

た⁴⁾。これらの事実は、ヒトの糖尿病性血管合併症においても metabolic memory が存在することを示唆している。

この metabolic memory は多くの *in vitro* の研究でも立証されている。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を正常グルコース (5mM) または高グルコース (30mM) 下で21日間、metabolic memory 群として14日間高グルコースに続いて7日間正常グルコース下で培養し検討を行った結果では、高グルコースでは、reactive oxygen species (ROS), 8-OHdG や Caspase-3 などが有意に増加しており、metabolic memory 群においても同様の結果が得られた⁵⁾。網膜血管内皮細胞においても同様の実験系で NF- κ B や Bax などが増加していた⁶⁾。以上の *in vitro* の結果から糖尿病における metabolic memory は、NF- κ B や ROS の経路、つまり酸化ストレスが重要な因子であることを示唆している。

Metabolic memory と AGEs

終末糖化産物 (advanced glycation end products ; AGEs) は、血糖コントロールの程度とその持続期間により不可逆的に生体内で形成・蓄積され、ごく緩徐にしか代謝されないため metabolic memory や legacy effect という現象を最もよく説明できる物質といえる。グルコースなどの還元糖は蛋白質のアミノ基と非酵素的に反応して schiff 塩基、アマドリ化合物を形成する。その後、緩徐に不可逆的な脱水・縮合を繰り返し、AGEs を形成する。慢性的な高血糖が、循環血液中や組織における AGEs の形成・蓄積を促進し糖尿病性腎臓病を含めた臓器障害を引き起こす。糖尿病性腎臓病では、糸球体基底膜、メサンギウム、ポドサイト、尿細管細胞、内皮細胞など、さまざまな細胞・部位に AGEs が蓄積することが報告されている⁷⁾。この AGEs が、細胞上に存在する AGE 受容体 (receptor for AGE ; RAGE) に認識され糸球体や尿細管におけるサイトカインや増殖因子の発現を誘発し腎症進展

に関与することが知られている。

メサンギウム細胞において、AGEs により RAGE が活性化されるとアポトーシスや肥大が生じ、炎症性サイトカインである単球走化因子 (MCP-1) 発現が亢進し、腎症が進展することが報告されている⁸⁾。筆者らも、メサンギウム細胞において AGEs が RAGE によって認識されたのち、膜型 NADPH オキシダーゼに由来する ROS の生成を亢進させ、アンジオテンシン II のオートクライン分泌を介して TGF- β -Smad 系を活性化し、メサンギウム細胞の肥大やフィブロネクチン合成を誘導することを明らかにした⁹⁾。ポドサイトにおいても RAGE の活性化は糖尿病性腎症の発症・進展に深く関与しており、転写因子の FOXO4 の活性化を介してアポトーシスを引き起こすことや、ポドサイトの細胞骨格異常を惹起することも報告されている^{10, 11)}。AGEs は内皮細胞上に存在する RAGE によって認識され、細胞内酸化ストレス産生を惹起し、NF- κ B の活性化を介してさまざまなサイトカインや増殖因子を分泌し、炎症反応を惹起する。また AGEs は内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の発現を低下させ、NO を不活化することも知られている^{12, 13)}。このように AGEs は腎臓においてさまざまな細胞を障害することで糖尿病性腎臓病の発症・進展に関与している (図1)。加えて AGEs は全身の血管内皮細胞における RAGE によっても同様に認識され細胞内酸化ストレスを介して動脈硬化の進展や大血管症の発症にも関与すると考えられている。

