

特集：糖尿病性腎症の成因と病態—新たな展開

抗老化分子 Sirt1

—糖尿病性腎症治療標的としての可能性—

久米真司*¹ 古家大祐*² 前川 聡*¹

はじめに

カロリー制限は多くの生物種において寿命延長効果をもたらす。よって、健康寿命を考えるうえで、研究者はカロリー制限から多くのことを学んできた。Sirt1 はカロリー制限による抗老化に必要な分子として同定された NAD⁺依存性脱アセチル化酵素である。Sirt1 は NAD⁺濃度を感知する細胞内エネルギーセンサーとして働き、脱アセチル化活性を介してカロリー制限状態で生じるべき生体の代謝変化を制御している。近年、Sirt1 の活性化障害と老化関連疾患発症とのかかわりが報告されるとともに、その活性化による治療応用への可能性が期待されている。さらに近年、腎臓病における Sirt1 の役割が徐々に解明され、その活性化が腎臓病においても新たな治療標的になりうるとの知見が報告されている。そこで本稿では、これまでの報告を基に腎臓病における Sirt1 の役割を概説し、今後の糖尿病性腎

症研究への発展、治療標的としての可能性について議論させていただく。

これまでの腎症ならびに Sirt1 研究の動向

これまでの糖尿病性腎症(以下、腎症)研究の歴史は、高血糖に起因した細胞内代謝異常^{1,2)}、さらにはレニン・アンジオテンシン系(RAS)の活性化を伴う糸球体高血圧が腎症の悪化に影響を及ぼす因子であることを示してきた(図1)。これらの知見は、厳格な血糖コントロールならびにRAS 阻害薬の使用が腎症の予後を改善するという大規模臨床研究の結果により裏付けられている^{3~6)}。しかし、RAS 阻害薬の有効性がすべての患者に認められるわけではないこと、血糖コントロールが十分でない患者がまだまだ多く存在することから、今後も腎症から末期腎不全に至る患者は増加の一途をたどることが推察される。よって、今後の腎

