



Blood-based epigenetic markers of FKBP5 gene methylation in patients with dilated cardiomyopathy

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2025-09-10 キーワード: 作成者: 和田, 健斗 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2002446

論文内容要旨

しめい 氏名	わだ けんた 和田 健斗
学位論文題名	Blood-based epigenetic markers of FKBP5 gene methylation in patients with dilated cardiomyopathy (拡張型心筋症における末梢白血球の FKBP5 DNA メチル化の臨床的意義)
<p>拡張型心筋症 (DCM) 患者では、心臓リモデリングの過程において、末梢血から心筋組織に動員された炎症細胞が重要な役割を果たすことが知られている。最近、末梢血 DNA メチル化の網羅的解析により、ストレスで誘発される蛋白質である FKBP5 が、NF-κB と関連して組織炎症を促進することが報告された。DNA メチル化は、エピジェネティクスと呼ばれる DNA 配列変化によらない遺伝子発現の重要な修飾であり、シトシン-グアニン配列 (CpG) のシトシンにメチル基が付加されることにより生じる。CpG が集中して存在する CpG アイランドは、メチル化により遺伝子発現が抑制される調節領域と考えられている。これまでに DCM 患者における心臓リモデリングにおいて、FKBP5 遺伝子の DNA メチル化の詳細やその意義については明らかにされていない。今回我々は DCM 患者における末梢循環白血球の FKBP5 遺伝子の DNA メチル化と DCM の病態における意義について検討した。</p> <p>本研究は、DCM 患者 (n = 31) と年齢と性別が一致した対照被験者 (n = 43) を対象として、末梢血白血球から DNA を分離した。末梢血の白血球から DNA を抽出し、バイサルファイト処理した DNA を、メチル化特異的定量的ポリメラーゼ連鎖反応により、5' 側の CpG アイランドの FKBP5 CpG メチル化と推定上のプロモーター領域におけるメチル化レベルを定量評価した。遺伝子本体の CpG アイランドおよびプロモーター領域での FKBP5 CpG メチル化レベルは、DCM 患者で有意に低下していた。白血球 FKBP5 および IL-1βmRNA 発現レベルは、対照群よりも DCM 患者で有意に高かった。白血球における DNMT1 および DNMT3A のタンパク質発現は、DCM 患者で有意に減少していた。また DNA メチル化と mRNA 発現との因果関係を明らかにするためにプロモーター解析による機能的解析を行い、FKBP5 プロモーター活性が免疫刺激に応答してメチル化条件で阻害されることを明らかにし、FKBP5 CpG メチル化の減少が FKBP5 mRNA 発現の上昇と機能的に関連していることが示唆された。圧負荷心不全マウスモデルを用いた組織学的分析では、FKBP5 発現細胞が心不全の病態において心筋間質への浸潤の増加が認められ、心臓リモデリングにおいて、FKBP5 の発現が関連している可能性が考えられた。</p> <p>これら結果から DCM 患者における末梢白血球 FKBP5 遺伝子の低メチル化を明らかにした。DCM に関連した FKBP5 遺伝子のメチル化低下は、DCM の病因に関連する新しい分子メカニズムである可能性がある。</p>	

This paper was published in Journal of the American Heart Association 2021 November 2; 10: e021101