

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06608

研究課題名(和文) 組織間の情報伝達を記憶するエピゲノム機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of epigenetic mechanisms that memorize inter-tissue communication

研究代表者

松村 欣宏 (Matsumura, Yoshihiro)

東京大学・先端科学技術研究センター・准教授

研究者番号：20375257

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：生活習慣病の発症は環境要因に誘発させた組織間の相互作用の異常に起因すると捉えることができる。エピゲノム修飾酵素(JMJD1A)のノックアウトマウスの解析から、(1)寒冷刺激下での白色脂肪組織における熱産生遺伝子の発現誘導にはエピゲノム変化が重要な事、(2)脂肪組織から分泌されるレプチンに対する脳視床下部の感受性はエピゲノム酵素により制御されることを明らかにした。以上より、生活習慣病の発症に関わる組織間の情報伝達とエピゲノム制御の一端が解明された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エピゲノムは外的環境に依存して後天的に書き換えられる遺伝情報である。生活習慣や食習慣などの環境要因はエピゲノムとして細胞に記憶され、脂肪を蓄積あるいは燃焼しやすい体質を作ったり、食欲の制御に働いていると考えられる。本研究では、脂肪を燃焼する体質がエピゲノムによって制御されること、エピゲノム修飾酵素が食欲の抑制に働いていることを明らかにした。本研究で得られた研究成果は、生活習慣病の予防・治療への足がかりとなる。

研究成果の概要(英文)：The onset of lifestyle-related diseases can be considered to be due to abnormal interactions between tissues mediated by environmental cues. From the analysis of epigenome-modifying enzyme (JMJD1A) knockout mice, this study revealed that 1) epigenome changes are important for inducing the expression of thermogenic genes in white adipose tissue under cold stimulation and 2) the sensitivity of the hypothalamus to leptin secreted from adipose tissue is regulated by the epigenome-modifying enzyme. This study elucidated a part of the inter-tissue communication and epigenome regulation involved in the onset of lifestyle-related diseases.

研究分野：ゲノム生物学

キーワード：脂肪組織 交感神経系 視床下部 エピゲノム 代謝制御 摂食制御

### 1. 研究開始当初の背景

肥満、2型糖尿病、脂質異常症、高血圧などの生活習慣病の病因の解明と予防は、超高齢化多死社会をむかえる我が国において大きな課題となっている。肥満を伴う生活習慣病は、予備軍を含むと我が国では 2,000 万人以上と推定される。生活習慣病は、冠動脈疾患や脳血管障害の発症リスクの増加、生活の質の低下、医療費と医療負担の増大を生み、克服すべき重大な社会的課題である。生活習慣病は遺伝的要因と環境要因の相互作用によって発症・進行する。これまでの研究から、生活習慣病において各組織の生理的機能および病態における役割が徐々に明らかとなってきた。

個体は外的環境の変化に対して、ホルモンや神経伝達物質を介した組織間の情報伝達を行う。食事によって上昇した血糖に応じて膵臓から分泌されるインスリンは、肝臓・筋肉・脂肪組織において糖取り込みを促進する。空腹時に交感神経系から分泌されるノルアドレナリンは、脂肪組織において蓄えられた中性脂肪を分解し、他の組織へと供給する。このように組織間の情報伝達は急性の作用を示すことで、外的環境変化に対して速やかに応答する。

一方、環境変化が持続すると、組織間の相互作用に慢性的な変化が生じる。組織間の相互作用の慢性的な変化は、各組織におけるホルモンや神経伝達物質の分泌・作用のしやすさ、代謝の良し悪しなどの体質を決定していると考えられる。この体質決定のメカニズムの一つとして、DNAメチル化、ヒストン翻訳後修飾などのエピゲノムを介した機構が着目される。エピゲノムは外的環境に変化して、後天的に書き換えられる遺伝情報である。エピゲノムの変化はクロマチンの構造変化を引き起こし、遺伝子発現を制御する。エピゲノムは細胞記憶として働き、細胞分裂をしても受け継がれる。細胞はエピゲノムを変化させることで、持続する環境変化に対して適応できる。しかし、個体の生存環境が組織間の情報伝達を介して、どのようなメカニズムで各組織のエピゲノムを制御するかは不明である

### 2. 研究の目的

生活習慣病は多臓器の連関に起因する複雑系として捉え、病態を組織横断的に理解することが求められている。本研究では、脂肪組織と神経の情報伝達に着目し、組織間の情報伝達を記憶するエピゲノム機構を明らかにすることを目的とする。本研究で得られる成果は、メタボリックシンドロームの予防・治療への足がかりとなる。

### 3. 研究の方法

本研究では、組織間の情報伝達を記憶するエピゲノム機構の解明を目的とし、JMJD1A KO マウス、活性変異 H1120Y ノックイン (KI) マウスを用いる。これら遺伝子改変マウスを用い、表現型解析、RNA-シーケンスによる遺伝子発現解析、クロマチン免疫沈降 (ChIP) によるエピゲノム解析を行う。これらの解析から、交感神経系による白色脂肪細胞の代謝とエピゲノム制御機構、脂肪組織による摂食中枢神経の摂食制御におけるエピゲノムの役割を明らかにする。

