

脂質異常症における動脈硬化病変と関係する臓器での 遺伝子発現制御：病態の進展と細胞分化関連遺伝子の発現

Coordinate expression of cell differentiation-related genes in cardiovascular and endocrine tissues in obese mice with hyperlipidemia and atherosclerosis

環太平洋大学体育学部体育学科兼メディカルセンター長（教授）

出口 安裕

DEGUCHI, Yasuhiro

M.D., Ph.D. Department of Physical Education

Faculty of Physical Education, and Medical Center for Health (Director).

要旨：脂質代謝異常症と動脈硬化を伴うマウスでの動脈硬化と関連する臓器，特に循環器系と内分泌系組織における細胞分化関連遺伝子の発現の解析した。細胞の分化や発生，臓器形成と関連するホメオボックス遺伝子などの特定の細胞分化関連遺伝子の発現制御が見られた。又，このような変化は，脂質異常症や動脈硬化と関連する病態の進展と関連していたことが初めて見出された。このような研究の方向は，臨床病態の解析と治療の観点で新しい方向性を示しうる。

Abstract：Specific expression of cell differentiation-related genes such as homeobox family genes was found in several tissues in cardiovascular and endocrine organs. Changes in coordinate expression and aberrant expression of homeobox family genes were found in cardiovascular and endocrine tissues in hyperlipidemic mice and novel expression of these genes was related to progression of hyperlipidemic pathophysiological changes due to changes in phenotypes and characteristics of cardiovascular and endocrine tissues in hyperlipidemic mice as to life-style-related disease.

Keywords：Atherosclerosis, life-style diseases, gene expression, homeobox genes, Hyperlipidemia

1. はじめに(脂質異常症についての最近の知見から)

2006年度の国民健康・栄養調査では，脂質異常症は4,220万人にのぼると推定されている。脂質異常症は，虚血性心疾患や虚血性脳血管障害の重要な危険因子である。

血清脂質は，血中で脂質と蛋白からなる複合体を形成している。これをリポ蛋白と呼ぶ。つまり，血中では，脂質は蛋白と結合してリポ蛋白とよばれる複合体を形成し，それぞれの臓器へ運ばれる。脂質異常症は，血中のリポ蛋白が増加または減少した状態と定義される。高LDL-C血症，高TG血症，低HDL-C血症は，いずれも心血管イベントの重要な危険因子である。

リポ蛋白の主な作用は，血中脂質を異なる組織へ輸送することである。これらは，大きく次の3つの経路に分けることができる。

①外因性脂質（食事由来の脂質）の代謝経路

②内因性脂質（体内で合成された脂質）の代謝経路

③コレステロール逆転送系

脂質異常症の治療については日進月歩であるが，高LDL-C血症の治療については，動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版に治療指針と管理目標値が示されている。

①食事療法

エネルギーを過剰に摂取したり，飽和脂肪酸の多い食事をしたりしている患者に対する食事療法は，高LDL-C血症を改善させるため効果的である。そこで，まずはカロリー制限や，肉食中心から魚肉や大豆蛋白中心の食事に変える指導を行う。

②運動療法

運動療法は，適正体重の維持に効果がある。LDL-C低下作用は弱い，TGとHDL-Cの改善効果は大きい。原則として，全身を使う持続的なリズム的な有酸素運動が有効で，無酸素運動は効果が少ない。毎日20～30分以上あるいは1日60分以上の運動を週3回以上継続

続して行う。

③薬物療法

ライフスタイルを改善しても脂質が管理目標値まで低下しない場合、他の危険因子を勘案して薬物療法を行う。高LDL-C血症にはスタチンが、高TG血症にはフィブラートが最もよく使われる。但し、スタチンとフィブラートの併用例にも横紋筋融解症の報告があり、特に腎機能低下例での両薬剤の併用は原則として禁忌である。

臨床的には以上のように最近の知見をまとめることが出来る（1，2）が、脂質異常症の病態解析において、動脈硬化の進展と関係する病態の増悪に関わる種々の臓器の遺伝子発現プロファイルの変化に関する研究は未だ殆どない。

