

2021年4月2日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

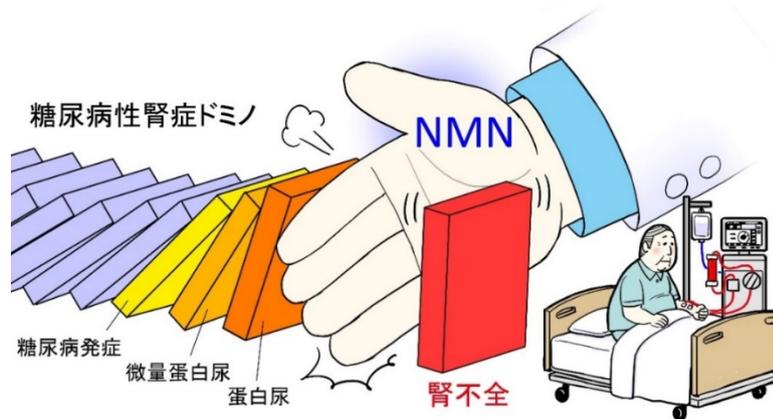
糖尿病による腎不全のストッパーとなる治療法を発見

慶應義塾大学医学部内科学教室（腎臓・内分泌・代謝内科）の伊藤裕教授、脇野修准教授、長谷川一宏特任講師、安田格助教らの研究グループは、糖尿病性腎症のドミノストッパーとなる治療法を発見しました。糖尿病性腎症ドミノとは、①糖尿病を発症→②糖尿病による腎障害である糖尿病性腎症が進行→③高い確率でやがて透析に至る、という連鎖がドミノ倒しのように進む病態です。新型コロナウイルスのリスクファクターとしても糖尿病性腎症は社会的に大変重要です。この度、本研究グループは基礎実験の成果で、ニコチン酸モノヌクレオチド（NMN）（注1）という物質の投与方法を工夫することで、この糖尿病性腎症ドミノの遮断機、つまりストッパーとなりうる画期的治療法を発見しました。

本研究成果は、2021年4月2日（日本時間）に、米国腎臓病学会誌『Journal of the American Society of Nephrology（JASN）』に掲載されました。

1. 研究のポイント

NMNは糖尿病性腎症ドミノストッパーとなる可能性



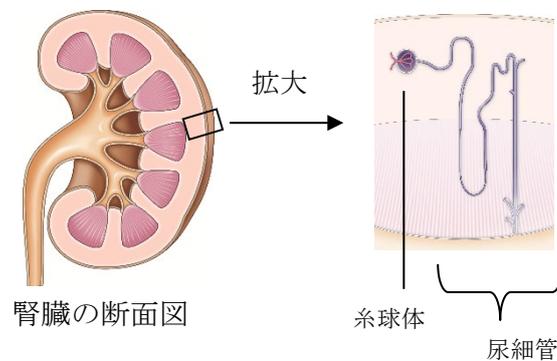
- (1) ニコチン酸モノヌクレオチド（以下 NMN）を蛋白尿の段階という的確な時期に投与すれば、短期の投与で、その後投与を中止しても、長期間、糖尿病性腎症の進行を抑制できることを明らかにしました。
- (2) 患者にとっては、短期間の通院や投薬で、長期間にわたって治療効果を得られます。
- (3) 社会にとっては、①医療経済効果、つまり医療費が安く抑えられ、②新規の透析患者を減らすことができます。③糖尿病性腎症は糖尿病患者が慢性腎臓病を経て透析になる最大要因の疾患であり、この発症や進行を抑えることにより、慢性腎臓病や透析患者の発症抑止にも大きな成果が得られる可能性やコロナ重症化の軽減に寄与する可能性を持つ基礎研究結果です。

2. 研究の背景および腎臓の機能

<糖尿病性腎症—透析導入の最多疾患、医療の最重要課題、新型コロナ重症化因子>

糖尿病は現代社会のもたらす最大の生活習慣病で、国内の患者数は約 1,000 万人と推定されています。糖尿病から生じる腎臓の障害は糖尿病性腎症と言い、透析導入の最大の原因です。糖尿病性腎症は、今もって糖尿病や高血圧への治療が中心であり、腎臓そのものへの有効な治療法は存在しないことが、増え続ける一方の患者数と医療費増大に歯止めが利かない理由です。

腎臓は、流れ込む血液から尿を作り体の中の老廃物を排泄します。尿を作る場所は、濾過器の働きをする糸球体という部分で、毛細血管のかたまりとして糸くずのような構造となっています。この濾過器が目詰まりすれば尿は生成されず、逆に目の粗いザルのように素通りとなれば蛋白尿となります。腎臓には、さらにこの濾過器で濾し取られた尿のもと（原尿）が通る尿細管という部分があります。この部分では、必要な物は原尿から再吸収され、老廃物はさらに原尿の中に排泄されます。こうして最終的に体外に排泄される尿が生成されます。