### 4. 研究成果

ヒストン H3 9 番目のリジン (H3K9) の脱メチル化酵素 JMJD1A のノックアウトマウスは、交感神経系が活性化される長期寒冷刺激を受けても、脂肪組織のベージュ化が起こらず、蓄えたエネルギー消費しにくい表現型を示す。交感神経系を介した白色脂肪組織および脳視床下部の機能異常を明らかにするために、野生型および JMJD1A ノックアウトマウスの皮下白色脂肪組織の間質血管細胞群を用いて、シングルセル RNA-シーケンス解析を行い、前駆脂肪細胞、線維芽細胞など複数の細胞種の遺伝子発現データを得た。肥満や脂肪組織の機能異常がエピゲノム変化に起因するかを明らかにするために、JMJD1A のヒストン脱メチル化酵素活性部位にアミノ酸変異 (H1122Y) を導入したノックインマウスを作製し、表現型の解析を行った。ノックインマウスは通常食下において野生型マウスに比べ肥満を呈し (図 1)、インスリン抵抗性、耐糖能の異常を示した。交感神経系が活性化される寒冷刺激下において、ノックインマウスでは白色脂肪組織においてベージュ化に関連する熱産生遺伝子の発現誘導とエピゲノム変化が見られなかった。これらの結果は、交感神経を介した白色脂肪組織のエピゲノム変化が、熱産生に関わるベージュ脂肪細胞の産生と肥満抑制に働くことを示す。

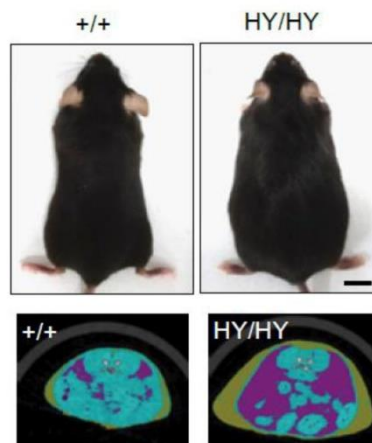


図 1. 野生型と H1122Y ノックインマウスの表現型.

これらの結果は、交感神経を介した白色脂肪組織のエピゲノム変化が、熱産生に関わるベージュ脂肪細胞の産生と肥満抑制に働くことを示す。

脂肪組織から分泌されるレプチンは、脳視床下部に作用し摂食を抑制する。JMJD1A ノックアウトマウスは、脂肪組織からレプチンを過剰分泌するにも関わらず、摂食中枢において摂食抑制に働く POMC (pro-opiomelanocortin) 神経細胞のレプチン感受性が低下しており、過食の表現型を示した。また、脳視床下部における遺伝子発現解析から、JMJD1A 依存的に制御される遺伝子群を同定し (図 2)、レプチン感受性低下のメカニズムの一つとして、温度感受性 TRP チャネルの発現低下を明らかにした。これらの結果は、脂肪組織を介した摂食中枢の制御において、ヒストン脱メチル化酵素が重要な役割を持っていることを示す。

以上より、生活習慣病の発症に関わる組織間の情報伝達とエピゲノム制御の一端を解明した。

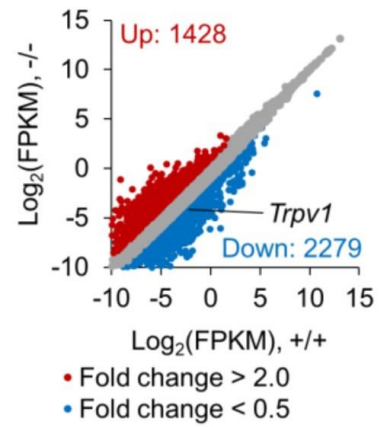


図 2. 野生型と JMJD1A ノックアウトマウスの脳視床下部における RNA-seq 解析。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sasaki Y, Asahiyama M, Tanaka T, Yamamoto S, Murakami K, Kamiya W, Matsumura Y, Osawa T, Anai M, Fruchart JC, Aburatani H, Sakai J, Kodama T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Pemafibrate, a selective PPAR modulator, prevents non-alcoholic steatohepatitis development without reducing the hepatic triglyceride content.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7817
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-64902-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Shiono A, Sasaki H, Sekine R, Abe Y, Matsumura Y, Inagaki T, Tanaka T, Kodama T, Aburatani H, Sakai J, Takagi H.	4. 巻 10
2. 論文標題 PPAR activation directly upregulates thrombomodulin in the diabetic retina.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 10837
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-67579-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Y, Raza-Iqbal S, Tanaka T, Murakami K, Anai M, Osawa T, Matsumura Y, Sakai J, Kodama T	4. 巻 20(22)
2. 論文標題 Gene Expression Profiles Induced by a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Modulator (SPPARM ) Pemafibrate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 5682
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20225682	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松村欣宏, Eko Fuji Ariyanto, 曾我朋義, 酒井寿郎
2. 発表標題 脂肪細胞分化を制御するヒストンメチル化・脱メチル化反応
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 張吉, 松村欣宏, 鹿野優佳, 吉田文乃, 川村猛, 平川弘幸, 油谷浩幸, 酒井寿郎
2. 発表標題 SETDB1 represses H3K4/H3K9me3 bivalent genes by ubiquitination-dependent and -independent mechanisms
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松村欣宏, Eko Fuji Ariyanto, 曾我朋義, 酒井寿郎
2. 発表標題 脂肪細胞における栄養環境の感知とエピゲノムによる代謝制御
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松村欣宏, Eko Fuji Ariyanto, 曾我朋義, 酒井寿郎
2. 発表標題 脂肪細胞の運命を決定する代謝物質群
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Johns Hopkins Univ. Sch. of Med.			
スイス	R3i Foundation			