



2022年11月15日

正常眼圧緑内障の新たな原因発症メカニズムの解明 — エピジェネティックスと緑内障 —

【概要】

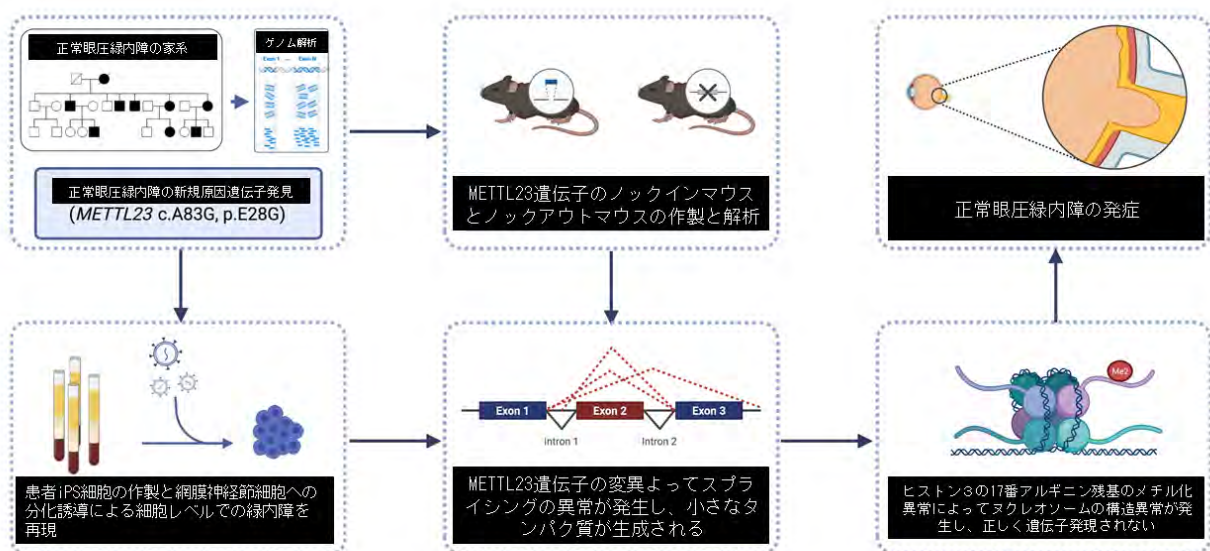
国立病院機構東京医療センター臨床研究センター分子細胞生物学研究部岩田岳部長、潘洋研究員、須賀晶子主任研究員のチームは、東海大学八王子病院眼科木村至教授、木村眼科クリニック木村肇二郎院長、関東中央病院新家眞名誉院長、山梨大学眼科柏木賢治教授、東京大学眼科相原一教授、東北大学眼科中澤徹教授のチームと共同で、正常眼圧緑内障の新しい原因遺伝子 *METTL23* の発見とその発症メカニズムを解明しました。本研究では、この遺伝子が家族性正常眼圧緑内障と一般的な正常眼圧緑内障の両方に関連することが明らかにされました。研究チームは、患者iPS細胞やノックインマウスを使った実験によって、ヒストンメチル化転移酵素をコードする *METTL23* 遺伝子の変異によって、細胞核内のヌクレオソームを構成するヒストンのメチル化に影響し、エピジェネティックスの異常による正常眼圧緑内障を発見しました。ゲノムDNAやヒストンのメチル化は遺伝子発現を制御しており、これを総称してエピジェネティックスと呼んでいます。エピジェネティックスと緑内障との関連は長い間推測されてきましたが、今回初めてその直接的な証拠が得られました。

【背景】

緑内障は日本における中途失明原因第一位の眼疾患で、約500万人の患者がいると推定されています。日本人40歳以上の有病率は約5%（平成12年～13年に行われた日本緑内障学会多治見緑内障疫学調査（多治見スタディ）による調査結果）と言われており、加齢に伴いその割合は増加します。緑内障発症のリスクの1つとして、眼圧の上昇による視神経の傷害が考えられています。しかしながら日本人の緑内障患者の7割は正常な眼圧で発症しており、その原因がこれまで十分に明らかにされてきませんでした。

【研究成果】

研究チームは複数の正常眼圧緑内障の顕性遺伝家系について、次世代DNAシーケンサーを用いた全エクソーム解析を行った結果、その一つの家系がMETTL23遺伝子のエクソン2の変異によって発症することを発見しました。患者iPS細胞から、この遺伝子変異によってエクソン2と3が欠損する小さなMETTL23タンパク質が生成されることを発見しました。ヒストンメチル化転移酵素であるMETTL23は細胞核内でゲノムDNAが巻き付くヌクレオソームを構成するヒストン分子（H3）の17番目のアルギニン残基をメチル化します。ヒストンのメチル化によってヌクレオソームの構造が開放され、遺伝子発現が促進されると考えられています。今回、METTL23の変異によってヌクレオソームの構造が影響を受け、複数の遺伝子発現量が低下したことによって正常眼圧緑内障が発症することを明らかにしました。患者と同じ遺伝子変異を導入したMettl23ノックインマウスを作製すると、緑内障に類似する病態がマウスで再現されました。緑内障とエピジェネティクスとの関係は予想されてきましたが、今回世界で初めてその関係を明らかにすることができました。今後はMETTL23が制御する全ての遺伝子を明らかにすることによって、正常眼圧緑内障の理解が深まり、根本的な治療法の開発が促進されることが期待されます。



【研究支援】

本研究は以下の研究支援によって行われました。

- 1) 日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業（研究代表：岩田 岳）
- 2) 文部科学省科研費（JSPS）若手研究（研究代表：潘 洋）
- 3) 国立病院機構ネットワーク研究事業（研究代表：岩田 岳）

【論文情報】

論文タイトル：METTL23 mutation alters histone H3R17 methylation in normal-tension glaucoma

著者 : Yang Pan, Akiko Suga, Itaru Kimura, Chojiro Kimura, Yuriko Minegishi, Mao Nakayama, Kazutoshi Yoshitake, Daisuke Iejima, Naoko Minematsu, Megumi Yamamoto, Fumihiko Mabuchi, Mitsuko Takamoto, Yukihiro Shiga, Makoto Araie, Kenji Kashiwagi, Makoto Aihara, Toru Nakazawa, Takeshi Iwata

雑誌 : Journal of Clinical Investigation

- ・未校正版は令和4年9月13日に掲載 (<https://www.jci.org/articles/view/153589>)
- ・校正最終版 (Commentaries を含む) は令和4年11月1日に掲載 (米国東海岸時間)

【本件に関する問い合わせ先】

〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

独立行政法人国立病院機構

東京医療センター

臨床研究センター

分子細胞生物学研究部

部長 岩田 岳 (イワタ タケシ)

Tel: 03-3411-1026

E-mail: takeshi.iwata@kankakuki.jp

【本リリースの配信元】

〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

国立病院機構東京医療センター管理課庶務係

TEL : 03-3411-0111

FAX : 03-3412-9811

E-mail : 215-sy01@mail.hosp.go.jp