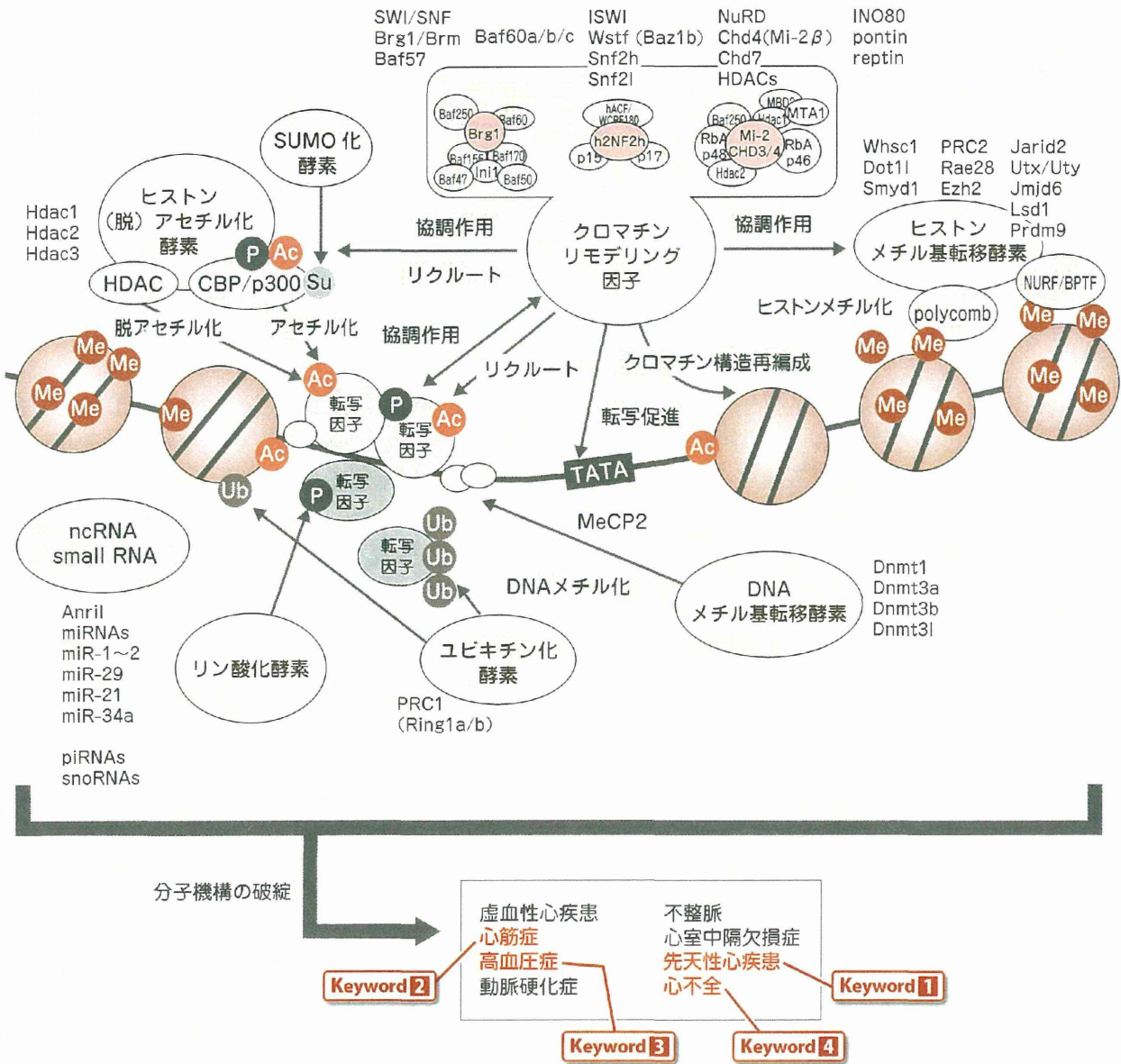


イラストマップ 心臓発生・心疾患発症に關するエピジェネティック因子群



心臓発生、ストレス応答においては他の臓器と同様にヒストンのアセチル化、メチル化、DNAのメチル化などが一般的な転写調節因子として働いているほか、SWI/SNFやNuRDなどのクロマチンリモデリング複合体が選択的な遺伝子発現において中心的な機能を果たしている（文献6を改変して転載）

エピジェネティック因子が多数同定され、その原因遺伝子や発症機序が解明されつつある（表）。ほとんどのヒストン修飾酵素（第1部-4～8参照）やDNAメチル化酵素（第1部-1～3参照）のノックアウトマウスは心臓発生に重篤な異常を生じ、その多くが胎生致死となることが知られている。

2) 明らかになりつつあるエピジェネティクス因子

さらに、さまざまなエピジェネティック因子の改変マウスが先天性心疾患のみならず心筋症などの成人心疾患と酷似した表現型を示すということがわかってきた。そのなかでも心疾患の理解に特に重要と考えられるエピジェネティック因子が、哺乳類SWI/SNF型クロマチン

