

Title	腎臓概日リズムと臓器代謝連関の探索
Sub Title	Exploring kidney circadian rhythms and metabolic coordination across organs
Author	木内, 謙一郎(Kinouchi, Kenichiro)
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	内分泌学における重要な概念の一つとして、臓器間ネットワークによる恒常性の維持が挙げられる。昼夜の変化に対する予測的適応機構として、概日リズムはの24時間の代謝制御に重要である。申請者が行った腎臓概日メタボローム解析において検出された792の代謝産物のうち、349(44%)が通常食または高脂肪食のいずれかの負荷時で概日振動することを見出している。一方、腎臓において、転写リズムと代謝リズムがどのように相互に調節しているのか、腎臓が他臓器の代謝とどの程度同調しているのか、などについては未だ不明な点が多い。本研究では、腎臓における概日代謝リズムの臓器連関と、肥糖・糖尿病における腎臓の病態生理の解明するため、高脂肪食負荷を行ったマウス腎臓組織を4時間毎24時間にわたり採取した。メタボローム解析を行い、概日振動する代謝産物の、腎臓・他臓器の代謝産物発現との相関性を、既に実施済みである肝臓、骨格筋などのメタボロームを組み合わせで検討した。通常食負荷では、血清、肝臓、骨格筋代謝産物発現と多くの相関が見られたのに対し、高脂肪食負荷を行うことで、これらの相関が顕著に減弱した。このことから、腎臓が従来考えられている以上に、他臓器との代謝協調性が高く、全身の代謝調節において重要である可能性が示唆されている。また、腎臓の概日遺伝子発現リズム調節を検討するため、RNA-seqによる概日トランスクリプトーム解析を行った。検出された15278の遺伝子のうち、3488遺伝子が通常食または高脂肪食のいずれかの負荷時で概日振動していた。また、高脂肪食負荷時で振動する遺伝子は脂質代謝に関わる遺伝子が多く存在していた。今後の検討で、トランスクリプトームとメタボロームで共通して振動する代謝経路を解析することで、腎臓代謝リズムと遺伝子リズムの結合性を明らかにする方針である。 One of the important concepts in Endocrinology is maintenance of homeostasis by leveraging inter-organ networks. In anticipatory response to day-night cycles, the circadian rhythm is crucial in regulating 24-hour fluctuation of metabolism. Our renal circadian metabolome revealed that, among 792 detected metabolites, 349 (44%) metabolites were oscillatory either in normal chow or high-fat diet conditions. On the other hand, it is still largely unknown how transcriptional and metabolic rhythms interact in the kidney, and to what extent renal metabolism is temporally aligned with that in other tissues. To clarify connection of renal circadian metabolism to inter-organ coordination and pathophysiological roles in obesity and diabetes, murine kidney tissues of diet-induced obesity were harvested every 4 hours over the circadian cycles. Combining metabolome of other tissues from the same cohort of animals such as the liver and skeletal muscle, renal metabolomic analysis was performed to define correlation of metabolite abundance across distal tissues. Whilst temporal abundance of kidney metabolite was highly correlated with that of serum, liver, and skeletal muscle in the normal chow condition, such correlation was markedly disrupted by high-fat diet. Based on this observation, the kidney may impact systemic metabolism by temporally cooperating with other tissues more than previously appreciated. Additionally, circadian transcriptomic analysis showed that, among 15278 transcripts, 3488 transcripts were oscillatory either in normal chow or high-fat diet conditions. Interestingly, lipid metabolic genes were enriched in those cycling exclusively in the high-fat diet condition. The convergence of transcriptional and metabolic pathways will be interrogated.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230267

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	医学部臨床教室	職名	専任講師（有期・医学部）	補助額	1,000千円 （特A）
	氏名	木内 謙一郎	氏名（英語）	Kenichiro Kinouchi		
研究課題（日本語）						
腎臓概日リズムと臓器代謝連関の探索						
研究課題（英訳）						
Exploring kidney circadian rhythms and metabolic coordination across organs						
1. 研究成果実績の概要						
内分泌学における重要な概念の一つとして、臓器間ネットワークによる恒常性の維持が挙げられる。昼夜の変化に対する予測的適応機構として、概日リズムは24時間の代謝制御に重要である。申請者が行った腎臓概日メタボローム解析において検出された792の代謝産物のうち、349(44%)が通常食または高脂肪食のいずれかの負荷時で概日振動することを見出している。一方、腎臓において、転写リズムと代謝リズムがどのように相互に調節しているのか、腎臓が他臓器の代謝とどの程度同調しているのか、などについては未だ不明な点が多い。本研究では、腎臓における概日代謝リズムの臓器連関と、肥糖・糖尿病における腎臓の病態生理の解明するため、高脂肪食負荷を行ったマウス腎臓組織を4時間毎24時間にわたり採取した。メタボローム解析を行い、概日振動する代謝産物の、腎臓・他臓器の代謝産物発現との相関性を、既に実施済みである肝臓、骨格筋などのメタボロームを組み合わせで検討した。通常食負荷では、血清、肝臓、骨格筋代謝産物発現と多くの相関が見られたのに対し、高脂肪食負荷を行うことで、これらの相関が顕著に減弱した。このことから、腎臓が従来考えられている以上に、他臓器との代謝協調性が高く、全身の代謝調節において重要である可能性が示唆されている。また、腎臓の概日遺伝子発現リズム調節を検討するため、RNA-seqによる概日トランスクリプトーム解析を行った。検出された15278の遺伝子のうち、3488遺伝子が通常食または高脂肪食のいずれかの負荷時で概日振動していた。また、高脂肪食負荷時で振動する遺伝子は脂質代謝に関わる遺伝子が多く存在していた。今後の検討で、トランスクリプトームとメタボロームで共通して振動する代謝経路を解析することで、腎臓代謝リズムと遺伝子リズムの結合性を明らかにする方針である。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
One of the important concepts in Endocrinology is maintenance of homeostasis by leveraging inter-organ networks. In anticipatory response to day-night cycles, the circadian rhythm is crucial in regulating 24-hour fluctuation of metabolism. Our renal circadian metabolome revealed that, among 792 detected metabolites, 349 (44%) metabolites were oscillatory either in normal chow or high-fat diet conditions. On the other hand, it is still largely unknown how transcriptional and metabolic rhythms interact in the kidney, and to what extent renal metabolism is temporally aligned with that in other tissues. To clarify connection of renal circadian metabolism to inter-organ coordination and pathophysiological roles in obesity and diabetes, murine kidney tissues of diet-induced obesity were harvested every 4 hours over the circadian cycles. Combining metabolome of other tissues from the same cohort of animals such as the liver and skeletal muscle, renal metabolomic analysis was performed to define correlation of metabolite abundance across distal tissues. Whilst temporal abundance of kidney metabolite was highly correlated with that of serum, liver, and skeletal muscle in the normal chow condition, such correlation was markedly disrupted by high-fat diet. Based on this observation, the kidney may impact systemic metabolism by temporally cooperating with other tissues more than previously appreciated. Additionally, circadian transcriptomic analysis showed that, among 15278 transcripts, 3488 transcripts were oscillatory either in normal chow or high-fat diet conditions. Interestingly, lipid metabolic genes were enriched in those cycling exclusively in the high-fat diet condition. The convergence of transcriptional and metabolic pathways will be interrogated.						
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）			