

I 糖尿病性腎臓病Basic 2020 ~ Bridging to Clinical Research ~

エピジェネティクスから DKDを制御する

KEY WORDS

- DNAメチル化
- メタボリックメモリー
- BET阻害薬
- ヒストンアセチル化
- ヒストンメチル化

Therapeutic approach against
DKD using epigenetic information.

Takeshi Marumo (教授)

国際医療福祉大学医学部薬理学 丸茂 丈史

I. メタボリックメモリーと エピジェネティクス

大規模臨床試験により、糖尿病早期の血糖コントロールの状態が記憶され、後年、メタボリックメモリーとして糖尿病合併症の進展に関与することが明らかになった。1型糖尿病患者に対する介入試験であるDiabetes Control and Complications Trial(DCCT)で血糖を厳格に治療した群と通常療法群に分け、その後の観察研究のEpidemiology of Diabetes Interventions and Complications(EDIC) studyで合併症の発症を比較したところ、DCCT studyの間に厳格に血糖を治療した群では、介入を終えてEDIC studyの間に血糖値が通常療法群と差がなくなっただけで、腎機能悪化を生じる症例数が継続して抑えられた¹⁾。2型糖尿病患者においても、United Kingdom

Prospective Diabetes Study(UKPDS)で同様のメモリー現象が認められた²⁾。最近発表されたHbA1c増加量の計算結果によると、メモリー現象は高血糖への曝露量の総計によって説明可能であるとされている³⁾。つまり、高血糖により引き起こされる何らかのシグナルが標的臓器に蓄積し、長期間持続するフェノタイプ変化として記憶され、合併症を引き起こすと考えられるが、そのメカニズムはいまだ解き明かされていない。想定されている機序には終末糖化産物(advanced glycation end product: AGE)を中心とした糖化産物によって引き起こされる反応やエピジェネティクス機構が挙げられる。

エピジェネティクス機構は、DNA配列を変えずに遺伝子の発現を制御する仕組みで、遺伝子スイッチとして働く。同一個体のDNA配列はどの臓器でも同じであるが、エピジェネティク