

生活習慣病とエビジェネティクス

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2016-03-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤田, 敏郎, 丸茂, 丈史, 森, 典子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2933

生活習慣病とエピジェネティクス

藤田敏郎、丸茂丈史、森 典子

東京大学先端科学技術研究センター、東京大学医学部 22 世紀医療センター画像診断学講座

生活習慣病に対してこれまでに多くの降圧薬、抗糖尿病薬が開発されてきていますが、生活習慣病によって引き起こされる心血管病、慢性腎臓病はいまだ増加し続けおり医学的重要課題となるだけでなく医療経済上大きな負担となっています。生活習慣病とその合併症の臨床上的問題は、一度罹患すると元に戻すことが難しく進行性であることです。こうした進行性病態の源にエピゲノム異常が存在すると考えています。また、近年行われた大規模臨床試験 (UKPDS、EDIC) により、糖尿病合併症の進行には糖尿病発症早期の血糖コントロールが大きく影響することが明らかになり、このいわゆるレガシー効果は細胞記憶を制御するエピゲノムに異常によって生じる可能性が注目されています。

エピジェネティック機構は DNA メチル化やヒストン修飾によって遺伝子発現を調節するしくみです。DNA メチル化を中心としたエピジェネティックな情報は、細胞が分裂したのちも次の世代の細胞に引き継がれるため、一度糖尿病や高血圧によって乱された異常は細胞の記憶に残り、次第に蓄積して臓器が進行性に機能不全に陥っていくと考えられます。DNA メチル化は細胞種ごとにパターンが全く異なるので、腎臓のような複雑な臓器全体の解析では各構成細胞と浸潤してくる細胞や増殖する線維芽細胞の総和しか捉えられません。そこでセルソータを用いて構成細胞ごとに解析を進めています。腎臓を細胞ごとにバラバラにして近位尿細管分画を分取し解析すると、腎臓の中でも輸送体や転写因子などで近位尿細管特異的に脱メチル化されて発現している遺伝子があることがわかりました。たとえば、Pck1、G6pc、Sglt2 など糖代謝に関わる遺伝子や、転写因子 Hnf4a が近位尿細管で選択的に脱メチル化されており、このような重要な機能を担う遺伝子はエピジェネティック機構によって厳密に腎臓内選択的発現が制御されていることがわかりました。さらに、糖尿病により腎臓に DNA メチル化異常が生じ、治療抵抗性を示すことがわかってきました。糖尿病マウスの腎臓ではアンジオテンシノーゲン (Agt) や HGF 受容体など腎症進展に関わる可能性のある遺伝子にメチル化異常を認めました。Agt は DNA 脱メチル化に先行してヒストン修飾異常がみられ、代謝障害に伴って経時的にエピゲノム異常の重層化が生じていました。これらの DNA メチル化変化は血糖治療に抵抗性で、不可逆的性質を示したことから DNA メチル化異常は不可逆的形質変化の鍵となり糖尿病性腎症進行に関わると思われました。糖尿病性腎症で生じるエピゲノム異常は、腎症進行をリバースする可能性をもつ新たな治療標的になると考えられました (JASN 2015)。

一方、糖尿病や高血圧の発症要因として遺伝因子と共に飽食や運動不足などの環境因子の関与の重要性が指摘されています。環境要因の中でも塩分の過剰摂取が高血圧の主たる原因であることは古くから知られていましたが、その詳しいメカニズムは不明でした。私達は過剰食塩摂取による高血圧の発症過程にエピゲノム異常による腎尿細管ナトリウム輸送体の異常活性化が関与することを報告しました (Nat Med 2011)。興味深いことですが、第二次世界大戦中、オランダの飢饉の時に生まれた子は成長後に肥満、糖尿病や高血圧などの生活習慣病を合併する頻度が高いことが疫学調査により示されたことから、妊娠時の低栄養が子の生活習慣病をもたらす機序にエピゲノム異常が関与する可能性が考えられています。低栄養母体の胎盤ではコルチゾールを分解する 11 β -HSD2 活性が低下するために胎児がコルチゾール過剰に暴露され、その結果生まれた子は成長後に糖尿病・心血管障害、

高血圧のリスクが増えることが明らかとなってきました。しかし胎児期のコルチゾール過剰が、どのように成人後にも影響し高血圧などの疾患を呈しやすくなるのかは完全には解明されていません。今回我々は、交感神経調節を行う視床下部の室傍核に着目し、胎児期コルチゾール過剰とエピジェネティック変化を検討しました。私達は胎盤移行性のある糖質コルチコイドのデキサメサゾンを経産ラットに投与したところ、その子は食塩感受性高血圧を生じることを認めました。更に、視床下部においてレニン-アンジオテンシン系や交感神経系に關与する遺伝子の発現が亢進し、同時に DNMT1, 3 のメチル化酵素の発現異常を認め、さらに培養細胞においてもデキサメサゾン投与で DNMT3a の発現低下を認めることから、脳内エピゲノム異常の關与を考えて実験を進めています。

糖尿病や高血圧などの生活習慣病の発症やその臓器障害の進展過程において、エピゲノム異常とその成立メカニズムを解き明かすことにより新たな診断・治療法への手がかりが得られるのではないかと考えて研究を進めています。

(藤田敏郎・略歴)

昭和 47 年 慶應義塾大学医学部卒業
昭和 51 年 米国国立衛生研究所(NIH)客員研究員
昭和 53 年 筑波大学臨床医学系内科講師
昭和 63 年 東京大学講師 (第四内科)
平成 1 年 東京大学助教授 (第四内科)
平成 7 年 東京大学教授 (第四内科)
平成 9 年 東京大学大学院医学系研究科教授 (名称変更)
平成 21 年 Harvard 大学客員教授
平成 24 年 東京大学先端科学技術センター
「臨床エピジェネティクス講座」特任教授
及び 戦略的創造研究推進事業 CREST 研究代表者
平成 24 年 東京大学名誉教授

(賞)

平成 20 年 高峰讓吉賞
平成 21 年 AHA 高血圧部門 Corcoran 賞
平成 25 年 岡本国際賞
平成 26 年 国際高血圧学会 (ISH) Franz Volhard Award
平成 26 年 AHA 高血圧部門 Excellence Award for Hypertension Research
平成 27 年春 紫綬褒章