

Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	慶應義塾大学病院 予防医療センター
氏 名	林 香
研究テーマ	糖尿病性腎症におけるポドサイトエピゲノム制御機構の解明と治療への応用

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【背景・目的】

近年慢性腎臓病(CKD)患者数は増加傾向にあるが、糖尿病性腎症は透析導入患者の原疾患第1位であり、糖尿病性腎症の発症・進展予防は喫緊の課題である。糖尿病性腎症においては、レニンアンジオテンシン系(RAS)の病態への関与が示されており、RAS抑制薬による尿アルブミン減少効果が大規模臨床試験で証明されている。

我々は最近、腎系球体上皮細胞(ポドサイト)において、転写因子 Kruppel-like Factor 4 (KLF4)がネフリンを始めとするポドサイト遺伝子の遺伝子特異的なエピゲノム制御に関与していることを報告した(Hayashi, et al. *J Clin Invest.* 2014)が、その遺伝子特異性を含め詳細な機序は明らかではない。我々はRAS抑制薬投与がポドサイト KLF4 を上昇させるという予備実験結果を得たことから、RAS抑制薬の効果の一部に KLF4 を介したポドサイトエピゲノム調節が関与している可能性があると考えた。

以上から本研究では、1)RAS抑制薬による治療効果とKLF4を介したエピゲノム制御の関連性および2)糖尿病性腎症におけるKLF4を介したエピゲノム制御の分子機序を解明することを目的とした。

【方法・結果】

1)RAS抑制薬による治療効果とKLF4を介したエピゲノム制御の関連性

ポドサイト特異的 KLF4 ノックアウト(KO)マウスと野生型マウス(WT)を用いて、これまで我々が用いていたマウスアドリアマイシン腎症モデルに、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)を投与し、尿アルブミン、ポドサイトにおけるネフリンプロモーター領域 DNA メチル化、ヒストン修飾状態について比較検討を行った。その結果、KO マウスでは ARB による尿アルブミン抑制効果が減弱し、ポドサイトのネフリンプロモーター領域 DNA メチル化も増加していた。またヒト培養ポドサイトにアンジオテンシン II を添加すると、KLF4 発現の低下とともにエピゲノム変化が認められた。更にヒト腎生検検体を用いて KLF4、ネフリン発現、RAS 抑制薬使用、およびエピゲノム変化について関連を検討した。以上の結果を報告し(Hayashi, et al. *Kidney Int.* 2015)、Review にも取り上げられた(D. Feliers. *Kidney Int.* 2015, 図1)。

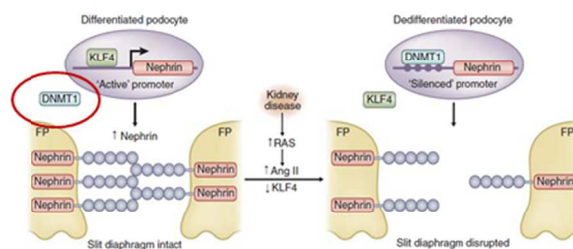
2) 糖尿病性腎症における KLF4 を介したエピゲノム制御の分子機序

ポドサイトにおける KLF4 を介したエピゲノム調節の更に詳細な分子機序を検討するため、我々は KLF4 過剰発現ポドサイトにおけるエピゲノム修飾因子の発現をマイクロアレイ解析で網羅的に比較検討した結果、ヒストンアセチル化酵素に着目した。我々の検討の結果、このヒストンアセチル化酵素はポドサイトに豊富に発現しており、KLF4 とともに糖尿病性腎症における病態に関与していることが示唆された。

【まとめ】

以上の結果は、臨床的に汎用されている RAS 阻害薬の新たな作用機序の存在を示唆する結果であり、生活習慣病の発症・進展に大きな役割を果たしているRASとエピゲノム調節の関係を示唆する画期的な成果であると考えられる。今後更に検討を進め、糖尿病性腎症ポドサイトにおけるエピゲノム調節の詳細な機序を検討することにより、新たな糖尿病性腎症に対する治療法の確立、あるいは発症予防・先制治療の確立に寄与する成果が期待される。

図1: KLF4, DNMT1を介したポドサイトスリット膜蛋白ネフリンのエピジェネティック調節



Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所	属	慶應義塾大学病院 予防医療センター
氏	名	林 香

