

## 健康と病気の発生活起源説（DOHaD 説）を考察 — やせと肥満を誘導する 2 つの酵素が働く可能性を指摘 —

（ポイント）

- ◆ 生活習慣病に罹りやすい体質形成において、出生前後の環境が影響しているとす  
る「健康と病気の発生活起源説」（DOHaD 説）<sup>\*1</sup> が高く注目されている
- ◆ 心筋梗塞、高血圧、肥満・糖尿病、サルコペニア、認知症といった成人病では、それぞ  
れの組織のミトコンドリア代謝の低下が知られている
- ◆ 酵素 Sirt1<sup>\*2</sup> はミトコンドリア代謝<sup>\*3</sup> の遺伝子群の働きを促進することで、代謝  
活性の増加と脂肪燃焼（やせ）を誘導する
- ◆ 酵素 LSD1<sup>\*4</sup> はミトコンドリア代謝の遺伝子群の働きを抑制することで、代謝活  
性の低下と脂肪蓄積（肥満）を誘導する
- ◆ 「代謝プログラム」<sup>\*5</sup> を変換するという新しい観点から、生活習慣病や健康長寿  
の制御法・予防法の開発が期待される

（概要説明）

熊本大学発生医学研究所細胞医学分野の中尾光善教授、日野信次朗准教授、阿南浩太郎研究員、荒木裕貴大学院生（同大学院医学教育部博士課程）は、代謝に関わる 2 つの酵素経路「NAD<sup>+</sup>依存性脱アセチル化酵素 Sirt1（NAD<sup>+</sup>-Sirt1）」と「FAD 依存性リジン特異的脱メチル化酵素 LSD1（FAD-LSD1）」が、特定の遺伝子群の働きを調節し、栄養シグナルが伝達されることに着目して比較検討してきました。これらの経路は食事性ビタミン<sup>\*6</sup>やインスリンなどの栄養に関わるホルモンによって制御され、その結果、脂肪細胞や骨格筋などで代謝活性と組織特有の性質を形成することが報告されています。

英国のデビッド・バーカー博士（1938-2013年）らは、低出生体重児（出生時体重が2,500グラム未満）がその後心筋梗塞や高血圧、2型糖尿病、肥満といった成人病を発症するリスクが高いことを疫学調査で明らかにして、「成人病の胎児期起源説」（バーカー仮説）を提唱しました。近年では、胎児だけでなく新生児・乳児を含めた出生前後における環境因子の影響をまとめて、「健康と病気の発生活起源説」（DOHaD 説）（ドーハッド）とよばれています。

本論文は、これまでの研究を元に、脂肪燃焼を誘導するNAD<sup>+</sup>-Sirt1と脂肪蓄積を誘導するFAD-LSD1の2つの経路がDOHaD説のメカニズムに関わる可能性について考察したものです。現代社会で注目される生活習慣病、加齢による変化、肥満や糖尿病、認知症などの発症や罹りやすい体質形成について理解を深めると期待されます。さらに、受胎期の両親の適切な栄養と生活環境が重要であることを示しています。

本研究成果は、文部科学省科学研究費補助金、武田科学振興財団研究助成などの支援を受けて、世界最高水準の総説雑誌「*Trends in Endocrinology and Metabolism*」（電子版）に米国時間の2019年5月28日に掲載されました。

（説明）

私たちの体は食物を代謝することで、生きるためのエネルギーを作って、すべての生命活動を行っています。これと同じように、体を構成する細胞は栄養分からエネルギー分子を産生して利用・消費しています。この仕組みを「代謝」とよびます。代謝では、栄養物を利用してエネルギーを産生することと、逆に、エネルギーを利用して栄養物を蓄積することが行われます。

すべての細胞は代謝酵素に関わる遺伝子発現をうまく調節して、栄養や酸素の供給、運動、温度などの環境変化に対して適応しています。正常の細胞は、酸素がある時に「ミトコンドリア代謝」（好気呼吸）、他方、酸素が乏しい時に糖を用いた「解糖」を使ってエネルギーを産生します。このようにエネルギー代謝の仕方が転換する際には、細胞の代謝遺伝子群の働きが大きく変化します。

一般的に、遺伝子の働きは、転写因子とゲノムの修飾（化学変化）の状態が決まります。とりわけ、修飾されたゲノムを「**エピゲノム**」とよんで、その修飾には、DNAが巻き付いているヒストンというタンパク質の修飾があげられます。その中でも、ヒストンの「リジン」と呼ばれる部位のアセチル化やメチル化は、エピゲノムの重要な修飾であり、修飾を付ける修飾酵素とそれを除く脱修飾酵素によってなされます。その重要な酵素に、**脱アセチル化酵素「Sirt1」と脱メチル化酵素「LSD1」**があり、細胞のエネルギー代謝を調節しています。このうち、LSD1が脂肪組織でミトコンドリア代謝遺伝子の活性を抑制し、脂肪分が蓄積して肥満を誘導するメカニズムについて、私たちの研究グループが2012年に解明し、さらに骨格筋ではミトコンドリア代謝遺伝子を抑制して速筋（主に解糖でエネルギーを産生する）の発生分化を促す役割を2018年に明らかにしました。

