

## 公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研究名	腎不全での Klotho 減少のエピジェネティック機序と血管合併症への影響の解明
所属機関	国際医療福祉大学 医学部 薬理学
氏名	丸茂 丈史
<p>慢性腎不全の骨ミネラル代謝異常は、予後に大きく影響する心血管合併症の原因となるが、その分子機序は十分に理解されていない。Klotho は腎臓に発現し FGF23 の受容体として働いて骨ミネラル代謝に関わるとともに、可溶性蛋白として血中に産出されて全身作用をもつ。腎不全の進行とともに Klotho が減少することが骨ミネラル代謝異常の全身症状の一因となることが知られている。腎不全により Klotho の発現が減少する機序にエピジェネティクスの関与が示唆されているが、ヒトでの詳細な検討はなされていない。本研究では腎生検サンプルを用いて糖尿病性腎症患者での Klotho プロモーター部位 DNA メチル状態を解析し、Klotho 発現低下にエピジェネティック異常が伴うか検討した。</p> <p>糖尿病性腎症患者の生検腎臓組織と腎癌のため摘出した腎臓の健常部分から近位尿細管を分取し DNA メチル化を Illumina 社 Infinium methylationEPIC キットを用いて比較した。糖尿病性腎症患者の腎臓組織では、Klotho のプロモーター部位の CpG のメチル化値は、正常 <math>25.3 \pm 2.2\%</math> に対して、糖尿病 <math>44.5 \pm 1.8\%</math> (<math>p &lt; 0.001</math>)、Exon1 内の CpG で正常 <math>4.7 \pm 1.0\%</math> に対して、糖尿病 <math>11.1 \pm 2.3\%</math> (<math>p = 0.002</math>) と、有意に増加しており、慢性腎臓病では Klotho の DNA メチル化が進んでいることが明らかになった。DNA メチル化の増加が、糖尿病腎症患者でみられる血中 Klotho 値の低下につながるものと考えられた。培養尿細管細胞を用いた検討では、Klotho 発現への核内受容体刺激の関与が明らかになった。</p> <p>Klotho の腎臓内での DNA メチル化状態を検討する過程で、近位尿細管細胞で特異的に脱メチル化している部位を SMTNL2 の遺伝子近傍に見出した。この遺伝子座のメチル化値は、尿中に排出される尿細管細胞の剥離を検出するためのマーカーとして利用できると予想された。糖尿病患者の尿沈渣中の尿細管近位細胞特異的遺伝子 SMTNL2 のメチル化レベルを決定し、臨床変数との相関を解析した。尿中 SMTNL2 のメチル化レベルは、腎機能を示す推定糸球体濾過率の年間低下と有意な相関を示した。さらに、既知の危険因子を含むモデルに尿中 SMTNL2 のメチル化を追加すると、推定糸球体濾過率の低下が早い糖尿病患者を識別することができた。以上から、尿中の尿細管特異的 DNA メチル化解析により、腎機能の低下している糖尿病患者を識別できる事が明らかになった。尿 DNA メチル化解析を用いる本法は、尿蛋白がみられず、潜在的に進む尿細管障害のために腎機能が低下する患者群の診断法として有用と思われる (Marumo T et al, BMJ Open Diabetes Res Care 8:e001501, 2020)。</p> <p>さらに、骨ミネラル代謝異常に伴う血管障害への Klotho の関与について検討を加え、Klotho の欠乏が Wnt5a-Rho A 経路を活性化させて、血管反応性亢進に基づく高血圧を生じることを示した (Kawarazaki W, Marumo T et al, J Clin Invest 2020;130:4152-4166, 2020)。</p>	