

徳島文理大学

Press Release



資料提供

リリース日	担当部署	電話	担当者
5月19日(火)	薬学部・薬学科	088-602-8593	深田 俊幸

報道関係者各位

亜鉛の欠乏は、エピジェネティクスを攪乱する。 -亜鉛欠乏症がもたらす細胞障害の原因を発見-

徳島文理大学（学長 田村禎通）の研究グループは、亜鉛の欠乏がエピジェネティクス^[1]による遺伝子発現のしくみを攪乱し、細胞の機能を障害することを、ヒトの表皮細胞、ヒト臨床検体、バイオインフォマティクス技術によるデータベース解析を用いた研究から明らかにしました。これは、徳島文理大学薬学部（深田俊幸）、高知大学医学部（佐野栄紀）、岩手医科大学（入江太朗）、亜洲大学校（賓範浩）などを中心とする共同研究グループ^[2]による成果です。

生命の維持に必要な微量元素である亜鉛は、常に食物や飲料から摂取する必要のある栄養素の一つです^[3]。亜鉛の摂取量の低下や栄養状態の変化などによって体内の亜鉛量が減少すると、皮膚炎、口内炎、褥瘡（床ずれ）、味覚の異常、易感染性、成長遅延、貧血をはじめとする亜鉛欠乏症^[4,5]の症状が現れます。最近では、加齢に伴って体内の亜鉛量が減少する傾向があることが判明し、体内の亜鉛量の減少と老齢疾患との関わりが注目されています。しかしながら、亜鉛の欠乏が細胞の機能にどのような影響を与えるのか、まだ十分に解明されていません。私たちの研究グループは、亜鉛が食事や飲料といった体の外から摂取する物質であることや、亜鉛の欠乏が多様な障害をもたらすことに着目し、本研究を実施しました。

具体的には、環境の変化に対する遺伝子発現の対応機構であるエピジェネティクスが、亜鉛の欠乏に対してどのような影響を受けるのか検討しました。その結果、エピジェネティクスの制御に重要なヒストンアセチル化酵素の活性が低下して表皮細胞のヒストンアセチル化が減弱化し、表皮形成が障害されること、さらに、炎症に関連する遺伝子発現が上昇する一方で、皮膚の形成に関わる遺伝子の発現が顕著に抑制されることを確認しました。すなわち、亜鉛の欠乏がエピジェネティクスを攪乱して様々な病気の発症に関与することを示しており、言い換えれば亜鉛が細胞のエピジェネティクスに深く関わっていることを示唆しています。

今回の成果は、亜鉛がエピジェネティクスの制御に関わる新たな環境因子であることを示しています。今後の研究から、体内の亜鉛量を調整してエピジェネティクスを正しく制御する薬剤が開発され、亜鉛欠乏症に対する新しい治療方法が確立されることが期待されます。本研究成果は、『*Journal of Dermatological Science*』から発表されます。

1. 研究成果の内容

背景

亜鉛は、生命の維持に必要な微量元素の一つであり、その必要量を食物や飲料から摂取する必要がある栄養素です^[3]。食物や飲料などに含まれる亜鉛は、亜鉛トランスポーター^[6]と呼ばれる亜鉛を運搬する分子によって小腸から吸収されて、全身の細胞内に取り込まれます。一方、食事の制限や、加齢、または何らかの原因によって体内の亜鉛量が低下すると、皮膚炎や味覚の異常をはじめとする亜鉛欠乏症^[5]の様々な症状が現れます。

私たちの研究グループでは、亜鉛が食物や飲料などの体外の物質から摂取して、体内に適当な量を維持する必要がある「環境要因」であることに着目し、「なぜ亜鉛が人の健康維持に重要なのか」について研究しております。私たちの体を構成する細胞には、「エピジェネティクス^[1]」が備わっています。これは、環境因子の変化に応じて、ゲノムの構造を対応させて遺伝子発現様式を調節する仕組みです。しかしながら、環境要因の一つである亜鉛の欠乏が、エピジェネティクスにどのような影響を与えるのかについては、十分に明らかにされていませんでした。そこで、エピジェネティクスが亜鉛の欠乏によってどのような変化をするのか、皮膚表皮の形成を実験モデルにして検証しました。

研究手法と成果

最初に、ヒトの表皮の構造を三次元的に再現できる実験モデルを用いて、亜鉛の欠乏状態における表皮の構造の変化と、エピジェネティクスに関わる酵素の活性状態を調べました。その結果、亜鉛が欠乏すると表皮ケラチン層の形成が著しく障害されること、遺伝子の発現を促進するエピジェネティクスの機構であるヒストンのアセチル化を担うヒストンアセチル基転移酵素 (Histone Acetyl Transferase: HAT) の活性が、顕著に低下することを見出しました (補足説明: 図 1)。

次に、亜鉛欠乏症患者の皮膚組織を用いて、ヒストンアセチル基転移酵素の活性状態を検証しました。その結果、亜鉛欠乏症患者の皮膚においても、ヒストンアセチル基転移酵素の活性が低下していることが確認されました (補足説明: 図 2)。

