

クロマチンリモデリング因子による小腸吸収細胞遺伝子発現誘導機構

静岡県立大学食品栄養科学部 望月 和樹

小腸消化吸收関連遺伝子は、小腸幹細胞であるクリプトから吸収細胞へ分化する過程で発現し、流入する栄養素の消化吸收に対応する。そのため、小腸消化吸收関連遺伝子の発現は、栄養素ならびにホルモンにより調節を受けることが知られているが、その転写調節機構はあまりわかっていない。本研究では、特に、ビタミン A の転送タンパク質である細胞性レチノール結合タンパク質タイプ II (CRBP II)、脂肪酸の転送に参与する脂肪酸結合タンパク質 (L-FABP)、グルコース・ガラクトースの輸送担体の SGLT1 およびフルクトースの輸送担体 (GLUT5)、ならびにデンプン・ショ糖の分解に参与する二糖類水解酵素スクラーゼ・イソマルターゼ複合体 (SI) をモデルとしてもちい、それらの遺伝子発現制御の分子機構を解明することを目的とした。

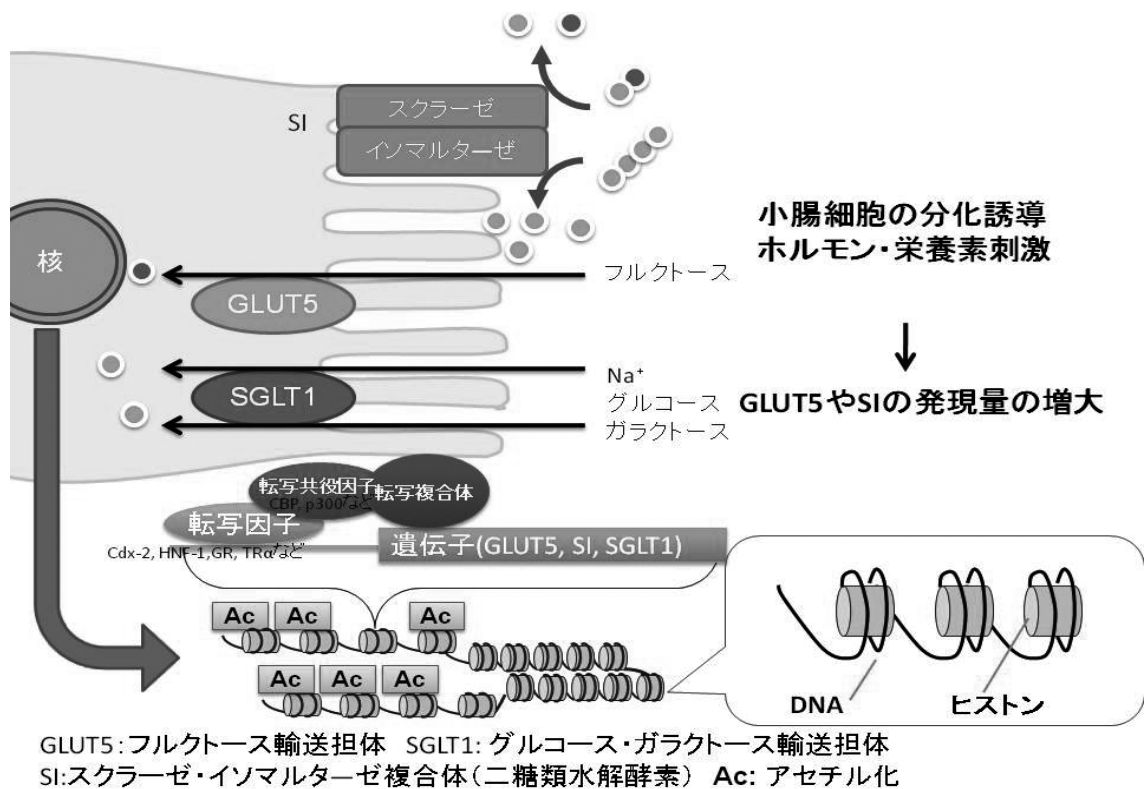
そのところ、CRBP II と L-FABP の遺伝子発現は、ラット授乳期から離乳期中期までの脂肪を多く含む母乳を摂取している時期に高く、離乳後に速やかに減少した。離乳期中期に、強制離乳させたラットに高脂肪食もしくは低脂肪食を摂取をさせると、低脂肪食摂取ラットにおいては、CRBP II ならびに L-FABP の遺伝子発現が低下したのに対し、高脂肪食を摂取したラットでは、その低下が見られなかった。さらに、離乳期中期に強制離乳させて、脂肪酸 (中鎖脂肪酸 ; カプリル酸、長鎖脂肪酸 ; オレイン酸、リノール酸、アラキドン酸)、ならびに脂肪酸を直接リガンドとする核内受容体 PPAR のサブタイプの一つ PPAR α のリガンドである Wy14,643 を強制投与すると、CRBP II ならびに L-FABP の遺伝子発現は誘導された。さらに、成体ラットにおいても、高脂肪食で摂取により、CRBP II と L-FABP の遺伝子発現が増大した。これら CRBP II, L-FABP 遺伝子発現の出生後発達過程における変動ならびに成体ラットにおける高脂肪食摂取による増大は、PPAR α ならびにヒストンのアセチル化を促進し、転写複合体を標的遺伝子上へ誘導する能力がある転写共役因子 p300 の発現量と正の相関を示し、PPAR δ の発現量と負の相関があることがわかった。さらに、小腸様細胞 Caco-2 において、不飽和脂肪酸が、p300 と PPAR α の結合、ならびに PPAR α - RXR ヘテロニ量体の標的エレメント (PPRE) への結合を増大させることで、標的遺伝子の転写を活性化するが、PPAR δ には、その活性が少ないことが明らかにされた。これらのことにより、ラット授乳期—離乳期ならびに脂肪摂取時の CRBP II, L-FABP の遺伝子発現は、PPAR α により正に、PPAR δ により負に調節されることが考えられた。