表 心疾患を発症するエピジェネティック因子群

エピジェネティック因子・遺伝子	遺伝的改変・異常	表現型
Jmjd6	欠損	両大血管右室起始症, 心室中隔欠損
Jarid2	欠損	両大血管右室起始症, 肉柱の過発達
Utx	欠損	ルーピング異常, 心筋の菲薄化
Mll2	Kabui症候群患者において変異	心室・心房中隔欠損症, 大動脈縮窄症
Whsc1	Nkx2-5とのダブルヘテロ	心室・心房中隔欠損症
Chd7	ヘテロ欠損	大動脈弓の発達異常
Wstf	欠損	心室中隔欠損症, 肉柱の低形成
miR-1-2	欠損	心室中隔欠損症, 刺激伝導系の異常
Brg1	成体における高発現	肥大型心筋症
	欠損	心室中隔欠損症, 心筋層の菲薄化, 胎生致死
	ヘテロ欠損	心室・心房中隔欠損症, 拡張型心筋症
Dot11	欠損	拡張型心筋症
Rae28	欠損	拡張型心筋症
Hdac1, Hdac2	ダブルノックアウト	拡張型心筋症, 不整脈
Hdac3	欠損	肥大型心筋症
Dnmt1	親の低タンパク質食による発現レベル低下	高血圧症
Lsd1	ヘテロ欠損	食塩感受性高血圧症

リモデリング複合体のコア因子であり、ATPase活性をもつBrg1 (*Smarca4*) と心臓特異的サブユニットであるBaf60c (*Smarca3*) である²⁾。Brg1は転写因子などと協調して働くことで、心臓発生に重要であるだけでなく、心筋症などの成人心疾患発症にも大きくかかわることが示唆されており、近年盛んに研究されている分子であるので、**1**と**2**で詳細にその解説を述べた。

イラストマップに示すように心臓においては他のタイプのクロマチンリモデリング因子も重要な働きを有しており、NuRD (nucleosome remodeling and histone deacetylase) 複合体のコア因子であるChd7は大動脈弓の発達を制御することが報告されており³⁾、また、ISWI (imitation-SWI) 複合体に属するWICH [Wstf (Williams syndrome transcription factors) -ISWI chromatin remodeling] 複合体の構成因子であるWstf (*Baz1b*) 欠損マウスは肉柱の低形成や心室・心房中隔欠損を発症することが報告されている⁴⁾。

3. 臨床応用とこれからの展望

心筋がほとんど細胞分裂を起こさないことは有名で、傷ついた心臓が再生することは基本的にない。そのため心血管疾患は予防が第一に重要であり、心血管疾患のリスクファクターとなる環境要因やその下流のエピジェネティックな変異などを特定し、予防に役立てることは重要なテーマといえる。

1) モデル動物解析の問題点

心疾患とエピジェネティクスの関係に関しては、研究が進みつつあるとはいえ未解明な点が多く、マウスやゼブラフィッシュなどモデル生物での知見がどの程度ヒトに適用できるか、という点も明らかでないことが多い。臨床データやヒトサンプルを用いた研究を、実験動物や細胞などを用いた基礎研究と組み合わせ、実際に心血管疾患の発症や進行にどのようにエピジェネティクスがかかわっているかを明らかにすることが、これからの課題といえるだろう。

2) 再生医療への期待

また、特定遺伝子群などの強制発現によって幹細胞を介す、または介さない心筋細胞へのリプログラミングが注目されている。われわれの研究によって、胎児性中胚葉細胞から心筋細胞を誘導するためには *Tbx5* や *Gata4* といった転写因子のみならず、SWI/SNF型クロマチンリモデリング複合体の心臓特異的サブユニットである *Baf60c* が必須であるということが明らかになった⁵⁾。これはクロマチン因子がダイレクトリプログラミングに必要であることを示した最初の事例であり、クロマチン状態の細胞運命の決定における重要性を強く示唆している。このことから、どのようなエピジェネティックな変化が心筋へのリプログラミング、分化に際して起こっているのかを明らかにすることが、効率よく心筋細胞を作製する方法の開発とその現象の理解に必須であると考えられる。また、現在知られている方法で誘導された心筋細胞はあくまでも胎児性の心筋であり、移植に使えるような生理的、機能的に成熟した心筋を誘導する方法というのはいまだ開発されていない。そのため、心筋前駆細胞から成熟心筋に至る過程をエピジェネティクスのレベルで詳細に解明することが、移植治療にも使用可能な心筋を *in vitro* でつくるという再生医療の目標のため不可欠であると考えられる。

さらに、患者から採取した細胞をもとにiPS細胞を作製し、これを心筋細胞などに分化させるという方法を取

ることで、疾患の *in vitro* モデル系をつくることが可能である。これはドラッグスクリーニングなど、治療法の開発のために非常に有用であり、これから幅広く用いられる手法と考えられる。しかしながら、特に遺伝的なりスク因子が必ずしも関係する疾患を引き起こさない、いわゆる penetrance が低い場合にはその発症にエピジェネティクスが大きく関係していると考えられ、適切なモデル系を立ち上げるためには患者のエピゲノムを詳細に解析し、どのような条件下で病的な表現型を示すのかという点を明らかにする必要があると考えられる。

参考文献

- 1) Heijmans, B. T. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 105 : 17046-17049, 2008
- 2) Lickert, H. et al. : Nature, 432 : 107-112, 2004
- 3) Randall, V. et al. : J. Clin. Invest., 119 : 3301-3310, 2009
- 4) Yoshimura, K. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 106 : 9280-9285, 2009
- 5) Takeuchi, J. K. & Bruneau, B. G. : Nature, 459 : 708-711, 2009
- 6) van Weerd, J. H. et al. : Cardiovasc. Res., 91 : 203-211, 2011