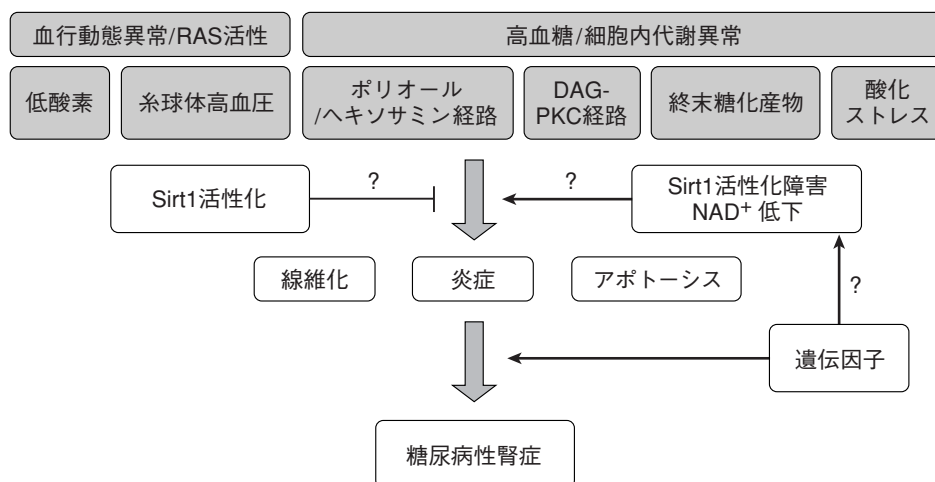


図1 糖尿病性腎症発症機構と Sirt1 の治療応用としての可能性

Sirt1 in diabetic nephropathy

*¹滋賀医科大学内科学講座糖尿病腎臓神経内科

*²金沢医科大学糖尿病内分泌内科

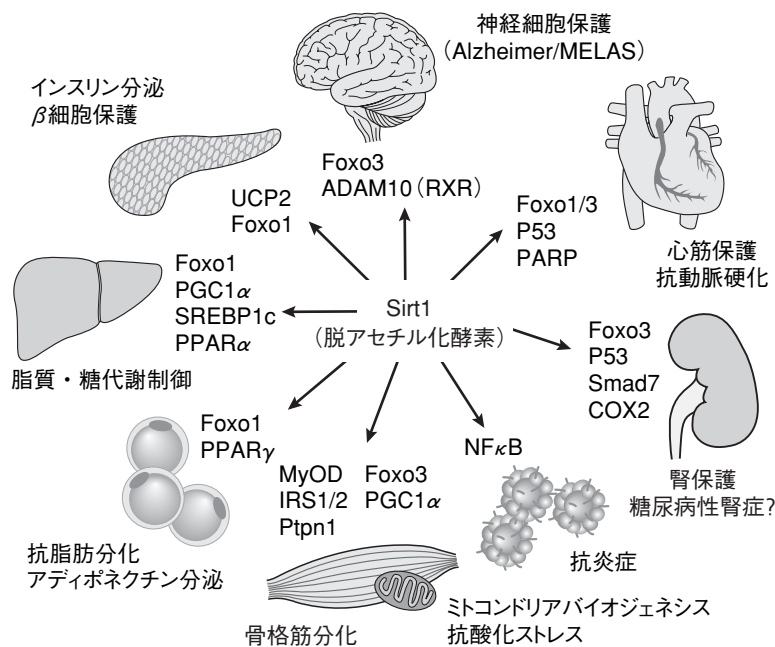


図 2 Sirt1 の全身臓器における役割

症研究課題として、より優れた細胞内代謝異常の是正、あるいは RAS 非依存的に腎症の改善をもたらす新たな治療標的の探索が必要であると考えられる。

1934 年、McCay らはカロリー制限によりラットの寿命を延長させることに成功し、カロリー制限の健康寿命に対する有益性を初めて世間に示した。その後もカロリー制限と寿命延長、抗老化のかかわりに関する研究は精力的に進められ、2009 年には *rhesus monkey* といった高等哺乳類においてもその効果が認められることが明らかとなった^{7,8)}。約 10 年前、カロリー制限のもつ寿命延長効果にかかわる分子機構の解明が試みられ、silent information regulator 2(哺乳類ホモログ: Sirt1)がカロリー制限に伴う抗老化分子として新たに同定された⁹⁾。当初、Sirt1 は NAD^+ 依存性ヒストン脱アセチル化酵素として同定されたが、その後 10 年にわたる Sirt1 研究により、Sirt1 が NAD^+ 濃度依存性に核内転写因子のアセチル化を調節することで、絶食臓器におけるエネルギー代謝やストレス応答を制御しうることが明らかとなってきた¹⁰⁾(図 2)。興味深いことに、加齢性腎病変や糸球体性腎疾患を呈する腎疾患動物モデルにおいて、カロリー制限が腎病変の改善効果を示すことも報告されている^{11,12)}。近年、カロリー制限による腎保護機構における Sirt1 の関与が特に注目されるようになり、その病態への関与、あるいは治療標的としての可能性に関する基礎研究が進められている。

