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	Investigation of epigenetic regulation through histone acetyltransferases in chronic kidney disease
Author	林, 香(Hayashi, Kaori)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	本年度は、腎臓におけるヒストンアセチル化を介したエピゲノム制御機構に関する研究の３年計画の最終年度であった。まず糸球体上皮細胞（ポドサイト）におけるヒストンアセチル化酵素KAT5の役割に関して、（１）KAT5を介したDNA損傷修復はポドサイト維持に必須であり、（２）糖尿病性腎症におけるポドサイト障害、尿蛋白に、ポドサイトKAT5低下によるDNA損傷低下が関与していることを報告した。さらに（３）KAT5を介したDNA損傷修復がDNAメチル化変化形成に関連している可能性を示した（Hishikawa A, Hayashi K (corresponding author), et al. Cell Reports, 2019）。本研究によりDNA損傷修復環境がDNAメチル化というエピゲノム変化形成に関連する可能性があるという興味深い結果を得ることができた。 次に、DNA損傷修復機構は細胞特異性が高いことから、KAT5を介したDNA損傷修復の腎臓血管内皮細胞における役割に注目して検討を行った。血管内皮細胞特異的KAT5ノックアウト（KO）マウス（VE cadherin-Cre KAT5 fl/fl）を作成したところ、ポドサイト特異的KAT5KOマウスがネフローゼ症候群、腎不全を呈して６週齢前後で死亡したのに対して、血管内皮細胞特異的KOマウスは全く腎表現型の変化を認めなかった。高食塩負荷によるDNA損傷の既報に基づき、同マウスに高食塩負荷を行ったが、予想に反して尿アルブミンや腎組織所見に有意差は認めなかった。従って、血管内皮細胞にKAT5は発現しているものの、ポドサイトとは異なり、高食塩負荷によるDNA損傷修復においては主要な役割を果たしていない可能性が考えられた。 This is the last year of the research grant regarding 'investigation of epigenetic regulation through histone acetyltransferases in chronic kidney disease'. First, we have examined about a role of histone acetyltransferase KAT5 in glomerular podocytes. We have reported that KAT5-mediated DNA damage repair is essential for podocyte maintenance and that decreased KAT5 expression impairs DNA repair and altered DNA methylation in diabetic nephropathy podocytes (Hishikawa A, Hayashi K (corresponding author), et al. Cell Reports, 2019). These results provide an interesting concept that an environment of DNA damage repair may affect epigenetic changes such as DNA methylation in in vivo models. Next, we generated endothelial cell-specific KAT5 knockout (KO) mice (VE cadherin-Cre KAT5 fl/fl) to examine a possible role of KAT5-mediated DNA damage repair in endothelial cells. Different from the phenotype of podocyte-specific KAT5 KO mice, which showed large amount of proteinuria, endothelial cell-specific KAT5 KO mice showed no significant phenotypical changes in the kidney. Based on previous reports that high salt may cause DNA damage, we treated the endothelial KAT5 KO mice and wild type controls with high salt diet. Unexpectedly, no significant changes were observed in renal phenotypes of the KO mice compared to controls, suggesting that KAT5 may not be an essential DNA repair factor in endothelial cells with high salt-induced DNA damage.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180340

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.

2019 年 2 月 1 日

2018 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	500 （特B）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）

Investigation of epigenetic regulation through histone acetyltransferases in chronic kidney disease

１．研究成果実績の概要

本年度は、腎臓におけるヒストンアセチル化を介したエピゲノム制御機構に関する研究の3年計画の最終年度であった。まず糸球体上皮細胞（ポドサイト）におけるヒストンアセチル化酵素 KAT5 の役割に関して、（1）KAT5 を介した DNA 損傷修復はポドサイト維持に必須であり、（2）糖尿病性腎症におけるポドサイト障害、尿蛋白に、ポドサイト KAT5 低下による DNA 損傷低下が関与していることを報告した。さらに（3）KAT5 を介した DNA 損傷修復が DNA メチル化変化形成に関連している可能性を示した（Hishikawa A, Hayashi K (corresponding author), et al. Cell Reports, 2019）。本研究により DNA 損傷修復環境が DNA メチル化というエピゲノム変化形成に関連する可能性があるという興味深い結果を得ることができた。

次に、DNA 損傷修復機構は細胞特異性が高いことから、KAT5 を介した DNA 損傷修復の腎臓血管内皮細胞における役割に注目して検討を行った。血管内皮細胞特異的 KAT5 ノックアウト（KO）マウス（VE cadherin-Cre KAT5 fl/fl）を作成したところ、ポドサイト特異的 KAT5KO マウスがネフローゼ症候群、腎不全を呈して6週齢前後で死亡したのに対して、血管内皮細胞特異的 KO マウスは全く腎表現型の変化を認めなかった。高食塩負荷による DNA 損傷の既報に基づき、同マウスに高食塩負荷を行ったが、予想に反して尿アルブミンや腎組織所見に有意差は認めなかった。従って、血管内皮細胞に KAT5 は発現しているものの、ポドサイトとは異なり、高食塩負荷による DNA 損傷修復においては主要な役割を果たしていない可能性が考えられた。

２．研究成果実績の概要（英訳）

This is the last year of the research grant regarding ‘investigation of epigenetic regulation through histone acetyltransferases in chronic kidney disease’. First, we have examined about a role of histone acetyltransferase KAT5 in glomerular podocytes. We have reported that KAT5-mediated DNA damage repair is essential for podocyte maintenance and that decreased KAT5 expression impairs DNA repair and altered DNA methylation in diabetic nephropathy podocytes (Hishikawa A, Hayashi K (corresponding author), et al. Cell Reports, 2019). These results provide an interesting concept that an environment of DNA damage repair may affect epigenetic changes such as DNA methylation in in vivo models.

Next, we generated endothelial cell-specific KAT5 knockout (KO) mice (VE cadherin-Cre KAT5 fl/fl) to examine a possible role of KAT5-mediated DNA damage repair in endothelial cells. Different from the phenotype of podocyte-specific KAT5 KO mice, which showed large amount of proteinuria, endothelial cell-specific KAT5 KO mice showed no significant phenotypical changes in the kidney. Based on previous reports that high salt may cause DNA damage, we treated the endothelial KAT5 KO mice and wild type controls with high salt diet. Unexpectedly, no significant changes were observed in renal phenotypes of the KO mice compared to controls, suggesting that KAT5 may not be an essential DNA repair factor in endothelial cells with high salt-induced DNA damage.

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）
Hishikawa A, Hayashi K（corresponding author）, Abe T, Kaneko M, Yokoi H, Azegami T, Nakamura M, Yoshimoto N, Kanda T, Sakamaki Y, Itoh H.	Decreased KAT5 expression impairs DNA repair and induces altered DNA methylation in kidney podocytes.	Cell Reports	2019
2. Itoh H, Hayashi K, Miyashita K.	Pre-emptive medicine of hypertension and its prospect.	Hypertens Res	2019
3. Hishikawa A, Hayashi K（corresponding author）and Itoh H.	Transcription factors as therapeutic targets in chronic kidney disease.	Molecules	2018