

令和3年5月10日

報道機関 各位

熊本大学

ダウン症の遺伝子は 生活習慣病（脂肪性肝炎）を防護する

（ポイント）

- ダウン症因子DSCR-1^{*1}の遺伝子を欠損させたマウスは脂肪性肝炎になり、高コレステロール血症モデルマウスであるApoE欠損マウスと掛け合わせると、高コレステロール血症がさらに増悪し、加齢による脂肪腫も偶発的に形成された。
- DSCR-1は慢性肝炎の肝細胞で防護的にはたらくが、欠損させると酸化ストレスや小胞体ストレスが増大し、コレステロール産生の鍵となるSREBP2^{*2}がさらに活性化した。
- DSCR-1は病態組織で発現し、がん悪性化や敗血症ショックを防ぐだけでなく、慢性炎症にも関与することが明らかになった。ダウン症因子を解析することにより、動脈硬化や高血圧にならないヒントが得られると思われる。

（概要説明）

熊本大学 生命資源研究・支援センターの南敬教授らは、マウスを用いた病態解析から、ダウン症因子DSCR-1は慢性肝炎の肝細胞で発現し、防護的にはたらくこと、一方で、DSCR-1が欠損した状態では、通常食でも脂肪性肝炎になることを明らかにしました。また、DSCR-1欠損マウスをApoE欠損マウスやLDL受容体発現抑制マウスと掛け合わせるとさらに高コレステロール血症が増悪する仕組みについて明らかにしました。

これまで成人期ダウン症では、早期老化に伴い神経病態が悪化するだけではなく、逆に血管では加齢に対し抵抗性を有することが疫学研究から想定されていましたが、その詳細な候補遺伝子や機構について知られていませんでした。今後、DSCR-1がダウン症因子の範疇を超えて、幅広い生活習慣病（動脈硬化や高血圧）の治療関連因子としてクローズアップされることが期待されます。

本研究成果は米国生化学会誌 *Journal of Biological Chemistry* にて令和3年4月22日にオンラインで先行掲載されました。また、本研究は文部科学省科学研究費助成事業の支援を受けて実施したものです。

(説明)

[背景]

人類遺伝学上最も高頻度に生じる遺伝子疾患であるダウン症は、現代医療の進歩と共に長寿化が劇的に進んできました。その結果、早期アルツハイマー、不妊、排尿障害、骨粗鬆症、筋力低下など、成人期ダウン症における新たな問題も浮上してきています。一方で、成人期ダウン症の血管は老化病態に非常に強い抵抗性をもち、固形がんの増殖・転移のみならず、サイトカインストーム^{*3}も防護しうることがわかってきました。さらに生活習慣病(高血圧・動脈硬化)にもなりにくいことが報告されています。

このメカニズムを理解するには、血管だけでなく様々な臓器を含む全身の代謝メカニズムを理解する必要があります。そこで、その主因となるダウン症染色体上の遺伝子DSCR-1のはたらき(発現)や、後天的な遺伝子の変化(エピゲノム変化)などの副次的影響を交えた、包括的なゲノム解析と病態解析が重要となってきています。

[研究の内容]

まず、本研究グループは、ダウン症染色体に位置する遺伝子DSCR-1を欠損させたマウスを作製し、高コレステロール血症を模したApoE 欠損マウスや、コレステロールの吸収・分解を担う「LDL受容体」を抑制したマウスと掛け合わせ、脂質異常や動脈硬化への影響を解析しました。次に、病態がどのような機序で生じるかを調べ、DSCR-1欠損マウスの主要な血管での遺伝子発現変化を含め、その病態シグナルを全身規模で網羅解析しました。

[成果]

DSCR-1欠損マウスでは、通常食でも脂肪性肝炎となることが示されました。DSCR-1を欠損させると肝細胞での酸化ストレスや小胞体ストレスが増大し、コレステロール合成の鍵となる転写因子SREBP2の活性化が亢進しました。

また、DSCR-1 欠損マウスをApoE欠損マウスと掛け合わせると、さらに肝炎症が進み、加齢に伴い、脂肪腫を呈する病態もみられました。また、DSCR-1欠損状態ではマクロファージのM2化および大動脈血管での単球接着能低下のために逆に動脈硬化プラーク(コブ)として血管から脂質の吸収や取り込みが出来ず、結果的にApoE欠損マウスよりもさらに高コレステロール血症が全身性に増悪する結果となりました。

[展開]

