

— 話題 —

エピジェネティクスと栄養

日本医科大学大学院医学研究科医科生物化学
折茂 英生

エピジェネティクス epigenetics とは、DNA の塩基配列の変化を伴うことなく遺伝子発現の変化が細胞分裂を経て安定的に伝達される現象であり、DNA のメチル化、ヒストンの修飾(メチル化, アセチル化, ユビキチン化など), microRNA による遺伝子発現の不活性化などによって起こる。エピジェネティクスが関与する現象には、X 染色体の不活性化 (lionization) や Angelman 症候群などの遺伝病の原因であるゲノム・インプリンティングが知られてきた。近年、発生初期におけるエピジェネティックな変化が、成長後の 2 型糖尿病, 脂質異常症, 冠動脈疾患, メタボリックシンドロームなどの生活習慣病の原因となるだけでなく、子孫に受け継がれることが明らかになり、注目されている。

生活習慣病の原因を胎内環境に求める説は Barker らにより提唱され、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 説、すなわち胎内環境により健康と生活習慣病の素因が形成され、出生後の環境と素因の相互作用で健康および疾病が形成されるとする説に発展した。胎内環境のうち、特に重要とされる胎内の栄養状態が不良であると、「儉約表現型」が形成されるが、出生後の環境変化(豊富な栄養素の摂取とエネルギー消費量の減少)により「儉約表現型」との間に「ミスマッチ」が生じ、生活習慣病が発症するという考え方である。疫学的には、出生時体重と生活習慣病の発症リスクの間に U 字型の相関があることが報告されている。また、第二次世界大戦末期の 1944 年~1945 年の冬季、ドイツ占領下のオランダで発生した飢餓 (Dutch Hunger Winter) 時に妊娠していた女性から生まれた子供たちに、成人後に生活習慣病を発症するリスクの増加がみられた。最近彼らの子の世代、すなわち飢餓時に妊娠していた女性の孫の世代 (F2) まで、生活習慣病の発症リスクが高いことが示された。

エピジェネティックな現象の分子的基盤として、実験動物レベルで最もよく研究されているのは DNA のメチル化である。メチル化の起こりやすい部位は、主に遺伝子のプロモーター部分の CpG island であり、転写が阻害され、遺伝子は不活性となる。DNA のメチル化は DNA メチルトランスフェラーゼ (Dnmt) によりメチル基供与体から

メチル基がシトシンに転移されて起こる。メチル基供与体として重要なものは S-アデノシルメチオニン (活性化されたメチオニン) であり、メチル基を供与した S-アデノシルメチオニンは S-アデノシルホモシステインを経てホモシステインに加水分解される。ホモシステインは 5-メチルトetraヒドロ葉酸 (葉酸の活性型) からメチル基を受け取り再びメチオニンとなる。この反応はメチオニン合成酵素により起こり、この酵素はメチルコバラミン (ビタミン B₁₂ の活性型) を補酵素として要する。したがってメチオニンサイクルが円滑に動くためには葉酸とビタミン B₁₂ が必要である。低蛋白食 (メチオニンをはじめとする含硫アミノ酸量も少ない) や葉酸、ビタミン B₁₂ 欠乏食で飼育した妊娠ラットでは、仔の DNA メチル化が減少し、肝のグルココルチコイド・レセプターと PPAR α の発現が F2 世代まで増加したと報告されている。これは低栄養に適合したエネルギーの蓄積に向う代謝系が増強されたことを示すが、出生後の栄養素過剰環境では過剰なエネルギーの蓄積が予想される。低蛋白食に葉酸を強化して飼育した妊娠ラットの仔では発現は低下した。また低蛋白食では Dnmt 自体の発現も低下していた。このような実験的事実が直接ヒトに外挿できるかどうかはさらに研究を要する。

最近日本では低出生体重児の頻度が増加しており、妊娠可能な若年女性のやせ (BMI < 18.5) の頻度が先進国でも高い。発育の初期段階における低栄養が児だけでなく、世代を超えて影響することは、将来の生活習慣病罹病率の増加を憂慮させる。

本記事の性格上、個々の文献引用は控える代わりに、より詳細に論じたいいくつかの総説を挙げておくので、興味ある読者は参考にさせていただきたい。

文 献

1. 福岡秀興: メタボリックシンドロームと子宮内環境 (生活習慣病胎児期発症説から考える). *Life Style Medicine* 2009; 3: 78-85.
2. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA: Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res* 2007; 61: 5R-10R.
3. Chmurzynska A: Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases. *Nutr Rev* 2009; 68: 87-98.
4. Bruce KD, Hanson MA: The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome. *J Nutr* 2010; 140: 648-652.

(受付: 2010 年 7 月 20 日)

(受理: 2010 年 8 月 20 日)