腎臓における Sirt1 発現

腎臓での Sirt1 発現の局在に関してはいまだ明確な答えは出ていない。しかし現時点で、髄質における尿細管細胞に強く発現すること、皮質での尿細管細胞でも発現が確認されることが明らかにされている¹³⁾。腎組織標本を用いた検討においては、糸球体構成細胞における Sirt1 発現は明らかにされていないが、少なくとも単離糸球体での蛋白発現が認められ、メサンギウム細胞、上皮細胞、内皮細胞いずれの培養細胞においてもその発現が確認されている¹⁴⁾。Sirt1 発現変化に関する報告では、ラットにおける 60% のカロリー制限により腎 Sirt1 発現が増強し¹⁵⁾、1 型糖尿病ラットならびに 24 カ月齢マウス腎臓での Sirt1 発現が減弱しうることが明らかとなっている¹⁶⁾。実際の脱アセチル化活性の変化は不明であるが、2 型糖尿病 *db/db* マウス腎での発現変化は認められていない¹⁷⁾。また同じ病態モデルでも、片側尿管結紮(UUO)モデルのような急性病変においては Sirt1 発現が増強するという報告がある¹³⁾。腎臓のみならず、多臓器において代謝状態の変化やストレス状態に応じて Sirt1 の発現変化が生じる。このような Sirt1 の発現変化に影響を及ぼす液性因子として、インスリン/IGF-1¹⁵⁾、 NO ¹⁸⁾、アルドステロン¹⁹⁾などが報告されているが、Sirt1 発現変化にかかわる確定的な液性因子の存在や分子制御機構は明らかではない。

表 腎臓病の病態形成ならびに腎生理作用における Sirt1 の役割

著者	動物・細胞種・薬剤	病態・生理作用	分子機構	文献番号
Sirt1 の腎臓における病態への関与				
Kume S, et al.	Sirt1 ^{+/-} マウス(近位尿細管)	加齢腎病変の悪化	オートファジー活性低下による異常ミトコンドリアの蓄積	20
He W, et al.	Sirt1 ^{+/-} マウス(髄質尿細管)	UUO 病変の悪化	COX2 発現の低下	13
Tikoo K, et al.	STZ 誘導性糖尿病ラット腎	腎 Sirt1 発現の低下	レスベラトロールで改善	16
Dioum EM, et al.	Sirt1 ^{+/-} マウス	エリスロポエチン産生低下	Hif2 α 活性化障害	22
Sirt1 活性化による腎障害の改善				
He W, et al.	SIRT1720 投与(髄質尿細管)	UUO 病変の改善	COX2 発現の増加	13
Hasegawa K, et al.	近位尿細管特異的 Sirt1-TG マウス・(近位尿細管)	シスプラチン腎症の改善	ペルオキシゾーム保護・カタラーゼ発現亢進	24, 25
Li J, et al.	レスベラトロール投与(近位尿細管)	UUO 病変の改善	TGF β -Smad3 経路の抑制	23
Sirt1 の腎臓におけるその他の役割				
Kume S, et al.	メサンギウム細胞	酸化ストレス誘導アポトーシスの抑制	p53 活性化の抑制	14
Kume S, et al.	メサンギウム細胞	TGF β 誘導アポトーシスの抑制	Smad7 活性化の抑制	33
Zhuo L, et al.	メサンギウム細胞	高糖濃度誘導細胞肥大の抑制	NAD ⁺ 依存性	34
Zhang D, et al.	集合管細胞	Na 再吸収の抑制	ENaC α -subunit 発現の抑制	32

腎臓病発症進展における Sirt1 の役割

腎臓における Sirt1 発現が各病態で変化しうることが明らかとなったが、この変化がいかに腎臓病の病態にかかわりうるか、これまでの報告を基に以下に解説する(表)。

1. 加齢腎病変における Sirt1 の役割

腎臓は老化に伴い機能低下を示す臓器の一つであるとともに、腎症進展に対する危険因子として認識されている。よって、腎症患者の背景として多く存在する加齢に伴う腎障害の病態の解明も重要な課題と思われる。われわれは、24 カ月齢の野生型マウスの腎臓では Sirt1 活性が有意に低下し、この低下が尿細管細胞におけるミトコンドリア機能異常、酸化ストレスの増大をもたらし、加齢腎病変の進展に寄与することを明らかとした²⁰⁾。一方、12 カ月齢からさらに 12 カ月間の 60% カロリー制限を行うことで、Sirt1 活性の維持とともに、加齢に伴うミトコンドリア異常、腎病変が改善することも確認された。さらに Sirt1 ヘテロノックアウトマウス(Sirt1^{+/-}マウス)の腎臓では 12 カ月齢という早期の段階より、24 カ月齢の野生型マウス腎同様の加齢腎病変の進展がみられ、これらは長期のカロリー制限によっても改善されなかった。これらの結果は、Sirt1 発現ならびに活性低下が腎尿細管細胞の老化に関与し、カロリー制限による抗腎老化作用には Sirt1 の活性化が不可欠であ

