

論文内容の要旨

氏名	園部 奨太
The critical role of the histone modification enzyme Setdb2 in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome (和訳) 急性呼吸促迫症候群の病態におけるヒストン修飾酵素 Setdb2 の重要な役割	

論文内容の要旨

背景：近年、その遺伝子情報を制御する仕組みとして「エピジェネティクス」が注目されている。エピジェネティクスとは、DNA の塩基配列だけでない遺伝情報伝達メカニズムのひとつである。具体的なエピジェネティクス関連因子として、DNA のメチル化やアセチル化などがあり、これらは様々な炎症性疾患の病態に関与することが報告されているが、急性呼吸促迫症候群 (ARDS) における関与は不明である。

方法・結果：リポポリサッカライド (LPS) を気管内投与することで ARDS モデルマウスを作成し、ARDS 肺において、エピジェネティクス関連因子を網羅的に探索したところ、ヒストン修飾酵素 SET domain bifurcated 2 (Setdb2) の有意な発現上昇を認めた。そして、マウス ARDS モデル肺ならびに患者 ARDS 剖検肺の検討から、Setdb2 の肺における発現はマクロファージと血管内皮細胞に特異的に認められた。そこで各細胞における Setdb2 が ARDS の病態にどの程度関与しているか検討するために、Cre-loxp システムを用いてマクロファージ特異的に Setdb2 をノックアウトしたマウス (Setdb2^{ff}LysM^{Cre+}) と、血管内皮細胞特異的に Setdb2 をノックアウトしたマウス (Setdb2^{ff}Tie2^{Cre+}) を作成し、各コントロールマウスとの病態を比較した。コントロールマウスと比較して、Setdb2^{ff}LysM^{Cre+}マウスでは ARDS の病態は同程度であったが、Setdb2^{ff}Tie2^{Cre+}マウスでは、ARDS の病態悪化が認められた。次に病態悪化のメカニズムを明らかにするために、各種炎症性サイトカインの発現を比較検討したが有意な差は認められなかった一方、Setdb2^{ff}Tie2^{Cre+}マウスでは気管支肺胞洗浄中のアルブミン値の有意な上昇、ならびに血管内皮におけるアポトーシス細胞数の有意な上昇を認めた。そこでアポトーシス関連遺伝子を網羅的に探索したところ、Setdb2^{ff}Tie2^{Cre+}マウスでは特に TNF 受容体 スーパーファミリーの1つである tumor necrosis factor receptor superfamily member 10b (Tnfrsf10b) の発現が有意に上昇していた。続いて ARDS 患者血清中 Setdb2 値を計測したところ、健常者に比べて有意に上昇していること、また ICU 入室後約 1 週間は持続すること、そして血清 Setdb2 値と肺の酸素化能には負の相関があることが明らかとなった。

結論：ARDS モデルマウスにおいてはヒストン修飾酵素 Setdb2 が血管内皮細胞においてアポトーシスを介して、ARDS の病態の本態ともいえる肺血管透過性の維持に関与することが示唆された。本研究により、Setdb2 が ARDS に対する治療標的やバイオマーカーとなりうる可能性が期待される。