

論文内容の要旨

報告番号		氏名	今北 菜津子
Abrogated Caveolin-1 expression via histone modification enzyme Setdb2 regulates brain edema in a mouse model of influenza-associated encephalopathy			
(和 訳) ヒストン修飾酵素Setdb2を介したカベオリン1の異常発現はインフルエンザ脳症マウスモデルにおける脳浮腫を制御する			

論文内容の要旨

インフルエンザ脳症は、インフルエンザ感染症の経過中に急性に意識障害を生じる症候群と定義されるインフルエンザ感染症の重篤な合併症の一つである。特に小児での発症が多いことが知られているが、詳細な病態は未だ解明されておらず、それゆえ治療方法も確立されていない。そこで我々は、マウスにインフルエンザウイルスを経鼻感染の後、グラム陰性菌細胞壁外膜の構成成分であるリポポリサッカライド(LPS)を経静脈投与し、マウスに脳浮腫を生じさせることにより、インフルエンザ脳症モデルを作成し、詳細な検討を行った。

インフルエンザ脳症モデルの脳ではI型インターフェロンや種々の炎症性サイトカインの発現上昇を認めた。さらに血液脳関門の制御に関与する重要な蛋白の一つであるカベオリン1の発現が著しく減少していることを見出し、脳血管内皮細胞においてもカベオリン1蛋白が有意に減少していることを見出した。一方、そのカベオリン1の制御にヒストン修飾が関与している可能性を考慮し、コントロールの脳と比較してインフルエンザ脳症モデルの脳で発現上昇しているヒストン修飾酵素を網羅的に検索したところ、ヒストン H3K9 のメチル化酵素で転写抑制に関わる SET domain bifurcated 2(Setdb2)が唯一有意に発現上昇しており、さらに脳血管内皮細胞においても Setdb2 が発現上昇していることを見出した。そこで、我々はコントロールの脳とインフルエンザ脳症モデルの脳におけるカベオリン1のプロモーター領域で生じている H3K9 のメチル化の定量をクロマチン免疫沈降法で比較検討したところ、インフルエンザ脳症モデルにおいて有意に H3K9 のメチル化が生じていた。

以上より、インフルエンザ脳症の発症において、Setdb2 の発現上昇を起点として、Setdb2 が H3K9 のメチル化を生じさせることでカベオリン1の発現を抑制し、血液脳関門の透過性が上昇して、インフルエンザ脳症で見られる脳浮腫を生じている可能性が考えられた。

本研究は、インフルエンザ脳症の病態解明において有意義な研究成果であり、今後の Setdb2 およびカベオリン1制御による治療への応用発展も期待できる。