



自治医科大学
Jichi Medical University



筑波大学
University of Tsukuba

報道関係者各位

2026 年 5 月 8 日

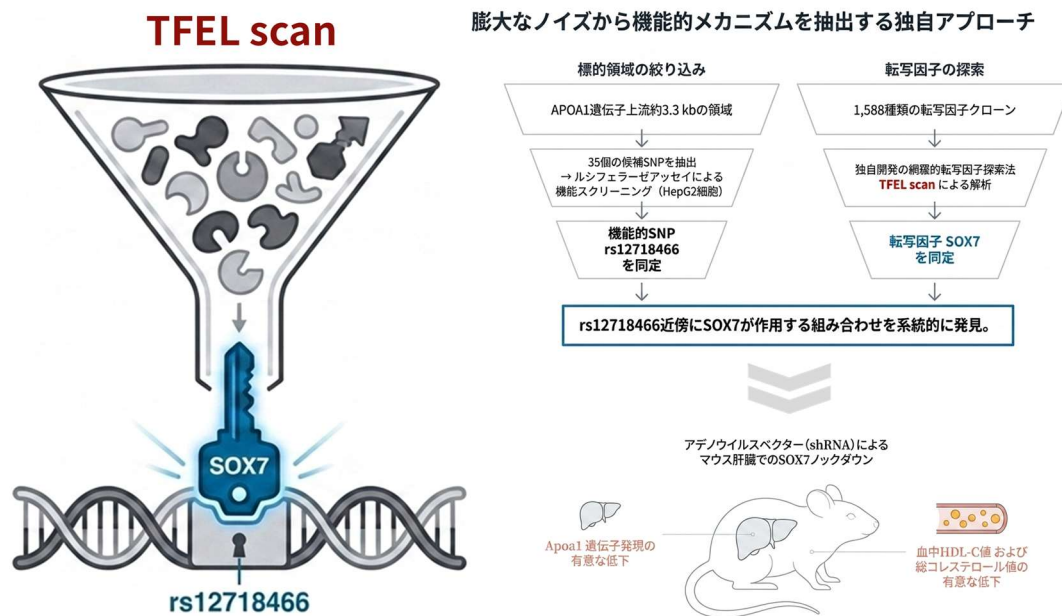
学校法人自治医科大学
国立大学法人筑波大学

肝臓で HDL 形成を支える新しい遺伝子制御機構を解明

— SOX7 が機能的遺伝子多型を介して APOA1 発現を調節 —

発表のポイント

- 研究チームは、**APOA1 遺伝子プロモーター領域に存在する機能的 SNP rs12718466** を同定しました。これは、HDL（高比重リポタンパク）を構成する主要アポリポタンパク質 **APOA1** の肝細胞での発現量に影響する非コード領域変異です。
- 独自に開発したゲノム解析ツール **TFEL scan** により、転写因子 **SOX7** がこの SNP 近傍に結合することを見いだしました。SOX7 は**正常アレルにより強く結合し、APOA1 転写を高める**一方、リスクアレルではその効果が弱くなることが示されました。
- 培養肝細胞、初代肝細胞、マウス個体での検証により、**SOX7 の増加で APOA1 発現が上昇し、SOX7 の抑制で APOA1 発現と血中 HDL-C 値が低下**することが確認されました。今回の成果は、**遺伝子多型・転写因子・脂質代謝をつなぐ新たな分子基盤**を示すものです。



図の説明： SNP (rs12718466)に特異的に結合し、転写を活性化する因子として SOX7 を TFEL scan により同定しました。

概要

高比重リポタンパクコレステロール（HDL-C）は、冠動脈疾患リスクと密接に関連する重要な血液指標の一つです。HDLの主要構成タンパク質である **APOA1** は主に肝臓で産生されますが、**APOA1 遺伝子の発現を左右する非コード領域の機能的 SNP** はこれまで十分に明らかになっていませんでした。

今回、自治医科大学と筑波大学にまたがる研究チームは、**APOA1 遺伝子上流領域に存在する rs12718466** が、肝細胞特異的な APOA1 発現に影響する**機能的 SNP** であることを明らかにしました。さらに、研究チームで独自開発した網羅的転写因子探索法 **TFEL scan** を用いて、この SNP 近傍に結合する転写因子として **SOX7** を同定しました。

SOX7 はこれまで、発生や血管形成に関わる転写因子として知られていましたが、成人肝における役割は十分にわかっていませんでした。一方で近年、SOX7 は肝細胞癌では低下すること、HBV 転写を抑えること、肝線維化に対して保護的に働くことなどが報告されており、本研究はこれに加えて、**SOX7 が肝臓で APOA1 発現と HDL 代謝を制御すること**を示した初めての成果の一つです。

研究の背景

血中脂質は冠動脈疾患の重要な危険因子であり、とくに HDL-C は動脈硬化との関連から長年研究されてきました。APOA1 は HDL の主要構成因子であり、その遺伝学的・転写制御的理解は、脂質代謝の基礎解明だけでなく、個別化医療の観点からも重要です。これまで GWAS では脂質関連遺伝子座が多数同定されてきましたが、**リード SNP の近傍にある非コード変異のうち、実際に遺伝子発現を変える“機能的 SNP”を特定することは容易ではありません。**

研究チームは以前より、転写因子を網羅的に探索するための **Transcription Factor Expression Library (TFEL)** と、それを用いた探索法 **TFEL scan** を開発してきました。本研究ではこの方法を応用し、APOA1 遺伝子上流領域に存在する候補 SNP と、それに作用する転写因子の組み合わせを系統的に探索しました。

