

膵β細胞機能のエピゲノム制御

木戸良明

神戸大学大学院保健学研究科 病態解析学領域 分析医科学分野

私たちはこれまでに、膵β細胞においてインスリンシグナルが、膵β細胞の生存・維持には必須のシグナルであり、その数とサイズを制御することにより、膵β細胞量を調節していることを明らかとした(Nat Genet, 2006; Mol Cell Biol, 2008)。近年、膵β細胞量調節にエピジェネティクス制御が関与していることが報告され、注目を集めている。私たちは、膵β細胞におけるインスリンシグナルが様々な環境下でエピジェネティクス制御により発現調節を受けていることを見出した。

また、近年日本人2型糖尿病候補遺伝子として、GWASによるSNP解析で有意な変異が報告された*KCNQ1*遺伝子について解析を行った。*KCNQ1*は電位依存性Kチャンネルとして細胞膜の再分極を担っており、膵β細胞においてインスリン分泌に関与していることが知られている。また*KCNQ1*遺伝子はインプリンティング遺伝子の1つであり、その遺伝子領域において発現しているノンコーディングRNAである'*KCNQ1OT1*'が、DNAメチル化やヒストンメチル化を介して近傍遺伝子の発現を制御している。全身性*Kcnq1*ノックアウトマウスを用いて*Kcnq1*の機能を欠損させた検討では、耐糖能、膵β細胞機能に関する明らかな表現型を示さない。そこで*Kcnq1*遺伝子のインプリンティング機構における影響を検討するために、父方変異マウス(PH)、母方変異マウス(MH)、野生型マウス(WT)に分けて解析した結果、PH群においてのみ有意な出生時の膵β細胞量の減少を認めた。*Kcnq1ot1*の発現量は、PH群においてのみ有意に低下しており、その結果、近傍遺伝子群の一つである細胞周期調節因子*Cdkn1c* (p57)のプロモーター領域のヒストンメチル化が変化して、p57の発現量が亢進する結果、膵β細胞量減少をもたらすものと考えられた。私たちはこれまでに、細胞周期調節因子p27が膵β細胞に蓄積することによって膵β細胞不全ならびに2型糖尿病を発症することを報告しているが(Nat Med, 2005)、p57においても同様の役割があるものと考えられる。

また私たちは、高脂肪食負荷により、転写因子C/EBPβが膵島に蓄積し、分子シャペロンGRP78の発現を低下させることで小胞体ストレスに対し脆弱となり、膵β細胞量減少を来すことを報告している (J Clin Invest, 2010)。

*Kcnq1ot1*の発現が低下するような状態では、*Cdkn1c*のプロモーター領域がユークロマチン化していると考えられ、このような状態で過食や肥満を呈すると、蓄積したC/EBPβが*Cdkn1c*のプロモーター領域に結合しやすくなることで、*Cdkn1c*の発現がさらに亢進し、膵β細胞量のさらなる減少を引き起こすことを見いだした。これらのことから、遺伝素因がある状態で高脂肪食や過食といった生活習慣が加わることが2型糖尿病の発症要因につながる事が明らかとなった。