

[PRESS RELEASE]

2011年4月11日

東京大学大学院医学系研究科

東京大学医学部附属病院

塩分摂取による高血圧発症にエピジェネティクスが関与することを解明

—日本人に適した新規降圧薬の開発に期待—

塩分の過剰摂取が高血圧をきたすことは良く知られていますが、その機序については多くの不明な点がありました。このたび、東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 教授 藤田敏郎らの研究チームは、塩分感受性高血圧では塩分摂取過剰による交感神経活性異常が塩分排泄に関わる遺伝子（WNK4 遺伝子）の転写活性を抑制していることを世界に先駆けて明らかにしました。

本研究は血圧に関係するホルモンであるカテコールアミンのナトリウム貯留作用の新たな分子メカニズムを明らかにするとともに、塩分摂取による高血圧発症の機序解明にもつながる画期的な発見です。肥満やメタボリックシンドロームでは血圧の塩分感受性が高いことが知られていますが、今回の研究の成果は食塩や肥満などの環境因子が塩分排泄性遺伝子の転写活性を抑制して、疾病（高血圧）が生じる“エピジェネティクス”の関与を解明したものであり、新たな視点による高血圧治療薬の開発が期待されます。

本研究成果は、米国の科学雑誌「Nature Medicine」に掲載されるに先立ち、米国東部標準時間4月17日午後1時（日本時間4月18日午前2時）に、オンライン版に掲載されます。

【発表者】 東京大学大学院医学系研究科・東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
教 授 藤田 敏郎
大学院生 穆 勝宇（ボク ショウウ）

【背景】

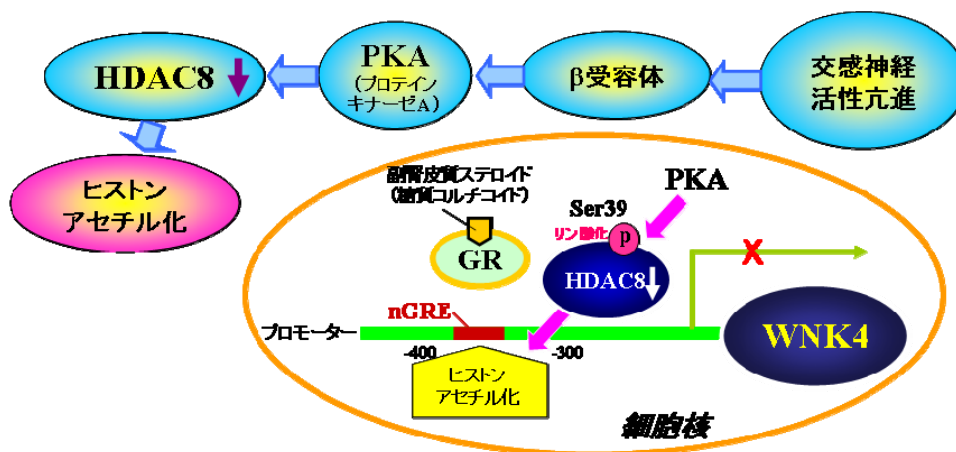
塩分の摂り過ぎが高血圧の原因として重要なことは、古くから知られているところです。世界のさまざまな民族を対象とした疫学調査からも食塩摂取量と高血圧発症頻度の相関が示されています。戦後間もなくの東北地方では食塩の摂取量が極めて多く、高血圧による脳卒中死亡率が高頻度であったのが、減塩運動の進展と共に脳卒中死亡率が激減したことから、塩分過剰摂取と高血圧発症の因果関係がうかがえます。

