (査読あり)
3	Inoue T, Nakamura Y, Tanaka S, Kohro T, Li LX, Huang L, Yao J, Kawamura S, Inoue R, Nishi H, Fukaya D, Uni R, <u>Hasegawa S</u> , Inagi R, Umene R, Wu CH, Ye H, Bajwa A, Rosin DL, Ishihara K, Nangaku M, Wada Y, Okusa MD. Bone marrow stromal cell antigen-1 (CD157) regulated by sphingosine kinase 2 mediates kidney fibrosis. <i>Front Med (Lausanne)</i> , 9, 993698, 2022. (査読あり)
4	<u>Hasegawa S</u> and Nangaku M. Whole-Kidney Three-Dimensional Staining with CUBIC. <i>J Vis Exp</i> , 185, e63986, 2022. (査読あり)
5	<u>Hasegawa S</u> and Nangaku M. Anti-aging mechanism of calorie restriction in humans. <i>Kidney Int</i> , 102(2), pp223-225, 2022. (査読あり)
6	<u>Hasegawa S</u> and Nangaku M. SGLT2 inhibition in chronic kidney disease: a preventive strategy against acute kidney injury at the same time? <i>Kidney Int</i> , 101(1), pp20-22, 2022. (査読あり)
7	Wu CH, Inoue T, Nakamura Y, Uni R, <u>Hasegawa S</u> , Maekawa H, Sugahara M, Wada Y, Tanaka T, Nangaku M, and Inagi R. Activation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors attenuates monocyte-endothelial adhesion through FUT7 inhibition. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> , 590, pp89-96, 2022. (査読あり)
8	Yoshioka K, Hirakawa Y, Kurano M, Ube Y, Ono Y, Kojima K, Iwama T, Kano K, <u>Hasegawa S</u> , Inoue T, Shimada T, Aoki J, Yatomi Y, Nangaku M, and Inagi R. Lysophosphatidylcholine mediates fast decline in kidney function in diabetic kidney disease. <i>Kidney Int</i> , 101(3), pp510-526, 2022. (査読あり)
9	<u>Hasegawa S</u> and Inagi R. The subtle long-lasting burden of mitochondrial DNA variants. <i>Nat Rev Nephrol</i> , 18(1), pp4-5, 2022. (査読なし)
10	<u>Hasegawa S</u> , Okada A, Aso S, Kumazawa R, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, and Nangaku M. Association Between Diabetes and Major Bleeding Complications of Renal Biopsy. <i>Kidney Int Rep</i> , 7(2), pp232-240, 2021. (査読あり)

11	Fujii R#, Hasegawa S #, Maekawa H, Inoue T, Yoshioka K, Uni R, Ikeda Y, Nangaku M, and Inagi R (# Equally contributed). Decreased IFT88 expression with primary cilia shortening causes mitochondrial dysfunction in cisplatin-induced tubular injury. <i>Am J Physiol Renal Physiol</i> , 321(3), F278-F292, 2021. (査読あり)
12	Hasegawa S and Inagi R. Harnessing Metabolomics to Describe the Pathophysiology Underlying Progression in Diabetic Kidney Disease. <i>Curr Diab Rep</i> , 21(7), pp21, 2021. (査読あり)
13	Hasegawa S , Inoue T, Nakamura Y, Fukaya D, Uni R, Wu CH, Fujii R, Peerapanyasut W, Taguchi A, Kohro T, Yamada S, Katagiri M, Ko T, Nomura S, Ozeki A, Susaki EA, Ueda HR, Akimitsu N, Wada Y, Komuro I, Nangaku M, and Inagi R. Activation of sympathetic signaling in macrophages blocks systemic inflammation and protects against renal ischemia-reperfusion injury. <i>J Am Soc Nephrol</i> , 32(7), pp1599-1615, 2021. (査読あり)
14	長谷川 頌 , 稲城 玲子. 「急性腎障害とミトコンドリア」 <i>腎臓内科</i> , 15 巻 5 号, pp494-500, 2022. (査読なし)
15	長谷川 頌 . 「交感神経 – 免疫関連による急性腎障害の病態制御メカニズム解明」 <i>医学のあゆみ</i> , 281 巻 4 号, pp340-341, 2022. (査読なし)
16	長谷川 頌 , 稲城 玲子. 「腎疾患におけるオルガネラストレス」 <i>実験医学 2022 年 5 月号</i> , 40 巻 8 号, pp1229-1234, 2022. (査読なし)
17	長谷川 頌 . 「腎臓組織の透明化と 3D イメージング解析」 <i>腎と透析</i> , 91 巻 5 号, pp931-937, 2021. (査読なし)
18	竹中 悠人, 長谷川 頌 , 稲城 玲子. 「ミトコンドリアと腎臓病」 <i>ミトコンドリアダイナミクス～機能研究から疾患・老化まで～</i> , NTS 社, 2021 年 10 月刊行. (査読なし)
19	長谷川 頌 . 「組織透明化による 3 次元イメージングを用いた腎臓病の病態解析」 <i>腎臓内科</i> , 13 巻 4 号, pp470-475, 2021. (査読なし)

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2022年11月	第95回日本生化学会大会（招待講演）. <u>長谷川 頌</u> . 「HIF-PH 阻害薬が腎臓病に与える多面的影響」
2	2022年6月	第65回日本腎臓学会学術総会（YIA 受賞講演）. <u>Sho Hasegawa</u> . “Activation of sympathetic signaling in macrophages blocks systemic inflammation and protects against renal ischemia-reperfusion injury”
3	2022年6月	第65回日本腎臓学会学術総会（招待講演）. <u>長谷川 頌</u> . 「神経・免疫連関による急性腎障害の病態制御」
4	2022年2月	ISN World Congress of Nephrology 2022. <u>Sho Hasegawa</u> . “Presentation of Basic Science Awards (Editors' pick of ISN journals: KI and KIR)”
5	2022年2月	ISN World Congress of Nephrology 2022. <u>Sho Hasegawa</u> , Akira Okada, Hideo Yasunaga, Masaomi Nangaku. “Impact of diabetes on major bleeding complications of renal biopsy (POS-293)”
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		