ることを示している²⁰⁾。

2. 腎低酸素に対する Sirt1 の役割

腎尿細管細胞の低酸素状態は腎症の病態形成に深くかかわる²¹⁾。われわれの加齢マウスでの検討においても、腎尿細管細胞における低酸素状態が病態形成の原因として重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。近位尿細管細胞には、低酸素刺激に対し細胞内浄化機構オートファジーを惹起し、異常ミトコンドリアの除去を含め細胞内の恒常性を保つ機構が存在する。しかし、加齢腎では低酸素誘導性のオートファジー活性の低下がみられ、異常ミトコンドリアの蓄積、酸化ストレスの増大、アポトーシスの亢進を起す²⁰⁾。この低酸素誘導性オートファジーの制御には、Sirt1 を介した転写因子 Foxo3 活性化が必須であり、Sirt1 が腎局所における低酸素状態におけるストレス応答因子としての役割を果たしうることが示されている²⁰⁾。現時点において、腎症モデルでみられる腎低酸素に対し、オートファジーがどのような反応を示すかは明らかではない。今後、腎症におけるオートファジーの役割、その制御機構としての Sirt1 のかわり、ミトコンドリア異常との関連を示すことは、尿細管保護を目的とした治療標的の開発に重要と考えられる。

腎臓は低酸素刺激に対し、エリスロポエチンを産生し赤血球数を調節することで、全身の酸素代謝を制御している。

近年、Sirt1 がエリスロポエチン産生にかかわる転写因子 Hif2 α の脱アセチル化を介した活性化をもたらす、低酸素状態でのエリスロポエチン産生を亢進させることが報告された²²⁾。このように、Sirt1 は腎臓局所だけでなく全身の酸素代謝制御も担っているようである。

3. 腎間質の線維化・尿細管細胞アポトーシスにおける Sirt1 の役割

腎線維化は腎症を含む多くの腎臓病における終末組織像である。また、腎症進展における尿細管細胞アポトーシスの重要性も報告されている。近年、Sirt1 の腎線維化における役割が明らかとなった。マウス片側尿管結紮(UUO)モデルは腎線維化モデルとして用いられるが、Sirt1^{+/-}マウスにおける UUO は、野生型マウスに比べ有意な線維化ならびにアポトーシスの悪化を示した¹³⁾。この分子機構として、Sirt1 がシクロオキシゲナーゼ 2(COX2)の発現を正に制御しているため、Sirt1^{+/-}マウスでは COX2 発現が低下し、酸化ストレスに対するストレス応答が低下したことが重要であったとされている¹³⁾。

Sirt1 活性化薬であるレスベラトロールあるいは SRT1720 の投与が、TGF β -Smad3 経路の抑制、COX2 発現の増強を介して UUO による腎尿細管病変の改善をもたらすことが報告されている^{13,23)}。さらに、近位尿細管特異的 Sirt1 過剰発現マウスはシスプラチン誘導性の尿細管障害に対し、ペルオキシゾーム機能保護を介して改善することも報告されている²⁴⁾。培養近位尿細管細胞を用いた検討でも、Sirt1 は転写因子 Foxo3 の活性化を介し、抗酸化酵素であるカタラーゼの発現を誘導し、酸化ストレス状態でのアポトーシスを抑制しうることも明らかとなっている²⁵⁾。このように、Sirt1 活性化には尿細管保護を目的とした新たな治療応用としての可能性が存在していることが示唆されている。

