

## 6. DNAメチル化による糖脂質代謝制御機構

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

辻本 和峰

同 メタボ先制医療講座 特任准教授

橋本 貢士

同 分子細胞代謝学分野 特任助教

袁 勳梅

同 分子内分泌代謝学分野

川堀 健一, 榛澤 望

同 分子細胞代謝学分野 教授

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野 教授

小川 佳宏

### [Summary]

個体の糖脂質代謝関連遺伝子発現のエピゲノム制御が2型糖尿病や肥満などの生活習慣病の発症や進展に寄与する。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、特筆すべき点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。エピゲノム変化のなかでも、DNAメチル化修飾は細胞分裂後も保存される特徴を有し、長期的な遺伝子発現制御を介して糖脂質代謝表現型に寄与していると考えられている。本稿ではDNAメチル化に焦点を当て、糖脂質代謝との関連を概説する。

### はじめに

昨今、糖脂質代謝を含めさまざまな生物学的過程に遺伝子発現のエピゲノム制御が影響することが明らかになってきた。エピゲノム制御機構のなかでとりわけDNAメチル化修飾は環境因子に影響を受け、細胞分裂後も保存される特徴を有する。環境に応じたDNAメチル化変化が記憶されることで長期的な遺伝子発現制御が行われ、個体の将来の代謝表現型に影響すると考えられている。

本稿では、DNAメチル化を介した糖脂質代謝関連遺伝子の発現制御に焦点を当て、最近の知見や当研究室での研究成果を交えて概説する。

### DNAメチル化による遺伝子発現制御機構

DNAメチル化修飾は、一般的に遺伝子の転写抑制と関連している。その機序として、①転写因子の認識DNA配列がメチル化されることで直接、その配列への転写因子の結合を阻害する、②メチル化DNA結合蛋白質がヒストン脱アセチル化酵素、クロマチンリモデリング蛋白質、ヒストンメチル化酵素などをリクルートし、複合体を形成することによりクロマチン構造を密にする、という2つの過程が考えられている。

### Key Words :

DNAメチル化 □ DOHaD 仮説 □ 栄養環境 □ 糖尿病