

11. ケトン体とヒストン脱アセチル化酵素

理化学研究所眞貝細胞記憶研究室
島津 忠広

[Summary]

近年、ヒトをはじめとする生物には代謝産物による転写調節の仕組みが備わっていることがわかってきた。例えばアセチルCoAやNAD⁺などの代謝産物は、ヒストンアセチル化酵素(HAT)やヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)などのエピゲノム修飾酵素の活性を調節することで遺伝子の転写制御と関連している。ここでは特に、生体内の代謝産物であるβヒドロキシ酪酸(βOHB)について取り上げたい。すなわちβOHBがクラスIヒストン脱アセチル化酵素を特異的に阻害し、グローバルな遺伝子発現変化を引き起こすとともに、酸化ストレス耐性遺伝子の発現を亢進することで酸化ストレスに耐性を示すことを明らかにした研究を紹介する。

Key Words :

ヒストンアセチル化□

ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)□

βヒドロキシ酪酸(βOHB)□代謝□酸化ストレス

はじめに

アセチルCoAやNAD⁺のような生体内の代謝産物は、ヒストンの翻訳後修飾を司るエピジェネティック因子(histone acetyltransferase; HAT, histone deacetylase; HDACなど)の補因子として働くことで遺伝子の発現に影響を与えている¹⁾。このうちHATの活性は核内のアセチルCoA濃度に依存しており²⁾、またクラスIII HDAC(サーチュインともよばれる)の活性はNAD⁺の濃度に依存している³⁾。バクテリアの嫌気性醗酵産物である酪酸はクラスI, II HDACの阻害薬として古くから知られている⁴⁾が、これに加えて最近ではピルビン酸など、ほかの短鎖脂肪酸にもHDAC阻害活性があることがわかってきた⁵⁾。酪酸やピルビン酸などの短鎖脂肪酸は、哺乳類の飢餓状態において重要なエネルギー源となるβヒドロキシ酪酸(β-hydroxy butyrate; βOHB)と化学構造上よく似ている(図①)。飢餓状態において肝臓が脂肪酸酸化を行うようになると血中のβOHB濃度は1~2mMになり、さらに長期的な飢餓状態では6~8mM、糖尿病性のケトアシドーシス患者では25mM以上に達する。このような性質をもつ、すなわちHDAC阻害活性をもつ短鎖脂肪酸に化学構造がよく似た代謝産物であり、かつ体内に高濃度に存在する化合物であるβOHBが、HDACを阻害することを明らかにした研究⁶⁾を以下に紹介する。