

I-3

特集 脂肪細胞・アディポサイトカインと糖尿病

I. 脂肪細胞と糖尿病

脂肪細胞のエピジェネティック修飾と糖尿病

脇 裕典¹⁾, 山内敏正²⁾

1) 秋田大学大学院医学系研究科 代謝・内分泌内科学講座
2) 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科

エピジェネティクスとはDNAやヒストン蛋白の翻訳後修飾により担われるDNA配列の変化を伴わずに細胞分裂において継承される細胞の表現型であり、その総体をエピゲノムと呼ぶ。エピゲノムは環境により変動するが疾患発症における遺伝因子と環境因子をつなぐ仕組みの1つとしても注目される。近年のDNAシーケンシング技術の進展により、網羅的なエピゲノム解析が可能となった。白色・ベージュ・褐色脂肪細胞のエピゲノム解析により、これらの細胞の分化や機能を制御するさまざまなしくみが明らかになってきた。筆者らは転写因子NFIAが褐色脂肪遺伝子の転写制御に重要な役割を果たすことを見いだした。脂肪細胞のエピゲノム状態や転写プログラムを制御する手段など、今後のさらなる進展が期待される。

エピジェネティック修飾とエピゲノムとは？

エピジェネティクスという言葉は1940年代にWaddingtonによって「細胞分裂においても継承される細胞の表現型」として提唱された¹⁾。細胞の系統の分化における細胞記憶ともいえるが、近年ではこれらがDNAのシトシンのメチル化やDNAと結合するヒストン蛋白のアセチル化やメチル化などの翻訳後修飾、それに伴うクロマチン構造の変化によって担われており、「DNA配列の変化を伴わずに、細胞分裂において継承される細胞の表現型」と捉えられている。ゲノムDNA

のエピジェネティック修飾の総体はエピゲノムと称される。近年、次世代シーケンサーによりDNA塩基の配列情報が高速に解析できるようになったことに伴い、ヒストン修飾や転写因子に特異的な抗体を用いたクロマチン免疫沈降(ChIP)、オープンクロマチン構造を同定するFAIREやATACなどの手法を、次世代シーケンサーと組み合わせることにより、ゲノムワイドなエピゲノム解析が可能になった。エピゲノムは細胞の分化のみならず、がん化や老化、代謝性疾患などあらゆる生命現象や病態に重要な役割を果たしていると考えられる。

