

【総説】

栄養環境適応におけるエピジェネティクス制御機構

日野 信次朗

熊本大学発生医学研究所細胞医学分野

要約

栄養環境への適応は、生物個体の生存や健康だけでなく集団の維持にも重要である。しかし、栄養や食事の変化に対する短期的な応答の仕組みはよく知られているのに対し、長期的な適応の仕組みはあまりわかっていない。長期的な表現型 (= 体質) が形作られる過程では、DNA メチル化やヒストン化学修飾といったエピゲノムの変化を起点としたエピジェネティクス制御機構が基盤的な役割を果たすと考えられる。そこで、本稿ではホルモン等を介した栄養シグナルや栄養素代謝物がエピジェネティクス機構に作用する仕組みや、表現型形成におけるエピゲノムの役割について概説する。また、「世代を超える栄養環境応答」や「適応進化とエピゲノムの関係」等、より長いタイムスパンの適応についても紹介する。

キーワード : epigenome, nutrient, adaptation, phenotype, histone demethylase

1. はじめに

我々は、食事や気候、大気、人間関係等、多様な環境因子に曝されながら生活している。環境に応じた表現型の獲得は、個体の生存や集団の維持に大きく貢献する。自然界ではしばしば見られる現象だが、ヒトでは環境依存的に獲得する表現型 (= 長期的体質) はあまり明確でない。しかし、近年、胎児・幼少期に受けた環境ストレスが後年の慢性疾患リスクに影響を及ぼすとされるいわゆる DoHAD (developmental origins of health and diseases) 仮説が検証される中で、体質形成における環境因子の役割が注目を集めている。特に、成育期に適応する環境 (低栄養や過栄養) と成年・老年期の生活環境の不一致が糖尿病や循環器疾患などの生活習慣病リスクを増大させる可能性が議論されている^[1]。

エピジェネティクス機構は、遺伝子発現の細胞種選択性、タイミングやストレス応答性を調節することで細胞のアイデンティティや運命決定を司る仕組みである。エピジェネティクス機構の中核は、DNA メチル化やヒス

トン化学修飾 (メチル化、アセチル化等) などのいわゆるエピゲノム形成を介したクロマチン構造制御である (図 1)。一般に、ヒストンアセチル化やヒストン H3 リジン 4 (H3K4) のメチル化が集積するプロモーターやエンハンサーでは、転写因子や RNA ポリメラーゼがアクセスしやすいオープンクロマチンが形成されやすい。一方、DNA メチル化やヒストン H3 リジン 9 又は 27 (H3K9, H3K27) のメチル化は、転写が起こりにくい凝集クロマチン形成に関係する。エピジェネティクス機構は、環境に応じた表現型の形成や遷移に基盤的な役割を果たす。例えば、アリやミツバチのカースト形成など環境依存的表現型にエピゲノムが重要な役割を果たすことが知られている^[2]。また、生活習慣の影響を強く受ける 2 型糖尿病やがんなどの疾患において特徴的なエピゲノム変化が蓄積することが報告されている^[3, 4]。

エピゲノムは、修飾・脱修飾を担う酵素である ‘writer’ と ‘eraser’ によって形作られ、修飾を特異的に認識する ‘reader’ タンパク質によって転写やクロマチン構造制御などの生物学的役割を付与される (図 1)。writer や eraser による酵素反応には、様々な栄養素代謝物が基質や補因子として使われるが、近年の研究から、栄養素摂取や代謝状況がエピゲノム形成に直接投影されることが示されている^[5]。また、栄養状態を感知するホルモンや増殖因子により活性化される栄養シグナルも writer や eraser に作用してエピゲノム変化を誘導する^[6]。