2. 脂質異常症の病態との関連における種々の臓器の遺伝子発現プロファイルの解析（本研究の方向性と成果）

生活習慣病の発症には様々な原因が考えられるが、動脈硬化症の進展がその臨床病態の本質であり、循環器系と内分泌系における組織が重要である。本研究で

表 1

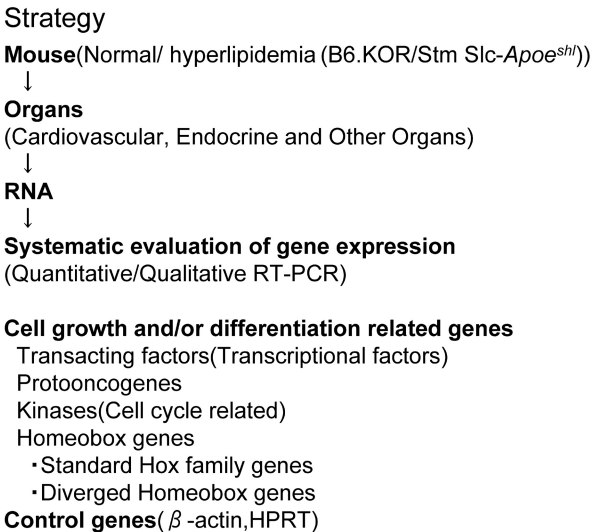


表 2 cDNA Reverse Transcription Reaction

Preparation of the reverse transcription reaction		
component		
volume		
Including Inhibitor		
Pre-Mixture	10 × Reverse Transcription Buffer	2 μL
	25 × dNTPs	0.8 μL
	10 × Random Primers	2 μL
	MultiScribe™Reverse Transcriptase(50U/μL)	1 μL
	RNase Inhibitor	1 μL
	Nuclease-free H ₂ O	3.2 μL
Pre-Mixture Final Volume		10 μL
Sample solution including Total RNA		10 μL
Total Final Volume(Pre-Mixture + Total RNA solution)		20 μL

Reverse transcription reaction			
Time and temperature			
Step1	Step2	Step3	Step4
Hold	Hold	Hold	Hold
25°C 10min	37°C 120min	85°C 5sec	4°C ∞

はこれまでの我々の脂肪組織における詳細な遺伝子発現制御の研究を踏まえ（3，4），ホメオボックス遺伝子を含む細胞分化関連遺伝子と組織特異的な転写因子の遺伝子に着目し，その遺伝子発現レベルと動脈硬化関連の病態の進展との関連を解析し，遺伝子発現制御の病態との関係を調べることを目的とした。

3. 研究の方法について

まず始めに実験方法については，遺伝子背景を持って，生後早期から脂質異常症を示し，動脈硬化病態の進展を早期から示す脂質異常症疾患モデルマウスを用いて解析した。

生後8週の正常なオスのマウスと生後3週と生後26週のオスの，脂質代謝異常症と動脈硬化を伴うマウス（Genetic ApoE deficient mouse：B6.KOR/Stm Slc-Apo^{eshl}）を用いた。このマウスはApoプロテインEを先天的に欠損したコンジェニックマウスで，生後早期から脂質代謝異常症を呈し，生後20週を超えると極めて高度の動脈硬化病変を発症する。

正常なマウスからは，心臓，血管，脾臓，肝臓，腎臓，筋肉，骨，肺，脳，精巣。病態マウスからは，生後3週と26週それぞれから心臓，大動脈，脾臓，肝臓，腎臓等のRNAを抽出し，RT-PCR法によって定量的・定性的に細胞分化関連遺伝子発現について系統的に解析をした（3，4）。方法を表1にまとめる。

本論文では特に細胞増殖や分化と関連する遺伝子について系統的に解析した結果を示す（Submitted for

表 3 PCR conditions

Reaction mixture for General PCR Amplification		Cycling parameters		
10 × Buffer for Blend Taq	5 μ l	Segment	Target	Number of Cycles
Blend Taq(2.5U/ μ l)	0.5 μ l(1.25U)		<1kb	
Sterilized water	37.5 μ l	1	94°C 2min	30
Template	1 μ l	2 Denaturation	94°C 30sec	
Primer	1 μ l	3 Annealing	Primer Tm-5°C(55-60°C) 30sec	
2mM dNTPs	5 μ l(final conc. :0.2mM)	4 Extension	72°C 1min	
Total volume	50 μ l			