参考図書

- ◆ 中村 遼, 他 : 実験医学, 30 : 2923-2931, 2012
- ◆ Chang, C. P. & Bruneau, B. G. : Annu. Rev. Physiol., 74 : 41-68, 2012
- ◆ 塚原山布子, 他 : Heart View, 15 : 55-63, 2011

1 先天性心疾患

▶ 英文表記: congenital heart disease

1) 先天性心疾患とは

ここで先天性心疾患として取り上げるのは遺伝的、エピジェネティックな要因で成人になってからはじめて発症する心筋症のようなものではなく、出生時にすでにみられる中隔欠損症などの形態的、機能的異常である。先天性心疾患は心臓の形態形成が正常に行われなかった結果といえ、その発症にかかわる因子は心臓特異的転写因子を中心に多数報告されている。近年、クロマチンリモデリング複合体をはじめさまざまなエピジェネティック因子が心臓発生、先天性心疾患に大きくかかわっていることが明らかになりつつあるので、ここにその一端を紹介する。

2) *Brg1* と先天性心疾患

われわれの研究において *Nkx2-5::Cre* を用いた *Brg1* の心筋特異的ノックアウトマウスでは心筋層の菲薄化、心室中隔欠損がみられ、そのほとんどが胎仔期 (E10.5) で致死となることがわかった。一方で *Brg1*^{+/-} マウスでは部分的に胎仔性致死となっていると考えられるものの、一定数の個体が出生した。そのうち半数程度の個体が3週齢以内に死亡し、拡張型心筋、心室中隔欠損、心房中隔欠損といった表現型が観察された。これらの実験より、正常な心臓発生において *Brg1* の発現量が決定的な役割を果たしていることが明らかになった。さらに、心臓転写因子 *Tbx5* と *Brg1* のダブルヘテロマウスではほぼ100%の個体で左室低形成と心室中隔欠損がみられ、クロマチンリモデリング複合体と先天性心疾患責任転写因子との間の複雑なクロストークが示唆されている (通常 *Tbx5* ヘテロマウスでは39%の割合で左室低形成を呈する)。つまり、クロマチン因子はヒト心疾患重篤化のリスクファクターとなっていることが示唆される。また、*Brg1* をノックダウンしたゼブラフィッシュでは心腔の狭窄がみられ、*Brg1* の心臓発生における働きが広く保存されていることが示唆されている¹⁾。

3) ヒストンメチル化酵素と先天性心疾患

Kabuki症候群は常染色体上優性遺伝の遺伝疾患で心室中隔欠損、心房中隔欠損、大動脈狭窄症が患者の約半数にみられる。患者サンプルを用いたエキソームシーケンシング解析によってKabuki症候群患者の多くが、Trithoraxグループに属するH3K4のメチル化酵素であ

る *MLL2* に変異を有しているということが明らかになった。この変異により *MLL2* のターゲット遺伝子の発現が、正常に活性化されなくなっていることが病因と考えられる²⁾。

H3K36のメチル化酵素である *Whsc1* は酵母 *Set2* ホモログの1つである。*Nkx2-5* と *Whsc1* は各々のシングルヘテロマウスでは異常を示さないのに対し、ダブルヘテロマウスでは心房心室中隔欠損が多く個体でみられることから、これらが協調することで発生期において不適切な遺伝子発現を抑制しているものと考えられている³⁾。

4) ヒストン脱メチル化酵素と先天性心疾患

ヒストン脱メチル化活性をもつ JmjC ドメインを有する *Jmjd6* の欠損マウスは両大血管右室起始症、心室中隔欠損が観察される⁴⁾。一方、同じ Jumonji グループに属する *Jarid2* は、JmjC ドメイン中の変異によりヒストン脱メチル化活性をもたないと考えられるが、欠損マウスでは両大血管右室起始症や心筋の肉柱過多を生じることが知られている⁵⁾。これらの因子はその脱メチル化活性または、他のエピジェネティック因子とのタンパク質間での相互作用を介してその流出路や中隔の形成に寄与していると考えられる。

X染色体上に存在するH3K27の脱メチル化酵素である *Utx* 欠損マウスではルーピング異常、心筋の菲薄化がみられ、胎仔性致死となる。Y染色体上のホモログである *Uty* はこの表現型を部分的に回復することができることが報告されている⁶⁾。

5) microRNA と先天性心疾患

心臓特異的な *Dicer* の欠損マウスは胎生12.5日までに致死となり、miRNA経路が心臓発生において必要であることがわかる。特に筋特異的なmiRNAであるmiRNA-1-2の欠失マウスでは心室中隔欠損、刺激伝導系の異常など、種々の心臓発生異常が生じる⁷⁾。

参考文献

- 1) Takeuchi, J. K. et al. : Nat. Commun., 2 : 187, 2011
- 2) Ng, S. B. et al. : Nat. Genet., 42 : 790-793, 2010
- 3) Nimura, K. et al. : Nature, 460 : 287-291, 2009
- 4) Schneider, J. E. et al. : BMC Dev. Biol., 4 : 16, 2004
- 5) Lee, Y. et al. : Circ. Res., 86 : 932-938, 2000
- 6) Lee, S. et al. : Dev. Cell, 22 : 25-37, 2012
- 7) Zhao, Y. et al. : Cell, 129 : 303-317, 2007

