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

Title	腎臓のDNA損傷修復における脂肪酸β酸化の意義の検討
Sub Title	Altered fatty acid metabolism induced by DNA damage repair in the kidney
Author	林, 香(Hayashi, Kaori)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	慢性腎臓病（Chronic kidney disease, CKD）は、糖尿病や高血圧患者人口の増加を背景に、世界的に増加傾向にあり、日本においても、成人の8人に1人がCKDであると言われているが、根本的な治療法がなく、新たなCKD治療戦略の確立は喫緊の課題である。申請者はこれまで生活習慣病における一時的な介入の持続的効果、すなわち「メモリー現象」について腎臓を中心に検討してきたが、最近DNAメチル化変化をはじめとするエピゲノム変化の関与を見出し報告した（J Clin Invest, 2014; Kidney Int, 2015）。更にDNA損傷修復とエピゲノム変化の関連に着目し、糖尿病性腎症においてKAT5を介したDNA損傷修復不全がエピゲノム変化形成の一因であり病態に重要な役割を果たしている可能性を見出した(Cell Rep, 2019)。腎臓のDNA損傷がもたらす影響について更に詳細に検討するため、腎臓の近位尿細管細胞特異的にIpPo1を発現するトランスジェニックマウスを作成し、IpPo1による二本鎖DNA切断を繰り返し惹起した場合の変化を検討したところ、腎臓の代謝変容を示唆する所見が得られた。これらの成果に基づき、本研究では、腎臓におけるDNA損傷が代謝変容をもたらし、全身他臓器に関連して合併症を惹起するという仮説を検討することを目的とした。このTgマウスは12週齢前後までは明らかな表現型の変化は認められなかったが、その後野生型と比較して、体重減少を認め、インピーダンス法で脂肪重量の減少を認めた。また肝臓の遊離コレステロール比の上昇、脂肪酸代謝酵素の変化が見られた。RNA-seqの結果、腎臓における脂肪酸代謝関連遺伝子発現は大きく変化していた。今後、脂肪酸プロファイルの変化を検討し、DNA損傷修復の観点から、CKDにおける肝腎連関のメカニズムを検討していきたいと考えている。 Prevalence of chronic kidney disease (CKD) is now increasing over the world due to the increase in the population of diabetes and hypertension patients, and in Japan, one in eight adults has CKD. There is not an effective therapy for CKD regression, therefore the establishment of novel strategies for conquering CKD is an urgent issue. We have investigated the 'memory effect' in lifestyle-related diseases, which is a sustained effect of a transient treatment or insult, focusing the memory contained in the kidney. Recently we have demonstrated that epigenetic alterations in glomerular podocytes is involved in the memory effect in CKD (J Clin Invest 2014, Kidney Int 2015). In addition, the epigenetic alterations are associated with DNA damage repair, which is related to the pathogenesis of diabetic nephropathy (Cell Rep 2019). To investigate further mechanism of DNA damage-induced epigenetic alterations in CKD, we have generated proximal tubular (PT) cell-specific IpPo1 transgenic (Tg) mice, in which DNA double strand breaks are repeated in PT cells. The Tg mice showed a decrease in body weight and in fat mass evaluated using impedance. Based on the result, we hypothesized that DNA damage in the kidney may cause a metabolic alteration, which may be associated with systemic complications in CKD. RNA-seq analysis revealed that metabolic changes, especially in fatty acid metabolism were observed in the kidney of Tg mice. In addition to the kidney, metabolic enzymes related to the fatty acid were changed, and free cholesterol/ total cholesterol ratio was increased in the liver of Tg mice. Next, we would like to investigate the changes in a profile of fatty acids, to understand the effect of kidney damage on liver dysfunction in CKD.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200262

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.

2021 年 3 月 2 日

2020 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	300 （A） 千円
	氏名	林 香	氏名 （英語）	Kaori Hayashi		

