

エピゲノムとメタボリズムのクロストーク

特集にあたって

東京大学先端科学技術研究センター代謝医学分野 教授
東北大学大学院医学系研究科細胞生物学講座分子生理学分野 教授
酒井 寿郎

生活習慣を記憶する仕組み「エピゲノム」と 癌，生活習慣病

テキサス大学の分子遺伝学講座のGoldstein & Brown博士らによるLDLレセプターの発見，そしてこの遺伝子異常が家族性高コレステロール血症，動脈硬化を惹き起こすというノーベル賞受賞となった発見，さらにはこのパスウェイを標的とした遠藤章先生らによる高脂血症治療薬スタチンの発見，近年のPCSK9阻害薬などの創薬により，動脈硬化とコレステロールの分野は病因，治療の双方の面から飛躍的な発展を遂げた。そして，これには彼らが駆使した「体細胞遺伝学」による貢献が大きい¹⁾。

さて，遺伝子(DNA)からRNA(転写)，そして蛋白質(翻訳)というセントラルドグマは，生物学の基本原則とされている。しかし，解析技術の革新的な進歩によって，転写制御はより複雑な制御の下に成り立っていることが判明し，セントラルドグマでは説明のつかない事象も注目されるようになってきた。近年，「エピゲノム」という新たな分野の研究が進められている²⁾。エピは「上」を意味し，エピゲノムとはゲノムの上位に位置する制御機構のことを意味する。エピゲノム制御機構とはDNAの塩基配列の変化を伴わずに遺伝子の発現を制御する仕組みである。DNAのメチル化，ヒストン修飾といった化学修飾によってゲノムに後天的に印を付けることで遺伝子の発現を制御する。細

胞分裂をしても引き継がれることから，「細胞の記憶」²⁾として機能する。また環境からの刺激がゲノムにエピゲノムとして書き込まれ遺伝子発現を制御することからエピゲノムは「環境に対する慢性適応機構」そのものでもある。

食事や運動などの生活習慣は体内の代謝バランスに影響を与えると同時に，細胞レベルでも代謝物の動態が遺伝子の働き(エピゲノム制御)に直接的に影響を及ぼし，遺伝子発現を変化させる。代謝物は，遺伝子の転写・翻訳に関与し生命現象を制御している重要な情報分子であることが解明され，代謝とエピゲノムが実は密接に結び付いていることが明らかにされつつある。このようなことから，エピゲノムが生活習慣病や癌の発症進展に寄与することが解明されつつあり，これまでのセントラルドグマに対し，代謝を中心とした「代謝とエピゲノムのクロストーク(代謝セントラルドグマ)」の考え方も出てきている³⁾。すなわち，代謝が中心となって遺伝子の転写制御を制御するという考え方である。このことは，栄養，微小環境，腸内細菌叢などの環境の変化や内在的な要因で生じた特定の代謝産物が，細胞の分化，老化，寿命，癌化，酸化ストレス応答，炎症，アレルギー，免疫反応などの複雑な生命現象を制御しうることを示唆している。

これまでの遺伝子の研究では遺伝子がわれわれの人生を決定しているという考え方が強かった。しかし，人間が生まれてから環境の変化に適応するために細胞全体，個体全体がギアを入れ変えるようにして変化していると考えられ