

「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」
平成23年度採択研究代表者

H26 年度
実績報告書

藤田敏郎

東京大学先端科学技術センター
特任研究員・名誉教授

生活習慣病による進行性腎障害に関わるエピジェネティック異常の解明と
診断・治療への応用

§ 1. 研究実施体制

(1) 「藤田」グループ (研究機関別)

① 研究代表者: 藤田敏郎 (東京大学先端科学技術センター、特任研究員・名誉教授)

② 研究項目

生活習慣病による進行性腎障害に関わるエピジェネティック異常の解明と診断・治療への応用

(2) 「丸茂」グループ

① 主たる共同研究者: 丸茂丈史 (東京大学先端科学技術センター・特任講師)

② 研究項目

糖尿病による進行性腎障害に関わる DNA メチル化異常の解明と診断・治療への応用

(3) 「下澤」グループ

① 主たる共同研究者: 下澤達雄 (東京大学医学部附属病院検査部・講師)

② 研究項目

生活習慣病による進行性腎障害、高血圧発症に関わる DNA メチル化ならびに microRNA の
関与の検討と診断・治療への応用

(4) 「柴田」グループ

① 主たる共同研究者: 柴田 茂 (帝京大学内科学・准教授)

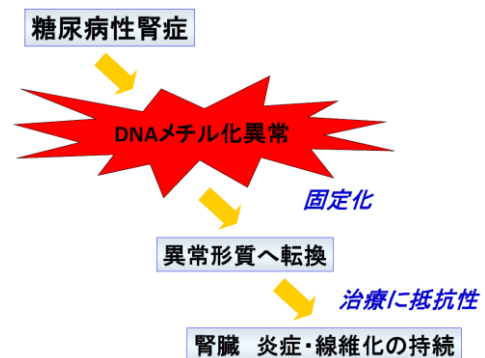
② 研究項目

血圧調節に関わるアルドステロン受容体活性化に関連する因子のエピジェネティック調節機
構の解明

§ 2. 研究実施の概要

糖尿病性腎症は透析導入原疾患の第一位を保ち続けており、高血圧に伴う腎臓障害は透析原因疾患として年々割合を増加させている。生活習慣病にともなう腎臓障害に対する新たな治療法の開発は喫緊の課題である。本研究ではエピジェネティック異常が腎臓の性質を変化させ、生活習慣病にともなう腎臓障害を進行させる鍵になっていると考えて研究を進めている。腎臓は糸球体と尿細管から形成される基本単位ネフロンが左右 100 万個ずつ集まって成り立っている。構造も機能も異なるため糸球体と尿細管を分けて別個に検討を行っている。

糖尿病性腎症では糸球体ならびに尿細管での DNA メチル化異常が複数の遺伝子に生じていることがこれまでの検討で明らかになり論文に発表した(1)。DNA メチル化異常が腎症の進展に関わる線維化や炎症などを制御する遺伝子に生じることが、腎臓障害を進める悪い性質の固定化を引き起こすので、血糖を下げても障害の悪化が戻らなくなると考えられる。引き続き、DNA メチル化異常のみられる遺伝子の意義についての解析を進めている。また、ヒトでの検討を行うため、虎の門病院との共同研究を始め、ヒトの検体の収集および予備検討を開始した。



生活習慣病では、水電解質代謝・血圧調節を司るアルドステロンが標的臓器において鉱質コルチコイド受容体シグナルカスケードを過剰に活性化している(2,3)。高血圧、臓器障害での過剰な鉱質コルチコイド受容体活性化機構とエピジェネティクスの関わりを解明するため、各種モデル動物を用いた解析している。本年度は、アルドステロンによって塩分調節因子の発現が変化する条件を明らかにし、ヒストン修飾を中心に遺伝子改変動物を用いて エピゲノム変化の解析を進めている。

さらに、妊娠時ストレス状態におかれた動物の子供がその後どのように発育するか、とくに高血圧の発症に焦点を当てて検討した。母体にストレスが加わった子供は、脳において血圧上昇ホルモン系が活性化されることがわかり、これにより子供に高血圧症が生じる可能性が考えられた。血圧上昇ホルモン系の活性化には脳のエピゲノム変化が原因になっている可能性が示唆されており、来年度に解析を進める。

代表的な論文

1. Marumo T, Yagi S, Kawarazaki W, Nishimoto M, Ayuzawa N, Watanabe A, Ueda K, Hirahashi J, Hishikawa K, Sakurai H, Shiota K, Fujita T. Diabetes Induces Aberrant DNA Methylation in the Proximal Tubules of the Kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2015 in press.
2. Nishimoto M, Fujita T. Renal mechanisms of salt-sensitive hypertension: contribution of two steroid receptor-associated pathways. *Am J Physiol Renal Physiol*. ajprenal 00477 02013, 2015 in press.
3. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol*. 25: 1148-1155, 2014.