

15 エピゲノム因子 Brd4 を介したインスリン抵抗性誘導機構

望月 和樹

本研究では、“エピゲノム因子 BRD4 は、細胞内のグルコース濃度に応答し糖応答遺伝子の転写伸長反応を調節するエネルギーセンサー因子であるとともに、インスリン感受性細胞からインスリン抵抗性細胞への変容を決定づける新規エピゲノム因子である”という仮説を検証した。その結果、糖刺激が、単球様細胞における TNF- $\alpha$  の発現、および肝臓における脂肪代謝関連遺伝子の発現を増大させること、これらの遺伝子発現増大には、アセチル化ヒストンおよびエピゲノム因子 BRD4 が関与することが明らかとなった。

脂肪細胞における脂肪蓄積関連遺伝子の発現のインスリン抵抗性誘導による低下には、これら遺伝子上のアセチル化ヒストン-BRD4 の結合低下が関与すること、短鎖・中鎖脂肪酸の投与は、これらの遺伝子の発現および転写領域のヒストンのアセチル化を増大させることが明らかとなった。

以上により、BRD4 は、糖シグナルを受容するエピゲノム因子であることが明らかになるとともに、BRD4 の活性を正常に維持することが、2 型糖尿病などの生活習慣病の予防および治療に重要である可能性が示唆された。

エピゲノム因子 BRD4 とインスリン抵抗性との関連