連絡先 : 日野 信次朗

〒 860-0811 熊本市中央区本荘 2-2-1

TEL : 096-373-6801

FAX : 096-373-6804

Email : s-hino@kumamoto-u.ac.jp

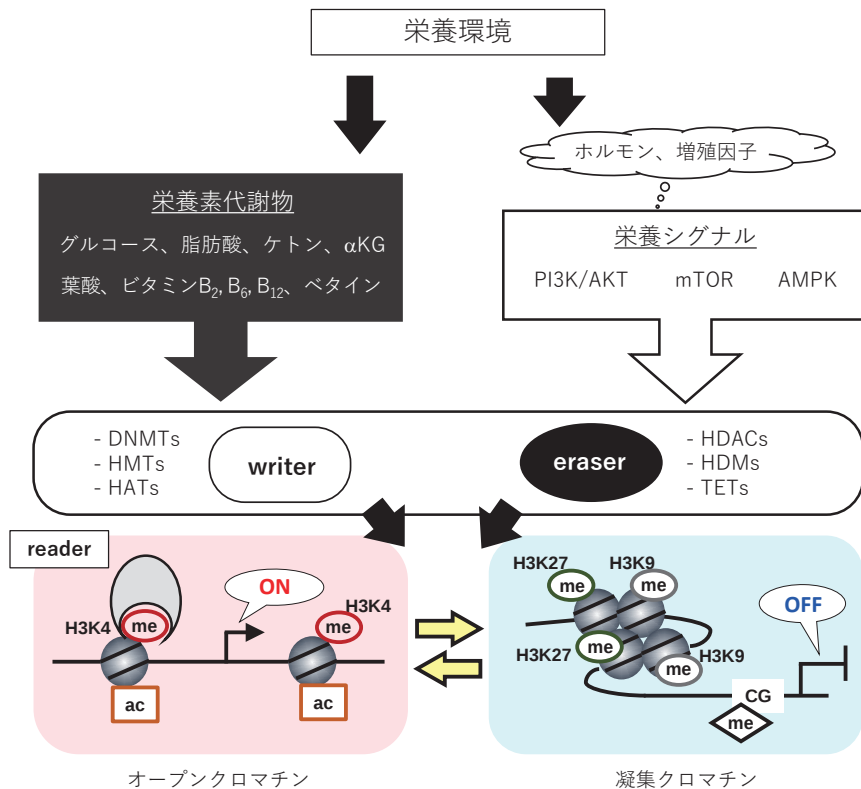


図1. エピジェネティクス制御における栄養素代謝物と栄養素シグナルの役割

上記のような状況から、個々の栄養素や栄養シグナルが環境依存的な表現型形成にどのように作用するかを解明できれば、様々な慢性疾患の発症過程を理解できると考えられる。また、栄養環境に起因するストレスは、その個体のエピゲノムだけでなく、生殖細胞を介して子孫のエピゲノムにも影響を及ぼすことがわかりつつある^[7]。また、ゲノム進化が栄養環境適応を可能にする機序として、エピジェネティクス制御の変化が関わることも知られつつある^[8]。このように、栄養とエピゲノムの関係を知ることは、人類と栄養の関係をより深く理解することに繋がる。

2. 栄養素と栄養シグナルによるエピゲノム制御

2.1 S-アデノシルメチオニン (SAM)

栄養素摂取の多寡がエピジェネティックな機序により表現型に寄与することは、Agouti viable yellow (A^{vy}) マウスを用いた研究により実証された^[9]。DNA やヒストンのメチル化の writer は、それぞれ DNA メチル基転移酵素 (DNA methyltransferases: DNMTs) やヒストンメチル基転移酵素 (histone methyltransferases: HMTs) である。メチル基転移反応のメチル基供与体である S-アデノシルメチオニン (SAM) は、1 炭素代謝 (one carbon metabolism) と呼ばれる代謝経路により供給される。SAM 合成の過程では、葉酸、ビタミン B_6 及び B_{12} 、ベタインといった栄養素が必須の役割を果たす。 A^{vy} マウスの毛色は、agouti 遺伝子座に挿入されたトランスポゾン DNA のメチル化状態によって規定され

ている。低メチル化により発現が抑制されていると毛は黄色に、高メチル化により発現が活性化されると茶系色 (pseudo-agouti) になる。妊娠マウスに上記栄養素を欠乏する飼料を給与すると産仔は黄色に、逆に充足する飼料では茶系色になることが示された。その後、多くの研究で栄養素欠乏による SAM 供給低下により表現型形成に影響を来す例が示されているが、その背景にあるエピジェネティクス機構はよくわかっていない^[10]。

2.2 ヒストンアセチル化・脱アセチル化に関わる栄養素代謝物

ヒストンアセチル化に関わる writer、ヒストンアセチル基転移酵素 (histone acetyltransferases: HATs) の基質はアセチル CoA であり、エネルギー源性栄養素であるグルコースや脂肪酸から合成される。従って、これらの摂取状況がグローバルなアセチル化レベルに強く投影される。クエン酸からアセチル CoA を作り出す ATP-クエン酸リアーゼは、細胞質の他、核内にも存在する^[11]。つまりヒストンアセチル化の基質合成は、エネルギー代謝経路と切り離されて局所で行われていると考えられている。酵母や培養細胞を用いた研究で、グルコース供給量がヒストンアセチル化レベルを規定することが報告されている^[11, 12]。また、アセチル CoA から合成されるケトン体である β -ヒドロキシ酪酸は、アセチル化の eraser であるヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylases: HDACs) 阻害剤として働く^[13]。最近、ケトン体合成の初動酵素である HMG-CoA シンターゼ 2

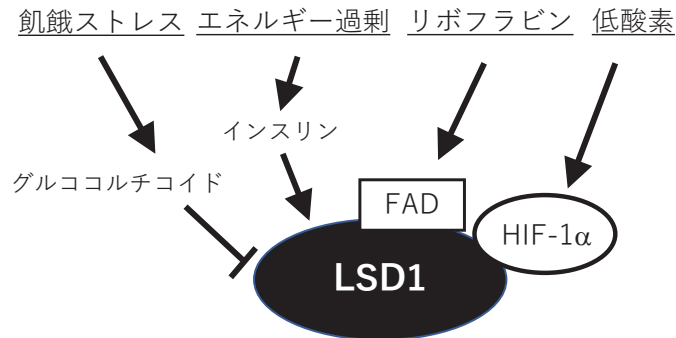


図2. 多様な環境ストレスがヒストン脱メチル化酵素 LSD1 の機能に影響を及ぼす

(HMGCS2) を欠損するマウスの肝臓では、ヒストンのグローバルな低アセチル化を生じることが報告された^[14]。通常、ケトン体は飢餓時に肝臓で合成され、他臓器でエネルギー源として活用される。したがって、栄養環境に応じたケトン体量の変化がHDAC 機能調節を介してゲノム全体のヒストンアセチル化レベルを規定する可能性がある。

2.3 ヒストン・DNA 脱メチル化に関わる栄養素代謝物

Eraser であるヒストン脱メチル化酵素 (histone demethylases: HDMs) はヒトゲノムに約 20 種コードされており、Jumonji-C (JmjC) 型の O_2 依存性ジオキシゲナーゼと lysine-specific demethylase (LSD) 型のアミン酸化酵素に大別される。前者はクエン酸回路の中間代謝物である α ケトグルタル酸 (α KG) やビタミン C を補因子として要し、後者はリボフラビン (ビタミン B_2) 代謝物であるフラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) を要する。これらの栄養素代謝物の利用性や代謝量を変化させると、ヒストンメチル化状態の変化や遺伝子発現変化が惹起されることが知られている^[15]。また、DNA 脱メチル化に関わるメチル化 DNA ヒドロキシ化酵素である ten-eleven translocase (TET : 1-3 の三種がある) も JmjC 型脱メチル化酵素と同様の酵素活性を持ち、 α KG やビタミン C 量の変動によって活性が変化する^[5]。

2.4 栄養シグナル

栄養環境に応じて働くシグナル伝達機構は、食後やカロリー過剰時に同化優位な代謝を誘導する経路と飢餓・低栄養時に異化優位な代謝を誘導する経路に分けられる。これらの多くはリン酸化カスケードであり、その下流にエピジェネティクス因子が存在する場合がある。例えば、PI3K/AKT 経路は、同化ホルモンであるインスリンや増殖因子により活性化されるが、AKT はヒストンメチル基転移酵素 WHSC1 をリン酸化することにより安定化させることが報告されている^[16]。また、アミノ酸栄養センシングに関わる mTOR 経路についても、ヒストンアセチル化やメチル化、クロマチンリモデリング等、様々なエピジェネティクス機構に作用する^[17]。細胞内の低エネルギー状態を感知する AMP キナーゼは、TET2 をリン酸化することにより安定化しヒドロキシ

メチル化状態の維持に関わることが報告されている^[18]。飢餓等のストレスに応答するホルモンであるグルココルチコイド (GC) は、核内受容体であるグルココルチコイド受容体を活性化して、転写・エピゲノム制御に働く^[19]。また、ビタミン A 誘導体であるレチノイン酸やビタミン D も同様に核内受容体を介してエピジェネティックな遺伝子制御に寄与する^[19]。

