

公益財団法人 セコム科学技術振興財団
研究成果報告書

研究課題名

「エピゲノム記憶」の概念の確立～生活習慣病の先制医療の実現に向けて～

Establishment of the concept of “epigenome memory”
Towards the realization of preemptive medicine for lifestyle-related diseases

研究期間

平成28年 4月 ～ 令和 2年 3月

報告年月

令和 2年 6月

研究代表者

九州大学 大学院医学研究院 教授

小川 佳宏

Kyushu University, Faculty of Medical Sciences, Professor
Yoshihiro Ogawa

概 要

器官形成期に相当する胎児期あるいは個体の成長が著しい新生児期は可塑性が最も高い時期であり、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 (Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 仮説) (Science 305: 1733-1736, 2004)。申請者らは既に、離乳後のマウス肝臓において新規脂肪合成の律速酵素である glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 (GPAT1) 遺伝子プロモーター領域の DNA 脱メチル化により遺伝子発現が亢進すること、乳仔期のマウスの肝臓では乳汁中の脂肪酸により活性化される核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) 依存的な 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、発達期の肝臓では糖脂質代謝関連遺伝子の DNA メチル化がダイナミックに変化することを明らかにした (Diabetes 61: 2442-2450, 2012; Diabetes 64: 775-784, 2015)。本研究では、DNA メチル化がエピゲノム記憶の担い手になり、発達期の環境要因と成人期の健康あるいは疾患発症に関連する可能性を検証した。

PPAR α の主要な標的遺伝子である fibroblast growth factor 21 (FGF21) は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が、本研究では、乳仔期のマウス肝臓において FGF21 遺伝子 (*Fgf21*) 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、成獣期において成獣期の環境因子に対する *Fgf21* 発現の応答性に影響することを明らかにした (Nat. Commun. 9: e636, 2018)。更に、ゲノム編集技術である CRISPR/Cas9 システムに用いられる Cas9 のヌクレアーゼ活性を不活性化した dCas9 をエピゲノム修飾因子と融合した dCas9-TET1CD システムにより培養細胞と個体レベルにおいて *Fgf21* 特異的 DNA 脱メチル化の導入に成功し、*Fgf21* 特異的 DNA 脱メチル化が *Fgf21* 発現の基礎値には影響しないものの、環境要因に対する *Fgf21* の発現応答性を直接変化させることを明らかにした (Sci. Rep. 10: e5181, 2020)。以上により、DNA メチル化がエピゲノム記憶の担い手になり得ること、*Fgf21* は発達期の環境要因をエピゲノム記憶して成人期の健康は疾患発症に関与する「エピゲノム記憶遺伝子」の一つであることを明らかにした。

肝臓以外の臓器における DNA メチル化によるエピゲノム記憶の病態生理的意義を明らかにするために、妊娠期における母獣マウスの軽度甲状腺機能低下と産仔マウスの記憶・学習機能に着目した。本研究では、マウスを用いて妊娠期の母体の軽度な甲状腺機能低下状態が産仔マウスの脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) (*Bdnf*) 遺伝子の DNA メチル化を促進して発現を低下させ、記憶・学習機能に影響する可能性を検証した。抗甲状腺薬であるチアマゾール (メチマゾール、MMI) を用いて妊娠期の母獣マウスに軽度の甲状腺機能低下症に誘導すると、水迷路試験により評価される海馬における空間学習能力が一部低下していること、海馬における *Bdnf* のプロモーター領域の DNA メチル化状態の増大が長期にわたって記憶され、運動により増加する *Bdnf* 発現の低下が認められた (Thyroid 28: 395-406, 2018)。以上により、妊娠期母体の軽度な甲状腺機能低下状態が児の海馬において *Bdnf* の DNA メチル化を増大し、これがエピゲノム記憶されて成長後の記憶・学習機能の一部が低下する可能性が示唆された。

本研究により、エピゲノム記憶の担い手として DNA メチル化の生理的・病態生理的意義が示唆された。人工乳や機能性食品によるエピゲノム制御による胎児期や新生児期の栄養環境に対する介入により、成人期に発症する生活習慣病の先制医療の実現に向けた基盤データが得られた。