

# 1. リジン脱メチル化酵素 LSD1 /2と糖脂質代謝制御

ブラウン大学ロードアイランド病院 Liver  
Research Center

長岡 克弥

ソーク研究所 Gene Expression Laboratory  
坂元 顕久

熊本大学発生医学研究所細胞医学分野 准教授  
日野信次朗

同 細胞医学分野 教授  
中尾 光善

## [Summary]

代謝物の動態はエピゲノム制御に直接的な影響を及ぼし、遺伝子発現パターンをダイナミックに変化させる。エピゲノム制御因子LSD1とLSD2はFAD依存性ヒストン脱メチル化酵素である。LSD1は脂肪細胞においてエネルギー消費を抑制し、肝癌においては好気呼吸から解糖系へ代謝をシフトさせることで癌固有のエネルギー代謝を促進する。LSD2は肝脂質代謝遺伝子の発現抑制にかかわる。これらの知見は、エピゲノム制御機構を標的とした新しい代謝疾患治療の可能性を示唆している。

## Key Words :

代謝 □ エピゲノム □ LSD1 □ LSD2

## はじめに

食事などの生活習慣は、体内の代謝バランスに大きな影響を与えるが、近年、細胞レベルでも代謝物の動態がエピゲノム制御に直接的な影響を及ぼし、遺伝子発現をダイナミックに変化させることがわかってきた。栄養関連因子によるエピゲノム制御は、細胞自らの生存戦略の仕組みであるだけでなく、生活習慣と代謝恒常性破綻を結び付ける分子メカニズムの一つとして注目されている。

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調節する仕組みである<sup>1)</sup>。エピゲノム制御はDNAメチル化、ヒストン修飾といったクロマチン修飾を介したゲノムの印付けにより遺伝子発現制御を可能にしており、細胞の表現型における一種の記憶装置(細胞記憶)として機能している。クロマチン修飾酵素は栄養由来の代謝物を基質あるいは補酵素として利用するため、エピゲノム形成は栄養状態と代謝状況の影響を受けている<sup>1-3)</sup>。代謝の変化に伴い細胞内の特定の代謝物が増減し、その結果エピジェネティクス因子の機能あるいは活性に影響が及ぶ。それを受けて代謝機能と密接に関連した遺伝子の発現が制御される機構が想定されており、この概念は「代謝-エピゲノムクロストーク」とよばれている<sup>1,4)</sup>。

本稿では代謝制御に影響を及ぼすことが発見されたクロマチン修飾酵素lysine specific demethylase (LSD) 1お