

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：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
2. 研究開発課題名：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
3. 研究開発代表者： 藤田敏郎（東京大学 先端科学技術研究センター）
4. 研究開発の成果

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診断・治療法の開発は喫緊の課題である。本研究により生活習慣病にともなう腎臓障害を進行させる元になっているエピゲノム異常を見出して、新規の診断・治療法を開発することを目指している。

これまでに糖尿病性腎症モデルでは DNA メチル化異常が生じて血糖治療をしても元に戻りにくくなっていることを報告した(*J Am Soc Nephrol* 2015 Marumo et al)。異常 DNA メチル化がみられた遺伝子のなかには腎臓での役割が不明のものも含まれていた。その中でも腎症進行に関わる可能性のある新たな遺伝子の検討を進めた。たとえば核内受容体 PXR はエピゲノム異常に基づいて腎臓で発現が過剰になっており、腎臓の線維化や代謝異常が持続する一因となる可能性があることがわかった(米国腎臓病学会 2015 口頭発表)。ヒトでも同様の異常があるかどうか腎生検検体を用いて検討を進めている。

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で鉍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。高血圧、臓器障害での過剰な鉍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 MR 系のノックアウト・過剰刺激マウスを作成し、血圧や腎障害が生じる条件を決定した。異常が持続する遺伝子のなかにはエピゲノム異常が生じている可能性のあるものが含まれており、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に高血圧が発症するが、母親のうけたストレスによって胎児の脳にエピゲノム異常が生じていることがわかった。高血圧の原因となっているエピゲノム異常遺伝子についてノックアウトマウスを用いた検討を進めている。

以上の検討を通じて生活習慣病による腎臓・脳のエピゲノム異常を明らかにすることによって、病気の進行状況にあわせた治療が可能になると思われる。エピゲノムに異常が生じる前の段階ではその予防を、異常が生じた場合はエピゲノム修飾薬によりそれを戻せる可能性もある。しかし、リバーズできないようなエピゲノム異常がある場合は、その下流に対する阻害薬・補充療法による治療が有効であろう(図)。また、エピゲノム情報を用いた新たな腎臓病診断法の開発も進めている。