4. 炎症における Sirt1 の役割

腎症の発症機構や治療標的の一つとして microinflammation が注目されている²⁶⁾。Sirt1 は多くの臓器において抗炎症作用を示す²⁷⁾。このことは、以前より知られてきたカロリー制限による抗炎症の分子機構に Sirt1 が関与していたことを示唆している。Sirt1 の抗炎症に関する分子機構として、炎症シグナルの common pathway である NF κ B の活性化を、NF κ B subunit(p65)の脱アセチル化を介して抑制することが明らかとなっている^{27,28)}。この現象が腎臓、特に腎症でも認められるのであれば、抗炎症を標的とした Sirt1 活性化が興味深いものとなる。実際に 2 型糖尿病 Wistar fatty rats の腎臓では、p65 のアセチル化(活性化)が強く認

められ、炎症細胞浸潤を伴う強い腎病変を呈する。このことは、2 型糖尿病の腎臓では Sirt1 の蛋白発現量は変化しないものの、おそらくは腎内 NAD⁺濃度の低下を介した Sirt1 活性低下が生じていたことを意味する。興味深いことに、同ラットに対するカロリー制限により p65 の脱アセチル化が起こり、抗炎症がもたらされる知見も得られており、カロリー制限による Sirt1 の再活性化が腎症に対する抗炎症に關与していたことを示唆している。

5. 血圧制御における Sirt1 の役割

エネルギーバランスと血圧には密接な関係があることが示唆されている²⁹⁾。いくつかの報告は Sirt1 が血圧制御にも影響を与えうるとの知見を示している。Sirt1 は血管平滑筋細胞におけるアンジオテンシン II タイプ 1 受容体数を減少させ、アンジオテンシン II 増加に伴う血圧上昇を抑制する³⁰⁾。また、Sirt1 は eNOS の脱アセチル化を介した活性化により、血管内皮における一酸化窒素(NO)産生を増加させる³¹⁾。血管以外にも Sirt1 は腎髄質部における集合管細胞に存在するナトリウムチャネル ENaC の α -subunit の発現を抑制し、腎臓での Na 再吸収を抑制する³²⁾。このように、Sirt1 は全身での血管機能制御だけでなく、肥満や 2 型糖尿病などでみられる塩分感受性高血圧にも、腎臓での Na 再吸収制御を介し影響を与えている可能性がある。

6. 糸球体における Sirt1 の役割

現時点で、糸球体細胞における Sirt1 の役割を示した報告は、培養メサンギウム細胞を用いた検討のみと思われる。培養メサンギウム細胞において、Sirt1 は酸化ストレスによるアポトーシスを p53 の脱アセチル化を介し抑制し¹⁴⁾、また、TGF β によるアポトーシスを Smad7 の脱アセチル化を介し抑制する³³⁾。近年、高糖濃度刺激はメサンギウム細胞内の NAD⁺濃度減少をもたらす、Sirt1 活性の低下を介して細胞肥大をもたらすことが報告された³⁴⁾。メサンギウム細胞のアポトーシスや肥大は腎症初期病変の形成に關与していることが示唆されており、その抑制は、その後の硬化病変抑制に寄与する可能性が考えられる。糸球体での Sirt1 の役割の解明には、今後更なる検討が必要である。

腎症関連遺伝子としての Sirt1 の可能性

これまで腎症感受性遺伝子の検索がなされ、多くの遺伝子多型が報告されてきた。近年、日本人におけるコホートにおいて、Sirt1 遺伝子には腎症に關連した 1 塩基多型(SNPs)、ハプロタイプが存在することが明らかとなり、Sirt1 が腎症感受性遺伝子の一つである可能性が示唆され