研究の内容

研究チームはまず、APOA1 遺伝子上流約 3.3 kb の領域を対象に、**35 個の候補 SNP** を抽出し、ルシフェラーゼアッセイにより機能スクリーニングを実施しました。その結果、**rs12718466** が肝細胞 (HepG2) で APOA1 転写活性に有意な差をもたらすことを見いだしました。特に、**正常アレルの方がリスクアレルより高い転写活性**を示し、この SNP が肝細胞特異的な APOA1 制御に関与することが示唆されました。

次に TFEL scan により、**1,588 種類の転写因子クローン**から rs12718466 近傍に作用する因子を探索した結果、SOX7 が最も有力な候補として同定されました。EMSA 解析では、SOX7 が**正常アレルを含む配列に強く結合し、リスクアレルには弱く結合**することが確認され、結合がアレル依存的であることが明らかになりました。さらに、SOX7 を導入すると正常アレルをもつレポーター活性は上昇しましたが、リスクアレルをもつレポーターでは上昇しませんでした。

加えて、HepG2 細胞およびマウス初代肝細胞で SOX7 を過剰発現させると、**APOA1 / ApoA1 発現が上昇**しました。逆に、SOX7 をノックダウンすると、**APOA1 / ApoA1 発現が低下**しました。さらにマウス肝で Sox7 を抑制すると、**肝臓内 ApoA1 発現低下に加え、血中 HDL-**

C および総コレステロール値の低下も認められました。これらの結果から、SOX7 は肝臓において APOA1 発現と HDL-C 値を支える転写制御因子であることが示されました。

本研究の意義

本研究は、APOA1 遺伝子近傍の非コード領域に存在する機能的 SNP rs12718466 と、その作用因子である SOX7 を組み合わせて示した点に大きな意義があります。これにより、「どの塩基多型が、どの転写因子を介して、どのように脂質代謝関連遺伝子の発現を変えるのか」という問いに対して、具体的な分子メカニズムが提示されました。

また SOX7 は、これまで成人肝では十分に研究されていなかった一方、近年は肝細胞癌で低下する因子、HBV 転写を抑制する因子、肝線維化を抑える因子としての報告があり、肝臓における多面的な役割が注目されています。本研究はその流れの中で、SOX7 が脂質代謝、とくに APOA1/HDL 軸の制御にも関わることを示し、成人肝生物学に新しい視点を加える成果となりました。

一方で、本研究は遺伝子制御機構の解明が中心であり、直ちに治療法へ結びつくものではありません。今後は、ヒト集団における遺伝型と血中 APOA1/HDL-C との関係や、SOX7 の肝臓における他の標的遺伝子の解明を進めることで、脂質異常症や動脈硬化の精緻な理解につながることが期待されます。

研究者コメント

矢作 直也 教授（責任著者）

「今回、APOA1 遺伝子近傍の非コード領域にある 1 塩基の違いが、転写因子 SOX7 との相互作用を通じて肝臓での APOA1 発現を変え、血中 HDL-C 値にも影響しうることを明らかにしました。GWAS で見つかる多くの関連 SNP については、実際に何が起きているのかわからないことが少なくありません。本研究は、私どもが開発した TFEL scan により機能的 SNP とその転写因子を結びつけることで、脂質代謝の遺伝的背景をより具体的に理解する手がかりになると考えています。」

論文情報

論文タイトル

A functional SNP rs12718466 in APOA1 promoter modulates gene expression via interaction with SOX7.

著者

Yuichi Aita, Yoshinori Takeuchi, Yukari Masuda, Zahra Mehrazad Saber, Samia Karkoutly, Duhan Tao, Chen Ye, Tsolmon Mendsaikhan, Rika Saikawa, Yasuyuki Kondo, Yuki Murayama, Akito Shikama, Takashi Matsuzaka, Hitoshi Shimano, Yasushi Kawakami, Naoya Yahagi.

掲載誌

Journal of Biological Chemistry (Articles in Press, 113101, Published online April 27, 2026)

DOI: [10.1016/j.jbc.2026.113101](https://doi.org/10.1016/j.jbc.2026.113101)

用語説明

APOA1

HDL の主要構成タンパク質で、主に肝臓で作られます。HDL の形成やコレステロール逆転送に重要です。

HDL-C

いわゆる“善玉コレステロール”として知られる指標。血液中の HDL に含まれるコレステロール量を示します。

SNP（スニップ）

DNA 配列中の 1 塩基の違い。病気のかかりやすさや体質に関わることがあります。

SOX7

転写因子の一つ。発生・血管形成で重要とされ、近年は肝臓でも腫瘍抑制、HBV 転写抑制、

抗線維化などの役割が報告されています。今回の研究では、APOA1 発現を高める肝転写因子として同定されました。

TFEL scan

研究チームが独自開発した網羅的転写因子ライブラリーを用いて、特定の cis 配列に作用する転写因子を探索する手法です。

お問い合わせ先

ご取材の際には事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

研究に関するお問い合わせ

自治医科大学 医学部 内科学講座 内分泌代謝学部門

教授 矢作 直也（やはぎ なおや）

TEL: 0285-58-7355, FAX: 0285-44-8143

E-mail: yahagi.naoya@jichi.ac.jp

<https://www.jichi.ac.jp/endc/>

筑波大学 医学医療系 ニュートリゲノミクスリサーチグループ

助教 會田 雄一（あいた ゆういち）

E-mail: yaita@md.tsukuba.ac.jp

報道に関するお問い合わせ

自治医科大学・大学事務部・研究推進課

TEL. 0285-58-7550

E-mail: shien@jichi.ac.jp

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp