

2024年3月19日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

エピゲノム変化が脂肪のエネルギー消費を促進し 肥満を抑制する

-肥満や糖尿病の発症機序解明に期待-

【発表のポイント】

- マウスにおいては、エピゲノム^(注1)による適切な調節によってエネルギーが適正に消費され、肥満・糖尿病を防いでいることを明らかにしました。
- エピゲノムの調節を破綻させると、エネルギーを消費するミトコンドリア^(注2)を増やすことができず、個体のエネルギー消費が低下しました。
- ヒトの脂肪組織でもエピゲノム変化を司る酵素が少ないと肥満度や血中コレステロール値が高いことがわかりました。

【概要】

脂肪組織にはいくつかの種類があります。白色脂肪組織（WAT）はエネルギーの貯蔵や供給を行うのに対し、褐色脂肪組織（BAT）はエネルギーの燃焼に重要なミトコンドリアが多く、熱を生み出す組織として知られています。個体が寒冷にさらされると、褐色脂肪細胞に似たベージュ脂肪細胞^(注3)がWATの中に出現し、寒冷への適応を可能にします。褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞は脂肪を燃焼するため、肥満や糖尿病の治療標的として注目を集めています。

東北大学大学院医学系研究科の酒井寿郎教授らの研究グループは、マウスにおいてエピゲノムの書き換えを行う酵素^(注4)の活性を欠失させると、WATでミトコンドリア増生^(注5)が起こらなくなり、ベージュ脂肪細胞が作成されなくなることを明らかにしました。さらにこのマウスは年を取るにつれて体重が増加し、代謝異常が起きました。またヒトの皮下脂肪のエピゲノム書き換え酵素の発現と肥満度や血中コレステロール値は、負の相関を持つことを明らかにしました。肥満や生活習慣病に対する新たな治療法や予防法への応用につながる成果です。

本研究成果は、科学誌 iScience オンライン版に3月18日に掲載され、4月19日27巻4号に掲載されます。

【詳細な説明】

研究の背景

脂肪組織として、主に、エネルギーを脂肪の形で貯蔵する白色脂肪組織（WAT）や脂肪の燃焼を行う褐色脂肪組織（BAT）が知られています。個体が寒冷に曝されると、BAT では褐色脂肪細胞が活性化されます。一方 WAT では、熱を産生するミトコンドリアに富んだベージュ脂肪細胞が誘導されて寒冷に適応できるようになります。これまで、ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A^(注6) が2つの独立した機序でこれら2種類の細胞の熱産生遺伝子発現に寄与することが報告されていました。寒冷刺激を受けて短い時間では、BAT では JMJD1A がリン酸化され、脱メチル化活性非依存的に熱産生遺伝子のクロマチン高次構造^(注7)を変化させ、熱産生を急速に誘導します (Nat Commun 2015 6:7052, Nat Rev Mol Cell Biol 2016 17(8):480-95)。一方寒冷刺激が長く続くと、WAT ではリン酸化 JMJD1A がヒストン脱メチル化を介して熱産生遺伝子のエピゲノムを書換え、細胞の質を熱産生細胞へと変化させます（ベージュ化誘導） (Nat Commun 2018 9(1):1566, Nat Commun 2022 13(1):5715)。しかし、JMJD1A のリン酸化 (step1) とヒストン脱メチル化 (step 2) が個体レベルでベージュ化に寄与しているのかは不明であり、さらに、WAT と BAT のいずれのエネルギー消費が個体の栄養バランスを整え、健康な体重維持に関わっているのかは明らかになっていませんでした。

今回の取り組み

東北大学大学院医学系研究科分子代謝生理学の酒井寿郎（さかいじゅろう）教授、松村欣宏（まつむらよしひろ）非常勤講師（現秋田大学医学部教授）、伊藤亮（いとうりょう）助教、謝詩雨（しゃしう）大学院生、Myagmar Tumenjargal（みぐまるとうめんじゃるがる）大学院生らの研究グループは、JMJD1A の酵素活性を欠失させた点変異マウス（*Jmjd1a*-HY マウス）を作製し全身の代謝への影響を解析しました。長期の寒冷刺激によって野生型（WT）マウスの WAT ではミトコンドリア増生、熱産生遺伝子発現亢進、ベージュ化組織変化が見られたのに対し、HY マウスでは顕著に抑制されました。同様に、軽度の低温である室温（23°C）飼育下でも WAT のミトコンドリア密度、熱産生遺伝子発現、酸素消費量の低下から HY マウスは高度な肥満と代謝異常を呈しました（図 1）。一方、短期の寒冷刺激を負荷した際の BAT の熱産生能や個体の体温変化、BAT の組織学的所見、熱産生遺伝子発現量に両群間で差はなく、BAT の活性化に JMJD1A のヒストン脱メチル化能の関与は認められませんでした（図 1）。また、エピゲノム統合多重解析を行い、ミトコンドリア増生の鍵遺伝子である *Pgc1a/b*^(注8) のエンハンサー領域^(注9) を特定し、さらに JMJD1A がヒストン脱メチル化活性を介して寒冷依存的に *Pgc1a/b* 発現を制御していることを解明しました。さらに、ヒト脂肪組織の JMJD1A 発現量は肥満度、血中中性脂肪値やコレステロール値と逆相関することからヒトにおける JMJD1A の