Keyword

2 心筋症

▶ 英文表記: cardiomyopathy

1) 心筋症とは

心筋症は「心機能障害を伴う心筋疾患」の総称であり、高血圧、感染、炎症などの明らかな外因によるものを除外して定義される。心筋症の分類としては主に左心室心筋の肥大がみられる肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy) と心筋の細胞脱落、繊維化と心腔の拡大が典型的な症状である拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy) があり、より頻度の低いものとして拘束型、不整脈源性右室心筋症、分類不能型がある。心筋症の定義上、その病態・病因はさまざまではあるが、特に肥大型は遺伝的要因が原因の多くを占めるということが判明している。一方で拡張型も多くが炎症や感染が原因

なのではないかと疑われているが、20～35%程度が遺伝的要因に帰されるということが近年わかってきた。これまでに家族性心筋症などの研究によって同定されてきた心筋症の遺伝的原因の多くは、心筋βミオシン重鎖遺伝子 (MYH7) や心筋トロポニンT遺伝子 (TNNT2) などサルコメア因子の変異が主であったが、近年エピジェネティック因子が発症に関与することを示唆する研究が多く得られている。

ここでは、先天的と後天的に発症する心筋症にかかわるエピジェネティック因子を1つにまとめて紹介する。

2) ミオシンタイプの切り換えと肥大型心筋症

図1で示すように、Brg1は心臓発生において非常に重要な働きをもつことが知られるが、成人における肥大型心筋症の発症にも大きく関与するということがわかってきた。胎児期の心筋ではサルコメア構造の構成因子であ

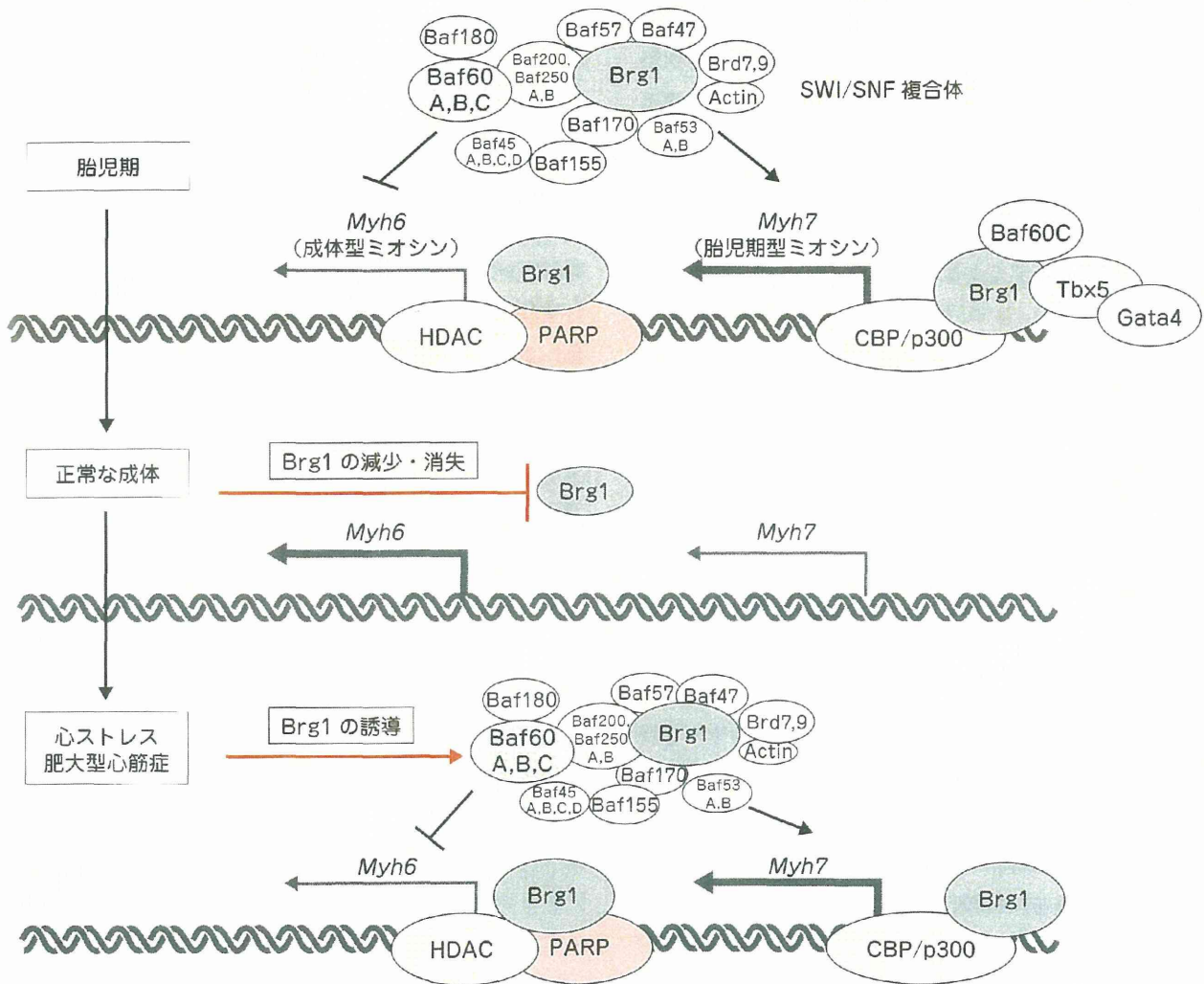


図1 Brg1が制御する心筋におけるミオシンタイプの切り換え

るミオシン重鎖型が β -myosin heavy chain (β MHC, Myh7) だが、成体心筋では α MHC (Myh6) に切り替わる。Brg1はこのミオシン重鎖 (myosin heavy chain : MHC) の切り替えに大きく寄与していることが報告されており、Brg1存在下では胎児期型の β MHC (Myh7) が維持されるのに対し、Brg1非存在下では成体型の α MHC (Myh6) へと切り替えが起こる。原因不明な肥大型心筋症の患者から得られた心臓組織と正常な心臓組織とを比較すると、BRG1の発現レベルと心筋症の重症度、さらにMHCの切り替えの程度に相関がみられるということがわかった¹⁾。