「**健康と病気の発生起源説**」（DOHaD説）は、発育中の胎児や新生児（生後28日まで）・乳児（生後1年未満）が低栄養に曝された場合、それが成人期の健康および病気に罹りやすい体質形成に影響するという概念です。そのメカニズムは解明されていませんが、少なくとも2つの経路が時間差をおいて働くと考えられます。「**即時の応答**」では、蓄えた栄養分を消費して生命の維持を優先します。身体のサイズが抑えられる結果、低出生体重になります。次の「**予測の応答**」では、将来の飢餓に備えて、栄養を蓄えやすい体質を形成します。この順序で働くと、発生期の飢餓に対する合理的な生存戦略になるわけです。【図1】

「**低出生体重児**」が生後も低栄養の環境におかれれば、飢餓に強く有利に働きます。ところが、**生後に十分な栄養を取れる環境におかれると、予測は外れて栄養を蓄えやすい体質は不適合をおこします。**肥満、糖尿病などの生活習慣病に罹りやすくなります。つまり、将来の環境に適合すれば有益ですが、一方、不適合になると不利益になります。本論文では、「即時の応答」に**Sirt1**が働き、「予測の応答」に**LSD1**が働いている可能性があることを指摘しました。エピゲノムが栄養・代謝状態を記憶するという考え方から、「**代謝メモリー**」ともよばれています。【図2】

今回の学術的な考察は、現代社会で重要な課題とされる、生活習慣病、加齢による生体機能低下、受胎期の両親の生活環境、いわゆる体質（個体差）を理解して、新たな制御・予防法の開発に役立つことが期待できます。

- ※1 : DOHaD : 「Developmental Origins of Health and Disease」の略。
- ※2 : Sirt1 (サーチュイン型の脱アセチル化酵素 1) : タンパク質を構成するリジン (アミノ酸のひとつ) のアセチル基を除去する酵素。DNA は 4 種類のヒストンの集合体に巻き付いており、Sirt1 は「ヒストン」や他のタンパク質のリジンを脱アセチル化し、遺伝子の働きを調節する。
- ※3 : ミトコンドリア代謝 : ミトコンドリアは細胞のエネルギー分子 (ATP) の合成の場。主に糖・脂肪酸を用いて、酸素の存在下でエネルギーを合成するため、ミトコンドリア (好気) 呼吸ともいう。
- ※4 : LSD1 (リジン特異的脱メチル化酵素 1) : タンパク質を構成するリジンのメチル基を除去する酵素。DNA は 4 種類のヒストンの集合体に巻き付いており、LSD1 はそのうちの 1 つ「ヒストン H3」の 4 番目のリジンを脱メチル化し、遺伝子の働きを抑える。
- ※5 : 代謝プログラム : 代謝とは、細胞・組織が糖・タンパク質・脂質などを利用して、エネルギーを産生・消費する仕組み。代謝経路には数多くの酵素群が協働しており、これらの遺伝子群の働きを協調的に制御するプログラムがある。本文中の「エピゲノム」がプログラムに重要な役割を果たし、「代謝メモリー」ともよばれる。
- ※6 : 食事性ビタミン : 食事から摂取されるビタミン。NAD<sup>+</sup> と FAD はそれぞれ、食事性ビタミン B 群であるニコチンアミド、リボフラビンが体内に摂取されて、細胞内で合成されたもの。NAD<sup>+</sup> と FAD は多くの代謝酵素の活性に必要な補酵素であるとともに、Sirt1 と LSD1 の活性に欠かせないことが注目される。つまり、栄養・代謝と遺伝子・エピゲノムを結びつける役割を果たしている。

論文名 : Distinct roles of the NAD<sup>+</sup>-Sirt1 and FAD-LSD1 pathways in metabolic response and tissue development

(代謝応答と組織発生における NAD<sup>+</sup>依存性 Sirt1 と FAD 依存性 LSD1 経路の異なる役割)

著者名 : Mitsuyoshi Nakao\*, Kotaro Anan, Hirotaka Araki, and Shinjiro Hino

(\*責任著者)

掲載雑誌 : Trends in Endocrinology and Metabolism (Cell Press)

doi : 10.1016/j.tem.2019.04.010

URL : [https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760\(19\)30072-4](https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760(19)30072-4)

《参考著書》

- 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.
- 環境とエピゲノムーからだは環境によって変わるのか?ー. 丸善出版、2018.