表 4 Homeobox Genes

Homeobox(Homeodomain)	Functions:Transcriptional factors
•Highly conserved 180 nucleotides (60 amino acids residues)	•Embryogenesis/Organogenesis (Axis Determination)
•Trans-acting/DNA-binding domains	•Cell(Organ)-specific transcription regulation
•Consensus(key) amino acids residues	•Regulation of cell growth and differentiation (Lineage commitment)
■ Standard Hox family genes	
Hoxa1~a13	
Hoxb1~b13	
Hoxc1~c13	
Hoxd1~d13	
■ Diverged Homeobox genes	

publication)。つまり、転写因子や細胞性ガン遺伝子、細胞周期と関連したキナーゼ、ホメオボックスファミリー遺伝子について、系統的に β -actinとHPRTの発現量をコントロールとして比較検討し、各遺伝子の発現の有無を定量的・定性的に評価した。実験に用いたcDNA Reverse Transcription反応の方法については表2に示す。また、PCR conditionsの方法についても表3に示してある通りである。

4. 結果と考察について

ホメオボックス遺伝子は、180塩基対から成るDNA配列で、これはアミノ酸60個に相当するDNA結合能を有するホメオドメインをコードしている。このようなホメオドメインを持つたんぱく質（ホメオプロテイン）は、細胞分化や臓器特異的遺伝子発現において転写制御因子としてその機能を発揮している（5，6）。ホメオボックス遺伝子は標準的なHOXファミリーとMSXファミリーなどのNon-HOXのホメオボックス遺伝子に分類される（表4）が、ヒトとショウジョウバエのホメオボックスは90%の相同性を示し、従来、ホメオボックスはショウジョウバエからヒトに至るまで胚発生の臓器形成や軸椎決定を行い、また組織や細胞特異的な転写制御を担っている（詳細は拙著による総説に詳しい（7，8）。

図1はPAGEを用いた遺伝子発現の代表的な一例を

お示ししたものであるが、この様な結果を基に、表5に、正常なマウスの8週齢のオスにおける循環器系組織の結果をまとめる。

次に、表6に正常なマウスの8週齢における脾臓と、その他の臓器の結果をまとめるが、特定の細胞分化関連遺伝子の発現プロファイルが認められました。

脂質代謝異常症と動脈硬化を伴うマウスの結果については表7に要約した。病気の進展に伴い、心臓においてはHoxa5, Hoxb2, Hoxb3, Hoxb7, Hoxc10, Hoxc12, Hoxc13, Hoxd3, Hoxd8, Hoxd9, Hoxd10, Nkx2.2, Hlxb9, c-mycに遺伝子発現の違いが見られ、大動脈においてはHoxa7, Hoxb2, Hoxd8, Hoxd10, Nkx6.2, c-mycにおいて発現の違いが見いだされた。

同様に、脾臓においてはHoxa2, Hoxa4,

図1 Representative Result of PAGE

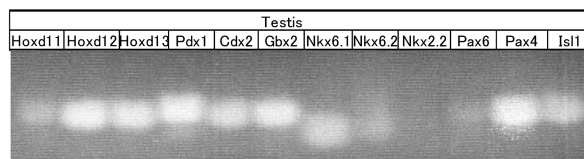
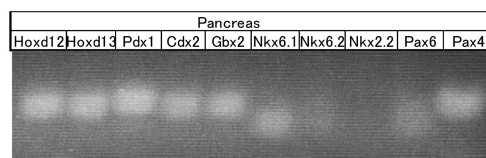


表5 Result: Cardiovascular Tissues(Normal Mouse 8w)

gene	Heart	Aorta	Femoral artery	Vein
Hoxa1	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa2	(+)	(+)	(-)	(-)
Hoxa3	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa4	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa5	(+)	(-)	(-)	(-)
Hoxa6	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa7	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxa9	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxa10	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa11	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa13	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxb1	(-)	(-)	(+)	(+)
Hoxb2	(-)	(-)	(+)	(-)
Hoxb3	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxb4	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxb5	(-)	(-)	(+)	(-)
Hoxb6	(+)	(+)	(-)	(+)
Hoxb7	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxb8	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxb9	(-)	(-)	(-)	(+)
Hoxb13	(+)	(-)	(+)	(-)
Hoxc4	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxc5	(+)	(-)	(-)	(-)
Hoxc6	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxc8	(+)	(-)	(+)	(-)
Hoxc9	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxc10	(+)	(-)	(+)	(-)
Hoxc11	(-)	(+)	(+)	(-)
Hoxc12	(+)	(+)	(-)	(-)
Hoxc13	(-)	(-)	(+)	(-)