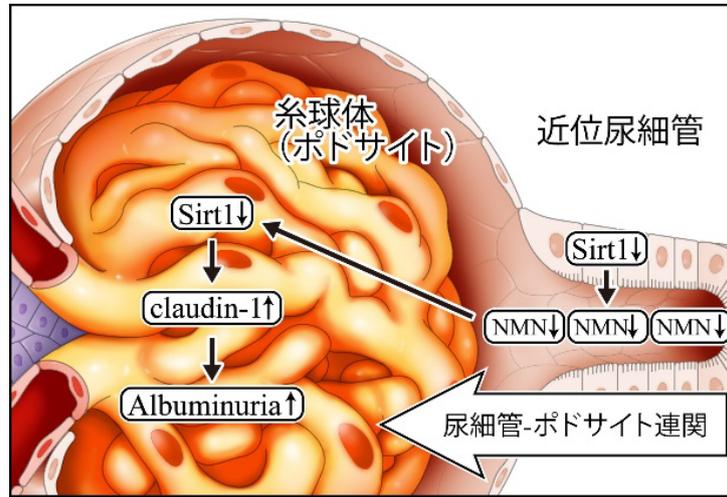


【図 1】 腎臓の構造

3. 研究の概要と成果

<尿細管細胞から糸球体細胞への対話；尿細管—糸球体連関>

本研究グループは以前の研究（注 2）で、細胞機能を安定化させ若々しさを保つことが知られている NMN という抗加齢分子が糖尿病性腎症で低下していることを見出しました。この NMN は、腎臓ではこれまで尿の通り道という概念で捉えられていた尿細管で主に産生されており、その産生が減ると、糸球体の「濾過器」を構成する足細胞という細胞の機能にも異常が波及します。さらに、若々しく細胞を保つ機能を持つ酵素である Sirt1（注 3）という抗加齢分子の足細胞での発現が低下し、本来は発現していない異常蛋白の一つであるクラウジン-1 (Claudin-1) の発現が上昇してきます。このような経過を経て、最終的には「濾過器」が障害され蛋白尿が出現するという一連の病気の流れを解明しました。尿細管の細胞から糸球体足細胞への NMN を仲立ちにした対話が途絶えてしまうことが糖尿病の極めて早い段階で生じ、発症に関与しているのです。この連関を尿細管—糸球体連関と名づけました（2013 年長谷川、脇野、伊藤ら『Nature Medicine』）。