一方、糖の輸送担体 (GLUT5, SGLT1, GLUT2) 遺伝子は、糖の摂取量、血中甲状腺ホルモンおよび血中グルココルチコイドホルモンが増大する離乳期初期に誘導されることが知られている。私らのグループは、甲状腺ホルモン受容体 TR α -1 の発現が離乳期初期に劇的に増大することを見出した。さらに、離乳期初期のラットに甲状腺ホルモン T3 を腹腔内投与すると、糖輸送担体の遺伝子発現がさらに増大した。さらに、小腸様細胞株 Caco-2 細胞に分化誘導剤である MAP キナーゼ阻害剤と T3 を共投与すると、GLUT5 遺伝子発現が劇的に増大した。この増大は、セリン、スレオニン残基のリン酸基が脱リン酸化された TR α -1 が、GLUT5 遺伝子上に存在する甲状腺ホルモン応答エレメント (TRE) に結合し、GLUT5 遺伝子の転写を活性化することが、ゲルシフトアッセイ、レポーターアッセイ、クロマチン免疫沈降法により、確かめられた。以上の結果より、離乳期初期における GLUT5 遺伝子の発現増大は、甲状腺ホルモン TR α -1 により調節を受けることが確かめられた。さらに、GLUT5 遺伝子は小腸様細胞 Caco-2 において、MAPK 阻害剤ならびにグルココルチコイドホルモンのアゴニストであるデキサメタゾンの共投与により劇的に誘導された。MAPK 阻害剤ならびにグルココルチコイドホルモン共投与により、グルココルチコイドホルモン受容体 GR が核移行し、さらに核の中の GR の 203 番目セリン残基が脱リン酸化されることが明らかにされた。さらに、核移行した GR が直接 GLUT5 遺伝子の転写調節領域に結合するだけではなく、遺伝子上のヒストン H3, H4 のアセチル化、転写共役因子 CBP の結合が増大することがわかった。以上のことにより、GLUT5 遺伝子のグルココルチコイドホルモンによる誘導は、GR の 203 番目のセリン残基の脱リン酸化による核内移行増大ならびに GLUT5-GRE への結合増大により正に調節されているだけではなく、ヒストンアセチル化の増大に伴う転写共役因子 CBP の結合増大により正の調節を受けると考えられた。

SI に関しては、離乳期に増大するだけではなく、高糖摂取時、果糖摂取時に増大することが知られている。私らは、高糖質食摂取時の SI の遺伝子発現増大には、遺伝子転写調節領域ならびに転写領域のヒストン H3 ならびに H4 のアセチル化が関与することを発見した。転写共役因子 CBP ならびに RNA ポリメラーゼ II の SI 遺伝子上における結合も増大していた。さらに、SI 遺伝子発現の離乳期における増大、果糖摂取時の発現の増大にも、ヒストン H3 ならびに H4 のアセチル化が関与することを見出した。

以上のことより、これら小腸消化吸收関連遺伝子発現の栄養素ならびにホルモンのシグナルによる増大は、核内転写因子の核内輸送活性ならびに標的エレメントへの結合活性の増大によるだけではなく、これら遺伝子上流・転写領域に結合するヒストンタンパク質のアセチル化を誘導し、転写共役因子ならびに転写複合体を迎え入れることによることが明らかになった (概念図)。これらの知見は、栄養素およびホル

モンが、核内転写因子のリガンドとして、あるいは翻訳後修飾変化をもたらす活性化因子として作用するだけではなく、クロマチン構造を劇的に変動させる鍵因子として、小腸消化吸収関連遺伝子の転写を調節することを示したものである。



概念図