



自治医大で臨床も基礎研究も！

自治医科大学基礎系大学院本務教員・抗加齢医学研究部 金田るり

2015年5月1日に基礎系大学院本務教員として抗加齢医学研究部に着任いたしました金田るりと申します。私は、1996年から2006年までの10年間にわたり、自治医大で大変お世話になりました。医学部卒業後すぐの臨床研修では、循環器内科をはじめ、内科各科の先生方・スタッフの皆様に温かいご指導を賜りました。そして、大学院博士課程および博士研究員の間、旧ゲノム機能研究部に所属させていただき、基礎研究の面白さ・奥深さ・厳しさを学ぶ機会を与えていただきました。この場をお借りしまして、ご指導下さいました先生方・お世話になりました皆様方に厚く御礼申し上げます。

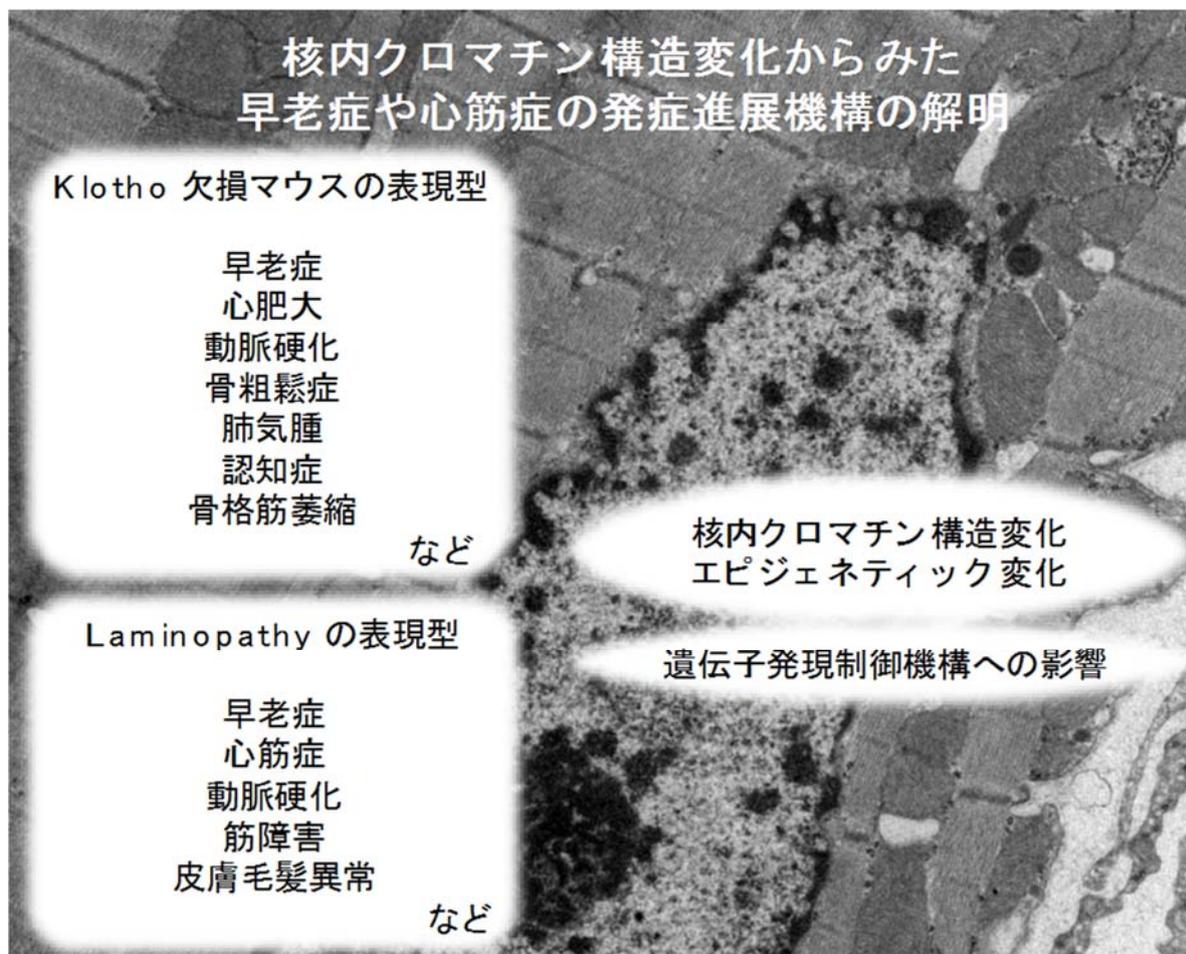


これまで、慢性心不全の病態解明を中心に、基礎研究を続けてきました。慢性心不全の際には、ミトコンドリア機能関連遺伝子や酸化的リン酸化に関与する遺伝子等、多数の遺伝子発現変化が生じます。旧ゲノム機能研究部 間野博行教授のご指導のもと、多数の遺伝子発現変化の背景として、エピジェネティック変化が重要なのではないかと考え、エピジェネティクス解析を開始しました。博士課程在籍当時、ゲノムワイドにヒストン修飾の異なる部位を検出する方法が存在しなかったため、二検体間でゲノムワイドにヒストン修飾が異なる部位を同定する手法の開発から行いました。Differential chromatin scanning (DCS) 法と名付けたこのスクリーニング法は、簡便に、しかも精度よく、ヒストン修飾に差のある部位を同定可能であり、心筋細胞において数百箇所のヒストン脱アセチル化酵素の標的部位の同定に成功しました。次に、心肥大や心不全領域では、ヒストン修飾のうち、アセチル化の重要性については以前から報告されていましたが、心不全の病態に重要なヒストン修飾はアセチル化のみであるのか、他の修飾が重要であるならば、いかなる修飾が心不全特異的なエピジェネティック変化であるのか、疑問に思い、解析を進めました。クロマチン免疫沈降産物をDNAマイクロアレイにハイブリダイズする ChIP-chip 解析を行ったところ、不全心筋では、正常心筋と比較し、ヒストン H3 リシン 4 トリメチル化 (H3K4me3) 部位とヒストン H3 リシン 9 トリメチル化 (H3K9me3) 部位の分布が大きく異なっていました。