これは成体における心筋症と胎児期心臓のエピジェネティクスとが強い関連性をもっているという一般的な原理を示唆している。また、 α MHCのイントロンにコードされるmiR-208は骨格筋因子の発現を抑制する一方で β MHCの発現を誘導し、これらのスイッチングに関与するということが知られている²⁾。

3) Dot11と拡張型心筋症

Dot11はH3K79のメチル基転移酵素であり、マウスにおいて心臓特異的に欠損させることで拡張型心筋症様の表現型がみられ、著しくその生存率が低下することが知られている。この表現型はDot11の欠損が、筋ジストロフィー症の原因遺伝子であるDmd (Dystrophin) の発現低下を引き起こすことによるということが報告されている³⁾。

4) PRCと心筋症

Rac28はPRC1 (polycomb repressive complexes 1) のサブユニットをコードする遺伝子で、心臓では心筋発生に重要な転写因子であるNkx2-5の発現の維持に関与していることが知られている。Rac28のノックアウトマウスは流出路の中隔形成異常を起こすのに対し、Rac28を心臓特異的に過剰発現させたマウスは新生仔期には異常な表現型を示さない。しかしながら成長につれて拡張型心筋症を発症し、9カ月以内に100%の個体が死に至る⁴⁾。

PRC2のサブユニットであるEzh2を心臓前駆細胞特異的に欠損させたマウスではその下流遺伝子である転写因子Six1の発現抑制が解除されることで、その下流に位置する骨格筋遺伝子群が活性化され、成体において心肥大が引き起こされる⁵⁾。

5) ヒストン脱アセチル化酵素と心筋症

Hdac1, Hdac2は機能的に重複しており、一方の心臓

特異的欠損マウスでは表現型がみられないが、両者を心筋特異的に欠損させることで、不整脈、拡張型心筋症を発症し、生後2週間以内に死亡する⁶⁾。また、Hdac2のジーントラップ変異体を用いた解析では肥大型心筋症を発症することが報告されている。Hdac2はホメオドメイン型抑制因子であるIlopXと共役複合体を形成し、心筋増殖活性を抑制していることが明らかにされた⁷⁾。一方でHdac3の心臓特異的欠損マウスでは重篤な心肥大と繊維化がみられ、生後3~4カ月でほとんどの個体が死亡することが知られている。興味深いことに、この心筋特異的なHdac3欠損マウスではPPAR α のプロモーターが活性化された結果、メタボリック遺伝子の発現変化が引き起されていた⁸⁾。さらに、Hdac5とHdac9は機能的に重複しており、筋分化・増殖にかかわっていることが報告されている⁹⁾。

参考文献

- 1) Hang, C. T. et al. : Nature, 466 : 62-67, 2010
- 2) van Rooij, E. et al. : Science, 316 : 575-579, 2007
- 3) Nguyen, A. T. et al. : Genes Dev., 25 : 263-274, 2011
- 4) Koga, H. et al. : Lab. Invest., 82 : 375-385, 2002
- 5) Delgado Olguin, P. et al. : Nat. Genet., 44 : 343-347, 2012
- 6) Montgomery, R. L. et al. : Genes Dev., 21 : 1790-1802, 2007
- 7) Trivedi, C. M. et al. : Nat. Med., 13 : 324-331, 2007
- 8) Montgomery, R. L. et al. : J. Clin. Invest., 118 : 3588-3597, 2008
- 9) Chang, S. et al. : Mol. Cell. Biol., 24 : 8467-8476, 2004

Keyword

3 高血圧症

▶ 英文表記 : hypertension

1) 高血圧症とは

高血圧症とはその名の通り、血圧が病的に高い状態を示す用語である。その発症にはナトリウムの排出、再吸収を行う腎臓が大きくかかわっていることが知られている。血管も血圧を調節するうえで重要な器官で、血管平滑筋の収縮や血管内皮機能障害、血管リモデリングなどにより末梢血管抵抗が増大することで血圧が上昇することが知られている。高血圧は血管に強いずり応力を加えることで粥腫 (atheroma) の形成を引き起こし、動脈硬化を誘引する。動脈硬化は虚血性心疾患、心肥

