

Title	腎臓におけるDNA損傷修復異常による全身代謝変容連関の解明
Sub Title	Elucidation of the association between aberrant DNA damage repair in the kidney and systemic metabolic alterations
Author	菱川, 彰人(Hishikawa, Akihito)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	近位尿細管特異的なDNA損傷誘発マウス (I-Ppolマウス) は、尿細管マーカーの軽度上昇、体重減少、肝臓の遊離脂肪酸含量の増加、脂肪量の減少、耐糖能障害、腎皮質、肝臓、内臓脂肪組織における炎症性サイトカインおよび老化マーカーの発現上昇を示した。メタボローム解析では、腎皮質と肝臓における脂肪酸代謝障害を伴うミトコンドリア機能障害が明らかになった。また、シングルセルRNA-seqでは、I-Ppol腎皮質において、脂肪蓄積とインスリン抵抗性に寄与する炎症性Ly6Chi monocyteとCcr2hi CD11c+マクロファージが著明に増加していた。ヒト腎生検でも、PTEC DNA DSBとCD11b/CD11c+細胞数との正の相関が見られた。末梢血細胞のMeDIP-Seq解析により、糖尿病合併症に関連するKLF9の結合部位にDNAの低メチル化領域が同定され、マクロファージの活性化に関連するGSDMDのメチル化も低下していた。また、I-Ppol過剰発現PTECの培地で培養したマクロファージで炎症性サイトカインおよびGSDMD発現の増加が見られ、活性化マクロファージの調整培地で培養した脂肪細胞では脂肪細胞分化マーカーの減少とKLF9発現の増加が見られた。DNA損傷を受けたPTECから放出されるエクソソームではDNMT1 mRNAが減少しており、DNAメチル化変化の潜在的な媒介因子であることが示された。マクロファージ除去により、PTEC DNA損傷がマクロファージの活性化を介して脂肪細胞分化を障害することが確認された。 以上より、PTEC DNA損傷はマクロファージの活性化と脂肪細胞分化障害を介して全身の代謝異常を引き起こし、末梢血DNAメチル化の変化と関連していることが示唆された。PTEC DNA損傷が全身の代謝老化を促進する可能性を示しており、マクロファージの活性化とそれに続く炎症カスケードは全身の代謝障害に対する有望な治療標的となりうる可能性が示唆された。 研究事業計画は順調に進捗しており、今後も更なる知見が得られることが期待される。Proximal tubule-specific DNA damage-inducing mice (I-Ppol mice) exhibited mild elevation of tubular markers, weight loss, increased liver free fatty acid content, decreased fat mass, impaired glucose tolerance, and upregulation of inflammatory cytokines and senescence markers in the renal cortex, liver, and visceral adipose tissues. Metabolomic analysis revealed mitochondrial dysfunction with impaired fatty acid metabolism in the kidney cortex and liver. Furthermore, single-cell RNA-seq analysis showed a marked increase in inflammatory Ly6Chi monocytes and Ccr2hi CD11c+ macrophages, which contribute to fat accumulation and insulin resistance, in the I-Ppol renal cortex. Human renal biopsies also demonstrated a positive correlation between PTEC DNA DSBs and CD11b/CD11c+ cell numbers. MeDIP-Seq analysis of peripheral blood cells identified DNA hypomethylated regions in the binding sites of KLF9, associated with diabetic complications, and decreased methylation of GSDMD, linked to macrophage activation. Moreover, macrophages cultured with I-Ppol-overexpressing PTEC media showed increased inflammatory cytokine and GSDMD expression, while adipocytes cultured with activated macrophage-conditioned media exhibited decreased adipocyte differentiation markers and increased KLF9 expression. Exosomes released from DNA-damaged PTECs showed decreased DNMT1 mRNA, suggesting their potential role as mediators of DNA methylation changes. Macrophage depletion confirmed that PTEC DNA damage causes impaired adipocyte differentiation via macrophage activation. In conclusion, PTEC DNA damage induces systemic metabolic alterations through macrophage activation and impaired adipocyte differentiation, associated with changes in peripheral blood DNA methylation. The findings suggest that PTEC DNA damage may promote systemic metabolic senescence, and targeting macrophage activation and the ensuing inflammatory cascade could be a promising therapeutic strategy for systemic metabolic disorders. The research project is progressing smoothly, and further insights are expected to be obtained in the future.
Notes	

Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230277

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.

