

## エピジェネティクスと現代人の体質学

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2016-03-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中尾, 光善 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/2934">http://hdl.handle.net/10271/2934</a>

## エピジェネティクスと現代人の体質学

中尾 光善

熊本大学 発生医学研究所 細胞医学分野

「エピジェネティクス」(epigenetics)という言葉は、遺伝学(genetics)の上(epi-)にあるものを意味している。ゲノムが生命の設計図とすれば、“ゲノムと遺伝子の働き方を調節する仕組み”と考えることができる。ヒトの健康と病気、数多くの生命現象において、共通の基盤として位置づけられてきた。学術的に定義すると、“DNAの塩基配列の変化を伴わずに、ゲノムと遺伝子が調節される機構”である。1940年代に発生生物学者のConrad Waddington博士が“the interactions of genes with their environment which bring the phenotype into being”という表現で、エピジェネティクスを最初に提唱したとされている。このように、遺伝因子と環境因子の相互作用は、重要な意味をもっている。2000年頃から、ゲノム上で使われる遺伝子と使われない遺伝子に異なった印が付けられていることが分かってきた。DNAのメチル化、ヒストンの修飾(アセチル化、メチル化、リン酸化など)、DNAとタンパク質の複合体であるクロマチン(chromatin)の形成で印付けられたゲノムを「エピゲノム(epigenome)」と呼んでいる。私たちのグループは、このエピゲノムの機構に関する研究を継続して進めてきた(*Cell*, 2001; *Mol Cell*, 2006; *Nature*, 2008; *EMBO J*, 2009)。

エピジェネティクスに関わる生命現象を整理してみたい。1個の受精卵が増殖・分化することで、さまざまな細胞・組織・器官、そして個体を形成する過程が「発生」である。その後、出生して成長する。加齢と共に、生活習慣病や癌などの「病気」を患うこともある。「老化」もおこる。しかし、細胞や組織の異常が生じたとしても、自然に治癒、又は、医療を受けることで修復することがある(いわゆる「再生」)。また、個体は、生殖細胞を通して、子孫にゲノムを伝える「遺伝」というステップがある。基本的に、“同じゲノムをもつ細胞が質的に異なる細胞に変化する”ことで行われている。例えば、細胞の分化、老化、iPS細胞化は、細胞の性質が変化する「リプログラミング」の典型例であるが、これらがエピジェネティックな変化である。

ひとりの身体を構成する200種類以上の細胞はどのようにつくられるのか。その有力な考え方は、“細胞の個性は遺伝子発現のパターンで決まる”である。ゲノム上の全ての遺伝子数(タンパク質をコードする)を約2万5千個とすると、神経や血液など、分化した細胞では、1万個程度の遺伝子が発現し、残りの遺伝子は不活性化される。つまり、ゲノム上の遺伝子を選んで使うことによって、それぞれの細胞の個性が生じる。ゲノム上では、個々の遺伝子が印付けを受けることで、使われたり、使われなくなる。

ヒトの病気の発症には、DNAの塩基配列に基づく「ジェノタイプ(遺伝子型)」とともに、エピゲノムに基づいた「エピジェノタイプ」が注目されている。一般によく見られ

る多因子疾患（生活習慣病、癌、脳疾患など）の発症には、遺伝因子と環境因子が互いに影響する可能性が高く、むしろ、環境因子はエピジェノタイプに働きかけると予想されるようになった。そのため、個体差（体質）のメカニズムについても、エピジェネティクスが解明の契機を与えると考えられる。

近年、エピジェネティクスと疾患に関する研究も進んできた。ゲノムインプリンティングとは、親由来で異なる遺伝子発現の仕組みであるが、これに関わる病気として、プラダー・ウイリー症候群（PWS）とアンジェルマン症候群（AS）が最初に報告された。ヒト 15 番染色体の全く同じ部位が欠失して、この 2 つの異なる病気がおこる。私たちの研究を含めて（*Nat Genet*, 1994）、父方発現の PWS の遺伝子、母方発現の AS の遺伝子、そして両症候群の発症機序が分かってきた。そこでは、親由来に応じた遺伝子の印付けがなされている。さらに、成育環境が個体に及ぼす影響について、遺伝学的に同一である一卵性双生児において研究が進められてきた。加齢とともに、双生児間に違いが見出されるからである。近年、欧米の大規模スタディーによって、双生児のふたりにおいて、調べた細胞の DNA のメチル化やヒストンの修飾に差異が生じることが報告された。こうして、成育環境がエピゲノムに変化をもたらすことが確実視されてきた。

ヒトの一生の中で、発生・出生・成長というダイナミックな胎児・小児期は、特有の生命のプログラムが存在し、エピジェネティクスと深い関わりがある。なぜならば、遺伝因子の影響を強く受ける上に、初めての環境因子に次々に暴露されるからである。

デビッド・バーカーらのスタディーによって、低出生体重児（2,500 グラム未満）は、成人期に心疾患、2 型糖尿病や肥満などの発症率が高くなるという報告が蓄積してきた。母胎内で栄養摂取の不足があった低出生体重児は、少ない栄養を効率よく使い蓄えるように生存適応しており、出生後に相対的に過栄養の状態に陥りやすいと推測できるモデルである。このモデルでは、胎児期の飢餓に適応するために、細胞内のエピゲノムや遺伝子制御を獲得するのではないかと考えることができる。低栄養がエピゲノムに記憶されるという意味から、「代謝メモリー」と呼ばれている。これが、最近注目される「成人病の胎児期起源説」でもある。環境因子がエピゲノムに影響を与える仕組み、疾患の発症に関わる責任遺伝子座のエピゲノム制御が明らかになれば、肥満、高脂血症、糖尿病などの素因と病態解明が大きく前進すると期待されている。

