

**研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科
<b>氏 名</b>	木内 謙一郎
<b>研 究 テ ー マ</b>	肥満症における腎臓概日リズムの再編成

- 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)

**A. 研究目的**

内分泌学における重要な概念の一つとして、臓器間ネットワークによる恒常性の維持が挙げられる。昼夜の変化に対する予測的適応機構として概日リズムが存在し、その中心的な役割を概日時計が担っており、地球の自転に伴う光の明暗による調節を受けながら、約 24 時間の行動、代謝、生理反応のリズムを生み出している。視床下部に存在する中枢時計は光に同調し、液性因子や神経因子を介して末梢組織の概日時計を同調する。一方で、末梢組織の概日リズムは、食事のタイミングにも同調する。腎臓は肝臓について多くの遺伝子が概日振動することが知られており、本研究が行った腎臓概日メタボローム解析においても、検出された 792 の代謝産物のうち 349(44%)が通常食または高脂肪食のいずれかの負荷時で概日振動することを見出している。更に、高脂肪食負荷により振動する代謝産物が大きく変化すること、その多くが脂質であることを見出しており、**腎臓が食事由来栄養素に応答性が高い**ことが想定されている。一方、**腎臓において、転写リズムと代謝リズムがどのように相互に調節しているのか、腎臓が他臓器の代謝とどの程度同調しているのか、などについては未だ不明**な点が多い。本研究では、**腎臓における概日代謝リズムの臓器連関と、肥糖・糖尿病における腎臓の病態生理の解明**を目標とする。

**B. 研究手法、研究成果**

6～8 週齢の雄野生型マウス (C57BL/6J) に 10 週間の高脂肪食負荷を行い、腎臓組織を 4 時間毎 24 時間にわたり採取し、腎臓代謝産物の概日変動を超高速パフォーマンス液体クロマトグラフィー質量分析計で測定した (メタボローム解析)。792 の代謝産物を検出し、約半数弱に当たる 349 の代謝産物が、通常食群、高脂肪食群のいずれか、あるいは両方で概日振動することが明らかとなった。高脂肪食群では振動する代謝産物数が通常食群と比較して少なく、高脂肪食負荷による概日リズムの減弱が示唆された。また、特筆すべきこととして、高脂肪食群で振動する代謝産物の過半数が脂質であり、食事由来栄養素が腎臓概日代謝に大きく影響することが考えられた。実際に、主成分解析を行っても、通常食群と高脂肪食群で異なる代謝プロファイルを示した。高脂肪食負荷で振動する脂質の多くが摂食時にピークがあることから、腎臓で振動する脂質が食事により駆動される可能性が示唆された。更に、高脂肪食負荷における腎臓以外の臓器の代謝産物発現と腎臓代謝産物発現を比較したところ、通常食負荷で見られた、肝臓や骨格筋、血清と腎臓の間で見られた代謝産物発現の強い相関が、高脂肪食負荷で減弱することも明らかとなった。

次に同じコホートの腎臓組織から抽出した RNA を用いて、RNA-seq によるトランスクリプトーム解析を行った。予備的検討では、通常食で腎臓で振動する 2384 の遺伝子のうち、1439 の遺伝子が高脂肪食負荷で停止し、新たに 1104 の遺伝子が振動を獲得することが判明した。また、脂質代謝に関与する 1205 の遺伝子に着目したところ、脂質合成に関わる遺伝子の発現が高脂肪食負荷によって低下傾向が認められたのに対し、脂質酸化に係る遺伝子は高脂肪食負荷により発現が上昇する傾向が認められた。今後、トランスクリプトームとメタボロームで共通して振動する代謝経路を解析することで (マルチオミックス解析)、腎臓概日代謝リズムと遺伝子発現リズムの結合性を明らかにすることを目標とする。

**研究助成 2021 – 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	慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科
氏	名	木内 謙一郎