2023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	医学部中央診療施設等	職名	助教（有期・医学部）	補助額	1,000千円 （特A）
	氏名	菱川 彰人	氏名（英語）	Akihito Hishikawa		
研究課題（日本語）						
腎臓におけるDNA損傷修復異常による全身代謝変容連関の解明						
研究課題（英訳）						
Elucidation of the association between aberrant DNA damage repair in the kidney and systemic metabolic alterations						
1. 研究成果実績の概要						
近位尿細管特異的なDNA損傷誘発マウス（I-Ppolマウス）は、尿細管マーカーの軽度上昇、体重減少、肝臓の遊離脂肪酸含量の増加、脂肪量の減少、耐糖能障害、腎皮質、肝臓、内臓脂肪組織における炎症性サイトカインおよび老化マーカーの発現上昇を示した。メタボローム解析では、腎皮質と肝臓における脂肪酸代謝障害を伴うミトコンドリア機能障害が明らかになった。また、シングルセルRNA-seqでは、I-Ppol腎皮質において、脂肪蓄積とインスリン抵抗性に寄与する炎症性Ly6Chi monocyteとCcr2hi CD11c+マクロファージが著明に増加していた。ヒト腎生検でも、PTEC DNA DSBとCD11b/CD11c+細胞数との正の相関が見られた。末梢血細胞のMeDIP-Seq解析により、糖尿病合併症に関連するKLF9の結合部位にDNAの低メチル化領域が同定され、マクロファージの活性化に関連するGSDMDのメチル化も低下していた。また、I-Ppol過剰発現PTECの培地で培養したマクロファージで炎症性サイトカインおよびGSDMD発現の増加が見られ、活性化マクロファージの調整培地で培養した脂肪細胞では脂肪細胞分化マーカーの減少とKLF9発現の増加が見られた。DNA損傷を受けたPTECから放出されるエクソソームではDNMT1 mRNAが減少しており、DNAメチル化変化の潜在的な媒介因子であることが示された。マクロファージ除去により、PTEC DNA損傷がマクロファージの活性化を介して脂肪細胞分化を障害することが確認された。 以上より、PTEC DNA損傷はマクロファージの活性化と脂肪細胞分化障害を介して全身の代謝異常を引き起こし、末梢血DNAメチル化の変化と関連していることが示唆された。PTEC DNA損傷が全身の代謝老化を促進する可能性を示しており、マクロファージの活性化とそれに続く炎症カスケードは全身の代謝障害に対する有望な治療標的となりうる可能性が示唆された。 研究事業計画は順調に進捗しており、今後も更なる知見が得られることが期待される。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Proximal tubule-specific DNA damage-inducing mice (I-Ppol mice) exhibited mild elevation of tubular markers, weight loss, increased liver free fatty acid content, decreased fat mass, impaired glucose tolerance, and upregulation of inflammatory cytokines and senescence markers in the renal cortex, liver, and visceral adipose tissues. Metabolomic analysis revealed mitochondrial dysfunction with impaired fatty acid metabolism in the kidney cortex and liver. Furthermore, single-cell RNA-seq analysis showed a marked increase in inflammatory Ly6Chi monocytes and Ccr2hi CD11c+ macrophages, which contribute to fat accumulation and insulin resistance, in the I-Ppol renal cortex. Human renal biopsies also demonstrated a positive correlation between PTEC DNA DSBs and CD11b/CD11c+ cell numbers. MeDIP-Seq analysis of peripheral blood cells identified DNA hypomethylated regions in the binding sites of KLF9, associated with diabetic complications, and decreased methylation of GSDMD, linked to macrophage activation. Moreover, macrophages cultured with I-Ppol-overexpressing PTEC media showed increased inflammatory cytokine and GSDMD expression, while adipocytes cultured with activated macrophage-conditioned media exhibited decreased adipocyte differentiation markers and increased KLF9 expression. Exosomes released from DNA-damaged PTECs showed decreased DNMT1 mRNA, suggesting their potential role as mediators of DNA methylation changes. Macrophage depletion confirmed that PTEC DNA damage causes impaired adipocyte differentiation via macrophage activation. In conclusion, PTEC DNA damage induces systemic metabolic alterations through macrophage activation and impaired adipocyte differentiation, associated with changes in peripheral blood DNA methylation. The findings suggest that PTEC DNA damage may promote systemic metabolic senescence, and targeting macrophage activation and the ensuing inflammatory cascade could be a promising therapeutic strategy for systemic metabolic disorders. The research project is progressing smoothly, and further insights are expected to be obtained in the future.						
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)
Erina Sugita, Akihito Hishikawa	DNA Double-Strand Breaks in Proximal Tubular Epithelial Cells Induce a Systemic Lipodystrophy-Like Phenotype	米国腎臓学会Kidney week2023	2023年11月3日
西村絵里那、菱川彰人	近位尿細管上皮細胞におけるDNA損傷修復は全身の代謝変容を惹起する	第66回日本腎臓学会学術総会	2023年6月9日