以上より metabolic memory や legacy effect を惹起する酸化ストレスの一部は、AGE-RAGE 系が由来である可能性が考えられる。

糖尿病とエピジェネティクス

近年、metabolic memory がエピジェネティックな機序と密接に関与すると考えられている。エピジェネティックなプロセス

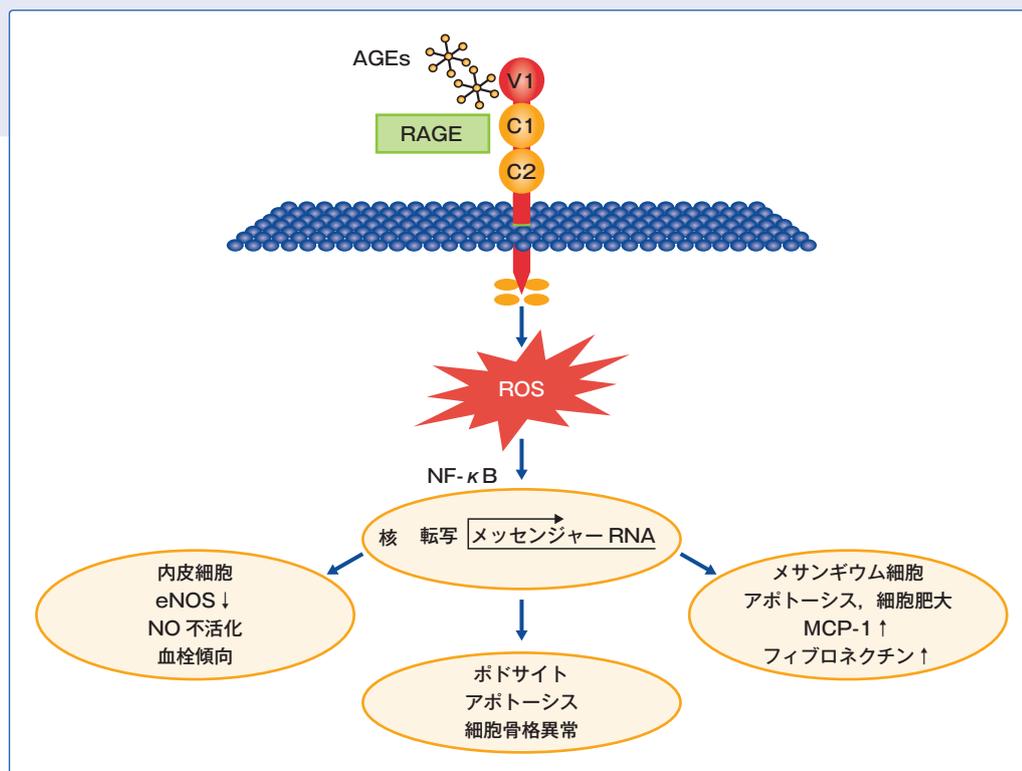


図1 AGE-RAGE系と糖尿病性腎臓病

とは、「DNA塩基配列の変化を伴わない」後天的なゲノム変化によって引き起こされる遺伝子発現や表現型の変化と定義されている。これは細胞の分化段階や環境因子への曝露に応じて適切に遺伝子を働かす仕組みであり、このエピジェネティクスな変化の機序としては、ヒストン翻訳後修飾 (post translational histonemodifications ; PTHMs), DNAメチル化, microRNA-mediated translational control の3つに分類することができる。PTHMsは、DNAのメチル化やヒストン蛋白質のアミノ末端のメチル化・アセチル化・リン酸化・ユビキチン化などの翻訳後修飾が中心的な役割を担うと考えられている。ゲノムDNAは、H2A, H2B, H3, H4各ヒストンそれぞれ2つずつからなるヒストン8量体に巻きつくことでヌクレオソーム構造を形成している。このヒストン尾部のアミノ酸残基の一部が、メチル化やアセチル化などの修飾を受け転写活性や抑制が誘導される(図2)。たとえばヒストンH3尾部は、9番目や27番目のリジン残基のアセチル化、4番目のリジン残基のジメチル化とトリメチル化が転写活性化に関連することが知られている。DNAメチル化は、DNAメチル基転移酵素(DNA methyltransferase; DNMT)によるシトシン残基のメチル化を特徴としている。

このDNAのメチル化/脱メチル化が細胞機能を調節し、遺伝子発現を誘発もしくは抑制的に働く。実際に、同一のゲノムを有するはずの一卵性双生児において外見や疾病の発症などが同じでないのは、環境因子の違いで個人のエピゲノムが変化するためと考えられている。さまざまな年齢の一卵性双生児のペアのDNAのメチル化とヒストンアセチル化を比較した研究で、年齢とともにエピゲノムの違いが増加していることが観察された¹⁴⁾。ヒトを構成する200種類以上の細胞が、同じゲノムDNAを有するにもかかわらず多彩な細胞特異性を生む機序として、細胞が分裂する際に受け継がれるエピゲノムを“memory”として記憶するしくみが重要な役割を担っている。このエピゲノムの変化は、正常な発生や分化、老化などさまざまな生命現象のみならず、その異常が疾病の発症にも深く関与している。とくにがん遺伝子の調節においてエピゲノムの変化が着目されていたが、近年では2型糖尿病を含む代謝疾患の発症にも重要な役割を果たすことが明らかになってきた。2型糖尿病の発症と進行には遺伝素因、つまり遺伝子の塩基配列が重要であると考えられてきた。しかし最近では胎内環境や新生児の栄養状態が、エピゲノムの変化を引き起