寄与を見出しました。

以上の結果から WAT におけるミトコンドリア増生、ベージュ化が JMJD1A-
PGC1 軸によって制御されており、WAT でのエネルギー消費が肥満や代謝異常
の発症を未然に防いでいることを明らかにしました。

今後の展開

ベージュ脂肪細胞はエネルギーを盛んに消費するため、肥満や生活習慣病の
治療標的として注目を集めています。本研究では、ベージュ脂肪細胞が作れな
くなくると個体は肥満症になり代謝異常が生じることを明らかにし、その制御に
ヒストン脱メチル化が関与することを見出しました。本研究成果は肥満や糖尿
病をはじめとする生活習慣病の治療や予防法への応用が期待されます。

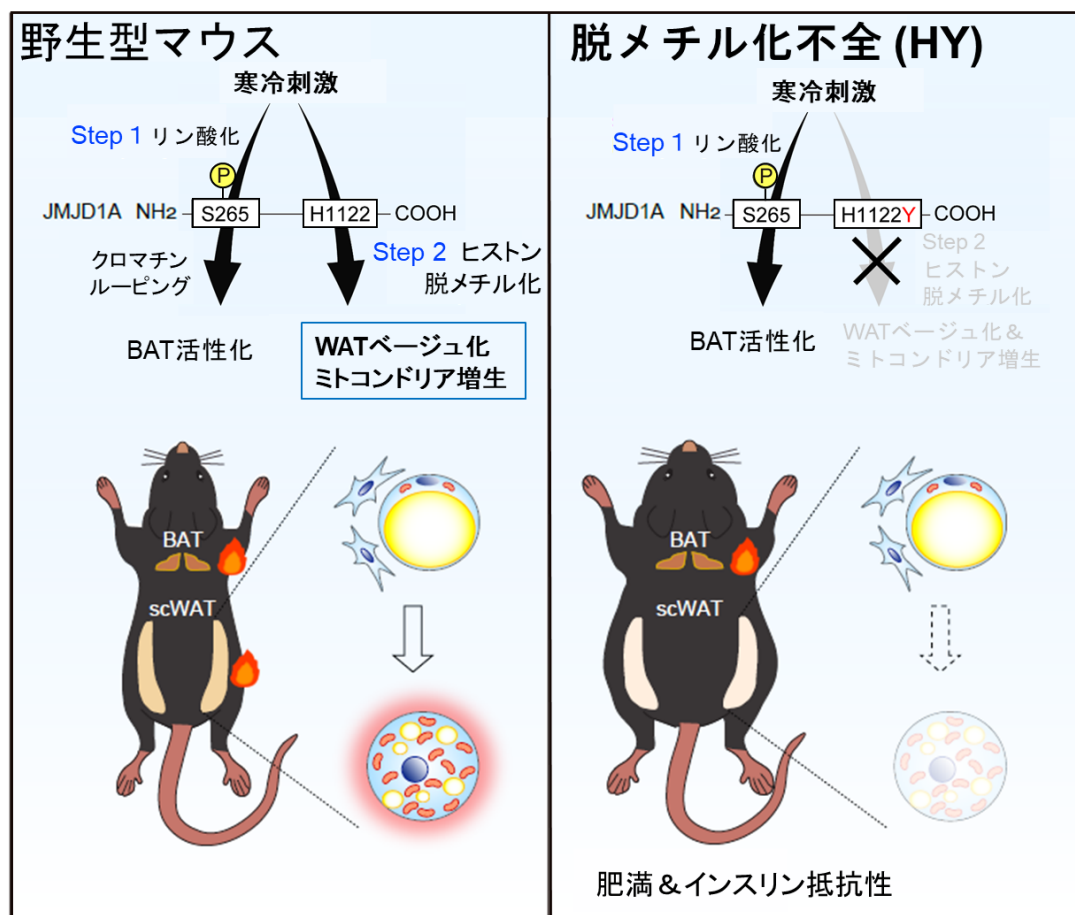


図 1. 野生型マウスでは寒冷刺激によって JMJD1A がリン酸化され、BAT ではクロマチンルーピングを介して熱産生を促し、WAT ではヒストン脱メチル化を介してベージュ化、ミトコンドリア増生を促進しています。脱メチル化活性を失った *Jmjd1a*-HY マウスでは BAT の活性化は起こるが、ヒストン脱メチル化を介した WAT のベージュ化、ミトコンドリア増生を起こせず、エネルギー消費量が低下して肥満とインスリン抵抗性を呈します。

【謝辞】

本研究は、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明」 研究開発領域における研究開発課題「生活習慣病予防に働く早期ライフステージの生活環境記憶の解明」(JP20gm1310007)、JSPS 科研費 JP22K18411、JP21H04826、JP21K11692、JP20H04835、JP20K21747、JP19K17952、JP16H06390、JST 共創の場形成支援プログラム JPMJPF2013、セコム科学技術振興財団、持田記念医学薬学振興財団、MSD 生命科学財団、小野医学研究財団、日本肥満学会・ノボノルディスクファーマ研究助成の支援を受けたものです。

【用語説明】

- 注1. エピゲノム：塩基配列以外の後天的に書き換えられる遺伝情報。DNA のメチル化修飾や、ヒストンのメチル化、アセチル化などの翻訳後修飾などが知られる。
- 注2. ミトコンドリア：酸化的リン酸化を行い、エネルギーを消費し ATP を合成する細胞内小器官。脱共役反応による熱産生も行う。
- 注3. ベージュ脂肪細胞：脂肪を消費し、熱を産生する働きを持つ脂肪細胞。長期間の寒冷刺激で、皮下の白色脂肪組織中に出現する。
- 注4. エピゲノムの書き換えを行う酵素：ヒストンの翻訳後修飾を付加する酵素や除去する酵素などが知られる。
- 注5. ミトコンドリア増生：ミトコンドリアの数が増えること。寒冷刺激を受けて出現するベージュ脂肪細胞では、ミトコンドリアの数が増えて熱産生を促進させる。
