

平成 31 年 3 月 29 日

全身性エリテマトーデスの関連遺伝子と、その転写因子の同定に成功 ～エピジェネティクス機構（DNA メチル化）による カテプシン E 発現制御～

◆発表のポイント

- ・代表的な慢性炎症性自己免疫疾患であり、重篤な臓器障害を来しうる疾患、全身性エリテマトーデス(SLE)は、未だ確立した治療法がありません。
- ・SLE 関連遺伝子としてカテプシン E を新規に同定し、その発現を制御する転写因子として、今回新たにメチル化感受性転写因子（注 1）Kaiso を同定したほか、SLE におけるカテプシン E の高発現が IL-10（注 2）の発現上昇に関連することもわかりました。
- ・今後の SLE の病態解明と治療開発の一助となることが期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）腎・免疫・内分泌代謝内科学分野の浅野澄恵医員、渡部克枝客員研究員、和田淳教授らの研究グループは、カテプシン E が SLE の発症に関わっていることを新規に同定しました。本研究成果は 2 月 28 日、イギリスの科学雑誌「*Scientific Reports*」の電子版に掲載されました。

SLE は慢性炎症性自己免疫疾患で、肺・心・腎などに重篤な臓器障害を来すことがあり、新規治療の開発が求められています。SLE の発症メカニズムとして、遺伝子の配列の違いないエピジェネティクス（注 3）と呼ばれる機構の関与が注目されています。DNA 鎖の塩基の一つにメチル基を付加する「DNA メチル化」はその代表的なものですが、今回カテプシン E 遺伝子の DNA メチル化の変化と、遺伝子発現（注 4）の増加を見出しました。

カテプシン E は少なくとも SLE における IL-10 の高発現に関連しており、更なるカテプシン E の機能解析によって、SLE の病態解明や新規治療ターゲットになりうるものが期待されます。

若年で発症し、重症な臓器病変を来しうる SLE の新規治療薬の開発と病態解明は重要課題です。今回はエピジェネティクス機構に着目し、新規疾患関連遺伝子としてカテプシン E を同定しました。今後はカテプシン E の機能解析をすすめ、創薬も視野に研究を進めたいと考えております。（和田）



和田教授

浅野医員

PRESS RELEASE

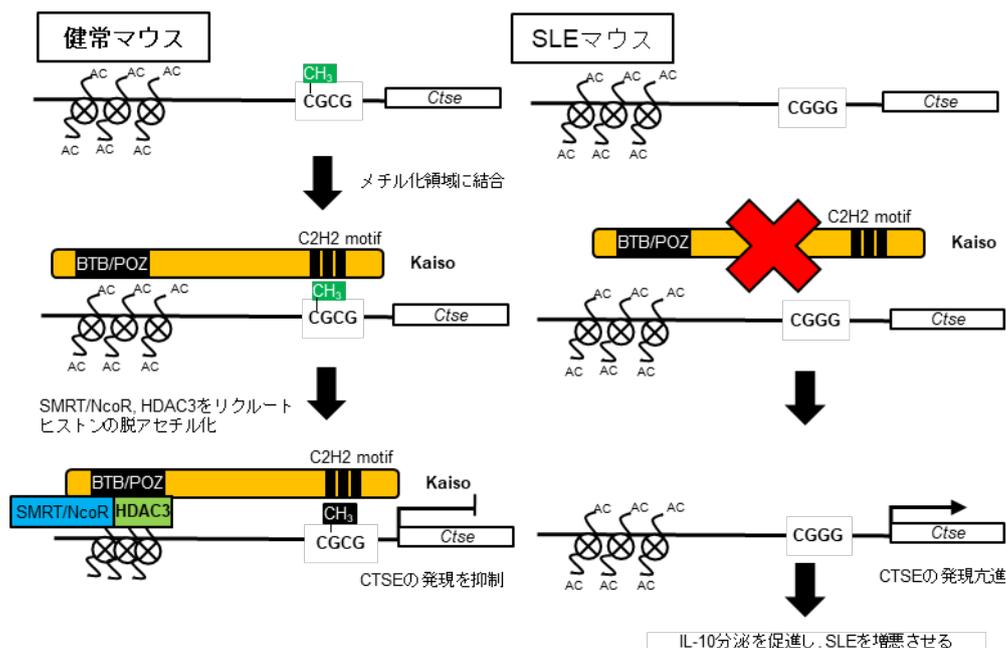
■発表内容

<現状>

全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus; SLE) は、代表的な慢性炎症性自己免疫疾患であり、重篤な臓器障害を来しうる疾患です。我が国の特定疾患治療研究事業の対象疾患で、2016年の全国特定疾患医療受給者証所持者数は63,792人と報告されており、発病率は10万人あたり10~100人と推定されています。10年生存率は成人発症患者で50%から90%と改善してきているものの、未だ確立された治療法はなく、有効な治療法の確立が早急に求められている疾患です。

