

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 6年 4月 9日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 信州大学医学部内科学第4教室
職 名 助教
研究代表者 関戸 貴志

下記のとおり令和5年度の共同研究成果を報告します。
記

(課題番号:23024)

1. 共同研究課題名	新規の慢性腎臓病 risk 因子による epigenetic dysregulation				
2. 共同研究目的	我々は、いわゆる原因不明の慢性腎臓病(CKD of unknown etiology (CKDu))の原因の一つが健常人(非糖尿病患者)において、Hemoglobin Glycation Index(HGI)として測定される glycation の過剰状態であることを、約 10 万人の健診受診者の 5 年間のフォローアップで突き止めた。本研究ではその作用点がエピゲノム dysregulation である可能性を追求する。そのため、全血サンプルを用いた DNA メチル化アレイ解析と、ホルマリン固定・パラフィン包埋(FFPE)病理腎臓標本を用いたエピゲノム(マイクロ RNA[miRNA])解析を実施する。その成果は CKD の臨床と研究に新たな可能性を切り開き、新規治療法のシーズとなる。				
3. 共同研究期間	令和5年4月1日 ~ 令和6年3月31日				
4. 共同研究組織					
氏 名	所属等		職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 関戸 貴志	信州大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌代謝内科		職名:助教	全血サンプルのメチル化アレイに係る実験・解析	
(分担研究者) 中曽根 泰人	相澤病院糖尿病センター		医師	全血サンプルのメチル化アレイに係る実験・解析	
駒津 光久	信州大学医学部糖尿病・ 内分泌代謝内科		教授	研究の総括	
山下 浩	相澤病院糖尿病センター		センター長	研究の総括	
相澤 徹	相澤病院糖尿病センター		顧問	研究全体の総括	
守屋 達美	北里大学健康管理センタ ー		センター長・教授	腎病理標本の供与・形態学的解析・組織機能関連の解析	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝エピジェネティクス分野		氏 名	稲垣 毅

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

6. 共同研究計画

1. HGI と血中エピゲノムとの関係性を明らかにするため、群馬大学稲垣教授らのグループと共同して全血サンプルを用いた DNA メチル化アレイ解析を実施する。具体的には、HGI 高値(top 5%)および HGI 低値(bottom 5%)の患者(各 5 検体)の血液を、抗凝固剤入り採血管に採取し、DNA メチル化アレイ解析を実施する。取得したサンプルは、パイサルファイト処理したのちに塩基多型(SNP)アレイにかけ、全遺伝子のプロモーターおよび遺伝子領域内の DNA メチル化を網羅的に解析する。その結果、HGI とエピゲノム変化の関係を明らかにすることで、HGI が慢性腎臓病(CKD)などの発症に関与する機構の解明に取り組む。
2. HGI と CKD の発症の間に統計的相関が認められるという新知見(既発表)に基づき FFPE 病理腎臓標本を用いた miRNA 解析を稲垣教授らのグループの支援を得て実施する。FFPE 標本からの miRNA の抽出は、miRNAeasy FFPE キット(キアゲン社)を用いて実施する。その後 TruSeq Small RNA ライブラリー調整キット(イルミナ社)を用いてサンプルを調整した上で次世代シーケンサにかけて解析する。FFPE 標本からの miRNA の調整は困難が予想されるため、必要に応じて miRNA 抽出法の予備検討を重ねる計画である。

7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

これまでの研究で HGI が CKD 発症の予測因子であることを示せたが、その作用点を明らかにするために、血液検体を用いたメチル化の検証を進めることができている。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等をできる限り記載してください。なお、論文の場合は、PDF ファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係 e-mail : kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名、開催日、演題)

- 1)第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会/2023 年 5 月 11~13 日/新規の CKD 予知因子 Hemoglobin-Glycation Index
- 2)EASD(The European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting 2023/2023 年 10 月 2 日~6 日 /Hemoglobin Glycation Index (HGI) as a novel risk factor for incident chronic kidney disease

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

- ・健診受診者を対象として、先行研究を実施し、HGI が CKD 発症の強固な予備因子であることが示された。

- ・信州大学で一括して倫理審査を申請、承認。それに基づき、その後各研究施設で倫理審査を申請、承認された。
- ・信州大学、相澤病院で血液検体を採取し、HGIを算出、DNAメチル化データを取得の方針で研究開始している。