このように、多様な栄養素代謝物や栄養シグナルが複合的にエピゲノムに作用することで、栄養環境に応じた多彩な遺伝子発現制御様式が生み出されている。環境適応の全体像を正確に理解するためには、個々の栄養素や関連因子の作用を統合的に捉える必要があるが、困難な作業である。我々は、LSD 型のヒストン脱メチル化酵素 LSD1 がリボフラビン代謝に依存するだけでなく、インスリンシグナルと共役して同化的代謝を促進すること^[20]、GC 刺激によって分解されること^[21]、低酸素誘導因子である HIF-1 α と共役して低酸素応答遺伝子の発現に寄与することを明らかにした (図2)^[22]。これらの成果は、個々のエピジェネティクス因子が多様な環境情報を遺伝子制御に変換するハブとして働くことを示している。

3. 表現型多相とエピジェネティクス

単一の遺伝子型から複数の明確に異なる不連続な表現型が生み出される現象は、表現型多相 (多型) と呼ばれる。自然界では栄養環境に応じた多相化は珍しくない。例えば、シャクガの 1 種である *Nemoria arizonaria* の幼虫は、孵化する季節によってエサが変わり、その結果擬態の様式に劇的な違いが生まれる^[23]。ヒトを含む哺乳動物において、環境依存性の多相化現象が存在するかは明確ではない。その中で、脂質貯蔵に関わる表現型 (肥満、痩せ) は、遺伝的素因と環境要因の影響下で形作られる。近年の研究で、肥満と痩せが明確に異なる不連続な表現型であることが提唱されている。トランスポゾンの抑制や凝集クロマチン形成に寄与する因子 Trim28 のヘテロ不全マウスにおいて、通常飼育下で肥満と痩せの二極化された表現型が出現することが報告されている^[24]。このことは、何らかのエピジェネティックなスイッチが存在し、一定の環境下では一様な表現型を生み出すが、スイッチが破綻すると確率論的に二相化することを示唆している。興味深いことに、一卵性双生児の間に肥満・瘦

せの不一致があるケースでは *TRIM28* の発現量に顕著な差があることが示されている^[24]。食事をはじめとする環境要因によってエピジェネティックに肥満・痩せがスイッチ式に決定されるのかもしれない。

運動機能に関わる表現型も、遺伝的素因だけでなく運動や食事といった環境要因の影響下で形作られる。骨格筋には、姿勢や骨格の維持に関わる収縮の遅い線維（遅筋）と力学負荷に強くダイナミックな動きを支える収縮の速い線維（速筋）がある。一般に、耐久運動を多く行うスプリンター型は速筋優位な筋肉が、持久運動を多く行うマラソンランナー型は遅筋優位な筋肉が発達しやすいので、これらは表現型多相と言えるかも知れない。これまで、環境に応じた線維型可塑性のエピジェネティックな仕組みは知られていなかった。我々は、筋分化の過程で LSD1 が遅筋線維遺伝子の発現を H3K4 脱メチル化を介して抑制することにより、速筋型遺伝子発現を促進することを明らかにした^[21]。その中で、飢餓応答ホルモンである GC が LSD1 のプロテアソームを介した分解を促進することにより速筋型遺伝子発現を活性化することがわかった。これらのことから、栄養環境に応じて筋肉の質が決定される過程で LSD1 が重要な役割を果たすことが示唆された。