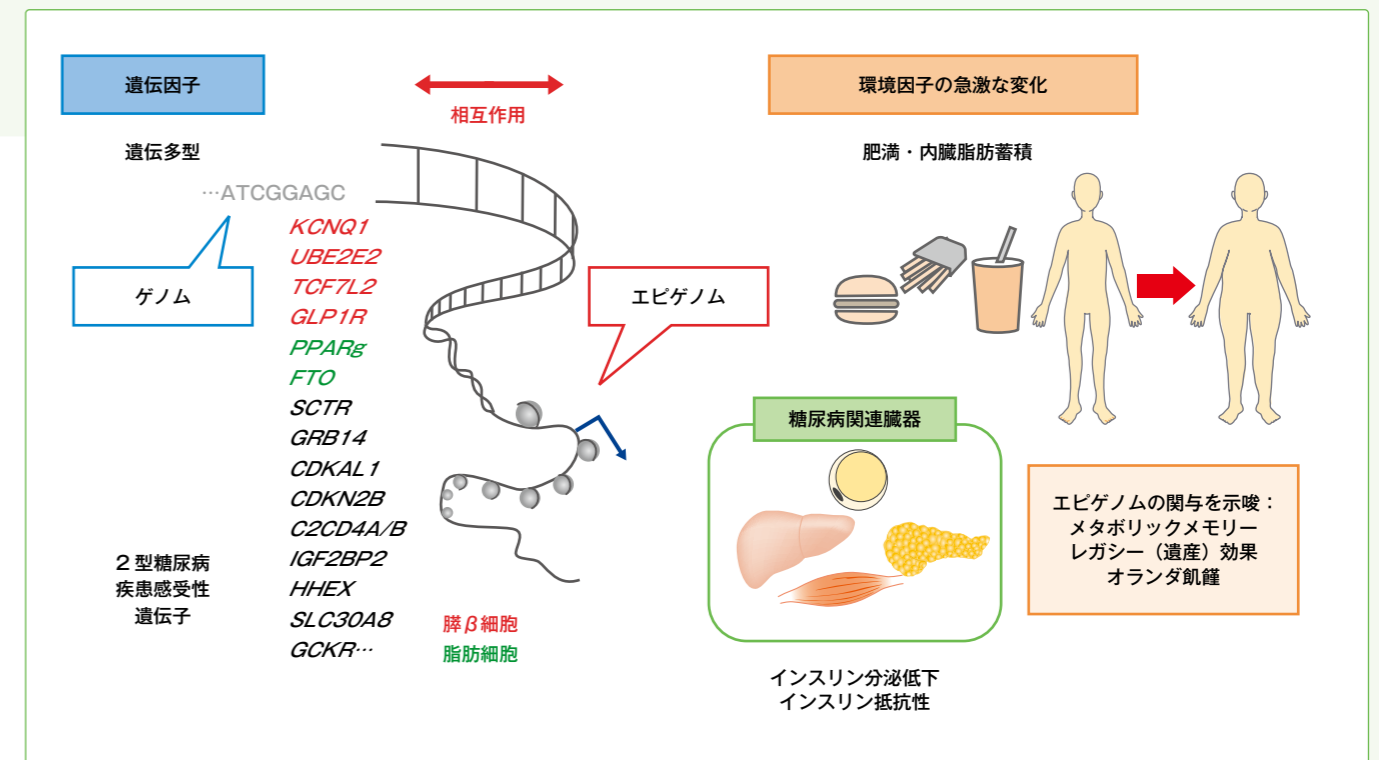


図1 ゲノムとエピゲノムと2型糖尿病の発症
2型糖尿病や肥満などの生活習慣病の発症には、遺伝因子と環境因子の両方が重要である。遺伝因子はゲノムDNAの一塩基多型(SNP)に代表されるさまざまな多型により規定されているが、エピゲノムは遺伝因子と環境因子をつなぐ仕組みの1つとして注目されている。

環境におけるエピゲノム変動とメタボリックメモリー

2型糖尿病や肥満などの生活習慣病の発症には、遺伝因子と環境因子の両方が重要である(図1)。遺伝因子はゲノムDNAの一塩基多型(SNP)に代表されるさまざまな多型により規定されているが、エピゲノムは遺伝因子と環境因子をつなぐ仕組みの1つとして注目されている。通常ゲノムDNAはがん化などの体細胞変異や免疫細胞の遺伝子再構成を除いては変化することはない。それに対してエピゲノムはさまざまな環境因子によって変動すると考えられる。Fragaらは同じゲノムDNAを有するさまざまな年代の一卵性双生児間のDNAメチル化を比較し、若年の一卵性双生児間ではエピゲノムが類似しているのに対して、加齢に伴い一卵性双生児間でエピゲノムの違いがより大きくなっていることを報告しており²⁾、エピゲノムが環境により変動することを示唆している。

疫学研究においては、第二次世界大戦中のオランダ飢

饑に代表されるように、子宮内の胎内環境が、出生し成人期になったのちの心血管疾患や代謝疾患の発症に関与することが知られており、developmental origins of health and disease (DOHaD) と呼ばれる。1型糖尿病や2型糖尿病における治療介入試験で合併症を長期にわたり抑制されたこと(DCCT/EDIC, UKPDS)は、メタボリックメモリーや遺産効果とも呼ばれるが、このような生活習慣病の発症における年余にわたる影響にもエピゲノム変化がかかわっていることが推定されている。

糖尿病や肥満のゲノムワイド関連解析とエピゲノム

2000年代から症例と対照の網羅的なSNPタイピングを大規模に施行し、疾患などの形質情報と密接に関連するゲノム領域を遺伝統計学的に同定するゲノムワイド関連解析(GWAS)が行われ、2型糖尿病や肥満における遺伝因子の解明に寄与している。GWASで疾患との結