

2012年11月

～森永乳業株式会社 食品基盤研究所より～ 森永乳業と東京医科歯科大学との共同研究

栄養環境に応じた乳児期の代謝遺伝子調節の仕組みを解明 肝臓の脂肪合成遺伝子の DNA メチル化による エピジェネティクス調節機構

～第33回日本肥満学会（2012年10月11-12日）発表内容のご報告～

森永乳業は、東京医科歯科大学小川佳宏教授との共同研究において、胎児期から乳児期の栄養環境に応じた代謝遺伝子の調節機構と、栄養素・食品成分の果たす役割の解明に取り組んでおります。このたびマウスを用いた研究において、肝臓の脂肪合成に重要な遺伝子「GPAT1遺伝子」が、栄養環境に応じ、エピジェネティクス調節*されることを初めて見出しました。

これらの成果を米学術誌「Diabetes」に報告し、10月11～12日に開催された第33回日本肥満学会にて発表いたしました。なお、この研究により担当研究員が日本肥満学会若手研究奨励賞（YIA）を受賞しております。

研究の背景と目的

幼年期に体内に取り込まれる栄養素の多くは、栄養源であると同時に遺伝子のはたらきを調節し、正常な発育に欠かせない役割を担います。そこで、幼年期の栄養環境が遺伝子の調節にどのように関係するのかを検討しました。

離乳は栄養環境の変化の一つで、脂肪豊富な乳から炭水化物主体の食事へとエネルギー源が変化します。これに対し、肝臓の脂肪合成は乳からの脂肪供給の減少を補うために離乳後に増加します。肝臓で合成された脂肪は全身の大切なエネルギー源となる一方で、その異常が成人期のメタボリックシンドロームなどの代謝疾患に繋がると考えられています。これまで乳児期～離乳後の脂肪合成制御の詳細は不明でしたが、栄養環境に応じた代謝遺伝子のエピジェネティクス調節が関与することを想定し、その解明に取り組みました。

研究の内容

マウスを用いた解析により、脂肪合成に重要な代謝遺伝子「GPAT1 遺伝子」は、乳仔（ヒトの乳児に相当）の肝臓では、エピジェネティクス調節の一種である DNA メチル化*される割合が非常に高い一方、離乳後は DNA メチル化が低下していました（図1左）。これと対照的に、GPAT1 遺伝子のはたらきは乳仔では非常に低い一方、離乳後にはたらきが急増してい

ることを見出しました (図1右)。さらに、試験管内で肝臓の細胞中の GPAT1 遺伝子を人工的に DNA メチル化したところ、GPAT1 遺伝子のはたらきが減少し、脂肪合成量が著しく減少しました (図2)。これらの結果から、以下のことが示唆されました。

- ①GPAT1 遺伝子は乳仔期には DNA メチル化が高く、はたらきが抑制されている。これにより乳仔期の脂肪合成は低い。
- ②離乳期には、GPAT1 遺伝子の DNA メチル化が減少し、遺伝子のはたらきが増加する。これにより離乳期は脂肪合成が増加する。

次に、栄養環境による違いについても研究を行いました。妊娠・授乳期間の母マウスにジャンクフードを模した高脂肪・高シヨ糖食を与え栄養環境を変化させたところ、その母マウスが出産・授乳した乳仔マウスは、GPAT1 遺伝子の DNA メチル化が減少し、遺伝子のはたらきが増加しました (図3)。母マウスの栄養環境の変化が胎盤や母乳を介して仔マウスに伝わり、これに適応するために乳仔マウスの GPAT1 遺伝子の DNA メチル化が変化したと考えられます。これらの点から、GPAT1 遺伝子の DNA メチル化による調節が乳仔期～離乳後の栄養環境の変化に適応するための仕組みの一つと考えられます (図4)。