しかしながら、塩分に対する血圧の反応性は個人によって異なり、敏感に反応する塩分感受性の人とそうでない人がいることが分かっています。血圧の塩分感受性は、遺伝素因によって規定されますが、環境因子によっても影響を受けます。特に、現代社会における生活習慣の歪みの結果もたらされる肥満やメタボリックシンドロームを有する者は、塩分感受性高血圧を発症しやすいことが良く知られています。食塩による血圧上昇の機序として、腎臓におけるナトリウム (Na) 排泄機能障害に基づき Na 排泄が低下し、Na が貯留すると血圧が上昇することが分かっています。肥満者や塩分感受性高血圧患者では食塩摂取時に交感神経系の不適切な緊張が生じ、交感神経活動が亢進することで、Na 排泄が低下することが想定されていました。しかし、腎臓における交感神経活動の亢進が Na 排泄の低下と Na 貯留、高血圧を発症させるという機序の詳細は明らかではありませんでした。

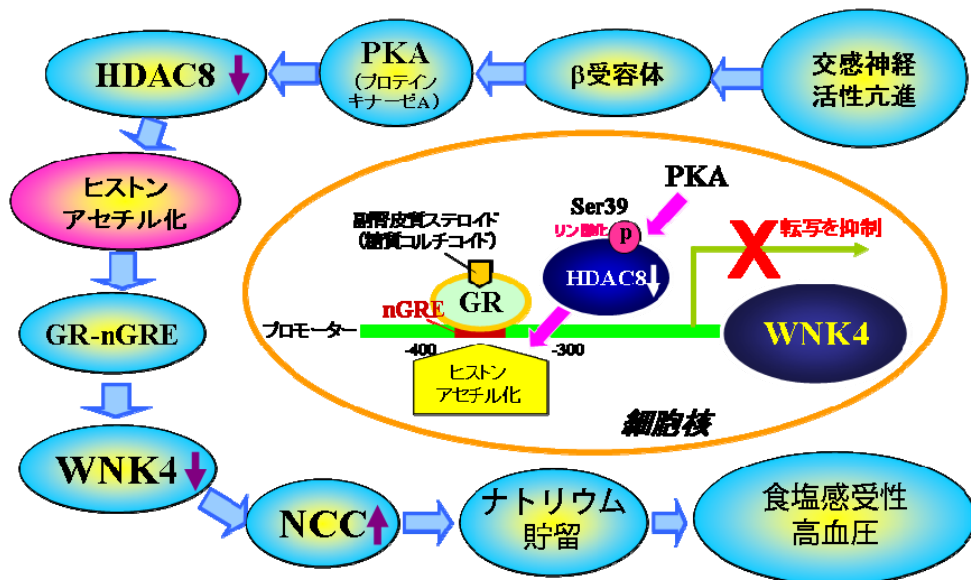
【研究の内容】

今回、藤田らは、交換神経活動の亢進によって活性化されるβ2アドレナリン作動性受容体による刺激が、ヒストン（用語解説1）のアセチル化を引き起こし、塩分排泄に関わる遺伝子（WNK4 遺伝子）の発現を抑制することを発見しました。

食塩摂取によって交感神経活動が亢進するとノルアドレナリンが放出され、これによってβ2アドレナリン作動性受容体が活性化されます。続いて、β2アドレナリン作動性受容体による刺激がヒストン脱アセチル化酵素 HDAC8（用語解説2）をリン酸化することで、ヒストンの脱アセチル化を阻害し、ヒストンアセチル化を引き起こすことが分かりました。



また、通常、ヒストンのアセチル化による“エピジェネティック修飾”が起こると、遺伝子の転写活性は促進されますが、WNK4 遺伝子の場合には抑制されました。詳しく調べたところ、WNK4 遺伝子の上流にあるプロモーター領域（用語解説3）に nGRE（用語解説4）を有していることが判明しました。さらに、ヒストンのアセチル化が nGRE を刺激することで、nGRE に遺伝子調節タンパク（糖質コルチコイド受容体と糖質コルチコイドの複合体）が作用しやすくなって転写を抑制し、結果として WNK4 遺伝子の発現を抑制することを見出しました。



