

血圧が上がるとブレーキがかかる遺伝子レベルの仕組み
～高血圧により活性が抑制されるエンハンサー配列の同定～

研究成果のポイント

1. 血圧の調整に関わるレニン遺伝子のはたらきが高血圧時に抑制される仕組みの一端を、ゲノム編集によって作成したマウスを用いて明らかにしました。
2. レニン遺伝子が血圧の変化を感知し、その働きが制御される分子メカニズムに関する新たな知見です。
3. 高血圧発症メカニズムの理解につながる研究成果です。

国立大学法人筑波大学 生命環境系の谷本啓司教授、日本学術振興会特別研究員 牛木亜季らの研究グループは、血圧制御で重要な働きをするレニンの遺伝子について、その活性化に関わる転写制御メカニズムの一端を明らかにしました。

レニンは、血圧制御の根幹を担うホルモン系、レニン-アンジオテンシン系(図1)の反応速度を決定する律速酵素で、レニン遺伝子が活性化すると血圧が上昇します。血圧恒常性を維持するために、レニン遺伝子は血圧の変動によってフィードバック制御を受けることが知られており、高血圧時には転写(活性化)が抑制されます。しかしながら、レニン遺伝子がいかにして血圧の変化を感知し、転写が制御されているのか、その分子メカニズムは分かっていませんでした。本研究では、ゲノム編集技術^{※1}を用いて、レニン遺伝子の転写制御領域を働かなくさせた(欠失させた)マウスを複数系統作成し、新規エンハンサー配列^{※2}が、血圧応答性転写制御に重要な役割を果たすことを見出しました。

本発見は、高血圧発症メカニズムの理解や、高血圧薬開発において、有益な知見となります。

本研究の成果は、「*Molecular and Cellular Biology*」にて先行公開され、2018年3月15日付で正式に公開される予定です。

* 本研究は、日本学術振興会 特別研究員奨励費(牛木)などによって実施されました。

研究の背景

厚生労働省の平成26年度調査によれば、国内の高血圧症患者は1,010万8,000人で、3年前の調査に比べておよそ104万人の増加が確認されました。高血圧は、心臓病や脳卒中の原因となります。高血圧症の原因としては、遺伝的な体質や生活習慣など様々な要因が関係しているとされていますが、真の原因はわかっていません。

本研究グループは、血圧調節の仕組みとして、腎臓で産生されるレニンという酵素に注目してきました。血圧調節に関わる生体システムのひとつ、レニン-アンジオテンシン系では、2段階の酵素反応によって、昇圧物質・アンジオテンシンIIが作られます(図1)。レニンは、この反応系の第一段階(律速段階)で働き、その活性化によって血圧の上昇を引き起こします。レニンの活性は、血圧の変動によるフィードバック制御を受け、高血圧環境下ではその活性化(転写)が抑制されます。しかしながら、レニン遺伝子がいかにして血圧の変化を感知して転写が制御されるのか、そのメカニズムは明らかになっていませんでした。

本研究グループは、以前、ヒト・レニンとヒト・アンジオテンシノーゲン遺伝子を保持するトランスジェニック・マウス（つくば高血圧マウス）を作成しました(Fukamizu *et al.*, 1993)。同マウスは、アンジオテンシンⅡが過剰に産生されることで、高血圧になりました。しかし、同マウスでフィードバック制御が正常に働いていれば、高血圧時にはレニン遺伝子の転写が抑制され、血圧は正常に戻るはずですが。この興味深い矛盾をもたらした原因を解明するために、つくば高血圧マウスにおけるレニン遺伝子の挙動を調べました。その結果、ヒト・導入レニン遺伝子の発現は低下するどころか、上昇していました。この異常な応答の理由としては、つくば高血圧マウスの作成に用いたヒト・レニン遺伝子断片には、高血圧に反応して転写を抑制する、仮定上の遺伝子配列 (*cis*-DNA 配列)が含まれていないのではなかと考えました(Ushiki *et al.*, 2016)。しかしながら、このような配列の存在は証明されていませんでした。

研究内容と成果

本研究では、ゲノム編集技術を用いて、複数の遺伝子改変マウスを作成し、高血圧応答性転写抑制領域を探索しました。その結果、マウス・レニン遺伝子の一部(上流、約5 kbの位置に存在する配列)を欠失させると、高血圧環境下であっても、レニン遺伝子の発現が低下しなくなりました。さらに、レニン産生細胞株(As4.1)を用いた詳細な解析の結果、同配列はエンハンサーに特徴的なヒストン修飾^{注3}(ヒストンH3リジン27番のアセチル化)やDNaseI 高感受性部位^{注4}を伴っており、エンハンサー活性を持つことがわかりました。また、同エンハンサー活性は、アンジオテンシンⅡシグナルにより抑制されることが示唆されました。

以上の結果から、本研究で同定した高血圧応答性配列は、正常血圧下では、エンハンサーとしてレニン遺伝子の基本転写活性に寄与し、高血圧状態では、そのエンハンサー活性がアンジオテンシンⅡシグナルを介して、フィードバック抑制を受けることで、レニン遺伝子の転写量が減弱するというモデルを提唱しました(図 2)。

