

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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         | <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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.</p> <p>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.</p> |
| Notes            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Genre            | Research Paper                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| URL              | <a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170283">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170283</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

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.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                               |                                                    |                          |               |     |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------|---------------|-----|--------------|
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                               |                                                    |                          |               |     |              |
| <p>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。</p> <p>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                               |                                                    |                          |               |     |              |
| 2. 研究成果実績の概要 (英訳)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                               |                                                    |                          |               |     |              |
| <p>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.</p> <p>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.</p> |                                                                               |                                                    |                          |               |     |              |
| 3. 本研究課題に関する発表                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                               |                                                    |                          |               |     |              |
| 発表者氏名<br>(著者・講演者)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 発表課題名<br>(著書名・演題)                                                             | 発表学術誌名<br>(著書発行所・講演学会)                             | 学術誌発行年月<br>(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             |               |     |              |