<研究成果の内容>

浅野医員、渡部客員研究員、和田教授らの研究グループは、カテプシン E を SLE の新規疾患関連遺伝子として同定しました。SLE の発症メカニズムは依然不明ですが、近年、遺伝子の配列変化によらないエピジェネティクスの関与、特にその代表的な機構である DNA メチル化が注目されています。一般に遺伝子のプロモーター(遺伝子を使うか使わないかを制御している部分)領域の DNA が低メチル化状態にあると、遺伝子発現は上昇しますが、高メチル化状態にあると、遺伝子発現は抑制されます。この機構に着目して新規疾患関連遺伝子を探しました。SLE 動物モデルにおいて、遺伝子発現が増えた際に、DNA 低メチル化状態にある遺伝子としてカテプシン E を同定しました。さらにカテプシン E はメチル化感受性転写因子 Kaiso により制御されていることを突き止めました。また、カテプシン E 遺伝子の発現を抑えると、SLE で増加している IL-10 の分泌が低下することも発見しました。SLE においてカテプシン E が高発現することが IL-10 の分泌亢進に関与している可能性が考えられました。



図：健全マウスでは DNA が高メチル化しているのに対し、SLE マウスでは DNA が低メチル化しているため、カテプシン E 遺伝子の発現が抑制されず亢進し、IL-10 分泌が促進され、SLE を増悪させていると考えられます。



PRESS RELEASE

<社会的な意義>

カテプシン E は少なくとも SLE における IL-10 の高発現に関連しており、更なるカテプシン E の機能解析にて、SLE の病態解明や新規治療ターゲットになりうることを期待されます。

■論文情報

論文名 : Regulation of Cathepsin E gene expression by the transcription factor Kaiso in MRL/lpr mice derived CD4+ T cells

邦題名「MRL/lpr マウス由来 CD4 陽性 T 細胞における DNA メチル化感受性転写因子 Kaiso によるカテプシン E の発現制御」

掲載紙 : *Scientific Reports*

著者 : Sumie Hiramatsu, Katsue S Watanabe, Sonia Zeggar, Yosuke Asano, Yoshia Miyawaki, Yuriko Yamamura, Eri Katsuyama, Takayuki Katsuyama, Haruki Watanabe, Mariko Takano-Narazaki, Yoshinori Matsumoto, Tomoko Kawabata, Ken-Ei Sada, and Jun Wada

D O I : <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38809-y>

■研究資金

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（16K0989、16K09896、16K19601、16K19602、16K19600、17K09976、18K16151）の支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

注 1 : 転写因子

染色体 DNA に結合して、その遺伝子の発現を増やしたり、減らしたりする因子です。DNA のメチル化によってその働きが変化する転写因子をメチル化感受性転写因子といいます。

注 2 : IL-10（インターロイキン-10）

炎症反応を抑制するはたらきを持つサイトカイン（細胞同士の情報伝達に関わる、さまざまな生理活性を持つ可溶性タンパク質の総称）で、主に 2 型ヘルパー T 細胞が産生します。

注 3 : エピジェネティクス

遺伝子の配列変化によらない遺伝子の調節機構で、染色体 DNA のメチル化などが知られています。一般に DNA のメチル化が増加するとその遺伝子の発現は減少します。

注 4 : 遺伝子発現

遺伝子の設計図である染色体 DNA が RNA に転写され、タンパク質に翻訳されることを指します。遺伝子発現が高まると転写と翻訳が増え、タンパク質が増加しその機能が強化します。



＜お問い合わせ＞

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）

腎・免疫・内分泌代謝内科学分野

教授 和田 淳

（電話番号）086-235-7232

（FAX番号）086-222-5214

（URL） <http://daisan.med.okayama-u.ac.jp/>



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標（SDGs）」を支援しています。