【図 2】 糖尿病性腎症における尿細管－糸球体（ポドサイト）連関の破綻
 糖尿病では、尿細管の NMN 産生を妨げ、糸球体の Sirt1 低下を引き起こす。

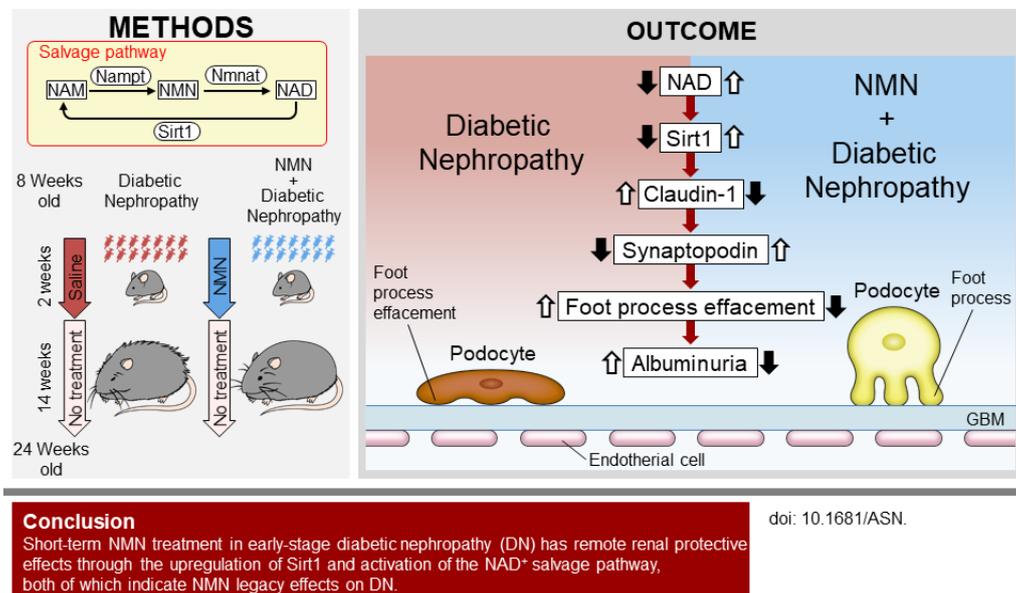
<NMN の補充治療が尿細管－糸球体連関の破綻を遮断する>

これまで糖尿病性腎症の早期診断としてアルブミン尿（微量の蛋白尿）の検出が多く使われてきました。これは糸球体の障害を早期に検出する方法です。本研究グループは、既にアルブミン尿が出る前から尿細管ではエネルギー代謝の失調を起こし、糸球体障害を招いていることを明らかにしました。尿細管－糸球体連関の破綻が生じた時には、もう既に糖尿病性腎症は発症しているのです。今回研究グループは、この連関の破綻を修復する、枯渇した NMN を補充する新しい治療が有効である可能性を見出しました。糖尿病性腎症はある程度進むとなかなか進行を止められません。これまでの進行を遅らせる治療から、発症させない「先制医療」を実施すれば、発症や進行のみならず、重篤化も避けられるため高い効果を得られると予想されます。本研究を進めることにより、「超早期」の介入によるヒトへの新たな治療法の開発が期待されます。具体的には 8 週令の糖尿病性腎症 (Diabetic Nephropathy と図 3 には表示) を起こしたマウスに NMN を 2 週間短期投与し、その後中止しても、驚くべきことに、24 週令の解析でアルブミン尿 (Albuminuria) の抑止が継続していました。すなわち、NMN の短期投与が、投薬中止後もずっと良い効果を及ぼし続け、病気の進行を長期的に抑えることを可能にする画期的な治療手段への手がかりを見出しました。新型コロナウイルス感染症の重症化危険因子の中には、糖尿病、慢性腎臓病、透析の 3 疾患が含まれ、これらの基礎疾患の免疫力低下が要因とされています。糖尿病性腎症は糖尿病患者が慢性腎臓病を経て透析になる最大要因の疾患であり、この発症や進行を抑えれば、慢性腎臓病や透析患者の発症抑止にも大きな成果が得られる可能性があります。したがって、透析患者増大のみならず、新型コロナウイルス感染症重症化抑止につながる可能性を持つ基礎研究結果です。

本研究成果は、腎研究のトップジャーナルである米国腎臓学会誌に発表予定です。

Pre-emptive Short-term Nicotinamide Mononucleotide Treatment in a Mouse Model of Diabetic Nephropathy

JASN
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY



【図 3】 NMN の補充は長期的に糖尿病性腎症の抑止をもたらす可能性

糖尿病の腎臓で低下した NMN を補充する治療が短期投与でも長期に永続する可能性を提唱した。

4. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP19K08732 の支援によって行われました。

5. 論文

英文タイトル：Pre-emptive Short-term Nicotinamide Mononucleotide Treatment in a Mouse Model of Diabetic Nephropathy.

タイトル和訳：糖尿病性腎症に対する先制的かつ短期間の NMN 治療—マウスによる検討—

著者名：安田格、長谷川一宏、脇野修、伊藤裕ら

掲載誌：Journal of the American Society of Nephrology (JASN)

DOI：10.1681/ASN.2020081188

【用語解説】

(注 1) NMN：2015 年 1 月 4 日の NHK スペシャル『私たちの未来 Next World』で放送され、若返りを実現出来る可能性のある分子という情報で注目を浴びた物質です。ニコチン酸 モノヌクレオチド (nicotinamide mononucleotide) を省略して NMN と書きます。NMN は細胞内で NAD を作る際の材料です。したがって NMN を増やせば、NAD が増えてサーチュイン (注 3 参照) の作用が高くなると予想されます。

(注 2) 以前の研究：2020 年 1 月 21 日に本学よりプレスリリースを行った。

<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2020/1/21/200121-1.pdf>

(注 3) Sirt1 (サートワン) : Sirtuin (サーチュイン) 1 を略して Sirt1 と表記することが多くあります。哺乳類には 7 種類のサーチュイン (Sirt1-7) が知られています。それぞれ標的タンパク質が異なりますが、NMN 投与で NAD が増加すれば、複数のサーチュインが影響を受ける可能性があります。研究グループは、Sirt1 の腎臓での重要性をこれまで明らかにしてきました。サーチュインは NAD 依存性、つまり NAD を材料にし、タンパク質の脱アセチル化を促進する酵素です。脱アセチル化された標的タンパク質の機能が高まって生体にとって好都合な変化を起こすといわれています。たとえば、抗酸化、抗炎症、エネルギー代謝を効率化させる蛋白の機能を高めて、若返りを実現できる可能性のある酵素として注目されています。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 腎臓・内分泌・代謝内科

准教授 脇野 修 (わきの しゅう) E-mail: shuwakino@z8.keio.jp

特任講師 長谷川 一宏 (はせがわ かずひろ) E-mail: kazuhiro@z2.keio.jp

TEL:03-5363-3796 (医局直通電話) FAX 03-3359-2745 (医局 FAX)

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。