4. 栄養環境の世代を越えた記憶

胎生期や幼年期の育成環境だけではなく、前世代が曝露された栄養環境も子供や子孫の発生過程やエピゲノム形成に投影されることが示されている。例えば、高脂肪食や低タンパク質等のエネルギー源性栄養素の多寡の他、葉酸やビタミン C 欠乏等の栄養環境も、マウス等のモデル生物で次世代の形態形成や代謝恒常性に影響を及ぼすことが示されている^[10, 25, 26]。父親や妊娠前の母親の受けた環境ストレスはそれぞれ精子と卵に質的变化を惹起して受精後の発生過程に影響を及ぼすため、仔世代は環境ストレスの直接的な作用を受けたと言える（intergenerational effect）。一方、孫世代以降は何らかの間接的な方法で環境ストレス記憶を受け継ぐ（transgenerational effect）。これらの現象は異なる仕組みによって成立しているはずだが、いずれの場合も精子や卵のエピゲノムや保持している RNA（特に非コード RNA）構成の変化が介在していると考えられる。例えば、低タンパク質給与を受けた雄マウスを父に持つ仔マウスの肝臓では、通常食給与マウスの子供とは DNA メチル化や低分子 RNA の構成が異なっていた^[27]。この実験の中で、父マウスの精子に含まれる低分子 RNA の構成は栄養環境の影響を受けたが、DNA メチル化は変わらなかった。このことから、栄養環境は精子の RNA 構成を変化させることで、次世代の発生過程のエピゲノム形成に影響を及ぼすことが示唆された。Transgenerational effect は、世代交代の早い線虫やショウジョウバエを対象とした研究が多い。例えば、線虫において飢餓による遺伝子発現変化が 3 世代以上持続した例が報告されているが、この場合も生殖細胞の低分子 RNA の介在が示唆されている^[7]。いずれの例も栄養環境適応が世代を超え

て記憶される可能性を示しているが、詳細なメカニズムは解明が待たれる。

5. 進化に伴う栄養環境適応とエピジェネティクス

人類の一部の集団は、乳糖耐性を獲得することで乳由来食品から効率的に栄養を摂取する能力を獲得し、生存性を高めたと考えられている。乳糖分解に関わるラクターゼは離乳後に発現が消失するが、ラクターゼ遺伝子座近傍の塩基多型により発現が長期的に維持され乳糖耐性となる。最近の研究で、乳糖耐性と関連する塩基多型が周辺のクロマチン構造を大規模に変化させることが報告された^[8]。興味深いことに、周辺の多数の遺伝子の発現が変化した結果、高脂肪誘導性肥満になりやすくなる可能性が提示された。このことは、栄養環境に適応するために獲得した遺伝子型がエピジェネティックな遺伝子制御様式を変容させた結果、代謝疾患リスクを増大させた可能性を示唆している。適応進化と疾患リスクの関連性をエピジェネティクスの観点から説明できる面白い例である。近年、ヒト検体を用いたゲノムワイド関連解析が活発に行われ、生活習慣病と関連性の深い遺伝子多型が同定されている。その多くは非コード領域、つまり潜在的な遺伝子発現制御領域に存在する^[28]。このことは、エピジェネティックな機序による環境応答性の変化が、遺伝子型の多様化や選択の駆動力になることを示唆している。

6. おわりに

本稿で述べたように、栄養環境はエピゲノム変化を介して表現型を変化させ、生活習慣病疾患リスクを増大（又は低下）させる潜在能力を秘めている。今後の研究により、食事摂取が個々の栄養素機能を介して統合的にエピゲノムを作り替え、細胞や組織の質を変化させるまでが一貫した流れとして説明されることが望まれる。また、本稿では様々なモデル生物を用いた研究を紹介した。エピジェネティクス機構の一部には生物種間差があるが、環境適応戦略の種間差とどのように関係しているかは興味深い。

参考文献

1. P. D. Gluckman, M. A. Hanson, A. S. Beedle, Early life events and their consequences for later disease: A life history and evolutionary perspective. *Am. J. Hum. Biol.* **19**, 1–19 (2007).
2. K. M. Glastad, R. J. Graham, L. Ju, J. Roessler, C. M. Brady, S. L. Berger, Epigenetic Regulator CoREST Controls Social Behavior in Ants. *Mol. Cell.* **77**, 338–351.e6 (2020).
3. R. Barrès, M. E. Osler, J. Yan, A. Rune, T. Fritz, K. Caidahl, A. Krook, J. R. Zierath, Non-CpG methylation of the PGC-1 α promoter through DNMT3B controls mitochondrial density. *Cell Metab.* **10**, 189–198 (2009).

