

7. ヒストンアセチル化と糖代謝制御

University of California, San Diego, School of Medicine, Department of Cellular and Molecular Medicine,

酒井真志人

国立国際医療研究センター研究所糖尿病研究センター分子代謝制御研究部 部長

松本 道宏

[Summary]

ヒストンアセチル化酵素によるヒストンアセチル化は、転写活性化に重要である。筆者らはGCN5が肝糖新生系酵素の発現誘導に必須のヒストンアセチル化酵素であることを見出した。また、絶食時の肝臓でGCN5はGCN5-CITED2-PKAモジュールを形成し、同モジュールで起こるPKA依存的なGCN5 Ser²⁷⁵リン酸化がGCN5の基質をPGC-1 α からヒストンH3へとスイッチさせ、糖新生系酵素発現を誘導することを明らかにした。肥満・糖尿病モデルマウスの肝臓におけるGCN5 Ser²⁷⁵リン酸化の抑制により、高血糖が改善したことから、GCN5-CITED2-PKAモジュールは、糖尿病における肝糖新生の亢進の治療ターゲットとなりうることが示された。

Key Words:

ヒストンアセチル化 □ ヒストンアセチル化酵素 □
エピジェネティクス □ 糖尿病 □ 糖新生

はじめに

血糖恒常性は、糖新生、解糖系、脂肪酸合成などにかかわる遺伝子の発現が、摂食状態に応じて適切に調節されることで保たれている。

遺伝子転写制御において、アセチル化、メチル化などのさまざまなヒストン修飾が重要な役割を果たすことが知られる。しかし、インスリン、グルカゴンといった血糖調節に重要なホルモンが、摂食状態に応じてヒストン修飾を調節する仕組みと、糖尿病におけるその破綻のメカニズムについては、ほとんど知られていない。本稿では、ヒストンアセチル化酵素(histone acetyltransferase; HAT)によるヒストンアセチル化を介した糖代謝制御について、筆者らが近年明らかにしたGeneral control of amino acid synthesis protein 5-like 2 (GCN5)-CBP- and p300-interacting transactivator with glutamic acid- and aspartic acid-rich COOH-terminal domain 2 (CITED2)-Protein kinase A (PKA)モジュールを介した肝糖新生調節機構¹⁾を例として取り上げ、紹介する。

HATと遺伝子転写

ヒストンのリジン残基のアセチル化は、可逆的なヒスト