た³⁵⁾。この遺伝子多型がもたらす病的分子機構については不明であり、その意義の解明は非常に興味深いものである。

おわりに

Sirt1 研究は、カロリー制限により活性化されるという Sirt1 の特性から、糖尿病領域での研究が先駆けて行われてきた。その結果、一部の Sirt1 活性化薬はすでに 2 型糖尿病における臨床応用の段階へと進んでいる。これまで報告されてきた腎臓病における Sirt1 の役割を考えると、腎症治療の標的としての可能性が十分に期待される。しかし、現時点で腎症における直接的なエビデンスはきわめて少ない。ヒト腎組織での Sirt1 活性や発現状況の検討、細胞特異的遺伝子改変マウスを用いた検討、Sirt1 活性化薬剤の開発など多くの検討すべき課題が残されている。今後、Sirt1 と腎症に関連した新たな知見が得られることが望まれるが、本稿が少しでも腎症における Sirt1 研究発展の手助けとなれば幸甚である。将来、Sirt1 活性化薬が臨床応用され、腎症の予後改善に貢献できる日が来ることを期待したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications : a unifying mechanism. *Diabetes* 2005 ; 54 : 1615-1625.
2. Haneda M, Koya D, Isono M, Kikkawa R. Overview of glucose signaling in mesangial cells in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1374-1382.
3. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-986.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 ; 352 : 837-853.
5. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995 ; 28 : 103-117.
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-869.
7. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, Weindruch R. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009 ; 325 : 201-204.
8. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science* 2010 ; 328 : 321-326.
9. Lin SJ, Defossez PA, Guarente L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* 2000 ; 289 : 2126-2128.
10. Liang F, Kume S, Koya D. SIRT1 and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2009 ; 5 : 367-373.
11. McKiernan SH, Tuen VC, Baldwin K, Wanagat J, Djamali A, Aiken JM. Adult-onset calorie restriction delays the accumulation of mitochondrial enzyme abnormalities in aging rat kidney tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 ; 292 : F1751-1760.
12. Cherry, Engelman RW, Wang BY, Kinjoh K, El-Badri NS, Good RA. Calorie restriction delays the crescentic glomerulonephritis of SCG/Kj mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998 ; 218 : 218-222.
13. He W, Wang Y, Zhang MZ, You L, Davis LS, Fan H, Yang HC, Fogo AB, Zent R, Harris RC, Breyer MD, Hao CM. Sirt1 activation protects the mouse renal medulla from oxidative injury. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1056-1068.
14. Kume S, Haneda M, Kanasaki K, Sugimoto T, Araki S, Isono M, Isshiki K, Uzu T, Kashiwagi A, Koya D. Silent information regulator 2 (SIRT1) attenuates oxidative stress-induced mesangial cell apoptosis via p53 deacetylation. *Free Radic Biol Med* 2006 ; 40 : 2175-2182.
15. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, Howitz KT, Gorospe M, de Cabo R, Sinclair DA. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004 ; 305 : 390-392.
16. Tikoo K, Singh K, Kabra D, Sharma V, Gaikwad A. Change in histone H3 phosphorylation, MAP kinase p38, SIR 2 and p53 expression by resveratrol in preventing streptozotocin induced type I diabetic nephropathy. *Free Radic Res* 2008 ; 42 : 397-404.
17. Kitada M, Kume S, Imaizumi N, Koya D. Resveratrol improves oxidative stress and protects against diabetic nephropathy through normalization of Mn-SOD dysfunction in AMPK/SIRT1-independent pathway. *Diabetes* 2011 ; 60 : 634-643.
18. Nisoli E, Tonello C, Cardile A, Cozzi V, Bracale R, Tedesco L, Falcone S, Valerio A, Cantoni O, Clementi E, Moncada S, Carruba MO. Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS. *Science* 2005 ; 310 : 314-317.
19. Fan YY, Kohno M, Hitomi H, Kitada K, Fujisawa Y, Yatabe J,