これまで報告されているダウン症因子DSCR-1の防護的効果として、がん増殖抑制(*Nature* 2009)、敗血症でのサイトカインストームの抑制(*J.Clin.Invest.* 2009)、高コレステロール環境下での角膜混濁(*ATVB* 2020)が挙げられていましたが、今回新たに生活習慣病に直結する脂肪性肝炎と高コレステロール血症への関与が明らかとなりました。

DSCR-1過剰発現自体は動脈硬化形成を防護しますが、DSCR-1の発現がないと、逆に動脈硬化プラークとしては進展しないものの、全身性での高コレステロール血症が増悪する結果を生み出します。これらの病態は、ダウン症発症の主因となる転写因子NFAT^{*4}やSREBP2の各臓器における異常活性化が引き金となっていることもあるため、いかにしてDSCR-1の発現を制御し、発生期でのダウン症病態(神経障害や白血病)を防ぎつつ、加齢病態や生活習慣病への抵抗性(好まれる要素)を高めるかが日本を含め先進国での高齢化社会対策として重要となります。

[用語解説]

※1 DSCR-1: ダウン症の要因となるヒト 21 番染色体に位置する因子で、NFAT 転写因子の抑制機能や抗酸化機能を基に生後の恒常性を守っている。

※2 SREBP2: 内在性コレステロール合成に働く酵素や LDL 受容体発現を制御する、肝臓での重要な転写因子。通常、コレステロール量を調節している。

※3 サイトカインストーム: 免疫応答を調節する生理活性物質であるサイトカインの血中濃度が異常に上昇し、過剰な炎症反応が起こること。その作用が全身に及ぶことにより多臓器不全などを引き起こす。

※4 NFAT: 免疫 T 細胞の活性化に関与する因子として当初見出されたが、血管系にも発現し、またこの不活化がダウン症に繋がることも明らかとなっている (*Nature* 2006)。

(論文情報)

論文名: **Loss of Down syndrome critical region-1 leads to cholesterol metabolic dysfunction that exaggerates hypercholesterolemia in ApoE-null background**

著者: **Masashi Muramatsu,^{1¶} Tsuyoshi Osawa,^{2¶} Yuri Miyamura,¹ Suguru Nakagawa,³ Toshiya Tanaka,⁴ Tatsuhiko Kodama,⁴ Hiroyuki Aburatani,³ Juro Sakai,^{5, 6} Sandra Ryeom,⁷ and Takashi Minami,^{1*}**

¹ Div. Molecular and Vascular Biology, IRDA, Kumamoto University, 860-0811 Japan; ² Div. Integrative Nutriomics, ³ Genome Science, ⁴ Systems Biology, and ⁵ Metabolic Medicine, RCAST, the University of Tokyo, 153-8904 Japan; ⁶ Div. of Molecular Physiology and Metabolism, Graduate School of Medicine, Tohoku University, 980-8575 Japan; and ⁷ Dept. Cancer Biology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, 19104, USA [¶]: contributed equally

掲載誌: *Journal of Biological Chemistry*

URL: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100697>

【お問い合わせ先】

熊本大学生命資源研究・支援センター

担当: 教授 南 敬

電話: 096-373-6500

e-mail: t-minami@kumamoto-u.ac.jp

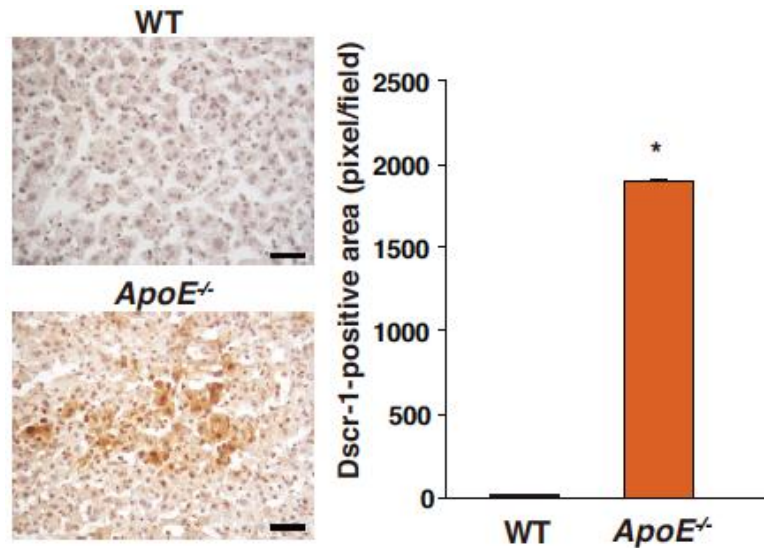


図1 野生型マウス (WT) と *ApoE*^{-/-} 欠損マウス (*ApoE*^{-/-}) における肝細胞の DSCR-1 発現率の比較

WT に比べ、*ApoE*^{-/-} では、肝臓に慢性的な炎症が加わり、danger シグナルとして肝細胞に DSCR-1 (左図中の茶色部分) が発現することがわかった。