今後の展開

本研究で同定した高血圧応答性領域を解析することで、遺伝子発現制御を介した動物の恒常性維持メカニズムの理解が進みます。また近年、疾患に関連した 1 塩基多型の多くがエンハンサー配列上にあることが示唆され、注目を集めています。マウス・レニン遺伝子の新奇エンハンサー領域は、ヒト・レニンにおいても、その DNA 配列がよく保存されており、相同領域中には、本態性高血圧に関連した1塩基多型の存在も示唆されています。したがって、本研究成果は、人の高血圧発症メカニズム解明の一助となることが期待されます。

参考図

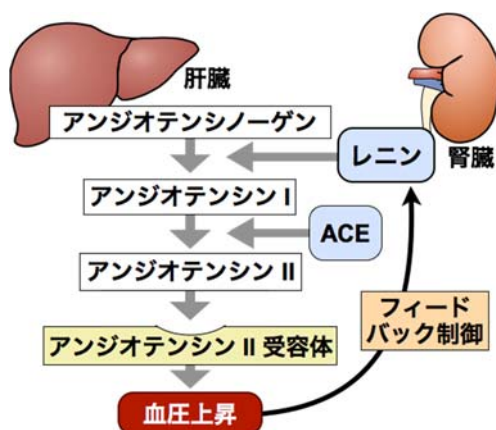


図 1. レニン-アンジオテンシン系

ペプチド、アンジオテンシンⅡがつくられると、血圧が上昇する。その引き金を引くのは、腎臓から分泌される酵素・レニンと肝臓から分泌される基質・アンジオテンシノーゲンの反応であり、この反応が律速段階となっている。レニン遺伝子の活性化(転写)は、血圧の変動によりフィードバック制御を受ける(血圧が上昇するとレニン遺伝子の転写が抑えられる)。

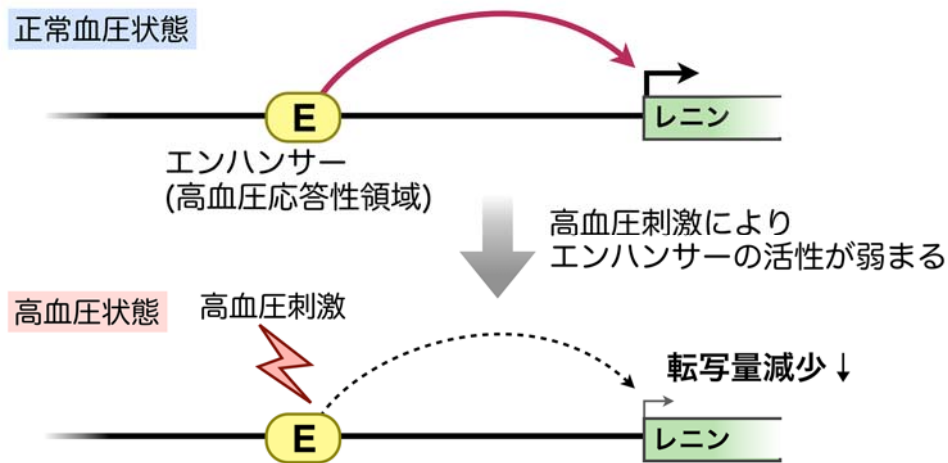


図 2. レニン遺伝子の高血圧応答性モデル

正常血圧下では、本研究で発見したエンハンサーがレニン遺伝子の転写を活性化し、血圧の維持に寄与する。一方、高血圧になると、同エンハンサーの活性が抑制されることで、転写量が減少し、血圧が低下する。

用語解説

注 1) エンハンサー

プロモーターに作用することで、遺伝子の転写を活性化する働きをもつ DNA 配列。

注 2) ゲノム編集技術

従来の ES 細胞を用いる方法よりも、簡便に遺伝子改変マウスの作成を可能とする技術。本研究ではその代表的な手法である CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いた。

注 3) ヒストン修飾

ヒストンは様々な化学的修飾を受けることで、染色体の高次構造を変化させ、転写制御に関与する。

注 4) DNaseI 高感受性部位

遺伝子の発現制御に関わるタンパク質がゲノム DNA に結合した部位は、クロマチン構造が変化し、DNA 分解酵素 (DNaseI) の作用を受けやすくなる。

参考文献

・Fukamizu A, Sugimura K, Takimoto E, Sugiyama F, Seo MS, Takahashi S, Hatae T, Kajiwara N, Yagami K, Murakami K., *J. Biol. Chem.* 268(16):11617-21 (1993).

・Ushiki A, Matsuzaki H, Ishida J, Fukamizu A, Tanimoto K., *PLoS ONE* 11(11):e0166974 (2016).

掲載論文

【題名】 Homeostatic response of mouse *renin* gene transcription in a hypertensive environment is mediated by a novel 5' enhancer

(高血圧環境におけるマウス・レニン遺伝子の恒常性転写応答は新奇 5' エンハンサーにより制御される)

【著者名】 Aki Ushiki, Hitomi Matsuzaki, Akiyoshi Fukamizu and Keiji Tanimoto

【掲載誌】 *Molecular and Cellular Biology*

DOI:10.1128/MCB.00566-17

問合わせ先

谷本 啓司（たにもと けいじ）
筑波大学 生命環境系 教授（生物機能科学専攻）
〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1