4. M. A. Dawson, T. Kouzarides, Cancer Epigenetics: From Mechanism to Therapy. *Cell*. **150**, 12–27 (2012) .
5. S. A. Haws, C. M. Leech, J. M. Denu, Metabolism and the Epigenome: A Dynamic Relationship. *Trends Biochem. Sci.* **45**, 731–747 (2020) .
6. A. Efeyan, W. C. Comb, D. M. Sabatini, Nutrient-sensing mechanisms and pathways. *Nature*. **517**, 302–310 (2015) .
7. M. F. Perez, B. Lehner, Intergenerational and transgenerational epigenetic inheritance in animals. *Nat. Cell Biol.* **21**, 143–151 (2019) .
8. L. Wang, N. Sinnott-Armstrong, A. Wagschal, A. R. Wark, J.-P. Camporez, R. J. Perry, F. Ji, Y. Sohn, J. Oh, S. Wu, J. Chery, B. N. Moud, A. Saadat, S. N. Dankel, G. Mellgren, D. S. P. Tallapragada, S. M. Strobel, M.-J. Lee, R. Tewhey, P. C. Sabeti, A. Schaefer, A. Petri, S. Kauppinen, R. T. Chung, A. Soukas, J. Avruch, S. K. Fried, H. Hauner, R. I. Sadreyev, G. I. Shulman, M. Claussnitzer, A. M. Näär, A MicroRNA Linking Human Positive Selection and Metabolic Disorders. *Cell*. **183**, 684–701.e14 (2020) .
9. R. A. Waterland, R. L. Jirtle, Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol. Cell. Biol.* **23**, 5293–5300 (2003) .
10. R. Lambrot, C. Xu, S. Saint-Phar, G. Chountalos, T. Cohen, M. Paquet, M. Suderman, M. Hallett, S. Kimmins, Low paternal dietary folate alters the mouse sperm epigenome and is associated with negative pregnancy outcomes. *Nat. Commun.* **4**, 2889 (2013) .
11. K. E. Wellen, G. Hatzivassiliou, U. M. Sachdeva, T. V Bui, J. R. Cross, C. B. Thompson, ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation. *Science*. **324**, 1076–1080 (2009) .
12. R. M. N. Friis, B. P. Wu, S. N. Reinke, D. J. Hockman, B. D. Sykes, M. C. Schultz, A glycolytic burst drives glucose induction of global histone acetylation by picNuA4 and SAGA. *Nucleic Acids Res.* **37**, 3969–3980 (2009) .
13. T. Shimazu, M. D. Hirschey, J. Newman, W. He, K. Shirakawa, N. Le Moan, C. A. Grueter, H. Lim, L. R. Saunders, R. D. Stevens, C. B. Newgard, R. V. J. Farese, R. de Cabo, S. Ulrich, K. Akassoglou, E. Verdin, Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*. **339**, 211–214 (2013).
14. Y. Arima, Y. Nakagawa, T. Takeo, T. Ishida, T. Yamada, S. Hino, M. Nakao, S. Hanada, T. Umemoto, T. Suda, T. Sakuma, T. Yamamoto, T. Watanabe, K. Nagaoka, Y. Tanaka, Y. K. Kawamura, K. Tonami, H. Kurihara, Y. Sato, K. Yamagata, T. Nakamura, S. Araki, E. Yamamoto, Y. Izumiya, K. Sakamoto, K. Kaikita, K. Matsushita, K. Nishiyama, N. Nakagata, K. Tsujita, Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation. *Nat. Metab.* **3**, 196–210 (2021) .
15. W. G. J. Kaelin, S. L. McKnight, Influence of metabolism on epigenetics and disease. *Cell*. **153**, 56–69 (2013) .
16. N. Li, W. Xue, H. Yuan, B. Dong, Y. Ding, Y. Liu, M. Jiang, S. Kan, T. Sun, J. Ren, Q. Pan, X. Li, P. Zhang, G. Hu, Y. Wang, X. Wang, Q. Li, J. Qin, AKT-mediated stabilization of histone methyltransferase WHSC1 promotes prostate cancer metastasis. *J. Clin. Invest.* **127**, 1284–1302 (2017) .
17. R. N. Laribee, Transcriptional and Epigenetic Regulation by the Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 Pathway. *J. Mol. Biol.* **430**, 4874–4890 (2018) .
18. D. Wu, D. Hu, H. Chen, G. Shi, I. S. Fetahu, F. Wu, K. Rabidou, R. Fang, L. Tan, S. Xu, H. Liu, C. Argueta, L. Zhang, F. Mao, G. Yan, J. Chen, Z. Dong, R. Lv, Y. Xu, M. Wang, Y. Ye, S. Zhang, D. Duquette, S. Geng, C. Yin, C. G. Lian, G. F. Murphy, G. K. Adler, R. Garg, L. Lynch, P. Yang, Y. Li, F. Lan, J. Fan, Y. Shi, Y. G. Shi, Glucose-regulated phosphorylation of TET2 by AMPK reveals a pathway linking diabetes to cancer. *Nature*. **559**, 637–641 (2018) .
19. V. Perissi, K. Jepsen, C. K. Glass, M. G. Rosenfeld, Deconstructing repression: evolving models of co-repressor action. *Nat. Rev. Genet.* **11**, 109–123 (2010) .
20. S. Hino, A. Sakamoto, K. Nagaoka, K. Anan, Y. Wang, S. Mimasu, T. Umehara, S. Yokoyama, K. Kosai, M. Nakao, FAD-dependent lysine-specific demethylase-1 regulates cellular energy expenditure. *Nat. Commun.* **3**, 758 (2012) .
21. K. Anan, S. Hino, N. Shimizu, A. Sakamoto, K. Nagaoka, R. Takase, K. Kohrogi, H. Araki, Y. Hino, S. Usuki, S. Oki, H. Tanaka, K. Nakamura, F. Endo, M. Nakao, LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation. *Nucleic Acids Res.* **46**, 5441–5454 (2018) .
22. A. Sakamoto, S. Hino, K. Nagaoka, K. Anan, R. Takase, H. Matsumori, H. Ojima, Y. Kanai, K. Arita, M. Nakao, Lysine demethylase LSD1 coordinates glycolytic and mitochondrial metabolism in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res.* **75**, 1445–1456 (2015) .
23. S. J. Simpson, G. A. Swo-rd, N. Lo, Polyphenism in

