慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	慢性腎臓病におけるヒストンアセチル化酵素を介したエピゲノム調節機構
Sub Title	Epigenetic regulation mediated by histone acetyltransferases in chronic kidney disease (CKD)
Author	林, 香(Hayashi, Kaori)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	我々はこれまでレニンアンジオテンシン系(RAS)抑制による生活習慣病に対する持続的効果, すなわち「メモリー効果」について検討してきた(Hypertension 2009, Kidney Int 2010, J Atheroscler Thromb 2012)が, この機序としてエピゲノム調節が関与している可能性について報告した(J Clin Invest 2014, Kidney Int 2015)。しかし, エピゲノム変化の形成プロセスに関して詳細な分子機序は未だ不明な点が多い。 本研究では, まず尿蛋白バリアとして重要である腎糸球体上皮細胞(ポドサイト)におけるヒストンアセチル化酵素(HAT)KAT5に注目して検討を行った。Tip60/KAT5は二本鎖DNA損傷(DSB)の修復において最も早期に損傷部位にリクルートされる分子の一つである。ポドサイト特異的KAT5ノックアウト(KO)マウスでは, 著明なアルブミン尿, 巣状分節糸球体硬化病変が認められ, DSB部位増加およびDNAメチル化増加を認めたことから, ポドサイトにおけるKAT5を介したDNA修復の生理的重要性が示唆された。更に培養細胞実験の結果から, KAT5を介したDNA修復とDNAメチル化が関連していることが示唆された。また糖尿病性腎症のポドサイトではKAT5発現が低下していた(論文投稿中)。更に本年度においては上述のポドサイトにおける検討に加えて, 新たに血管内皮細胞に焦点を当てDNA損傷およびエピゲノム変化が担う役割について糖尿病性腎症モデルを用いて検討した。血管内皮細胞においては, 高血糖に対してポドサイトとは異なる反応が認められ, 血管内皮細胞特異的KAT5KOマウスの表現型も全く異なっていたことから, 腎臓各構成細胞において, KAT5を介したDNA修復機構が腎臓病の病態に対して果たす役割は多様であり, 病態の理解には総合的な検討が必要であると考えられた。 We have investigated a sustained effect of renin-angiotensin system (RAS) inhibitor in life-style related diseases, including kidney diseases (Hypertension 2009, Kidney Int 2010, J Atheroscler Thromb 2012). Recently we have reported that epigenetic mechanism may be involved in the sustained effect of RAS inhibitors (J Clin Invest 2014, Kidney Int 2015). However, little is known about the cause of epigenetic changes in disease states. First, we examined a role of podocyte KAT5, a histone acetyltransferase, which acts as DNA double strand break (DSB) repair factor and also KLF4 interacting protein. We have demonstrated that podocyte KAT5 is essential for podocyte maintenance and that KAT5-mediated DNA damage repair is associated with DNA methylation status. Moreover, podocyte KAT5 is decreased in diabetic nephropathy. Additionally, we investigated endothelial KAT5 expression and DNA repair in diabetic nephropathy, indicating that KAT5-mediated DNA repair in kidney endothelial cells has a different role on pathophysiology of diabetic nephropathy compared with that in podocytes.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170283

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2018 年 2 月 26 日

2017 年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	助教（有期・医学部）	補助額	1,000 （特A）千円
	氏名	林 香	氏名（英語）	Kaori Hayashi		

研究課題（日本語）

慢性腎臓病におけるヒストンアセチル化酵素を介したエピゲノム調節機構

研究課題（英訳）

Epigenetic regulation mediated by histone acetyltransferases in chronic kidney disease (CKD)

１．研究成果実績の概要

我々はこれまでレニンアンジオテンシン系(RAS)抑制による生活習慣病に対する持続的効果、すなわち「メモリー効果」について検討してきた（Hypertension 2009, Kidney Int 2010, J Atheroscler Thromb 2012）が、この機序としてエピゲノム調節が関与している可能性について報告した（J Clin Invest 2014, Kidney Int 2015）。しかし、エピゲノム変化の形成プロセスに関して詳細な分子機序は未だ不明な点が多い。
本研究では、まず尿蛋白バリアとして重要である腎糸球体上皮細胞（ポドサイト）におけるヒストンアセチル化酵素（HAT）KAT5 に注目して検討を行った。Tip60/ KAT5 は二本鎖 DNA 損傷（DSB）の修復において最も早期に損傷部位にリクルートされる分子の一つである。ポドサイト特異的 KAT5 ノックアウト（KO）マウスでは、著明なアルブミン尿、巣状分節糸球体硬化病変が認められ、DSB 部位増加および DNA メチル化増加を認めたことから、ポドサイトにおける KAT5 を介した DNA 修復の生理的重要性が示唆された。更に培養細胞実験の結果から、KAT5 を介した DNA 修復と DNA メチル化が関連していることが示唆された。また糖尿病性腎症のポドサイトでは KAT5 発現が低下していた（論文投稿中）。更に本年度においては上述のポドサイトにおける検討に加えて、新たに血管内皮細胞に焦点を当て DNA 損傷およびエピゲノム変化が担う役割について糖尿病性腎症モデルを用いて検討した。血管内皮細胞においては、高血糖に対してポドサイトとは異なる反応が認められ、血管内皮細胞特異的 KAT5KO マウスの表現型も全く異なっていたことから、腎臓各構成細胞において、KAT5 を介した DNA 修復機構が腎臓病の病態に対して果たす役割は多様であり、病態の理解には総合的な検討が必要であると考えられた。

２．研究成果実績の概要（英訳）

We have investigated a sustained effect of renin-angiotensin system (RAS) inhibitor in life-style related diseases, including kidney diseases (Hypertension 2009, Kidney Int 2010, J Atheroscler Thromb 2012). Recently we have reported that epigenetic mechanism may be involved in the sustained effect of RAS inhibitors (J Clin Invest 2014, Kidney Int 2015). However, little is known about the cause of epigenetic changes in disease states.
First, we examined a role of podocyte KAT5, a histone acetyltransferase, which acts as DNA double strand break (DSB) repair factor and also KLF4 interacting protein. We have demonstrated that podocyte KAT5 is essential for podocyte maintenance and that KAT5-mediated DNA damage repair is associated with DNA methylation status. Moreover, podocyte KAT5 is decreased in diabetic nephropathy. Additionally, we investigated endothelial KAT5 expression and DNA repair in diabetic nephropathy, indicating that KAT5-mediated DNA repair in kidney endothelial cells has a different role on pathophysiology of diabetic nephropathy compared with that in podocytes.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名（著者・講演者）	発表課題名（著書名・演題）	発表学術誌名（著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月（著書発行年月・講演年月）
Kaori Hayashi	DNA damage response and epigenetic changes in ‘cardiometabolic memory’	American Heart Association Council on Hypertension	2017.9.14
Kaori Hayashi	Kruppel-like factor 4 and Epigenetic Phenotypic Podocyte Modulation	American Society of Nephrology	2017.11.4
Akihito Hishikawa, Kaori Hayashi, Toshiaki Monkawa, Hiroshi Itoh	KAT5-mediated DNA damage repair is essential for the maintenance of podocytes	American Society of Nephrology	2017.11.4
菱川彰人、林　香、中村真理、畔上達彦、伊藤裕	Epigenetic modulation through histone acetyltransferase KAT5 in podocytes	第 60 回日本腎臓学会学術総会	2017.5.27
林　香	ポドサイトのエピゲノム調節機構と病態における役割	医学のあゆみ	2017 年 10 月号