

I . PPAR α の基礎

1. 母乳により脂肪の燃焼機能が発達する巧妙な仕組み

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
橋本 貢士

同 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 研究代表者
小川 佳宏

[Summary]

マウス乳仔期肝臓の遺伝子のDNAメチル化解析から、脂肪酸 β 酸化関連遺伝子発現がPPAR α 依存的なDNA脱メチル化によって制御されていることが明らかとなった。これは授乳開始とともに、乳汁中の脂質成分がリガンドとなってPPAR α を活性化することによって考えられる。母乳中の脂質は、乳児の栄養成分であるとともに、脂肪酸 β 酸化機能を発達させる役割をもつことが示唆され、人工乳などによる乳児期の栄養介入が児の将来の生活習慣病を予防する究極の「先制医療」となる可能性がある。

Key Words :

PPAR α □ DNAメチル化 □ 脂肪酸 β 酸化 □ 先制医療

はじめに

哺乳類における胎児期から乳児期の栄養環境は、比較的短期間で劇的に変化する。すなわち、胎児期には臍帯血から栄養されるため、主たる栄養源は糖質であり、出生とともに母乳からの脂質が主たる栄養源となる。さらに離乳を境に脂質の摂取が減少し、炭水化物の経口摂取の開始によって、主要な栄養源は再び糖質に切り替わる。この栄養環境の変化に適応するために、肝臓では乳児期には乳汁中の脂質からエネルギーを得るために脂肪酸 β 酸化が、また離乳期には新規の(*de novo*)脂肪合成が発達していくことが知られている(図①)。このように出生から離乳までの間に、段階的に代謝機能を発達させることで、肝臓は代謝臓器として成熟していく^{1,2)}。この段階的な代謝機能の発達には、各代謝機能に関連する遺伝子発現が増加することが必要であるが、これらの遺伝子発現制御機構として、エピジェネティクスの関与、すなわちエピゲノム制御が注目されている。エピジェネティクスとは、遺伝子の塩基配列の変化をとまな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³⁾。われわれの研究グループはすでに、離乳期のマウスの肝臓ではDNAメチル化の減少(DNA脱メチル化)により、脂肪合成が活性化されるこ