

## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：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
2. 研究開発課題名：環境要因によるエピゲノム変化と疾患
3. 研究開発代表者： 石井俊輔（国立研究開発法人 理化学研究所 石井分子遺伝学研究室）
4. 研究開発の成果

栄養状態や病原体感染などの環境要因がエピゲノム変化を誘導し、多くの疾患発症に影響すると推定されている。しかしエピゲノム変化の誘導メカニズムや疾患との関連については不明な点が多い。私達は様々な環境要因が、ATF2 ファミリー転写因子を介して、エピゲノム変化を誘導し、その状態が長期間持続することを見出している。本研究では、環境要因がエピゲノム変化を誘導するメカニズムを明らかにし、エピゲノム変化と疾患との関連を解析し、診断・予防・治療法の開発に資することを目的とする。

病原体感染によりエピゲノム変化が生じる標的遺伝子を同定し、エピゲノム変化誘導メカニズムを明らかにするため、マウスに Toll 様受容体が認識する病原体物質を投与し、一定期間後、マクロファージの遺伝子発現パターンを解析した。またこのようにして得られたマクロファージの ChIP-seq 解析を行い、ATF2 ファミリー転写因子結合遺伝子を同定すると共に、ヒストン修飾状態を解析した。さらに上記のような処理を行ったマウスを用いて、各種サイトカインなどを解析し、疾患との関連を探った。

ATF2 ファミリー転写因子の 1 つである ATF7 のマクロファージにおける役割に注目して解析し、以下の事を明らかにした。1) ATF7 は一群の自然免疫系遺伝子に直接結合して、転写を抑制する。2) ATF7 はヒストン H3K9 ジメチル化酵素 G9a を標的遺伝子にリクルートし、転写抑制状態を維持する。3) 病原体感染により、TLR を介して p38 が活性化されると、ATF7 がリン酸化され、クロマチンから遊離し、H3K9me2 レベルが低下し、転写が誘導される。4) その後長期間、H3K9me2 レベルは完全には元に戻らず、basal な発現レベルの高い状態が持続し、これにより病原体への抵抗性が上昇する。このように ATF7 は自然免疫系の記憶に重要な役割を果たすことが示された。