### 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	Yamaguchi S, Kojima D, Iqbal T, Kosugi S, Franczyk MP, Qi N, Sasaki Y, Yaku K, Kaneko K, <u>Kinouchi K</u> , Itoh H, Hayashi K, Nakagawa T, Yoshino J. Adipocyte NMNAT1 expression is essential for nuclear NAD <sup>+</sup> biosynthesis but dispensable for regulating thermogenesis and whole-body energy metabolism. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> . 2023 Sep 24;674:162-169.
2	Endo S, Uto A, Miyashita K, Sato M, Inoue H, Fujii K, Hagiwara A, Ryuzaki M, Oshida T, <u>Kinouchi K</u> , Itoh H. Intermittent Fasting Sustainably Improves Glucose Tolerance in Normal Weight Male Mice Through Histone Hyperacetylation. <i>J Endocr Soc</i> . 2023 Jun 17;7(7):bvad082.
3	Sato S, Hishida T, <u>Kinouchi K*</u> (equally contributed first author), Hatanaka F, Li Y, Nguyen Q, Chen Y, Wang PH, Kessenbrock K, Li W, Izpisua Belmonte JC, Sassone-Corsi P. The circadian clock CRY1 regulates pluripotent stem cell identity and somatic cell reprogramming. <i>Cell Rep</i> . 2023 May 31;42(6):112590.
4	Smith JG, Sato T, Shimaji K, Koronowski KB, Petrus P, Cervantes M, <u>Kinouchi K</u> , Lutter D, Dyar KA, Sassone-Corsi P. Antibiotic-induced microbiome depletion remodels daily metabolic cycles in the brain. <i>Life Sci</i> . 2022 Aug 15;303:120601.
5	Ryuzaki M, Miyashita K, Sato M, Inoue H, Fujii K, Hagiwara A, Uto A, Endo S, Oshida T, <u>Kinouchi K</u> , Itoh H. Activation of the intestinal tissue renin-angiotensin system by transient sodium loading in salt-sensitive rats. <i>J Hypertens</i> . 2022 Jan 1;40(1):33-
6	<u>Kinouchi K*</u> <sup>†</sup> , Miyashita K, Itoh H. Chromatin immunoprecipitation and circadian rhythms. <i>Methods Mol Biol</i> . 2022;2482:341-351.

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	October 12-16, 2022.	Kosugi S, Yamaguchi S, Homma K, Nagahisa T, Nishioka K, Watanabe Y, <b>Kinouchi K</b> , Hayashi K, Miyasita K, Kanda T, Irie J, Yoshino J, Ito H. Vascular endothelial NAMPT-mediated NAD+ biosynthesis regulates whole body blood pressure and insulin resistance. <i>The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension</i> . October 12-16, 2022. Kyoto, Japan. (Poster)
2	October 12-16, 2022.	Kozuma T, Kobayashi S, Nakamura T, <b>Kinouchi K</b> , Yokota K, Miyashita K, Kurihara I, Takase K, Nakatsuka S, Itoh H. Clinical and biochemical outcomes of patients with aldosterone-producing adenoma after radiofrequency ablation therapy at Keio University Hospital: 2022 report. <i>The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension</i> . October 12-16, 2022. Kyoto, Japan. (Poster)
3	October 12-16, 2022.	Torimitsu T, <b>Kinouchi K</b> , Kato K, Iwahara A, Kozuma T, Nakamura T, Kobayashi S, Miyashita K, Itoh H. Dissociation of serum aldosterone concentrations between the measurement methods: a case report. <i>The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension</i> . October 12-16, 2022. Kyoto, Japan. (Poster)
4	October 12-16, 2022.	Nishikawa M, <b>Kinouchi K</b> , Kobayashi S, Miyashita K, Takeda T, Tamura M, Nakatsuka S, Mizutani Y, Otomo Y, Aoyama K, Yokota K, Kurihara I, Itoh H. A case of aldosterone-producing adenoma diagnosed by adrenal arteriography and branch selective adrenal venous sampling. <i>The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension</i> . October 12-16, 2022. Kyoto, Japan. (Poster)
5	October 12-16, 2022.	Kato K, Mizutani Y, Nakamura T, <b>Kinouchi K</b> , Kobayashi S, Miyashita K, Itoh H. Renovascular hypertension from fibromuscular dysplasia without abnormalities in renal Doppler ultrasound: a case report. <i>The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension</i> . October 12-16, 2022. Kyoto, Japan. (Poster)

