

論文内容要旨

Inhibition of the H3K4 methyltransferase SET7/9
ameliorates peritoneal fibrosis

(ヒストン H3K4 メチル化酵素 SET7/9 の阻害は腹膜線維化を抑制する)

PLOS ONE, 13(5): e0196844, 2018.

主指導教員：正木 崇生教授

(広島大学病院 腎臓内科学)

副指導教員：大段 秀樹教授

(医歯薬保健学研究科 消化器・移植外科学)

副指導教員：松原 昭郎教授

(医歯薬保健学研究科 腎泌尿器科学)

田村 亮

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

(背景・目的)

腹膜透析は、低コストで患者の Quality of Life が高く、血液透析と比較して残腎機能の保持や循環動態の安定などの利点を有する治療方法である。しかしながら、腹膜透析の長期継続は腹膜線維化による腹膜機能の低下を惹起し、治療の継続が困難となるため、腹膜の線維化を抑制することが重要である。

長期腹膜透析患者の病理学的な特徴は、腹膜の線維化であり、この過程に Transforming growth factor (TGF)- β 1 が重要な役割を果たすと考えられている。腹膜線維化の機序として、腹膜透析液中に含まれるメチルグリオキサールの投与による TGF- β 1 の過剰発現や、上皮間葉移行の関与が指摘されている。

後天的な遺伝子制御機構であるエピジェネティクスには、DNA のメチル化、非転写 RNA、ヒストンテールの修飾など様々であるが、ヒストンテールのメチル化は特異的な酵素で制御されているため、治療ターゲットとして魅力的である。TGF- β 1 刺激によって、ヒストン H3 における 4 番目のリジン残基(H3K4)のメチル化酵素である SET7/9 が上昇することが報告されており、SET7/9 が活性化されると、線維化遺伝子の転写活性が亢進することがわかっている。

本研究の目的は、腹膜線維化に至る過程において SET7/9 の発現亢進を介した H3K4 のメチル化の関与を明らかにした上で、その抑制が腹膜の線維化を抑制できるかを検討することである。

(方法)

- 1) メチルグリオキサール(以下 MGO)投与マウスにおける SET7/9 発現
- 2) ヒト腹膜中皮細胞(以下 HPMC)に対する TGF- β 1 刺激による SET7/9 発現、および腹膜透析患者の透析排液由来の中皮細胞における SET7/9 発現および腹膜機能低下との相関
- 3) MGO マウスに対する選択的 SET7/9 阻害薬(以下 sinefungin)投与による H3K4 メチル化の変化および腹膜線維化の程度
- 4) MGO マウスに対する sinefungin 投与による排液中 TGF- β 1 濃度
- 5) MGO マウスに対する sinefungin 投与による腹膜機能・限外濾過能
- 6) HPMC に対する TGF- β 1 刺激による H3K4 メチル化の変化や線維化マーカーの発現

以上を検討した。

(結果)

- 1) MGO マウスにおいて SET7/9 の発現亢進を認めた。
- 2) HPMC に TGF- β 1 刺激をすることで SET7/9 の発現は亢進し、腹膜透析患者の透析排液由来の細胞でも SET7/9 発現亢進および腹膜機能低下との相関を認めた。
- 3) MGO マウスに sinefungin を投与することにより、H3K4 モノメチル化(me1)が低下し、腹膜線維化の抑制を認めた。
- 4) MGO マウスに sinefungin を投与することによる、排液中の TGF- β 1 濃度は有意差を認めな

かった。

- 5) MGO マウスに sinefungin を投与することにより、腹膜機能・限外濾過能低下が改善した。
- 6) HPMC に対する TGF- β 1 刺激により誘導される H3K4 モノメチル化や線維化マーカーの発現亢進は sinefungin 投与により抑制された。

(考察)

本研究において、SET7/9 阻害薬である sinefungin の投与により H3K4me1 の抑制を介して腹膜線維化および腹膜機能を改善することが証明された。さらに、腹膜透析患者の排液において腹膜透析患者で SET7/9 の発現が亢進しており、腹膜機能の低下と有意な相関を認めた。これらの結果から、SET7/9 の阻害は腹膜線維化抑制に対する新たな治療ターゲットとなりうる可能性が示唆された。