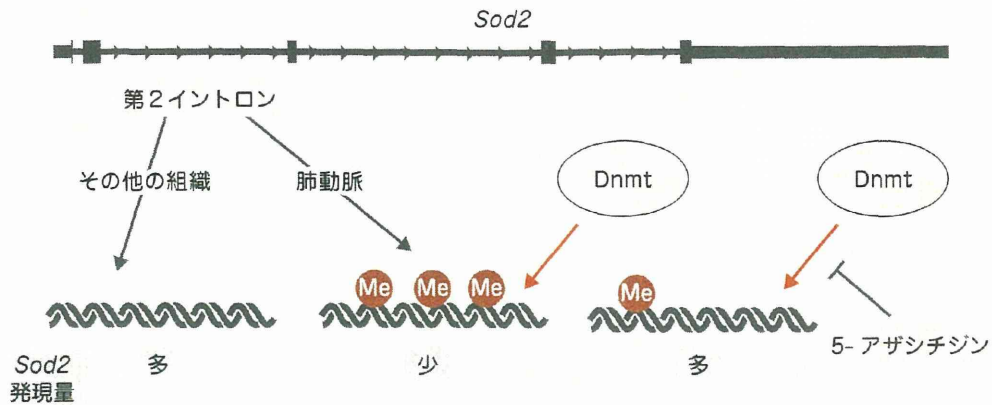


図2 肺動脈性高血圧症の責任遺伝子 *Sod2* 座位における DNA メチル化制御と治療法

大、脳卒中など重大な合併症の原因となるため、高血圧発症機序の解明は急務だといえよう。

2) 胎仔期環境と高血圧症

妊娠ラットに低タンパク質食を与えると、その仔供で高血圧が観察されることが知られている。この発症にはさまざまな遺伝子発現の変化が伴っていることが知られ、特に高血圧の発症に関与するとされる糖質コルチコイド受容体 (*Nr3c1*) が肝臓において発現上昇する。さらに、これらの遺伝子のプロモーター領域は有意に低メチル化状態になっており、ヒストン修飾も転写を活性化する状態となっていることがわかった。CpG メチル化の維持に機能する *Dnmt1* の発現レベルの低下もみられたことから、このことがグローバルなメチル化状態の低下を引き起こし、病的な状態を引き起こした可能性が考えられる¹⁾。また、血圧調節に決定的な作用をもつ RAS (renin-angiotensin system) を構成する因子であるアンジオテンシン II 受容体 AT_{1b} (*Agtr1*) の発現も副腎において同様に上昇、そのプロモーターの低メチル化がみられることが報告されている²⁾。

3) *Lsd1* と高血圧症

Lsd1 (*Kdm1a*) は H3K4 や H3K9 の脱メチル化に働くことが知られている因子であるが、食塩感受性高血圧とかかわりがあるということがわかってきた。低塩食を与えられた *Lsd1*^{+/-} マウスは WT (野生型マウス) と変わらない収縮期血圧を有するが、塩分の多い食事を与えると *Lsd1*^{+/-} マウスは WT と比較し有意に収縮期血圧が上昇することがわかった。また、アドレナリン作動性神経の働きを再現するフェニレフリンを大動脈環に与えた

際の収縮力が強くなる一方で、大動脈環の弛緩を起こすアセチルコリンへの反応性が低下していた。平滑筋の弛緩に寄与する NO-cGMP 経路の主要な因子である eNOS (*Nos3*) と グアニル酸シクラーゼの発現量を心臓と大動脈で検討したところ、*Lsd1*^{-/-} マウスで有意にこれらの発現量が低下しており、これが高血圧の原因と考えられる³⁾。 *LSD1* に SNP を有するヒトでも同様の反応が起こることがわかっており、その臨床における重要性が示唆されている⁴⁾。

4) 肺動脈性高血圧症とエピジェネティクス

肺動脈性高血圧症 (pulmonary artery hypertension: PAH) は肺動脈の高血圧がみられる疾患で、全身の酸素欠乏状態が顕著な症状である。PAH の原因遺伝子の 1 つとしてがん抑制遺伝子である *Sod2* があげられる。*Sod2* は *Hif1a* などの発現を調節していることが知られており、PAH 患者の肺動脈では *SOD2* の発現レベルが著しく低いことが報告されている。図 2 に示すように、PAH 様の症状を呈する Fawn hooded ラットの *Sod2* 座位における DNA メチル化状態をさまざまな組織で調べると、肺動脈において転写開始点の 5' 側は他の組織と同じくメチル化されていなかったが、第 2 番のイントロンが特異的にメチル化されていることがわかった。驚くべきことにこのイントロン部位は多くのがん細胞でもメチル化されている箇所であることがわかった。さらに、DNA メチル基転移酵素の機能を阻害する 5-アザシチジンを投与することで、*Sod2* の発現状態が通常に戻り、異常な細胞増殖が抑えられるということが見出された⁵⁾。

参考文献

- 1) Lillycrop, K. A. et al. : Br. J. Nutr., 97 : 1064-1073, 2007
- 2) Bogdarina, I. et al. : Circ. Res., 100 : 520-526, 2007
- 3) Pojoga, L. H. et al. : Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 301 : H1862-H1871, 2011
- 4) Williams, J. S. et al. : Am. J. Hypertens., 25 : 812-817, 2012
- 5) Archer, S. L. et al. : Circulation, 121 : 2661-2671, 2010

Keyword

4 心不全

▶ 英文表記 : heart failure

1) 心不全とは

心疾患の死亡率のうち最も多くの割合を占めるのが心不全である。心不全とは心筋梗塞・心筋症・不整脈・弁膜症などの心臓疾患の慢性化により心臓のポンプの状態が低だし、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血流量を拍出できない状態のことである。

2) miRNA と心不全

近年のゲノム科学の進展により新しくみつかったRNA群は、タンパク質のアミノ酸配列情報をコードせず、それ自身が独自の機能をもつのではないかと考えられている。これらはncRNA（ノンコーディングRNA）とよばれており、ヒトでは、ゲノムの70～90%から転写される¹⁾。そのなかでも特に、miRNA（microRNA）とよばれる18～23ヌクレオチドのRNAは、主に、翻訳阻害により複数のmiRNAを制御していることが明らかにされている。ここ10年でヒト疾患、特に、悪性新生物において発現が上昇または減少するmiRNAが数多く報告され、ヒト疾患におけるmiRNAの機能が注目されつつある。