gene	Heart	Aorta	Femoral artery	Vein
Hoxd1	(+)	(-)	(-)	(-)
Hoxd3	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxd4	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxd8	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxd9	(+)	(+)	(+)	(-)
Hoxd10	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxd11	(-)	(-)	(+)	(+)
Hoxd12	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxd13	(+)	(+)	(+)	(+)
Pdx1	(-)	(+)	(+)	(+)
Cdx2	(-)	(+)	(+)	(+)
Gbx2	(-)	(+)	(+)	(+)
Nkx6.1	(+)	(+)	(+)	(+)
Nkx6.2	(+)	(-)	(-)	(+)
Nkx2.2	(-)	(+)	(+)	(+)
Pax6	(+)	(+)	(+)	(+)
Pax4	(+)	(+)	(+)	(+)
Isl1	(+)	(+)	(+)	(+)
Hlxb9	(+)	(+)	(-)	(+)
Blain4	(+)	(+)	(+)	(+)
Glut2	(+)	(+)	(+)	(+)
Hlx	(+)	(+)	(+)	(+)
Msx1	(-)	(-)	(+)	(-)
Msx2	(+)	(+)	(+)	(+)
γ -Hox	(-)	(+)	(-)	(-)
CXCR4	(+)	(+)	(+)	(+)
cyclinD1	(+)	(+)	(-)	(-)
c-myc	(+)	(+)	(-)	(-)
c-jun	(+)	(-)	(+)	(-)
junB	(-)	(-)	(-)	(-)

Hoxa 5, Hoxa 6, Hoxa 7, Hoxa 9, Hoxb 1, Hoxb 4, Hoxb 5, Hoxb 6, Hoxc 5, Hoxc 9, Hoxc13, Hoxd 3, Hoxd10, Hoxd11, Nkx2.2, Isl 1, Hlx, MSX 1, cyclinD 1, c-jun, JunBで発現

の違いが見られた(表8)。

本研究において、脂質代謝異常症と動脈硬化を伴うマウスにおいて、特に病態の進展との関連で発現パターンに変化のあった、ホメオボックスファミリー遺

表6 Result: Endocrine and Other Tissues (Normal Mouse 8w)

gene	Pancreas	Liver	Kidney	Muscle	Bone	Lung	Brain	Testis
Hoxa1	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxa2	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
Hoxa3	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
Hoxa4	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
Hoxa5	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
Hoxa6	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Hoxa7	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)
Hoxa9	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)
Hoxa10	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa11	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxa13	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Hoxb1	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Hoxb2	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)
Hoxb3	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Hoxb4	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxb5	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxb6	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Hoxb7	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Hoxb8	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxb9	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)
Hoxb13	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxc4	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxc5	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
Hoxc6	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxc8	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Hoxc9	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxc10	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxc11	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
Hoxc12	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxc13	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)

gene	Pancreas	Liver	Kidney	Muscle	Bone	Lung	Brain	Testis
Hoxd1	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxd3	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
Hoxd4	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)
Hoxd8	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxd9	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxd10	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Hoxd11	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxd12	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxd13	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Pdx1	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
Cdx2	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)
Gbx2	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
Nkx6.1	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Nkx6.2	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)
Nkx2.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Pax6	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)
Pax4	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Isl1	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)
Hlxb9	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Blain4	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Glut2	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hlx	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Msx1	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)
Msx2	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
γ -Hox	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)
CXCR4	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
cyclinD1	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
c-myc	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
c-jun	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
junB	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)

表7 Result: B6.KOR/Stm Slc-Apoe^{shl} (1)

gene	Heart		Aorta	
	3w	26w	3w	26w
Hoxa1	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa2	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa3	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa4	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa5	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxa6	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa7	(+)	(+)	(-)	(+)
Hoxa9	(-)	(-)	(+)	(+)
Hoxa10	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa11	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa13	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxb1	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxb2	(+)	(-)	(+)	(-)
Hoxb3	(-)	(+)	(-)	(-)
Hoxb4	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxb5	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxb6	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxb7	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxb8	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxb9	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxb13	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxc4	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxc5	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxc6	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxc8	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxc9	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxc10	(-)	(+)	(-)	(-)
Hoxc11	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxc12	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxc13	(+)	(-)	(+)	(+)