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	<p><u>林 香</u>、伊藤 裕 腎疾患とエピジェネティクス アンチ・エイジング医学(日本抗加齢医学会雑誌)、2016年12月号掲載予定、査読なし</p>
2	<p><u>Kaori Hayashi</u>. Editorial (Thematic issue: Epigenetic modulations in kidney podocytes: a possible target of treatment for proteinuria). <i>Curr Hypertens Rev.</i> 2016; 12(2): 88 査読なし</p>
3	<p><u>Kaori Hayashi*</u>, Akihito Hishikawa, and Hiroshi Itoh. (*corresponding author) <i>DNA damage and epigenetic changes in kidney diseases – focused on transcription factors in podocytes.</i> <i>Curr Hypertens Rev.</i> 2016; 12(2): 105-11. 査読あり</p>
4	<p><u>Kaori Hayashi</u>, Hiroshi Itoh. <i>Therapeutic effect of RAS inhibitors on epigenetic changes in life-style related diseases.</i> <i>Nihon Rinsho.</i> 2015 Nov; 73(11):1933-8. 査読なし</p>
5	<p><u>Kaori Hayashi*</u>, Hiroyuki Sasamura, Mari Nakamura, Yusuke Sakamaki, Tatsuhiko Azegami, Hideyo Oguchi, Hirobumi Tokuyama, Shu Wakino, Koichi Hayashi, Hiroshi Itoh(*corresponding author) <i>Renin-angiotensin blockade resets podocyte epigenome through Kruppel-like Factor 4 and attenuates proteinuria.</i> <i>Kidney Int.</i> 88 (4): 745-53, 2015 査読あり</p>
6	<p><u>Kaori Hayashi*</u>, Hiroshi Itoh (*corresponding author) <i>Transcription factors and epigenetic modulation – its therapeutic implication in chronic kidney disease (CKD).</i> <i>Arch Immunol Ther Exp.</i> 63 (3): 193-196, 2015 査読あり</p>
7	<p><u>林 香</u>、伊藤 裕 ポドサイトにおけるアンジオテンシン阻害薬を介したエピゲノム修復効果 (Epigenetic modulation in podocytes through angiotensin blockade) 医学の歩み 255 巻9号、2015年11月号、医歯薬出版、査読なし</p>
8	<p><u>林 香</u>、伊藤 裕 ポドサイトにおけるエピジェネティック調節 腎と透析、2015年3月号、369-372、東京医学社、査読なし</p>

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2016年10月2日	第39回日本高血圧学会総会、林 香 高血圧治療におけるレニンアンジオテンシン系抑制によるメモリー効果、 招聘講演(シンポジウム)
2	2016年10月1日	第39回日本高血圧学会総会、SHR 学会合同シンポジウム、林 香 アンジオテンシン阻害薬のエピゲノム変化への修復効果 招聘講演(シンポジウム)
3	2016年9月28日	The 26 th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Kaori Hayashi. <i>Epigenetic change in glomerular podocytes of proteinuric CKD patients with angiotensin receptor blocker (ARB) treatment.</i> Travel Grant 受賞
4	2015年6月6日	第58回日本腎臓学会学術総会、林 香 RAS 抑制薬は KLF4 を介してポドサイトのエピゲノムを調節する 優秀演題賞受賞
	2015年4月24日	第88回日本内分泌学会学術総会、林 香 アンジオテンシン拮抗薬による転写因子 KLF4 を介した糸球体ポドサイトの エピゲノム調節効果の検討
	2015年2月7日	第20回アンジオテンシンカンファレンス、林 香 アンジオテンシン受容体拮抗薬による腎糸球体ポドサイトのエピジェネティ ック調節効果の検討
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	Kaori Hayashi* , Michiyo Takayama, Takayuki Abe, Takeshi Kanda, Hiroshi Hirose, Ryoko Shimizu-Hirota, Eisuke Shiomi, Yasushi Iwao, and Hiroshi Itoh (*corresponding author) <i>Low HDL-C and ApoA1 levels and low alcohol consumption are associated with eGFR decline over one year in a Japanese population without CKD.</i> J Atheroscler Thromb (in submission)
2		
3		
4		