心臓においてもmiRNAと心疾患との関連性が多数報告されている。マウスの心臓においてmiRNA全体の生成過程に障害が起こると、心不全や拡張型心筋症を発症し最終的に死に至る²⁾。そのためmiRNAは心臓に必須であり、ヒトにおいてもその発現変化が心疾患発症に影

響をおよぼすと考えられる。以下、心不全に関与するmiRNAについていくつか解説したい。

3) 心不全に関与するmiRNAの分子種

miR-29は心筋梗塞後に減少し、心臓の繊維化を亢進させることが報告されている³⁾。miR-29は*Colla1*や*Fbn1*などの繊維化関連因子の阻害を介して心筋の繊維化を抑制する。また、miR-21は、心臓損傷部の線維芽細胞において、*Spry1*（sporoutry homologue 1）の阻害を介したMAPKシグナル経路の活性を制御することが報告された⁴⁾。通常、心臓損傷時、miR-21は増加するが、miR-21の人為的な発現抑制により、ERK-MAPKシグナル活性の低下が引き起こされ、間質性繊維化の阻害・心機能不全の回復につながる事が明らかにされた。さらに、心臓の老化と機能を調節するmiRNAとして、miR-34aが同定されている⁵⁾。miR-34aは老化心臓で誘導されるが、miR-34aの発現抑制により急性心筋梗塞後に起こる心臓の繊維化を減少させ、心機能回復に寄与する。さらに、miR-34aは、心筋細胞においてテロメアの短縮化・アポトーシス・DNA損傷応答の阻害に働く*Pnuts*（*Ppp1r10*）を標的とし、その発現を抑制することが明らかにされ、急性心筋梗塞予後における治療応用への発展が期待される。

このように、心不全の原因となる疾患が複数のmiRNAの増加もしくは減少により引き起こされることが明らかにされてきた。近い将来、miRNA、またはその下流因子を標的とした治療薬の開発やバイオマーカーへの応用といった、新たな治療法の実現へと発展しうるであろう。

参考文献

- 1) Lee, J. T. : Science, 338 : 1435-1439, 2012
- 2) Chen, J. F. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 105 : 2111-2116, 2008
- 3) van Rooij, E. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 105 : 13027-13032, 2008
- 4) Thum, T. et al. : Nature, 456 : 980-984, 2008
- 5) Boon, R. A. et al. : Nature, 495 : 107-110, 2013

概論

エピジェネティクスで組織可塑性を理解する

竹内 純

受精し1つの命が生まれ、組込まれた遺伝プログラムに従って形作りを行っていくうえで、組織特異的に発現する転写因子群を中心としたgeneticなアプローチのみでは説明がつかない現象が明らかになってきた。それは、器官形成後、各々の臓器は環境変化に適応(adaptation)すべく機能を変化させ、再構築(remodel)すべく形も変化させ、双方をくり返して生命活動の維持をしているからである。また逆に、発生過程においても成体組織においても外界のシグナルや転写因子の作用に簡単に応答しないようなシステムも存在する。このような能力を高める因子がエピジェネティック因子群である。本特集では、このような疑問をエピジェネティック因子に着目することから理解をめざす研究を紹介したい。

1 遺伝子機能に多様性をもたらす因子

① 発生過程に不可欠なプログラム因子としてのエピジェネティック因子

われわれの身体は、運動、感覚、循環、呼吸、消化、生殖などさまざまな機能を司る器官から構成されている。各々の器官には、脳、心臓、肝臓、腎臓、など専門の機能をもった臓器が含まれ、これらが連携をとりつつ成り立っている。概念図1のように各器官の形成には、似たような遺伝子が使われている。例えば、心筋も骨格筋もMef2cを利用していることが見て取れる。同じ中胚葉由来、かつ、階層的な意味で利用しているといわれればそうかもしれない。では、Sox2はどうだろう？ 眼、腸管、そしてES細胞でも重要な遺伝子である。もう少し体系的に見ると、Sox遺伝子群、Pax遺伝子群、Fox遺伝子群は多くの細胞分化において重要因子として見受けられる。もちろん、パラログ間での機能的な差異がないとは言いきれないが、細胞に特異性をもたせ、固有な組織を形成するためには、適切なタイミングでの遺伝子発現制御、RNA修飾、翻訳後修飾が行われなければならない。この調節を担い、遺伝子の機能に多様性をもたせているのがエピジェネティック因子(エピ因子)である。