とりわけ、エネルギー代謝のエピジェネティックな制御に関して、食事中的栄養素がどのように代謝調節に影響するのか、私たちのグループは、その新規のメカニズムを明らかにした（*Nat Commun*, 2012; *J Hum Genet*, 2013）。LSD1（リジン特異的脱メチル化酵素）を阻害した脂肪細胞では、エネルギー消費遺伝子の発現が誘導されて、その結果、ミトコンドリア機能とエネルギー代謝が向上することが判明した。LSD1 で抑制される遺伝子群の活性は、肥満マウスの脂肪組織で著しく低下しており、マウスに LSD1 阻害薬剤を投与すると、その遺伝子群が再活性化されて、肥満病態が著しく改善した。この結果は、生体内で LSD1 が代謝適応する仕組みに関わる可能性を示唆している。ミトコンドリア機能が

低下するエネルギー代謝病（メタボリック症候群、認知症等の脳疾患、筋疾患など）において、LSD1 の阻害剤がその治療・予防に有用であるかもしれない。さらに、LSD1 による癌細胞に特有の代謝制御、もうひとつのメンバーである LSD2 による肝臓の脂肪代謝の制御も明らかにした (*Cancer Res*, 2015; *Mol Cell Biol*, 2015)。

以上のように、エピジェネティクスは、ゲノムの遺伝情報の発現を制御することで、健康と病気に密接に関わっている。胎児・小児期にかけての環境因子の作用がエピゲノムに記憶されることで、その後の成長と発達、健康の維持、多因子疾患の発症リスクに影響を与える可能性が考えられている。エピジェネティクスとは、私たちがもっている「生命のプログラム」（ゲノム上の遺伝子の使い方）である。このプログラムが異常になれば、多くの病気の発症につながる。私たちの個体差（体質）について鑑みると、エピゲノムとともに、生まれつきの一塩基多型、多遺伝子（ポリジーン）の相互作用、そして最近注目される非コード RNA なども関わることが考えられる (*Nat Commun*, 2015)。

## 文献

1. Ohki I, et al. Solution structure of the methyl-CpG-binding domain of human MBD1 in complex with a methylated DNA. *Cell* 105: 487-497, 2001.
2. Ishihara K, et al. CTCF-dependent chromatin insulator is linked to epigenetic remodeling. *Mol. Cell* 23: 733-742, 2006.
3. Wendt KS, et al. Cohesin mediates transcriptional insulation by CCCTC-binding factor. *Nature* 451: 796-803, 2008.
4. Mishiro T, et al. Architectural roles of multiple chromatin insulators at the human apolipoprotein gene cluster. *EMBO J.* 28: 1234-1245, 2009.
5. Sutcliffe JS, et al. Deletions of a differentially methylated CpG island at the SNRPN gene define a putative imprinting control region. *Nature Genet.* 8: 52-58, 1994.
6. Hino S, et al. FAD-dependent lysine demethylase LSD1 regulates cellular energy expenditure. *Nature Commun.* 3: 758, 2012.
7. Hino S, et al. Metabolism-epigenome crosstalk in physiology and diseases. *J. Hum. Genet.* (Epigenomics: biological understanding and clinical application) 58: 410-415, 2013.
8. Sakamoto A, et al. Lysine demethylase LSD1 coordinates glycolytic and mitochondrial metabolism in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res.* 75: 1445-1456, 2015.
9. Nagaoka K, et al. Lysine-specific demethylase LSD2 suppresses lipid influx and metabolism in hepatic cells. *Mol. Cell. Biol.* 35: 1068-1080, 2015.
10. Tomita S, et al. A cluster of non-coding RNAs activates the *ESR1* locus during breast cancer adaptation to hormone deprivation. *Nature Commun.* 6: 6966, 2015.

**【略歴】**

**学歴**

- 1985 年 3 月 島根医科大学医学部卒業  
1991 年 3 月 久留米大学大学院医学研究科博士課程修了 (医学博士)

**職歴**

- 1991 年 4 月 久留米大学医学部小児科学講座・助手  
1992 年 1 月 ベイラー医科大学ハワードヒューズ医学研究所・研究員  
1995 年 1 月 熊本大学医学部腫瘍医学講座・助手、講師  
2002 年 1 月 熊本大学発生医学研究所 (前 発生医学研究センター)・教授

**研究領域**

エピジェネティクス

**その他、著書など**

- ・日本学術会議第 22 期連携会員 (平成 23 年 10 月～29 年 9 月)
- ・日本医療研究開発機構 (前 科学技術振興機構) CREST 研究代表者 (平成 23～28 年度)
- ・「驚異のエピジェネティクスー遺伝子がすべてではない!? 生命のプログラムの秘密」(羊土社、2014)
- ・「体質と遺伝子のサイエンスーあなたと私はどうして違う? 99.9%同じ設計図から個性と病気が生じる秘密」(羊土社、2015)
- ・私たちの生命のプログラム「エピジェネティクス」(中高生と“いのちの不思議”を考える生命科学 DOKIDOKI 研究室、第 30 回)