

【目的】世界的な高齢化に伴い、慢性腎臓病（CKD）の患者数が増加している。特に、高齢化が進む日本では、透析開始時の平均年齢が1985年の54.41歳から2020年には70.88歳へと上昇しており高齢化の影響は大きい。加齢だけでも腎機能が低下することが知られているが、高齢者は急性腎障害からの回復も遅く、さらに回復したとしても慢性腎臓病への移行（AKI to CKD transition）が多い。この臨床的事実は、加齢により増加する老化細胞の増加と腎機能の低下が関連している可能性を示唆しており、細胞老化の制御がCKD治療の鍵となりうることを示している。我々はAKI to CKD transitionにDNA損傷応答機構の破綻と加速する細胞老化が関与することをこれまでに明らかにしており、本研究では一過性の内因性DNA損傷が腎構成細胞の老化に与える影響を解明するべく、新規モデルマウス（ICEマウス、Hayano M, et al. Cell. 2023;186(2):305-326.e27）を用いて探索的研究を行った。

【方法】I-PpoI^{STOP/+}マウスとCre^{ERT2/+}マウスの交配によりICEマウスを作製した。このマウスにタモキシフェンを投与すると、エンドヌクレースであるI-PpoIがマウスDNAを切断することができる。生後10~12週のマウスにタモキシフェン投与を行い、DNA損傷を誘導した。タモキシフェン投与は4週間行い、14ヶ月齢まで飼育した後に屠殺した。腎組織を用いて組織学的評価、Single-nucleus RNA seqによる網羅的解析を行った。

【結果】PAS染色およびマッソン染色による形態学的な評価ではコントロール群に比較して著明な差は認めなかった。Single-nucleus RNA seqにより、一過性のDNA損傷の影響は近位尿細管に強く出ることが明らかとなった。ICEマウスでは、修復不全のマーカであるKim-1やVcam1を発現する近位尿細管の増加が認められた。さらに、ICEマウスでは近位尿細管でp21の発現が上昇し、DNA修復遺伝子Mgmt（O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase）の発現上昇が示され、これらの細胞におけるゲノムDNAの不安定性と進行する細胞老化が示唆された。

尿細管不全修復、DNA損傷および細胞老化関連遺伝子発現レベルのUMAP

