

## 高血圧・糖尿病性腎症に関わる分子・エピゲノム機構の解明と新規診断・治療法への応用

Study of molecular and epigenetic mechanisms underlying hypertension and diabetic kidney disease

わが国の高血圧、糖尿病人口はそれぞれ4000万人、890万人といわれ、生活習慣病は国民病ともいえます。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、生活習慣病が原因となる心血管病、慢性腎臓病はまだまだ増加しつづけて大きな医学的・社会的負担となっています。塩分の摂り過ぎが高血圧をきたすことはよく知られていますが、塩分に対する血圧の反応は個人によって大きく異なります。敏感に反応して血圧が上がりやすい塩分感受性の人はとりわけ腎臓病や心臓病などの合併症にかかりやすく問題です。また、糖尿病の人に生じる腎臓病は一度罹患すると元に戻すことが難しく悪化が始まると進行性です。

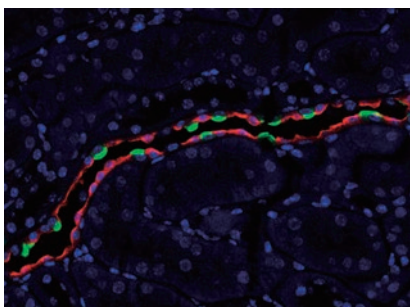
私達は、塩分感受性や腎臓病の進行性が、エピジェネティクスの不具合によって引き起こされているのではないかと考えています。エピジェネティクスはDNAメチル化やヒストン修飾によって遺伝子発現を調節するしくみです。エピジェネティクスに生じる変化を理解することが、生活習慣病とその合併症に対する新たな診断・治療法の開発への鍵になると考えて、以下の研究に取り組んでいます。

- (1) 塩分感受性高血圧がなぜ生じるか、腎臓尿細管で塩分の再吸収を制御するしくみ
- (2) 高血圧が腎臓や心臓を傷つけるのを防ぐ方法、鉱質ステロイドホルモンの作用
- (3) 腎臓病の早期診断により先制医療をする、細胞個別のエピジェネティック情報の利用
- (4) 糖尿病による腎臓病が悪くなり続けるしくみ、エピジェネティックへの傷の解明

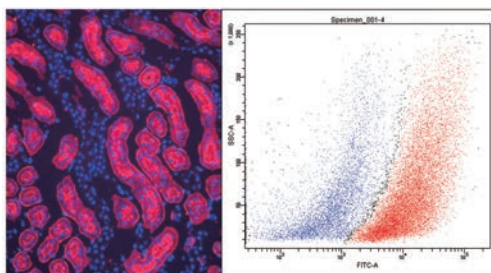
The number of hypertensive and diabetic patients reaches 40 and 8.9 million in Japan. Despite the development of many anti-hypertensive and -diabetic drugs, the number of cardiovascular disease and chronic kidney disease keeps increasing and they represent important social and economic burdens for the society. Increased uptake of salt causes hypertension, but the sensitivity to salt differs among individuals. Those with high salt sensitivity are prone to kidney and cardiovascular diseases. Additionally, kidney disease developed in diabetic patients is difficult to reverse once it begins to deteriorate.

We think that salt sensitivity and irreversible nature of diabetic kidney disease are caused by abnormalities in epigenetics. Epigenetics is a switching mechanism involved in regulation of gene expression by DNA methylation and histone modifications. We believe that understanding the changes in epigenetics leads to the development of novel diagnostic and therapeutic means for hypertension, diabetes and their complications. We are studying about topics:

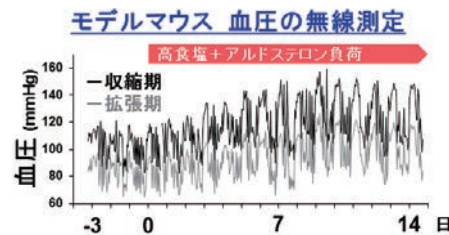
- (1) The mechanisms underlying salt sensitive hypertension, with regard to regulation of salt re-uptake in renal tubules.
- (2) How to prevent development of kidney and cardiac injury caused by hypertension, especially focused on mineralocorticoid signaling.
- (3) Early detection of kidney disease by use of epigenetic information of individual kidney cell types.
- (4) Exploration of epigenetic abnormalities underlying irreversible nature of diabetic kidney disease.



1 塩分再吸収に関わる腎臓尿細管、赤：主細胞、緑：間在細胞  
Kidney tubular cells involved in salt reabsorption. Principal (red) and intercalated (green) cells



2 腎臓の細胞種類ごとの検討、近位尿細管細胞染色とソーターによる分取  
Staining and sorting of proximal tubular cells



3 無線によるモデルマウスの血圧測定、鉱質コルチコイドホルモンによる血圧上昇  
Blood pressure of mice measured by telemetry, hypertension caused by mineralocorticoid



名誉教授  
**藤田 敏郎**  
Toshiro FUJITA, Emeritus Professor  
専門分野：腎臓内分泌内科、高血圧  
Specialized field: Nephrology, Endocrinology, And hypertension  
E-mail: Toshiro.FUJITA@rcast.u-tokyo.ac.jp

丸茂 文史 特任准教授  
Takeshi MARUMO  
Project Associate Professor