【お問い合わせ先】

熊本大学発生医学研究所 細胞医学分野

担当 : 教授 中尾 光善 (なかお みつよし)

電話・FAX : 096-373-6804

e-mail : [mnakao@kumamoto-u.ac.jp](mailto:mnakao@kumamoto-u.ac.jp)

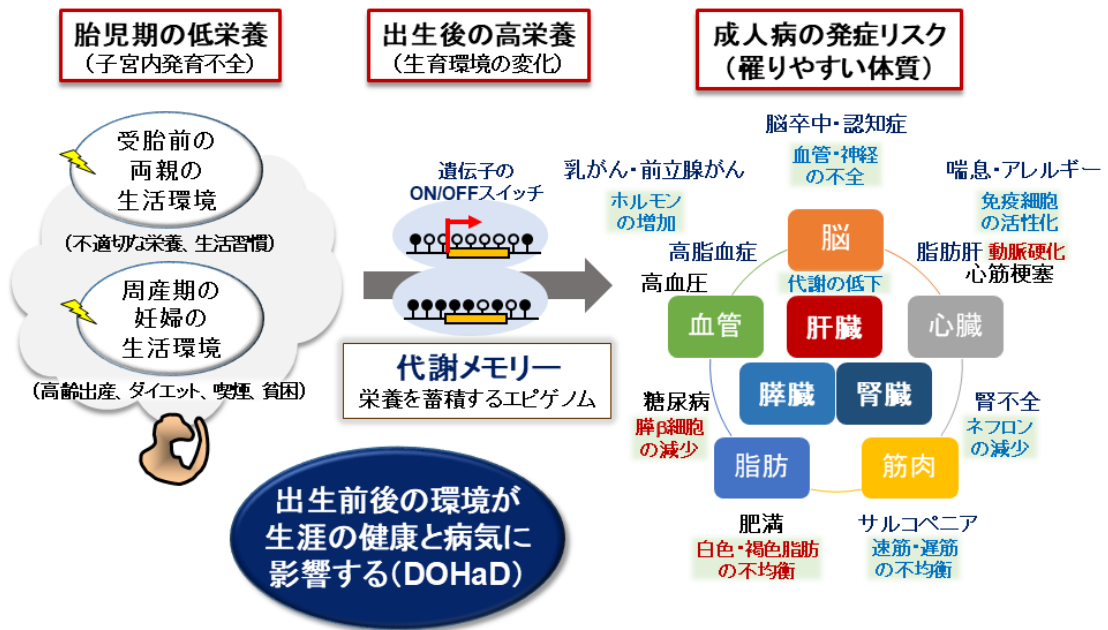


図1 「成人病の胎児期起源説」から「DOHaD説」

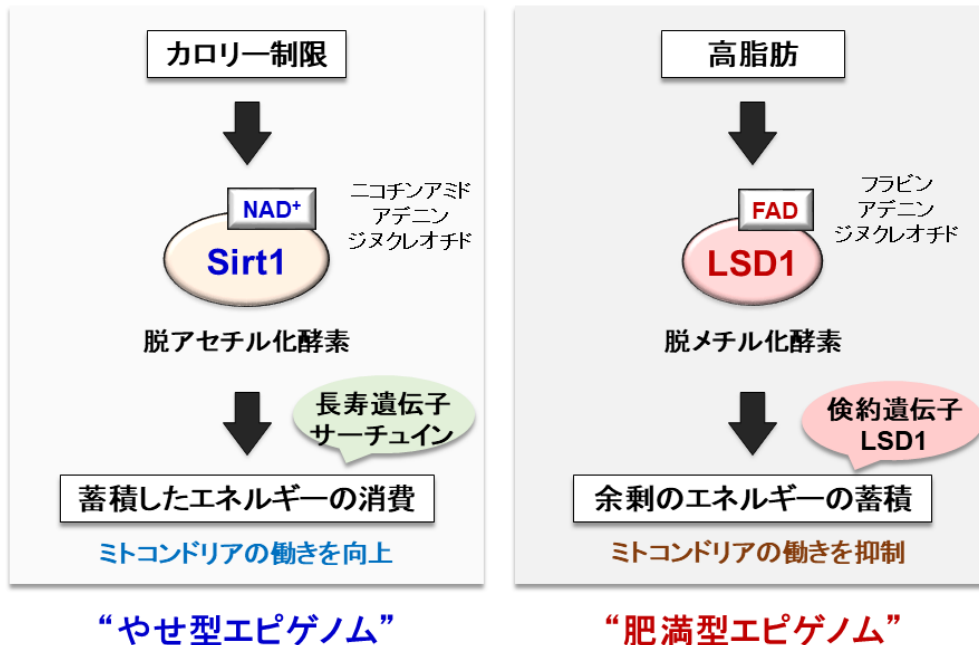


図2 酵素のSirt1とLSD1の働き