これらを心不全特異的なエピジェネティック変化ととらえ、心不全特異的なエピジェネティック変化を制御することによる慢性心不全の予後改善の可能性について、前赴任地である慶應義塾大学で検討を行いました。動物実験レベルでは、H3K9 メチル基転移酵素阻害薬の一種は、ミトコンドリア機能の改善を伴い、慢性心不全の予後を改善する結果を得ています。

今後は、抗加齢医学研究部の黒尾誠教授がこれまで築いてこられた老化研究基盤と私自身の循環器内科医としての背景を生かし、下記2点に焦点を当てたトランスレーショナルリサーチを推進し、お世話になりました自治医大に、少しでも貢献できれば、と考えています。

- (1) 核内クロマチン構造変化やエピジェネティック変化という視点からみた早老症・心筋症の発症機構の解明
- (2) 慢性腎臓病における心血管障害発症・進展機序の解明

このような研究テーマに、関心を持ち、一緒に取り組んで下さる方がいらっしゃいましたら、是非ご連絡ください。



！！地域医療オープン・ラボNews Letter原稿募集！！

地域医療オープン・ラボでは、自治医大の教員や卒業生の研究活動を学内外へ発信するために、「自治医科大学地域医療オープン・ラボNews Letter」を定期的に発行しています。

<http://www.jichi.ac.jp/openlab/newsletter/newsletter.html>

- ☆ 自治医大の教員や卒業生の研究活動をご紹介ください
- ☆ 自薦・他薦を問いません
- ☆ 連絡先:地域医療オープン・ラボ openlabo@jichi.ac.jp

【発行】自治医科大学大学院医学研究科
 地域医療オープン・ラボ運営委員会
 事務局 大学事務部学事課 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
 TEL 0285-58-7044/FAX 0285-44-3625/e-mail openlabo@jichi.ac.jp
<http://www.jichi.ac.jp/graduate/index.htm>