

DOHaD仮説の分子機構と病態生理的意義

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD学会事務局 公開日: 2019-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小川, 佳宏 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003601

シンポジウム 2 「DOHaD の検証」

DOHaD 仮説の分子機構と病態生理的意義

Molecular mechanism underlying DOHaD hypothesis and its pathophysiologic implication

小川 佳宏
Yoshihiro Ogawa

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野
Department of Medicine and Bioregulatory Science,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

胎児期から新生児期における急激な栄養環境の変化がエピゲノム記憶され、成人期における生活習慣病の発症に関与することが指摘されているが、DOHaD 仮説の分子機構には不明の点が多い。我々は既に、出生後の新生仔マウスの肝臓では核内受容体 PPAR α 依存的に DNA 脱メチル化に伴って脂肪酸 β 酸化経路を構成する酵素群の遺伝子発現が増加することを見出し、肝臓の機能成熟の過程において乳汁中の脂肪酸が PPAR α を活性化して標的遺伝子の DNA メチル化状態をダイナミックに変化させることが明らかになった。

FGF21 は PPAR α の主要な標的遺伝子であり、肝臓において産生される糖脂質代謝制御ホルモンである。我々は最近、乳仔期において FGF21 遺伝子プロモーター領域は PPAR α 依存的に DNA 脱メチル化されること、この時期に一旦確立した DNA メチル化状態が成獣期まで維持されることを明らかにした。成獣期において、乳仔期の PPAR α 活性化による DNA 脱メチル化促進群と対照群の間に FGF21 遺伝子発現と血中濃度に有意差はなかったが、DNA 脱メチル化促進群では PPAR α 活性化による血清濃度の有意な増加が認められ、これが高脂肪食により誘導される肥満の抑制に関連する可能性が示唆された。以上により、乳仔期までに PPAR α 依存的に確立した DNA メチル化状態がエピゲノム記憶され、成獣期の環境因子に対する FGF21 遺伝子発現の応答性に影響することが示唆された。