6	October 12-16, 2022.	Oshida T, Miyashita K, Kubo A, Sato M, Fujii K, Ryuzaki M, Uto A, Nakamura T, <b><u>Kinouchi K</u></b> , Kobayashi S, Ito H. Administration of amino acids provokes expression of pro-fibrotic genes in murine cultured fibroblast cells. <i>The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension</i> . October 12-16, 2022. Kyoto, Japan. (Poster)
7	October 12-16, 2022.	Kobayashi S, Kurihara I, Yokota K, <b><u>Kinouchi K</u></b> , Nakamura T, Miyashita K, Itoh H. Performance of prediction algorithm for the subtype diagnosis of primary aldosteronism which was advocated in the Japan Primary Aldosteronism Study. <i>The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension</i> . October 12-16, 2022. Kyoto, Japan. (Poster)
8	October 12-16, 2022.	Iwahara A, Sugiyama K, Tsuchiya T, Itoh A, Nakajima Y, Saisho Y, <b><u>Kinouchi K</u></b> , Kobayashi S, Miyashita K, Irie J, Meguro S, Ikenoue S, Tanaka M, Itoh H. Intermittently scanned continuous glucose monitoring in a difficult patient with gestational diabetes mellitus and subclinical Cushing's syndrome: a case report. <i>The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension</i> . October 12-16, 2022. Kyoto, Japan. (Poster)
9	October 12-16, 2022.	<b><u>Kinouchi K</u></b> , Mizutani Y, Nakamura T, Yamaguchi S, Homma K, Kobayashi S, Miyashita K, Kurihara I, Shibata H, Itoh H. Transarterial embolization, thoracic spine decompression and fusion of metastatic pheochromocytoma: a case report. <i>The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension</i> . October 12-16, 2022. Kyoto, Japan. (Poster)
10	October 12-16, 2022.	Takebayashi S, Irie J, Kurihara I, Kobayashi S, Miyashita K, <b><u>Kinouchi K</u></b> , Nakamura T, Itoh H. Partial adrenalectomy in a patient with ACTH - independent macronodular adrenal hyperplasia; a case report. <i>The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension</i> . October 12-16, 2022. Kyoto, Japan. (Poster)
11	October 12-16, 2022.	Nakajima Y, Irie J, Nakamura T, Kawano Y, Ito A, <b><u>Kinouchi K</u></b> , Kobayashi S, Meguro S, Itoh H. A case of suspected primary hypertension that is extremely difficult to treat. <i>The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension</i> . October 12-16, 2022. Kyoto, Japan. (Poster)
12	October 12-16, 2022.	Otomo Y, Irie J, Miyashita K, Kobayashi S, <b><u>Kinouchi K</u></b> , Nakamura T, Kubota Y, Nishimura T, Itoh H. Bilateral adrenal tumors in a patient with primary aldosteronism concurrent with Cushing's syndrome: a case report. <i>The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension</i> . October 12-16, 2022. Kyoto, Japan. (Poster)

13	October 12-16, 2022.	Kohmoto H, Kobayashi S, Miyashita K, <b>Kinouchi K</b> , Nakamura T, Mizutani Y, Takeda T, Oya M, Tamura M, Nakatsuka S, Itoh H. A case of primary aldosteronism with declined glomerular filtration rate after adrenalectomy. <i>The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension</i> . October 12-16, 2022. Kyoto, Japan. (Poster)
14	2022年6月18日	<b>木内謙一郎</b> 。概日リズムから捉える加齢と寿命。第22回日本抗加齢医学会総会。2022年6月18日 大阪 講演
15	2022年11月11日～12日	河本ひかり、小林佐紀子、宮下和季、 <b>木内謙一郎</b> 、中村俊文、水谷洋佑、川井田みほ、竹林亜希子、小澤宏之、伊藤裕。10年の経過で緩徐に増大し診断された散発性甲状腺髄様癌の一例。第32回臨床内分泌代謝Update。2022年11月11日～12日 東京 ポスター
16	2022年11月11日～12日	渡邊麻里、小林佐紀子、宮下和季、 <b>木内謙一郎</b> 、中村俊文、水谷洋佑、平田賢郎、伊藤史磨、上野彰久、真杉洋平、中塚誠之、伊藤裕。2型糖尿病加療中に発見され原発不明癌の副腎転移が疑われた1例。第32回臨床内分泌代謝Update。2022年11月11日～12日 東京 ポスター
17	2022年10月12日	<b>木内謙一郎</b> 。Metabolic coordination by timekeeping. 第26回日本心血管内分泌代謝学会。2022年10月12日 京都 講演

### 3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		