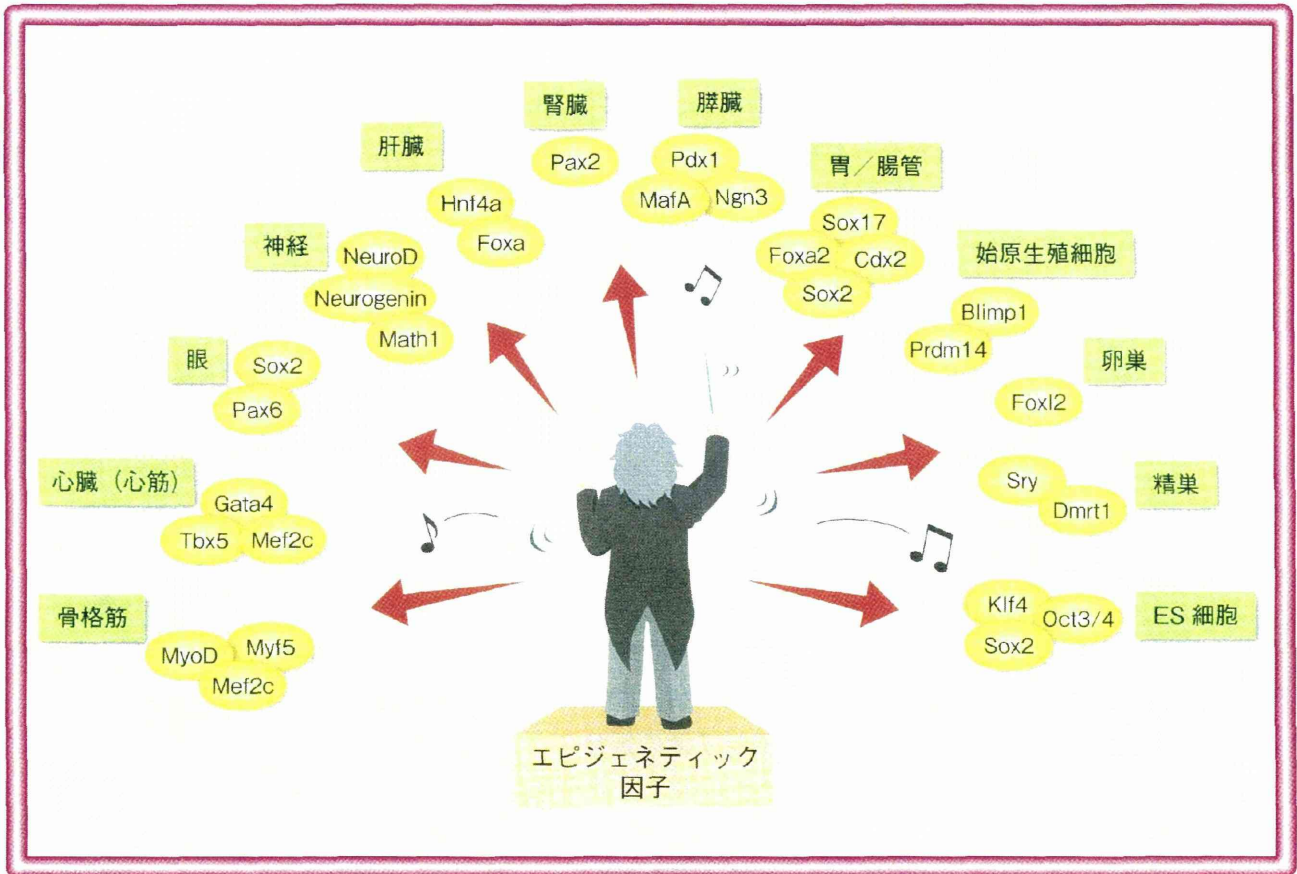
② エピ因子はオーケストラのコンダクター

—心臓や肝臓、精子の特異性はどうやって生まれるのか？

1つの受精卵から機能形態の異なる臓器ができるまでには、さまざまな因子が関わって

Understanding tissue plasticity by epigenetic factors

Jun K. Takeuchi: Department of Biological Science, Graduate School of Science, The University of Tokyo / Institute of Molecular and Cellular Biosciences, The University of Tokyo / "Understanding Life by iPS Cells Technology", PRESTO, JST (東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 / 東京大学分子細胞生物学研究所 / JST さきがけ「iPS細胞と生命機能」)



概念図1 エピジェネティック因子はオーケストラのコンダクターである
 エピジェネティック因子はオーケストラのコンダクター（指揮者）のように、各臓器・器官分化に関わる因子の機能を時空間的に統率する

る。マスター因子という解釈は個々の研究者によって考えが異なると思われるが、それでも転写調節因子群を中心とする各細胞・組織の分化に重要な因子が少しずつ明らかにされてきている。概念図1は各臓器・器官分化に深く関わる因子を示したが、かつて骨格筋分化のマスター因子と称されたMyoDでさえ、単独では骨格筋への分化誘導は難しい。それに加えてMyoDの働ける環境をつくり出すためのエピ因子の1つ、クロマチンリモデリング因子群であるChd2やBrg1の存在が重要である¹⁾。心臓誘導では転写因子Tbx5とGata4の他にクロマチンリモデリング因子Baf60cの存在が重要である（中村らの稿）²⁾。神経発生においてもメチル化因子の絶妙なバランスによって、ニューロンになるかアストロサイトになるかの分化決定がなされる（上菌らの稿）³⁾。もちろん分化誘導にはさまざまな組み合わせパターンがあるだろうし、概念図1で取り上げた組み合わせがすべてではない。だからこそ興味深い。そして、事実、個々の細胞分化・運命決定にはエピ因子の存在は欠かせない。転写因子は実行隊、オーケストラに例えるなら演奏者であるのに対して、エピ因子は演奏者たちの能力を上手に引き出し、独特の音色を出し、ハーモニーを奏でる指揮者のようである。

③ 細胞未分化性はどのように維持されているのだろうか？

一方、細胞分化が抑制されているES細胞や胚性前駆細胞・体性幹細胞の未分化性はどのように保たれているのだろうか？ これには、分化を司る遺伝子群の抑制と未分化性を維持す