WNK4 が腎臓の遠位尿細管の Na-Cl 共輸送体 (NCC) 活性を抑制し、Na 排泄を促すことは知られていましたが、その発現がカテコールアミンの一つであるアドレナリンによって抑制されることや、発現の抑制にヒストン修飾が関与するという今回の研究結果はこれまで全く予想されていませんでした。これは、塩分過剰摂取による高血圧発症の新たな分子機構や、食塩や肥満などの環境因子が塩分排泄性遺伝子の転写活性を変えるという“エピジェネティクス”（用語解説 5）の関与を解明する画期的な知見です。今回の研究結果は高血圧発症進展過程に“エピジェネティクス”が関与することを初めて明らかにしただけでなく、塩分感受性高血圧に対する新たな創薬ターゲット（ヒストン修飾薬）の発見にもつながります。

【今後の展望】

現在わが国における高血圧患者の数は約 4,000 万人で、成人男性の二人に一人は罹患しており、まさに国民病といえます。また高血圧は脳卒中、心筋梗塞、腎不全の最も重要な危険因子であるだけでなく、放置すると認知機能障害の要因となります。特に日本人では塩分感受性の高い人が欧米人に比べて多いことから、塩分感受性高血圧に有効な治療薬の開発が望まれます。今回の研究においてヒストン修飾薬が塩分感受性高血圧治療に適した新たな降圧薬として有用である可能性が示されたことは、塩分摂取の多い日本人高血圧患者に恩恵をもたらすものと期待されます。

【用語解説】

(1) ヒストン

真核細胞のクロマチン（染色体）を構成するたんぱく質の一群で、非常に長い分子である DNA を細胞核内に収納する役割を担っており、核内では DNA がヒストンに巻きついています。ヒストンと DNA の相互作用は遺伝子発現の最初の段階である転写に大きな影響を及ぼします。DNA とヒストンの複合体は転写に対して阻害的に働いていますが、ヒストンのアセチル化によるヒストンの化学修飾によって転写が活性化されます。これを“エピジェネティック修飾”と呼びます。

(2) ヒストン脱アセチル化酵素

ヒストンの脱アセチル化（アセチル基を取り除くこと）を行い、遺伝子の転写を阻害する方向に調節する酵素。

(3) プロモーター領域

転写の開始に関与する DNA 上の特定領域。

(4) nGRE (negative glucocorticoid-responsive element)

遺伝子調節タンパクである糖質コルチコイド受容体 (GR) と糖質コルチコイドの複合体が作用することによって、遺伝子の転写活性が抑制される方向に制御されているプロモーター領域のエレメント（遺伝子配列）。

(5) エピジェネティクス

遺伝と環境の絡みによって疾病が生じる現象。ゲノム (DNA) に書かれた遺伝情報を変えることなく、個体発生や細胞分化の過程において、遺伝子の発現を制御する現象の総称として使われています。すなわち、肥満やストレスなどの環境因子が疾患関連遺伝子の DNA を変えることなく、その転写活性を変えて疾患関連遺伝子の活性化や抑制遺伝子の不活性化を促し、疾病をもたらすことが判明しました。

【発表雑誌】

雑誌名： Nature Medicine

論文名： Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WHK4 pathway
in salt-sensitive hypertension

掲載日： 米国東部標準時間 4 月 17 日午後 1 時（日本時間 4 月 18 日午前 2 時）に、先行してオンライン版に掲載予定。

【注意事項】

報道の解禁時間は**日本時間4月18日午前2時**（米国東部標準時間4月17日午後1時）です。
新聞掲載は**18日朝刊**以降解禁となりますのでご注意ください。

【参照 URL】

Nature Medicine ホームページ (<http://www.nature.com/nm/index.html>)

《本件に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌科

教授 藤田 敏郎

電話：03-5800-9735（直通）

FAX：03-5800-3736

E-mail：fujita-dis@h.u-tokyo.ac.jp

《取材に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：小岩井、渡部

電話：03-5800-9188（直通）

E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp
