

**【目的】**皮膚疾患の代表的な例であるアトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis : AD) は、皮膚の痒みや炎症を誘導し、患者にとって身体的な負担を与えるだけでなく、大きな精神的なストレスの要因ともなる。2014 年の統計によると、日本では、AD 患者数は既に 45 万人を超えており、この数は 30 年前と比べて約 2 倍に増えている。このように AD 患者数が年々増え続けることを防ぐには、AD の効果的な診断・治療の開発が急務である。しかし、典型的な多因子疾患である AD の分子病態は未だ解明されていない。これまでの研究から、AD の背景に遺伝的な要因と環境要因 (乾燥、ストレスなど) の両方の存在が明らかになっている。すなわち、AD の診断・治療を開発するには、まず、その背景にある分子メカニズムを解明しなければならない。本研究は、AD の分子を基盤解明することにより、新たな診断・治療法の開発を目的としている。

**【方法】**本研究では、AD に似た症状を誘発する Tmem79-KO マウスを用い、AD 発症の背景にある分子メカニズムを解析した。具体的に、control 及び Tmem79-KO マウス (♂, n=5) を用い、炎症が顕著に見られる顎下部位の皮膚を採取した。Tmem79-KO の皮膚では、どのような遺伝子発現の変化が起きているのか、その点を明らかにするため、RNA-seq による網羅的な遺伝子発現解析を行なった。本研究では、さらに、AD に関与する新たな分子マーカーの探索を行なった。異時性多発胃がんの発生予測に使われている DNA メチル化による分子診断法を参考にし、control 及び Tmem79-KO マウスの顎下部位の皮膚からゲノム DNA を精製し、RRBS (reduced representation bisulfite sequencing)法による DNA メチル化解析を行なった。

**【結果】**網羅的な転写解析 (RNA-seq, ♂, n=5) により、Tmem79-KO マウスでは、control 群と比べて代謝関連遺伝子や転写関連遺伝子の発現が顕著に変化することを示した。さらに、Tmem79-KO では、Jarid2 や Cdk8 などのエピゲノム制御に関わる遺伝子の発現が低下することを発見した。Jarid2 と Cdk8 のどちらも、ポリコム複合体の構成因子である。ポリコム複合体は、H3K27me3 修飾を媒介することにより、プロモーター部位に CpG アイランド (CGI) を持つ遺伝子の発現を抑制する。Jarid2 などの発現の低下は、ポリコム複合体の機能 (H3K27me3 媒介の) 低下につながる可能性がある。今後、control 及び Tmem79-KO マウスを用い、CGI における H3K27me3 のレベルを解析したい。ここで、CGI のエピジェネティック制御に、H3K27me3 の他に、DNA メチル化という別の経路も寄与することを述べておきたい。本研究では、RRBS (reduced representation bisulfite sequencing) 実験を行い、CGI における DNA メチル化を網羅的に解析した (♂, n=5)。Tmem79-KO では、いくつかの CGI では DNA メチル化が顕著に変化していることを示した。これらの DNA メチル化変化は、AD の新たな分子マーカーとして利用できる可能性がある。

#### 研究目的及び研究方法

