

動脈硬化における炎症の新しいメカニズムを解明

東京医科歯科大学難治疾患研究所の東島佳毅研究員、東京大学アイソトープ総合センターの神吉康晴助教らは東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科、カリフォルニア大学サンディエゴ校の研究チームらと共同で、動脈硬化におけるエピジェネティックな転写抑制機構の破綻とそれに引き続く炎症性遺伝子活性化のメカニズムを明らかにしました。この成果は、これまで分かっていた動脈硬化における血管内皮細胞の炎症反応の誘導という現象が抑制系ヒストン修飾の脱メチル化というメカニズム介して起こることを示したという点で画期的です。

さらに、このメカニズムのターゲット分子である Lysine demethylase 7A (KDM7A) および 6A (UTX) を遺伝学及び薬理的に抑制することで動脈硬化を改善できることを培養細胞およびマウスを用いた実験で示しています。動脈硬化は先進国における主要な死因である心血管疾患の原因の多くを占めることから、本研究結果が新しい動脈硬化治療法の開発、ひいては心血管疾患患者の予後改善に寄与することが期待されます。

<研究内容>

ヒト血管内皮細胞に炎症性サイトカインを作用させて、ヒストン修飾状態をクロマチン免疫沈降および次世代シーケンサー (ChIP-seq) により網羅的に解析したところ、動脈硬化に重要な多数の炎症性遺伝子座において、抑制系ヒストン修飾である H3K9me2 および H3K27me3 が刺激後速やかに脱メチル化されることが明らかとなりました。遺伝子スクリーニングによって、これら抑制系ヒストン修飾の脱メチル化に Lysine demethylase 7A (KDM7A) および 6A (UTX) がそれぞれ関与することが判明しました。

より詳しい検討を行ったところ、KDM7A および UTX が結合するゲノム領域はスーパーエンハンサーと呼ばれる強いエンハンサーと相関していること、さらに染色体構造解析によって、こうしたスーパーエンハンサーの相互作用が炎症性遺伝子の転写活性化に重要であることが明らかとなりました。加えて、マウスモデルにおいて、KDM7A および UTX の阻害剤投与が動脈硬化初期病巣で頻繁に認められる血管内皮細胞への白血球接着を抑制することが確かめられました。以上より、血管内皮細胞における炎症性遺伝子の発現誘導に KDM7A および UTX による抑制系ヒストンの脱メチル化が重要である可能性が考えられました (図1)。

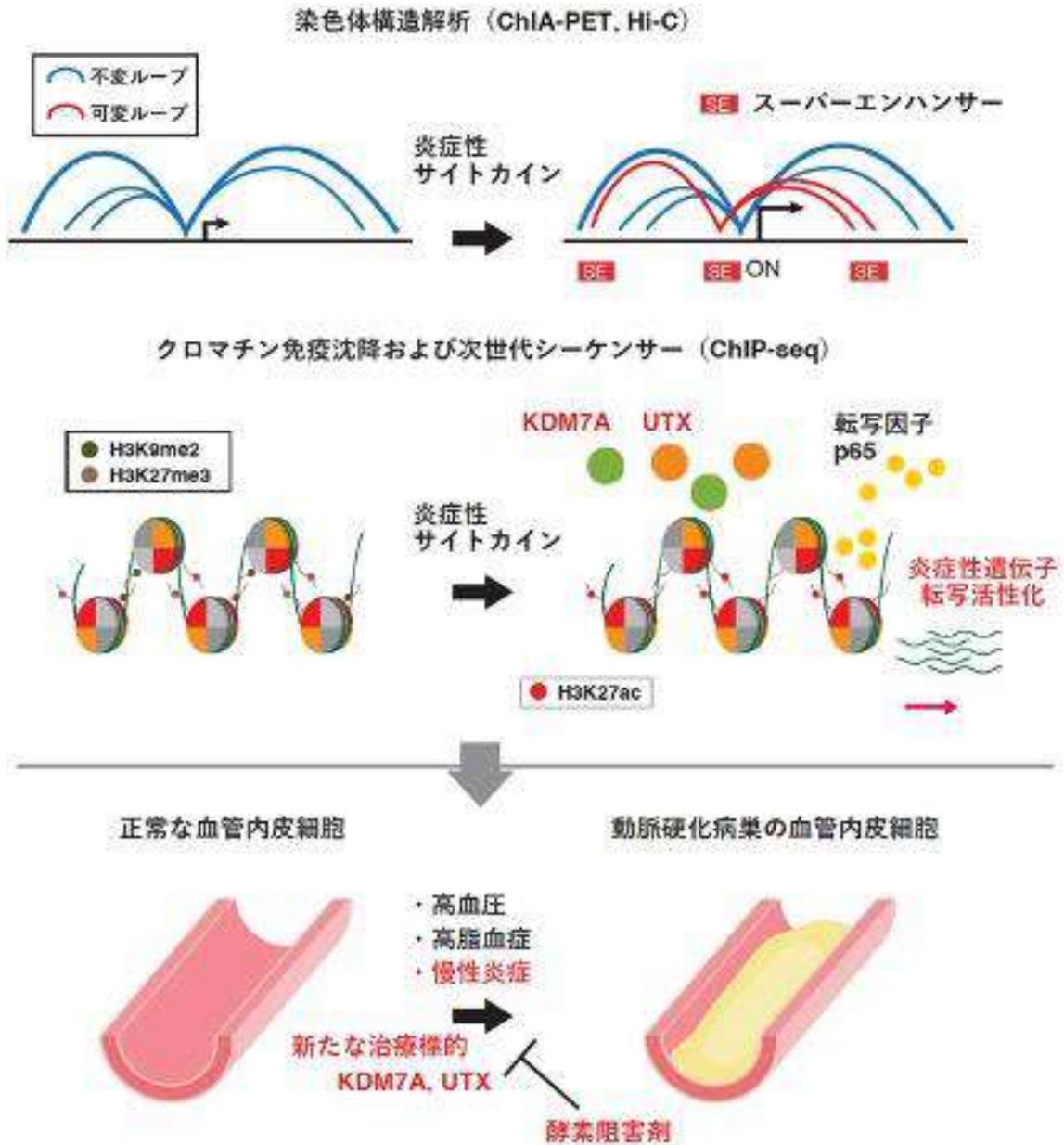


図 1 動脈硬化において血管内皮細胞では抑制系ヒストン修飾の脱メチル化によるスーパーエンハンサー間の相互作用 (可変ループ) の構築が炎症性遺伝子の転写活性化に重要であることを見出しました。新たな動脈硬化予防治療標的として KDM7A および UTX を同定しました。

論文情報

タイトル **Coordinated demethylation of H3K9 and H3K27 is required for rapid inflammatory responses of endothelial cells**

雑誌 **The EMBO Journal**

DOI : 10.15252/embj.2019103949

日本語発表原文 <https://www.ric.u-tokyo.ac.jp/topics/2020/0304.html>

文 JST 客観日本編集部