低栄養ストレスによる発達期の２型糖尿病発症メカニズム ～転写因子FOXO1を介した異所性脂肪細胞分化～

メタデータ	言語: Japanese
	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: 針谷, 夏代, 望月, 和樹, 久保田, 健夫, 合田, 敏尚
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2994

DOHaD 研究（ISSN 2187-2597）
2015 年 第 4 巻 第 1 号　120 頁

低栄養ストレスによる発達期の２型糖尿病発症メカニズム
～転写因子 FOXO1 を介した異所性脂肪細胞分化～

針谷夏代[1,3]、望月和樹[2]、久保田健夫[1]、合田敏尚[3]

1. 山梨大学 医学部 環境遺伝医学講座、2. 山梨大学 生命環境学部 地域食物科学科 食品栄養学研究室、3.静岡県立大学 食品栄養科学部 栄養生理学研究室

【背景・目的】

発達段階の低栄養ストレスは臓器の発育・機能低下を誘導し、出生後の栄養などの環境要因を受けて肥満やインスリン抵抗性、2 型糖尿病、心血管疾患などの代謝性疾患をもたらすと考えられている。これまでの研究によって胎児期低栄養ストレスによる主な代謝異常は、インスリン分泌低下およびインスリン抵抗性であることが明らかとなっている。それゆえ、インスリンによるグルコースの取り込みの約 80%を担う骨格筋の代謝変化も発達期栄養ストレスによる疾患発症に関与すると考えられる。近年我々は、骨格筋内の血管周囲の異所性脂肪細胞が、骨格筋のインスリン抵抗性と強く関連することを報告した。これらの異所性脂肪細胞は、骨格筋内の幹細胞が偏った栄養シグナル（低栄養、インスリン抵抗性など）を受け脂肪細胞に分化するものと考えられる。そこで本研究は骨格筋由来幹細胞を脂肪細胞へと分化させ、分化に関わる因子を探索し、その役割および胎児期栄養環境との関連を考察した。

【対象・方法】

ヒト骨格筋由来幹細胞 Hu5/E18 細胞を骨格筋あるいは脂肪細胞へと分化誘導した。分化誘導から 2 日目および 8 日目のサンプルを用いて DNA マイクロアレイ解析を行い、脂肪細胞への分化に関わる遺伝子を探索した。

【結果】

脂肪細胞へと誘導させた Hu5/E18 細胞は、分化誘導から 8 日目に脂肪細胞の分化マーカーである PPARγ、FABP4 の発現が上昇した。マイクロアレイ解析により、脂肪細胞へと分化させた細胞では転写因子 *FOXO1* 遺伝子の発現上昇が見られるとともに、*FOXO1* の転写開始点周辺領域のヒストン H3K9 のアセチル化レベルが上昇した。さらに、*FOXO1* の発現上昇に伴い、骨格筋の萎縮に関わる FOXO1 タンパク質の標的遺伝子 *Atrogin-1*、*MuRF1*、*Cathepsin L* の発現も増大していた。

【結論】

以上の結果より、FOXO1 は骨格筋を形成するタンパク質を積極的に分解することにより Hu5/E18 細胞の脂肪細胞への分化を促進していたと考えられる。FOXO1 は低栄養ストレスによって活性化し筋分解および糖新生を促進することが報告されている。したがって、発達期の低栄養ストレスは、FOXO1 の活性化を介して骨格筋内の幹細胞の異所性脂肪細胞への分化を促進し、そこから分泌されるインスリン抵抗性惹起因子が全身性のインスリン抵抗性の発症に寄与すると考えられた。