

エピゲノムによるコレステロール調節機構

東田裕一

九州大学稲盛フロンティア研究センター

【研究の背景】

生活習慣病は、食生活などの環境と加齢に密接な関係があり、環境と遺伝子発現の橋渡しをするエピゲノムがその発症に関与していると考えられる。生活習慣病に含まれる脂質異常症は、Low-density lipoprotein (LDL) コレステロール、中性脂肪が多くなりすぎた状態あるいは High-density lipoprotein (HDL) コレステロールが少なすぎる状態である。申請者らはエピゲノム制御因子 Lysine demethylase 7 (KDM7) の機能欠損がマウスにおいて血中 HDL コレステロールの減少を引き起こすことを見出した。この現象の原因は、KDM7 が遺伝子発現を抑制するヒストン H3K9 と K27 の脱メチル化酵素であることから¹⁾、その欠損による HDL コレステロールの合成に関与する遺伝子の発現抑制であると考えられる。さらに、HDL コレステロールの減少が雌に特異的であることから、脂質異常症における女性の頻度が閉経後に急増するメカニズムとも関連している可能性がある。

【目 的】

本研究では、KDM7 の欠損により引き起こされる脂質異常をモデルとして、脂質異常症の発症機構におけるエピジェネティック制御の役割を解明し、その成果を脂質異常症の予防および治療法へと発展させることで国民の健康増進に貢献することを目指す。

【方 法】

ヒストン脱メチル化酵素 KDM7 は、遺伝子発現を抑制するヒストン H3K9 と K27 のメチル化修飾を除去し、遺伝子発現の抑制を解除する働きをするエピゲノム制御因子である。そこで、まず KDM7 のノックアウトマウスを用いて、血中 HDL コレステロール濃度に影響を与えるコレステロール逆輸送経路に関与する遺伝子群を中心に KDM7 欠損により発現が抑制される遺伝子群を探索した。次に、HDL コレステロールの減少が雌に特異的であることから、この表現型に性ホルモンが関与している可能性を踏まえ、KDM7 の機能欠損により発現が抑制される性ホルモンの合成に関与する遺伝子群を探索した。

【結 果】

血中 HDL コレステロール濃度に影響を与えるコレステロール逆輸送経路に関与する遺伝子群、新生 HDL となる Apolipoprotein A-I (*Apoa1*)、細胞内から細胞外のアポタンパク質 A1 に脂質を搬出して原始 HDL の新生に関わる ATP-binding cassette protein A1 (*Abca1*)、細胞内から細胞外の原始 HDL に脂質を搬出する *Abcg1*、コレステロールをエステル化し成熟 HDL の生成に関与する Lecithin cholesterol acyltransferase (*Lcat*)、細胞外の HDL コレステロールからコレステロールを細胞内に取り込む Scavenger receptor class B type 1 (*Srb1*)、LDL の生成に関与する Lipase, Hepatic (*Lipc*)、LDL コレステロール、カイロミクロンレムナントや VLDL コレステロールからコレステロールを細胞内に取り込む LDL receptor (*Ldlr*)、LDL receptor-related protein 1 (*Lrp1*) の肝臓における mRNA の転写量に KDM7 欠損が与える影響を RT-qPCR により解析した。その結果、いずれの遺伝子もその転写量が KDM7 欠損により顕著な影響を受けていないことが明らかになった。

次に性ホルモンの調節に関与する Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)、Follicle-stimulating hormone (FSH) をコードする遺伝子 *Gnrh*、*Fshb* のそれぞれ視床下部、下垂体前葉における転写量に KDM7 欠損が与える影響を RT-qPCR により解析した。その結果、雌では顕著な影響が見られなかったが、雄では KDM7 欠損により *Gnrh*、*Fshb* の転写量が半減した。また、卵巣においてエストロゲンの合成に関与する Cytochrome p450, family 19, subfamily A, polypeptide 1 (*Cyp19a1*) をコードする遺伝子 *Cyp19a1* の卵巣における転写量に KDM7 欠損が与える影響を RT-qPCR により解析した。その結果、KDM7 欠損により *Cyp19a1* の転写量に顕著な影響は見られなかった。

【考 察】

本研究により、KDM7 欠損による雌特異的な血中 HDL コレステロールの減少は、コレステロール逆輸送経路に関与する遺伝子群の肝臓における転写量の変化が原因でないことが明らかになった。一方、臓器特異的 *Abca1* の遺伝子欠損による研究では、*Abca1* の発現の血中 HDL コレステロールレベルへの寄与度が肝臓 7 割、小腸 3 割であることが報告されている。また、コレステロール逆輸送経路にはマクロファージも重要な働きをしている。そこで現在、コレステロール逆輸送経路に関与する遺伝子群の小腸およびマクロファージにおける転写量に KDM7 欠損が与える影響を解析中である。

さらに本研究により、雄マウスでは KDM7 欠損により性ホルモンの調節に関与する遺伝子 *Gnrh*、*Fshb* の転写量がそれぞれ視床下部、下垂体前葉において半減することが明らかになった。しかし、雌マウスでは顕著な影響が見られなかった。雌マウスでは性ホルモンが性周期に依存して変動することから、性周期の同じステージで比較を行わないと KDM7 欠損による影響を検出できない可能性が示唆された。そこで現在、性周期の同じステージで雌マウスの視床下部、下垂体前葉、卵巣における *Gnrh*、*Fshb*、*Cyp19a1* の転写量、および血中エストロゲン濃度に KDM7 欠損が与える影響を解析中である。

以上の結果、KDM7 はマウスの雌雄を問わず視床下部、下垂体前葉における *Gnrh*、*Fshb* 遺伝子領域のヒストン H3K9 と K27 の脱メチル化により遺伝子発現を脱抑制し、性ホルモンの調節に関与していることが示唆された。ヒトでは女性の閉経後に血中 HDL コレステロールが減少すること、雄マウスへのエストロゲン投与により血中 HDL が減少することから²⁾、KDM7 欠損により雌マウスでは性周期に伴う血中エストロゲン濃度変化に異常が生じ、血中 HDL コレステロールの減少を引き起こしている可能性が考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

生物個体は、自身がおかれた環境に対応する。その対応は遺伝子発現変化により行われるが、環境要因と遺伝子発現の橋渡しを担うのがエピゲノムである。そのため、ヒトは食事や生活習慣といった環境要因によりエピゲノムが変化し、加齢によりそれが蓄積されると、遺伝子発現変化を介して体に様々な変質・変容が生じる。生活習慣病は環境要因が大きいため、その発症にはエピジェネティック機構が非常に重要であるが、これまでほとんど明らかにされていない。本研究は、食事・生活習慣といった環境要因により蓄積されたエピゲノム変化がどのように脂質異常症の発症に繋がるのかを明らかにすることで、食事・生活習慣といった環境の改善による脂質異常症の発症予防法および治療法へと発展させることで国民の健康増進に貢献すること期待できる。

【参考・引用文献】

- 1) Tsukada, Y., Ishitani, T., and Nakayama, K. I.: KDM7 is a dual demethylase for histone H3 Lys 9 and Lys 27 and functions in brain development. *Genes Dev.* (selected as cover), 24: 432-7 (2010).
- 2) Srivastava, R. A., Baumann, D., and Schonfeld, G.: In vivo regulation of low-density lipoprotein receptor by estrogen differs at the post-transcriptional level in rat and mouse. *Eur. J. Biochem.*, 216: 527-38 (1993).