- 注6. ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A：ヒストンを脱メチル化するエピゲノム酵素。遺伝子の発現を抑制するヒストン H3 タンパク質の 9 番目リジンを除去し、遺伝子の発現を促進する。
- 注7. クロマチン高次構造：DNA はヒストンタンパク質と結合してヌクレオソームを形成し、そのヌクレオソームが多数連なった状態がクロマチンと呼ばれる。クロマチンの立体構造によっても遺伝子の発現が調節される。
- 注8. *Pgc1a/b*：ミトコンドリア増生を制御する $PGC1\alpha/\beta$ をコードする遺伝子。それぞれ転写共役因子であり、ミトコンドリア増生に関わる遺伝子の発現を亢進する。
- 注9. エンハンサー領域：遺伝子の発現を活性化させる DNA 領域。

【論文情報】

Title: Mitochondrial Biogenesis in White Adipose Tissue Mediated by JMJD1A-
PGC-1 Axis Limits Age-related Metabolic Disease

Authors: Ryo Ito#, Shiyu Xie#, Myagmar Tumenjargal#, Yuto Sugahara, Chaoran
Yang, Hiroki Takahashi, Makoto Arai, Shin-Ichi Inoue, Aoi Uchida, Kenji Nakano,
Hyunmi Choi, Ge Yang, Yanan Zhao, Rei Yamaguchi, Hitomi Jin, Hina Sagae,
Youichiro Wada, Toshiya Tanaka, Hiroshi Kimura, Tatsuhiko Kodama, Hiroyuki
Aburatani, Kazuhisa Takeda, Takeshi Inagaki, Timothy F. Osborne, Takeshi
Yoneshiro, Yoshihiro Matsumura*, Juro Sakai* (#筆頭著者、*責任著者)

*責任著者：東北大学大学院医学系研究科分子代謝生理学分野 教授 酒井
寿郎、非常勤講師 松村 欣宏（現秋田大学医学部教授）

掲載誌：iScience

DOI: 10.1016/j.isci.2024.109398

URL: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109398>

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院医学系研究科分子代謝生理学分野

教授 酒井 寿郎(さかい じゅろう)

TEL:022-717-8117

Email: jmsakai@med.tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

TEL: 022-717-8032

Email: press@pr.med.tohoku.ac.jp