図1. 離乳後のGPAT1遺伝子のDNAメチル化と はたらきの変化

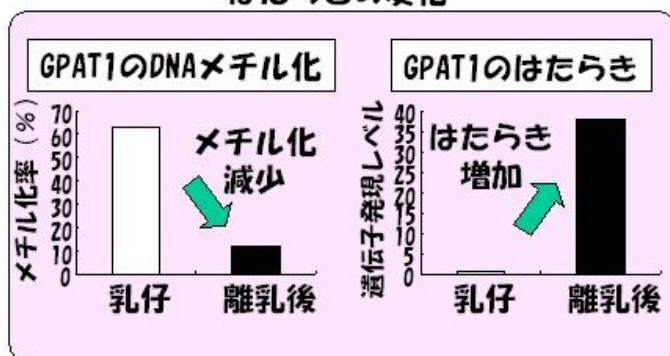


図2. GPAT1遺伝子をDNAメチル化した細胞の脂肪合成変化

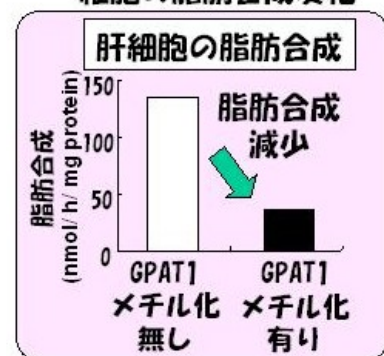


図3. 母マウスの栄養環境の変化と仔マウスのGPAT1遺伝子のDNAメチル化変化

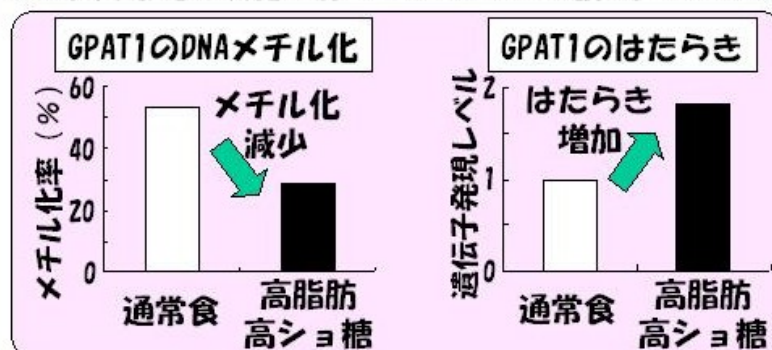
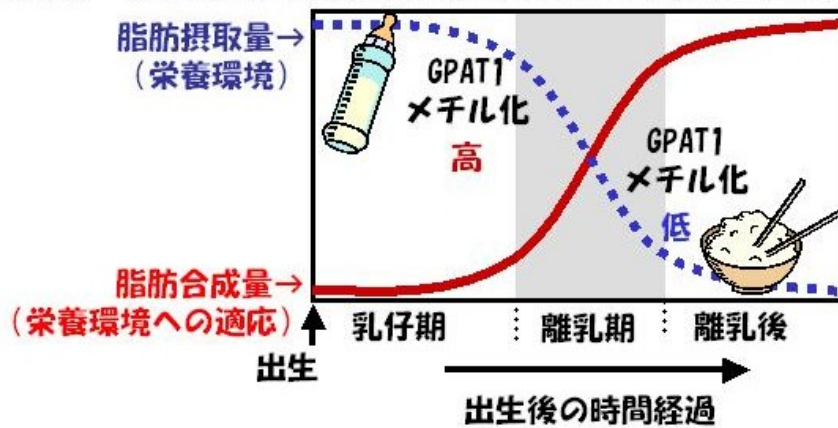


図4. 乳仔期～離乳後の肝臓の脂肪合成変化とGPAT1遺伝子のDNAメチル化の変化



以上の結果から、肝臓の脂肪合成に重要な代謝遺伝子「GPAT1 遺伝子」が、栄養環境に応じて、DNA メチル化によりエピジェネティクス調節されることを初めて見出しました。

近年、胎児期～乳児期に経験した栄養環境が成人期に発症するメタボリックシンドロームなど代謝疾患のなり易さに後天的に影響する可能性が提唱されています。この仕組みに代謝遺伝子のエピジェネティクス調節が関与することが想定されていますが、実態は不明です。胎児期～乳児期の栄養環境に応じた代謝遺伝子の調節機構を解明することで、その理解に繋がると期待されます。当社では、今後も栄養環境が母子の健康に果たす役割について研究に取り組んでまいります。

なお、本研究は独立行政法人科学技術振興機構（JST）の「企業研究者活用型基礎研究推進事業」、文部科学省科学研究費補助金、及び厚生労働科学研究費補助金によるご支援の下行われました。

※エピジェネティクス調節

個体内の全ての細胞が持つ遺伝子数と種類は基本的に同じです。従って肝臓や心臓、脳など各臓器の細胞がそれぞれの役割を正しく行うには、「必要な細胞」で「必要なとき」に「必要な遺伝子」だけを使うための仕組みが不可欠です。このような仕組みを「エピジェネティクス」といい、遺伝子自体を変化させることなく遺伝子に修飾を加え、そのはたらきを後天的に調節します。

※DNA メチル化

遺伝子の「DNA メチル化」は代表的なエピジェネティクス調節のひとつで、遺伝子のはたらきを抑制することが多く報告されています。胎児期や乳児期において、臓器の形成や成熟に重要な役割を果たすと考えられています。

以上