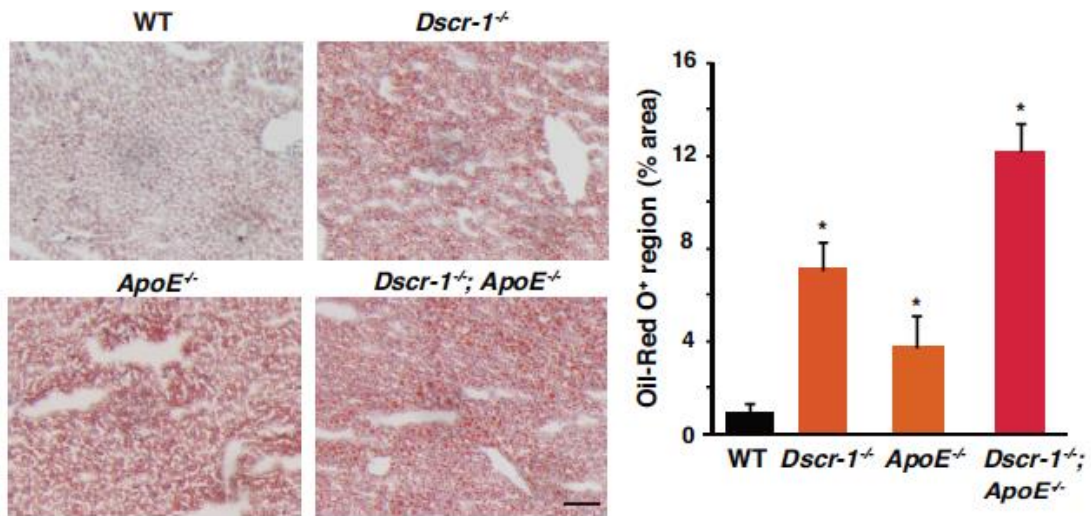


図2 野生型マウス (WT)、DSCR-1 欠損マウス (*Dscr-1*^{-/-})、*ApoE* 欠損マウス (*ApoE*^{-/-})、DSCR-1 および *ApoE* 欠損マウス (*Dscr-1*^{-/-}; *ApoE*^{-/-}) における肝臓の脂肪細胞の比較

左図中に赤色で示す脂肪細胞が、*Dscr-1*^{-/-} および *Dscr-1*^{-/-}; *ApoE*^{-/-} で多く見られることから、DSCR-1 の発現がないと脂肪性肝炎を呈することがわかった。

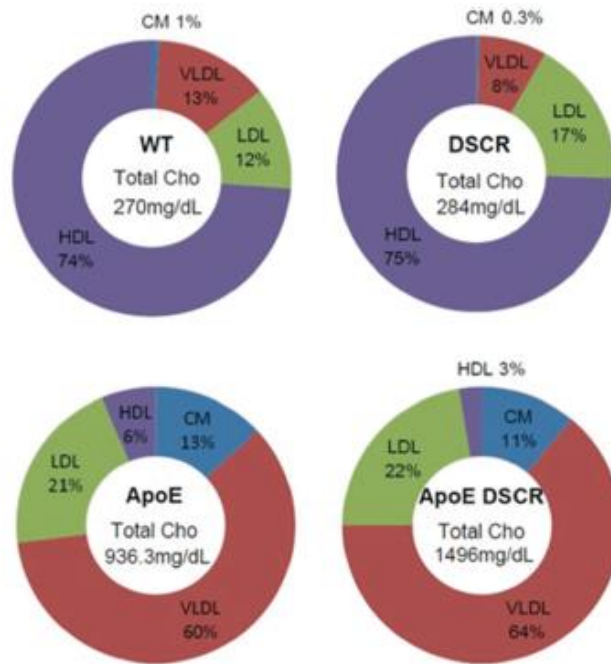


図3 野生型マウス、DSCR-1 欠損マウス、ApoE 欠損マウス、DSCR-1 および ApoE 欠損マウスにおけるマウス血液の生化学データ（コレステロールプロファイル）

DSCR-1 および ApoE 欠損マウスでの総コレステロール量（Total Cho）は ApoE 単独欠損よりも多く、また、善玉コレステロール（HDL）は低下する結果を示した。