

【目的】本研究は、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）の原因遺伝子である DUX4-fl と、エピジェネティック因子の関係性について明らかにすることを目的とする。

【方法】DUX4-fl は転写因子としてはたつき、FSHD 患者の骨格筋で *ZSCAN4* などの初期胚特異的な遺伝子群を活性化させるが、この際にエピジェネティック修飾の変化が生じていると予想した。本研究では DUX4-fl 標的遺伝子群が H3K9me3 ヒストン修飾を受けていることから、ヒストンリジン脱メチル化酵素 KDM4 ファミリーに着目し、KDM4 ファミリーの発現解析、cDNA クローニング、過剰発現とノックダウンをおこない、DUX4-fl との関連を調べた。

【結果】その結果、*KDM4E* の発現が DUX4-fl によって制御されていることを見出した。また、*KDM4D*、*KDM4E* の過剰発現により *ZSCAN4* の発現量が増加することが明らかとなった。RNAi による *KDM4E* の発現抑制は DUX4-fl 依存性の細胞死を増悪させた。反対に、DUX4-fl と *KDM4E* の共発現をおこなうと DUX4-fl による細胞毒性がわずかに減少した。以上の結果から、*KDM4E* が DUX4-fl 依存的な細胞毒性に保護的な役割を持つ可能性が示唆された。

DUX4-fl による転写制御と本研究の概略

