

「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

H26 年度  
実績報告書

石井俊輔

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。私達は、ATF-2 ファミリー転写因子が様々な環境要因によるエピゲノム変化の誘導に関与することを示唆するデータを得ており、詳細な解析を進めつつある。例えば、衛生仮説では、クリーンな環境で育つと、病原体感染の機会が少なく、Th2細胞がTh1細胞に比べ優位になり、アレルギーになりやすいと考えられている。しかし、免疫記憶との関連は不明である。

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することを見出した。ATF-7 はヒストン H3K9 ジメチル化酵素 G9a と結合し、これらの遺伝子上ではヒストン H3K9me2 レベルが高いことから、ATF-7 は 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が示された(下図左)。グラム陰性菌細胞壁外膜の構成成分であるLPSを投与し、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、ATF-7 と G9a がこれらの遺伝子から遊離し、H3K9me2 レベルが低下し、転写が誘導されることが示された(下図中)。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維持されることが示され(下図右)、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。さらに、この感染記憶が病原体抵抗性に関与するかどうかを調べるために、予めマウスに LPS を投与して、3週間後に黄色ブドウ球菌を感染させると、LPS 投与マウスでは黄色ブドウ球菌の増殖が抑制された。このようなLPS投与の効果は、ATF-7 KO マウスでは観察されず、この現象がATF-7 依存的であることが示唆された。

以上のように、ATF-7 はマクロファージにおいて、Th1 細胞特異的なケモカインなどの発現を抑制し、LPS 処理により、これらの basal な発現レベルが上昇し、それが長期間持続することを、私達は見出した。この結果は、ATF-7 を介して、病原体感染により誘導されるエピゲノム変化と記憶が、Th1 細胞活性化を持続させ、アレルギー発症を抑制する可能性を示唆している。

