

2型糖尿病患者の脂肪組織における代謝と炎症に関連する遺伝子のDNAメチル化と発現の変化

Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes.

Nilsson E, et al: *Diabetes* 63: 2962-2976, 2014

庄嶋 伸浩・門脇 孝

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

はじめに

2型糖尿病へのなりやすさは、遺伝的な発症傾向のある個体において、加齢、運動不足、肥満があることで増加する。脂肪組織は全身のエネルギー代謝に中心的な役割を果たし、中性脂肪を貯蔵し、内分泌臓器としてエネルギー摂取や他の臓器でのエネルギーの利用を調整する。2型糖尿病においては、脂肪細胞のインスリンへの反応性が低下することにより、これらのエネルギー代謝調節機能が障害されていることが多く、血中脂質濃度の上昇や、その他の肝臓、筋肉、膵臓における脂肪の蓄積が増加する。

環境因子と疾患を関連付けるものの1つがエピゲノムであり、このエピゲノムは遺伝子転写や臓器の機能に影響を及ぼす。既報によれば、エピゲノム修飾は加齢とともに集積し、ヒトのDNAメチル化は食事や運動や出生時体重により影響を受けており、2型糖尿病のような加齢や生活習慣と関連する疾患に関与する可能性が示唆されていた。また、10人の2型糖尿病

の発症の有無で差があった一卵性双生児において脂肪組織を検討したところ、DNAメチル化の差をわずかに認めていた。今回の検討の目標は、ゲノム全体において、2型糖尿病の発症の有無で差があった一卵性双生児の脂肪組織における遺伝子発現とDNAメチル化の違いを明らかにすることである。この研究デザインでは、遺伝子型、年齢、性別などの交絡因子を排除することができる。一卵性双生児の疾患発症の有無における違いは、環境因子の違いによって説明できると考えられる。双生児の検討から明らかとなった差が、一般人口においても重要かどうかについて、該当する遺伝子の発現を2型糖尿病患者と耐糖能正常者のコホートを用いて検討した。最後にDNAメチル化における遺伝の関与の度合いについて、2型糖尿病でない双生児の脂肪組織において検討し、さらに血縁関係のない2型糖尿病患者と耐糖能正常者のコホートの脂肪組織においても検討した。