- insects. *Curr. Biol.* **21**, R738-49 (2011) .
24. K. Dalgaard, K. Landgraf, S. Heyne, A. Lempradl, J. Longinotto, K. Gossens, M. Ruf, M. Orthofer, R. Strogantsev, M. Selvaraj, T. T.-H. Lu, E. Casas, R. Teperino, M. A. Surani, I. Zvetkova, D. Rimmington, Y. C. L. Tung, B. Lam, R. Larder, G. S. H. Yeo, S. O’Rahilly, T. Vavouri, E. Whitelaw, J. M. Penninger, T. Jenuwein, C.-L. Cheung, A. C. Ferguson-Smith, A. P. Coll, A. Körner, J. A. Pospisilik, Trim28 Haploinsufficiency Triggers Bi-stable Epigenetic Obesity. *Cell*. **164**, 353–364 (2016) .
 25. S. P. DiTroia, M. Percharde, M.-J. Guerquin, E. Wall, E. Collignon, K. T. Ebata, K. Mesh, S. Mahesula, M. Agathocleous, D. J. Laird, G. Livera, M. Ramalho-Santos, Maternal vitamin C regulates reprogramming of DNA methylation and germline development. *Nature*. **573**, 271–275 (2019) .
 26. O. J. Rando, Daddy issues: paternal effects on phenotype. *Cell*. **151**, 702–708 (2012) .
 27. B. R. Carone, L. Fauquier, N. Habib, J. M. Shea, C. E. Hart, R. Li, C. Bock, C. Li, H. Gu, P. D. Zamore, A. Meissner, Z. Weng, H. A. Hofmann, N. Friedman, O. J. Rando, Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. *Cell*. **143**, 1084–1096 (2010) .
 28. C. Ling, T. Rönn, Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* **29**, 1028–1044 (2019) .

Epigenetic mechanisms for the adaptation to fluctuating nutritional environment

Shinjiro Hino

Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University

Abstract

Adaptation to nutritional environment is crucial for both the organismal survival and the population maintenance. Although the mechanisms for immediate response to environmental fluctuations have been well known, those for the long-term adaptation are poorly understood. Epigenetic mechanisms, such as DNA methylation and histone modifications, play central roles in the development of long-lasting phenotypes. This review provides an overview of how nutrients and nutritional signals trigger epigenetic changes, and how they are related to phenotypic variations. In addition, recent topics such as the transgenerational inheritance of environmental response and the epigenetic aspects of evolutionary adaptation are summarized.

Keywords : epigenome, nutrient, adaptation, phenotype, histone demethylase