

3 糖尿病心筋症における 14-3-3 蛋白の役割

田中 裕子・水戸沙耶桂・プニャコッテ.TV
ラジャラジャン.AT・リヤド.EB
ナラシマン.G・馬 梅蓄・渡辺 賢一
新潟薬科大学・薬学部・臨床薬理学

【目的】心筋のシグナリングに関与すると示唆されるグリコーゲンシンターゼキナーゼ (GSK) 3 β と 14-3-3 蛋白の, 糖尿病性心筋症に対する作用を検討した.

【方法・結果】Dominant-negative (DN) 14-3-3 トランスジェニック (TG) マウスに Streptozotocin (STZ) を腹腔内投与して糖尿病を発症させ, Tempol (スーパーオキシドジスムターゼ様作用) の 3 日治療・28 日治療を行った. TG マウスは STZ 投与 3 日後に心筋アポトーシス細胞が有意に増加し, STZ 投与 28 日後に線維化が有意に増加した. Tempol はこれらを有意に改善した.

【結論】14-3-3 蛋白の不活化は, GSK3 β を介して起こる心筋アポトーシス・心肥大・線維化の進行を増強させることが推定された.

II. 教 育 講 演

非可逆的な細胞機能変化とエピジェネティクス

国立がんセンター研究所
発がん研究部

牛島 俊和

DNA メチル化・ヒストン修飾などのエピジェネティック修飾は, 体細胞分裂に際してほぼ完全に保存され, また, 遺伝子転写のスイッチとしても機能する. 従来, 多細胞生物において細胞多様性が形成され, 細胞のアイデンティティーを維持する仕組みとして研究されてきた. 最近では, 生体の可塑性にもエピジェネティックな変化が重要な場合があることが認識されつつある. 例えば, 神経系では, 胎児期の母ラットの育児行動が子ラットの海馬のエピジェネティック変化を誘導すること, DNA メチル化の阻害が記憶形成を阻害することなどが見出されている¹⁾²⁾. 免疫系では, T

細胞での I κ B 発現調節に, その DNA メチル化の変化が重要な役割を果たしていることも見出されている³⁾.

後天的なエピジェネティック異常は, ヒトがんにおけるがん抑制遺伝子不活化機構として突然変異と同様に重要である⁴⁾. 我々は, ゲノム網羅的な DNA メチル化異常の解析法を開発し, 各種のがんでの DNA メチル化異常を明らかにしてきた. それらの中から, 胃がん抑制遺伝子 LOX の同定や, 神経芽細胞腫での予後マーカーとして *N-myc* 遺伝子増幅を上回る相対死亡危険率を示すマーカーの同定などを行ってきた⁵⁾.

胃がんで同定した DNA メチル化異常を活用し, 最近, *Helicobacter pylori* 感染が胃粘膜細胞に DNA メチル化異常を誘発すること, 胃がん患者の非がん部胃粘膜には健常者と比べて高度の DNA メチル化異常が蓄積していることを見出した. しかも, 非がん部胃粘膜では, 個人によっては, 特定の遺伝子が 20% 以上の細胞でメチル化されている場合も認められた⁶⁾. これらは, 環境因子暴露により, エピジェネティックな異常による遺伝子機能の低下が多くの細胞に蓄積し, 発がん危険度の高い状態 (epigenetic field for cancerization) を作っていることを示している⁷⁾.

がんでのエピジェネティックな異常が他の疾患分野に先行して見出されてきたのは, がんは単クローン性の疾患であり, 同一のエピジェネティック異常が圧倒的多数の細胞に存在するために容易に同定できたからと考えられる. しかし, がん以外の疾患でも, 例えば, 我々は胃粘膜の分化異常である腸上皮化生で特定の遺伝子の DNA メチル化異常が存在することを見出した⁸⁾.

特定の環境因子が特定の遺伝子のエピジェネティック変化を多数の細胞に誘導しようということから, がん以外の疾患でも, 非可逆的な細胞機能変化を来す場合には後天的なエピジェネティック異常が関与している可能性が高いと考えている.

文 献

- 1) Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf

- M and Meaney MJ: Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 7: 847 - 854, 2004.
- 2) Miller CA and Sweatt JD: Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron* 53: 857 - 869, 2007.
- 3) Murayama A, Sakura K, Nakama M, Yasuzawa - Tanaka K, Fujita E, Tateishi Y, Wang Y, Ushijima T, Baba T, Shibuya K, Shibuya A, Kawabe Y and Yanagisawa J: A specific CpG site demethylation in the human interleukin 2 gene promoter is an epigenetic memory. *Embo J* 25: 1081 - 1092, 2006.
- 4) Jones PA and Baylin SB: The epigenomics of cancer. *Cell* 128: 683 - 692, 2007.
- 5) Ushijima T: Detection and interpretation of altered methylation patterns in cancer cells. *Nat Rev Cancer* 5: 223 - 231, 2005.
- 6) Maekita T, Nakazawa K, Mihara M, Nakajima T, Yanaoka K, Iguchi M, Arii K, Kaneda A, Tsukamoto T, Tatematsu M, Tamura G, Saito D, Sugimura T, Ichinose M and Ushijima T: High levels of aberrant DNA methylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae and its possible association with gastric cancer risk. *Clin Cancer Res* 12: 989 - 995, 2006.
- 7) Ushijima T: Epigenetic field for cancerization. *J Biochem Mol Biol* 40: 142 - 150, 2007.
- 8) Mihara M, Yoshida Y, Tsukamoto T, Inada K, Nakanishi Y, Yagi Y, Imai K, Sugimura T, Tatematsu M and Ushijima T: Methylation of multiple genes in gastric glands with intestinal metaplasia: a disorder with polyclonal origins. *Am J Pathol* 169: 1643 - 1651, 2006.
-