gene	Heart		Aorta	
	3w	26w	3w	26w
Hoxd1	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxd3	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxd4	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxd8	(+)	(-)	(+)	(-)
Hoxd9	(-)	(+)	(+)	(+)
Hoxd10	(-)	(+)	(-)	(+)
Hoxd11	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxd12	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxd13	(+)	(+)	(+)	(+)
Pdx1	(+)	(+)	(+)	(+)
Cdx2	(+)	(+)	(+)	(+)
Gbx2	(+)	(+)	(+)	(+)
Nkx6.1	(+)	(+)	(+)	(+)
Nkx6.2	(+)	(+)	(+)	(-)
Nkx2.2	(-)	(+)	(+)	(+)
Pax6	(+)	(+)	(+)	(+)
Pax4	(+)	(+)	(+)	(+)
Isl1	(+)	(+)	(+)	(+)
Hlxb9	(+)	(-)	(+)	(+)
Blain4	(+)	(+)	(+)	(+)
Glut2	(+)	(+)	(+)	(+)
Hlx	(+)	(+)	(+)	(+)
Msx1	(+)	(+)	(+)	(+)
Msx2	(+)	(+)	(+)	(+)
γ -Hox	(+)	(+)	(+)	(+)
CxCR4	(+)	(+)	(+)	(+)
cyclinD1	(-)	(-)	(+)	(+)
c-myc	(-)	(+)	(-)	(+)
c-jun	(+)	(+)	(-)	(-)
jun-B	(+)	(+)	(-)	(-)

伝子を含む細胞分化関連遺伝子について、これまで報告されている遺伝子の機能の1例を表9にまとめた。

表10は心臓と大動脈についての結果から同様に病態の進展との関係で重要であると考えられた遺伝子のこ

表8 Result: B6.KOR/Stm Slc-Apoeshl (2)

gene	Pancreas		Liver		Kidney	
	3w	26w	3w	26w	3w	26w
Hoxa1	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)
Hoxa2	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Hoxa3	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa4	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Hoxa5	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Hoxa6	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Hoxa7	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Hoxa9	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxa10	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa11	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxa13	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)
Hoxb1	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxb2	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxb3	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
Hoxb4	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
Hoxb5	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxb6	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Hoxb7	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
Hoxb8	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Hoxb9	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)
Hoxb13	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
Hoxc4	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxc5	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxc6	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)
Hoxc8	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Hoxc9	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)
Hoxc10	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxc11	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxc12	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxc13	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)

gene	Pancreas		Liver		Kidney	
	3w	26w	3w	26w	3w	26w
Hoxd1	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
Hoxd3	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hoxd4	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)
Hoxd8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Hoxd9	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
Hoxd10	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)
Hoxd11	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Hoxd12	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hoxd13	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Pdx1	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Cdx2	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Gbx2	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Nkx6.1	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Nkx6.2	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
Nkx2.2	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Pax6	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Pax4	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Isl1	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)
Hlxb9	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)
Blain4	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)
Glut2	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Hlx	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Msx1	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
Msx2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
γ -Hox	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
CxCR4	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
cyclinD1	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
c-myc	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)
c-jun	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
jun-B	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)

表9 Differential expression profiles of cell differentiation related genes in stages of hyperlipidemia and atherosclerosis 1

H E A R T	Hoxa5	expression ventricle muscle
	Hoxb2	essential for motor neuron development in the 'ventral' basal plate of rhombomere
	Hoxb3	expression is detected in the prenatal lung
	Hoxb7	promoting hematopoietic stem cell proliferation and myeloid-restricted progenitor differentiation
	Hoxc10	expression in the lumbar spinal cord
	Hoxc12	expression pattern in hair follicle morphogenesis
	Hoxc13	acting on hair, a nail, the outbreak of the threadiness nipple
	Hoxd3	induction of the angiogenic phenotype
	Hoxd8	be linked to type I diabetes
	Hoxd9	forelimb and axial skeleton patterning
	Hoxd10	playing a role in limb morphogenesis
	Nkx2.2	involved in the morphogenesis of the central nervous system
	Hlxb9	expression in lymphoid and pancreatic tissues
A O R T A	c-myc	essential for cell growth and proliferation
	Hoxa7	relate development of the vertebral bones
	Hoxb2	essential for motor neuron development in the 'ventral' basal plate of rhombomere
	Hoxd8	linked to type I diabetes
	Hoxd10	a role in limb morphogenesis
	Nkx6.2	expression in the embryonic neural tube, testis, and differentiating oligodendrocytes
	c-myc	essential for cell growth and proliferation