さらに、亜鉛欠乏によってどのような遺伝子発現の変化が起きているのか解析しました。具体的には、人為的に亜鉛欠乏の状態にした細胞や、ヒストンアセチル基転移酵素の阻害剤で処理した細胞、またはヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤で処理した細胞から RNA を抽出し、DNA-microarray によって遺伝子発現の変化を網羅的に解析しました。その結果、亜鉛の欠乏によって、表皮の形成や再生に関わる遺伝子の発現が減少する一方で、炎症の惹起や促進に関する遺伝子群の発現が著明に上昇することが示されました。

これらの結果は、亜鉛の欠乏がエピジェネティックな遺伝子発現の制御を攪乱し、細胞の機能に障害をもたらすことを示しています。すなわち、体内の適正な亜鉛量の維持が、エピジェネティックな遺伝子発現の適格な制御にとって極めて重要であることを示しています (補足説明: 図 3)。

今後の展開と期待

今回の研究から、亜鉛の欠乏がエピジェネティクス^[1]による遺伝子発現を障害することにより、細胞の機能に影響を与えていることが明らかになりました。亜鉛の欠乏は、皮膚炎、口内炎、褥瘡 (床ずれ)、味覚の異常、易感染性、成長遅延

など、様々な生体機能を低下させます。また、体内の亜鉛量は加齢により減少する傾向があり、超高齢化が進む日本では、加齢による体内の亜鉛量の減少と老齢疾患の病態との関わりが注目されています。今回の研究によって、なぜ亜鉛の欠乏で多岐におよぶ組織や器官が障害されるのか、その仕組みの一端が解明されました。今後の研究によって、亜鉛の吸収や分布を制御してエピジェネティクスを正しく調整する薬剤が開発され、亜鉛欠乏症に対する新たな治療方法が確立されることが期待されます。

2. 原論文情報

論文タイトル

Implication of the zinc-epigenetic axis in epidermal homeostasis

雑誌および論文情報

雑誌: *Journal of Dermatological Science*

DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.010

URL: <https://www.jdsjournal.com>

3. 問い合わせ先



発表者

徳島文理大学薬学部 病態分子薬理学研究室 教授

日本亜鉛栄養治療研究会 会長 (<http://zinc-nutritional.kenkyuukai.jp>)

国際亜鉛生物学会: International Society for Zinc Biology 次期会長

深田 俊幸 (ふかだ としゆき)

TEL: 088-602-8593 (教授室) FAX: 088-655-3051

メールアドレス: fukada@ph.bunri-u.ac.jp

研究室ホームページ: <http://p.bunri-u.ac.jp/lab22/>

報道担当

徳島文理大学 広報企画官 戸川 友美 (とがわ ゆみ)

TEL: 088-602-8611 FAX: 088-626-6264

メールアドレス: togawa@tks.bunri-u.ac.jp

4. 引用参照資料等

[1] エピジェネティクス

セントラルドグマ仮説で提唱された遺伝形質の発現は、DNA の複製→RNA の合成（転写）→タンパク質の合成（翻訳）の経路にしたがって、ゲノム DNA 上の遺伝情報が伝達された結果である。一方、塩基の欠失や置換といったゲノム DNA の一次配列の変化（突然変異）を伴うことなく、後天的な修飾（DNA 塩基のメチル化やヒストンのアセチル化等の化学修飾）による遺伝子発現の変化によって、形質発現が制御される事象をエピジェネティクスという。エピジェネティクスの変化による現象は、ゲノム DNA の変異等の先天的な変化とは独立して生じる現象であると考えられている。例えば、一卵性の双子の遺伝子は相同なものとして捉えられるが、実際には病歴などに多くに相違点が存在する。これらの相違点は、DNA の一次配列の変化とは独立して生じる現象であり、DNA の一次配列の変化以外の様々な要因の影響を受けると捉えられている。

[2] 共同研究グループ

徳島文理大学薬学部 病態分子薬理学研究室
高知大学医学部 皮膚科学教室
岩手医科大学 病理学教室
亜細亜大学校自然科学大学 生命科学科 抗加齢学研究室

[3] 参考文献: なぜ亜鉛が必要なのか?: 亜鉛シグナル研究の包括的考察

深田俊幸, 亜鉛栄養治療 第2巻 第2号 p37-45, 2012

[4] 参考文献: 亜鉛欠乏症の診療指針 2018

児玉浩子, 一般社団法人 日本臨床栄養学会 (<http://jscn.gr.jp/pdf/aen2018.pdf>)

[5] 亜鉛欠乏症

血清中の亜鉛濃度の低下（低亜鉛血症）によって引き起こされる病態である。診断基準を以下に示す（亜鉛欠乏症の診療指針 2018^[4]より抜粋）。

1. 下記の症状および検査所見のうち、1項目以上を満たす。

臨床症状・所見:

皮膚炎、口内炎、脱毛症、褥瘡、食欲低下、発育障害、性腺機能不全、易感染性、味覚障害、貧血、不妊症

検査所見:

血清アルカリホスファターゼ（ALP）低値

2. 上記症状の原因となる他の疾患が否定される。

3. 血清亜鉛値

亜鉛欠乏症: 60 μ g/dL 未満

潜在性亜鉛欠乏: 60~80 μ g/dL 未満

4. 亜鉛を補充することにより症状が改善する。

[6] 亜鉛トランスポーター

細胞内外の亜鉛の輸送を担う膜タンパク質で、亜鉛輸送体とも呼ばれる。

5. 補足説明 (図)

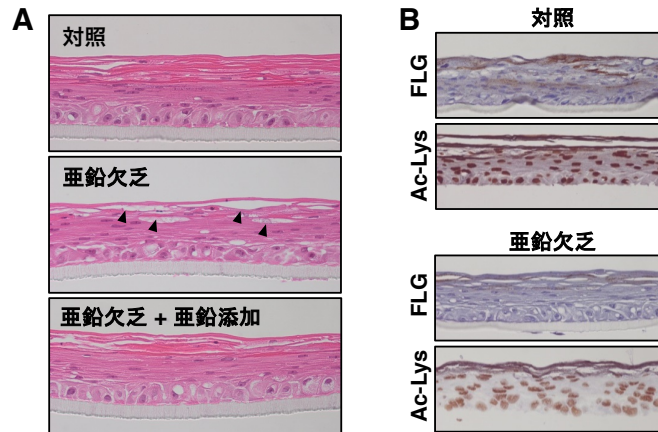


図1: 亜鉛の欠乏はヒストンのアセチル化 (Ac-Lys) を低下させ、表皮形成を障害する

- A. ヒト表皮三次元モデルを用いた表皮形成の実験と亜鉛欠乏の影響 (HE 染色)
 亜鉛の欠乏は表皮形成を障害し (中)、その異常は亜鉛の添加で抑えられる (下)。
- B. ヒト表皮三モデルを用いた亜鉛欠乏のヒストンのアセチル化への影響 (免疫染色)
 亜鉛の欠乏は、ヒストンアセチル化 (Ac-Lys) の低下をもたらす。亜鉛の欠乏によって、表皮形成に必要な角化関連分子フィラグリン (Filaggrin, FLG) の発現も低下する。

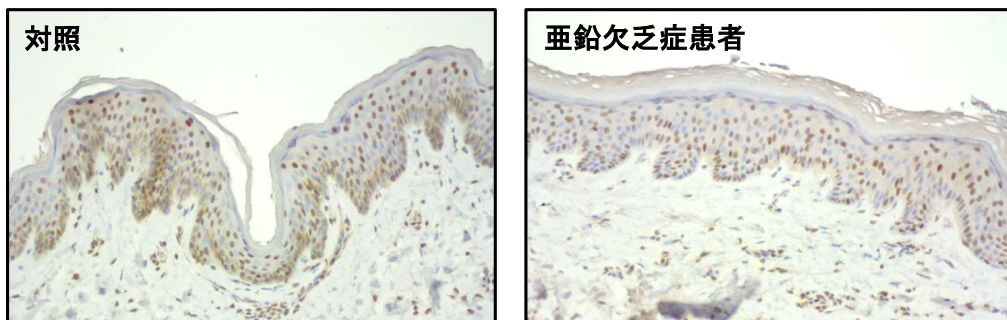


図2: 亜鉛欠乏症におけるアセチル化されたヒストンの減少 (免疫染色)

亜鉛欠乏症の患者の表皮 (右) では、対照 (左) の皮膚と比較して、アセチル化されたヒストン分子 (褐色) の減少が認められる。

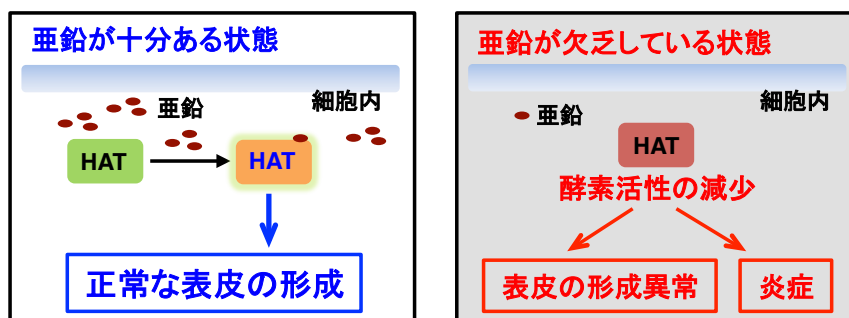


図3: 今回の研究で明らかになった亜鉛とエピジェネティクスの関係

- 左. 十分量の亜鉛が存在する状態
 ヒストンアセチル基転移酵素 (Histone Acetyl Transferase : HAT) によるエピジェネティクスを介した遺伝子発現の制御が保たれており、正常な表皮が形成される。
- 右. 亜鉛が欠乏した状態
 HAT の活性が減少し、エピジェネティクスによる遺伝子発現制御が破綻する。その結果、表皮形成に関わる遺伝子が減少して、炎症を誘導する遺伝子の発現が促進する。