

特集 糖尿病の遺伝素因の解明研究

遺伝素因と環境素因の相互作用

② 糖尿病発症における エピジェネティクス効果の解析

橋本 貢士 *Koshi Hashimoto* (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科メタボ先制医療講座特任准教授)

小川 佳宏 *Yoshihiro Ogawa* (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子内分泌代謝学分野教授/
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 [AMED]・CREST)

● **key words** エピジェネティクス/DOHaD仮説/DNAメチル化/CpG-SNPs

はじめに

2型糖尿病の発症と進展には遺伝子そのものの影響 (genetics, ジェネティクス) と環境因子による影響が関わっている。そして遺伝因子と環境因子の相互作用に関わるのがエピジェネティクス (epigenetics) である。エピジェネティクスとは、遺伝子の塩基配列の変化を伴わない遺伝子発現制御機構であり、①DNAメチル化、②ヒストン修飾、および③非コードRNAによる転写調節が含まれる。これらの修飾を受けたゲノムDNAをエピゲノムと称する。エピゲノム変化はさまざまな疾患の発症・進展に関与しているが、2型糖尿病の発症と進展との関連で最も注目すべき点は、エピゲノム変化は栄養などの環境因子に大きく影響を受けることである。本稿ではエピゲノム変化のうち、環境因子がゲノムレベルで影響を及ぼす分子機構として考えられているDNAメチル化に焦点を当て、その2型糖尿病の発症と進展への関与を概説する。

I. エピゲノム変化が2型糖尿病発症に影響する疫学的事実

Barkerらは、疫学的調査から低出生体重児は、成人期に心血管障害で死亡する危険が高くなることを見出し¹⁾、出生時体重が成人期の疾患発症リスクを規定するという概念を提唱した (Barker説)。このBarker説はその概念が拡大され、胎生期および新生児期の生育環境が、生後の健康や疾病の罹患を規定するとして、現在では、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 説と呼ばれている (図1)。胎児期の低栄養が生活習慣病の発症リスクを高めることを証明した疫学的事実として Dutch Famine (オランダ飢餓) がある。第二次世界大戦末期のオランダにおいて、大寒波と食糧遮断のため、住民は著しい低栄養状態に曝露され、多くの餓死者が出た。その時に妊娠中もしくは妊娠し、低栄養状態に曝露された母親から生まれた子供には、メタボリックシンドローム、2型糖尿病、虚血性心疾患、精神疾患などの疾患が多く発症している¹⁾。また胎児期にこの飢饉を経験した子供では、そうでない子供に比較して、インスリン様成長因子2 (IGF2) 遺伝子プロモーターのDNAメチル化が有意に低下しており、またその状態が60歳に至るまで維持されていた²⁾。これはまさに胎内環境がエピジェネティックな変化