れまで報告されている代表的な機能をまとめたものである。

脾臓については同様に表10にまとめた。

5. まとめと今後の応用について

本研究を要約すると、動脈硬化を伴う脂質異常症疾患モデルマウスにおいて、ホメオボックス遺伝子のような細胞分化関連遺伝子の特異性発現制御が、循環器系と内分泌系の組織の中のいくつかの臓器で初めて見出された。これらの遺伝子の発現制御は、正常な成熟したマウスで循環器系と内分泌系臓器のそれぞれの特性と表現型において重要と考えられる。

特定のホメオボックス遺伝子の発現プロファイルの変化や異常な発現制御が、脂質代謝異常症と動脈硬化を伴うマウスで循環器系と内分泌系臓器において見出され、これらの遺伝子の発現パターンの特定的変化が病態の進展と関連して認められた。このことは、生活習慣病の分子レベルの病態解析において、脂質代謝異常症と動脈硬化を伴うマウスの病態生理学的変化の進行と関連してホメオボックス遺伝子をはじめとする細胞分化関連遺伝子の発現解析がひとつの重要な方向

性を与えることを示唆すると考えられる。言い換えると、生活習慣病に関連する循環器系と内分泌系の組織において、組織の細胞分化に関連した遺伝子を解析し、細胞の性質を遺伝子レベルで明らかにしていくことが、臨床的にも肥満症や脂質異常症を含む生活習慣関連の病態の解析や予防、治療の一助になりうると考えられ、特定の遺伝子の発現を止めたノックアウトマウス等における今後の更なる詳細な解析の進展が期待される。

文 献

1. Masuzaki, H. et al. (2001), A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. Science, 306, pp457-461.
2. 出口安裕 (2009), 糖尿病と脂質代謝異常症における脂肪組織の役割と病態について, 総合文化研究所紀要, 26, pp117-124.
3. Deguchi, Y. et al. (1994), High level expression of the homeobox gene HB24 in a human T cell line confers the ability to form tumors in nude mice. Cancer Research, 53, pp373-377.

表10 Differential expression profiles of cell differentiation related genes in stages of hyperlipidemia and atherosclerosis 2

P A N C R E A S	Hoxa2	involved in the placement of hindbrain segments
	Hoxa4	expression in the hindbrain and spinal cord
	Hoxa5	expression ventricle muscle
	Hoxa6	participating in the accrual of the central nervous system
	Hoxa7	related to development of the vertebral bones
	Hoxa9	expressing in rearward marrow
	Hoxb1	expressing in rhombomere
	Hoxb4	regulating blood making stem cell reproduction and balance of the differentiation
	Hoxb5	expressing in the mesoderm of the lung, stomach and kidney
	Hoxb6	expressing in hindbrain and spinal cord
	Hoxc5	expressing at the posterior end of the hindbrain
	Hoxc9	expressing in the neural plate
	Hoxc13	acting on hair, a nail, the outbreak of the threadiness nipple
	Hoxd3	induction of the angiogenic phenotype
	Hoxd10	playing a role in limb morphogenesis
	Hoxd11	playing a role in forelimb morphogenesis
	Nkx2.2	involved in the morphogenesis of the central nervous system
	Isl1	an important role in regulating insulin gene expression
	Hlx	a key role in visceral organogenesis
	Msx1	roles in limb-pattern formation, craniofacial development, particularly odontogenesis, and tumor growth inhibition
	c-jun	regulating proliferation of prostate epithelial cells
	Jun-B	transcriptional regulator of myelopoiesis
	cyclinD1	participating in a neurogenesis

4. 出口安裕 (2008), ホメオボックスファミリー遺伝子の組織特異的機能, 総合文化研究所紀要25, pp68-85.
5. Gregoir, F.M. et al. (1998), Homeobox gene. *Physiol. Rev.*, 778, 78, pp783-809.
6. Gehring W.J. (1987), Homeobox in the study of development. *Science*, 236, pp242-244.
7. 出口安裕 (1996), ホメオボックス遺伝子と造血幹細胞及び血液細胞, *Annual Review of Hematology*. (血液1996) pp8-21.
8. Deguchi Y. et al. (1991), Selective expression of two novel homeobox genes in CD34-positive cells from human bone marrow. *Blood*, 78, pp323-327.

(平成21年11月26日受理)