

2022 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	林 香
研究機関名	学校法人慶應義塾
所属部署名	慶應義塾大学医学部内科学（腎・内・代）
役職名	専任講師
研究課題名	血球細胞 DNA メチル化変化を標的とした新規腎臓病治療戦略の開発
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

**研究成果の概要**

腎臓系球体上皮細胞（ポドサイト）における DNA 損傷修復の反復は、まずポドサイトにおける遺伝子 DNA メチル化を全体的に亢進させることでポドサイト形質遺伝子発現を低下させ、蛋白尿につながるものが明らかになった。DNA 損傷を反復したポドサイトではインフラマソーム関連遺伝子、cGAS-STING-IFN 関連遺伝子発現が上昇しており、強い炎症が惹起されていた。そこで腎皮質サンプルでシングルセル RNA-seq 解析を行ったところ、免疫細胞集団の顕著な増加を認め、特に活性化 CD8 陽性 T 細胞やメモリー前駆型細胞の増加が見られた。更に、DNA メチル化解析により、血球細胞の DNA メチル化変化が、T 細胞の活性化や分化に関連していることが示唆された。以上から、ポドサイトの DNA 損傷は腎臓局所の免疫微小環境の変化のみならず全身の免疫細胞の変化をもたらし、DNA メチル化変化が関与している可能性が示唆された。