

「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」
平成 25 年度採択研究代表者

H25 年度
実績報告

石井 俊輔

(独)理化学研究所
上席研究員

環境要因によるエピゲノム変化と疾患

§ 1. 研究実施体制

① 研究代表者：石井俊輔(理化学研究所石井分子遺伝学研究室、上席研究員)

② 研究項目

栄養ストレス、感染ストレス、精神ストレスについて、以下の研究を行った。

- ・ ストレスによりエピゲノム変化が生じる標的遺伝子の同定、およびエピゲノム変化誘導メカニズムの解析
- ・ エピゲノム変化が遺伝するメカニズムの解析
- ・ 疾患との関連の解析

§ 2. 研究実施の概要

栄養状態、病原体感染、精神ストレスなどの環境要因がエピゲノム状態を変化させ、生活習慣病、免疫疾患、精神疾患などに影響する可能性が指摘されている。しかし、環境要因がエピゲノム変化を誘導するメカニズム、エピゲノム状態の変化する標的遺伝子、疾患との関連などについては不明な点が多い。例えば「低体重で生まれた子供は、成人後に糖尿病などの生活習慣病になりやすい」というBarker説は現在、胎児プログラミング仮説として知られ、「胎児期、乳幼児期の栄養状態が、成人後の生活習慣病の発症に影響し、それが世代を超えて遺伝する」可能性が議論されている。最近ラットやマウスを用いて「高脂肪餌や低タンパク質餌により、子供に代謝系遺伝子の発現変化が誘導されること」が示された。しかし栄養状態などの環境要因が、エピゲノム変化を誘導するメカニズムは不明である。

私達は栄養ストレス、感染ストレス、精神ストレスなどの環境要因が、ストレス応答性のATF-2ファミリー転写因子を介して、ヒストンH3K9me3 またはH3K9me2 レベルを変化させ、その状態が長期間持続し、場合によっては次世代に遺伝することもあり得ることを見出している。本年度は、これらの環境要因によるエピゲノム変化に、ATF-2ファミリー転写因子がどのように関与するかを解析した。最近米国のグループから、雄マウスを低タンパク質餌で飼育すると、次世代の肝臓で遺伝子発現が変化することが報告された (Carone et al. Cell 2010)。この中には、コレステロール生合成系遺伝子などが含まれる。私達はこれを追試し、低タンパク質ストレスの遺伝にはATF-2ファミリー転写因子の1つであるATF-7が重要な役割を果たしていることを示唆する結果を得た。また、マウスマクロファージにおいて、ATF-7が多数の自然免疫系遺伝子に結合し、ヒストンH3K9ジメチル化酵素G9aをルクルートして、これらの遺伝子の転写抑制状態を維持していることを明らかにした。LPS投与によりTLRシグナル伝達経路が活性化されると、p38によりATF-7がリン酸化され、これらの自然免疫系遺伝子から遊離すると、H3K9me2レベルが低下し、転写が誘導されることが示された。転写誘導が終息した後、H3K9me2レベルは完全には回復せず、basalな転写レベルの高い状態が長期間(数か月)維持されることが示され、自然免疫系の記憶のメカニズムの一端であることが示唆された。