- Yatabe M, Felder RA, Ohsaki H, Rafiq K, Sherajee SJ, Noma T, Nishiyama A, Nakano D. Aldosterone/Mineralocorticoid receptor stimulation induces cellular senescence in the kidney. *Endocrinology* 2011 ; 152 : 680-688.
20. Kume S, Uzu T, Horiike K, Chin-Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Haneda M, Kashiwagi A, Koya D. Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through Sirt1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1043-1055.
21. Mimura I, Nangaku M. The suffocating kidney : tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6 : 667-678.
22. Dioum EM, Chen R, Alexander MS, Zhang Q, Hogg RT, Gerard RD, Garcia JA. Regulation of hypoxia-inducible factor 2alpha signaling by the stress-responsive deacetylase sirtuin 1. *Science* 2009 ; 324 : 1289-1293.
23. Li J, Qu X, Ricardo SD, Bertram JF, Nikolic-Paterson DJ. Resveratrol inhibits renal fibrosis in the obstructed kidney : potential role in deacetylation of Smad3. *Am J Pathol* 2010 ; 177 : 1065-1071.
24. Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K, Tatematsu S, Hara Y, Minakuchi H, Sueyasu K, Washida N, Tokuyama H, Tzukerman M, Skorecki K, Hayashi K, Itoh H. Kidney-specific overexpression of Sirt1 protects against acute kidney injury by retaining peroxisome function. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 13045-13056.
25. Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K, Tatematsu S, Hara Y, Minakuchi H, Washida N, Tokuyama H, Hayashi K, Itoh H. Sirt1 protects against oxidative stress-induced renal tubular cell apoptosis by the bidirectional regulation of catalase expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2008 ; 372 : 51-56.
26. Shikata K. Microinflammation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2007 ; 49 : 474-480.
27. Yoshizaki T, Schenk S, Imamura T, Babendure JL, Sonoda N, Bae EJ, Oh DY, Lu M, Milne JC, Westphal C, Bandyopadhyay G, Olefsky JM. SIRT1 inhibits inflammatory pathways in macrophages and modulates insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010 ; 298 : E419-428.
28. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, Mayo MW. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J* 2004 ; 23 : 2369-2380.
29. Uzu T, Kimura G, Yamauchi A, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Nishio Y, Maegawa H, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A. Enhanced sodium sensitivity and disturbed circadian rhythm of blood pressure in essential hypertension. *J Hypertens* 2006 ; 24 : 1627-1632.
30. Miyazaki R, Ichiki T, Hashimoto T, Inanaga K, Imayama I, Sadoshima J, Sunagawa K. SIRT1, a longevity gene, downregulates angiotensin II type 1 receptor expression in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 ; 28 : 1263-1269.
31. Mattagajasingh I, Kim CS, Naqvi A, Yamamori T, Hoffman TA, Jung SB, DeRicco J, Kasuno K, Irani K. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 14855-14860.
32. Zhang D, Li S, Cruz P, Kone BC. Sirtuin 1 functionally and physically interacts with disruptor of telomeric silencing-1 to regulate alpha-ENaC transcription in collecting duct. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 20917-20926.
33. Kume S, Haneda M, Kanasaki K, Sugimoto T, Araki S, Isshiki K, Isono M, Uzu T, Guarente L, Kashiwagi A, Koya D. SIRT1 inhibits transforming growth factor beta-induced apoptosis in glomerular mesangial cells via Smad7 deacetylation. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 151-158.
34. Zhuo L, Fu B, Bai X, Zhang B, Wu L, Cui J, Cui S, Wei R, Chen X, Cai G. NAD blocks high glucose induced mesangial hypertrophy via activation of the sirtuins-AMPK-mTOR pathway. *Cell Physiol Biochem* 2011 ; 27 : 681-690.
35. Maeda S, Koya D, Araki S, Babazono T, Umezono T, Toyoda M, Kawai K, Imanishi M, Uzu T, Suzuki D, Maegawa H, Kashiwagi A, Iwamoto Y, Nakamura Y. Association between single nucleotide polymorphisms within genes encoding sirtuin families and diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 381-390.