研究課題（日本語）

腎臓の DNA 損傷修復における脂肪酸 β 酸化の意義の検討

研究課題（英訳）

Altered fatty acid metabolism induced by DNA damage repair in the kidney

１．研究成果実績の概要

慢性腎臓病（Chronic kidney disease, CKD）は、糖尿病や高血圧患者人口の増加を背景に、世界的に増加傾向にあり、日本においても、成人の 8 人に 1 人が CKD であると言われているが、根本的な治療法がなく、新たな CKD 治療戦略の確立は喫緊の課題である。申請者はこれまで生活習慣病における一時的な介入の持続的効果、すなわち「メモリー現象」について腎臓を中心に検討してきたが、最近 DNA メチル化変化をはじめとするエピゲノム変化の関与を見出し報告した（J Clin Invest, 2014; Kidney Int, 2015）。更に DNA 損傷修復とエピゲノム変化の関連に着目し、糖尿病性腎症において KAT5 を介した DNA 損傷修復不全がエピゲノム変化形成の一因であり病態に重要な役割を果たしている可能性を見出した(Cell Rep, 2019)。腎臓の DNA 損傷がもたらす影響について更に詳細に検討するため、腎臓の近位尿細管細胞特異的に IpPo1 を発現するトランスジェニックマウスを作成し、IpPo1 による二本鎖 DNA 切断を繰り返し惹起した場合の変化を検討したところ、腎臓の代謝変容を示唆する所見が得られた。これらの成果に基づき、本研究では、腎臓における DNA 損傷が代謝変容をもたらし、全身他臓器に関連して合併症を惹起するという仮説を検討することを目的とした。この Tg マウスは 12 週齢前後までは明らかな表現型の変化は認められなかったが、その後野生型と比較して、体重減少を認め、インピーダンス法で脂肪重量の減少を認めた。また肝臓の遊離コレステロール比の上昇、脂肪酸代謝酵素の変化が見られた。RNA-seq の結果、腎臓における脂肪酸代謝関連遺伝子発現は大きく変化していた。今後、脂肪酸プロファイルの変化を検討し、DNA 損傷修復の観点から、CKD における肝腎連関のメカニズムを検討していきたいと考えている。

２．研究成果実績の概要（英訳）

Prevalence of chronic kidney disease (CKD) is now increasing over the world due to the increase in the population of diabetes and hypertension patients, and in Japan, one in eight adults has CKD. There is not an effective therapy for CKD regression, therefore the establishment of novel strategies for conquering CKD is an urgent issue.

We have investigated the 'memory effect' in lifestyle-related diseases, which is a sustained effect of a transient treatment or insult, focusing the memory contained in the kidney. Recently we have demonstrated that epigenetic alterations in glomerular podocytes is involved in the memory effect in CKD (J Clin Invest 2014, Kidney Int 2015). In addition, the epigenetic alterations are associated with DNA damage repair, which is related to the pathogenesis of diabetic nephropathy (Cell Rep 2019).

To investigate further mechanism of DNA damage-induced epigenetic alterations in CKD, we have generated proximal tubular (PT) cell-specific IpPo1 transgenic (Tg) mice, in which DNA double strand breaks are repeated in PT cells. The Tg mice showed a decrease in body weight and in fat mass evaluated using impedance. Based on the result, we hypothesized that DNA damage in the kidney may cause a metabolic alteration, which may be associated with systemic complications in CKD. RNA-seq analysis revealed that metabolic changes, especially in fatty acid metabolism were observed in the kidney of Tg mice. In addition to the kidney, metabolic enzymes related to the fatty acid were changed, and free cholesterol/ total cholesterol ratio was increased in the liver of Tg mice. Next, we would like to investigate the changes in a profile of fatty acids, to understand the effect of kidney damage on liver dysfunction in CKD.

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）
Ran Nakamichi, Kaori Hayashi (corresponding author), Hiroshi Itoh	Effects of high glucose and lipotoxicity on diabetic podocytes	Nutrients	2021 Jan 15;13(1): E241
Akihito Hishikawa, Kaori Hayashi (corresponding author), Norifumi Yoshimoto, Ran Nakamichi, Koichiro Homma, Hiroshi Itoh.	DNA damage and expression of DNA methylation modulators in urine-derived cells of patients with hypertension and diabetes	Sci Rep	2020: 10(1) 3377
Kaori Hayashi（corresponding author）, Akihito Hishikawa, Akinori Hashiguchi, Tatsuhiko Azegami, Norifumi Yoshimoto, Ran Nakamichi, Hirobumi Tokuyama, Hiroshi Itoh.	Association of glomerular DNA damage and DNA methylation with one-year eGFR decline in IgA nephropathy	Sci Rep	2020: 10(1) 237
林 香	糖尿病腎症とエピゲノム～ポドサイトにおける KAT5 発現と DNA メチレーション	第 63 回日本糖尿病学会	2020
林 香	ポドサイトにおける DNA 損傷	第 93 回日本内分泌学会	2020