

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11692

研究課題名（和文）エピゲノム制御に着目したサルコペニア肥満発症機構の解明

研究課題名（英文）Understanding of sarcopenia obesity by epigenomic regulation

研究代表者

伊藤 亮（Ito, Ryo）

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：80733815

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：生活習慣病やサルコペニア肥満などの加齢疾患の発症には食生活などの生活環境、栄養環境が大きく関与していると考えられる。エピゲノムは、DNAやヒストンに化学修飾が付加される後天的な遺伝子修飾で、細胞レベルの記憶を形成することができる。食生活のような栄養環境がどのようにしてエピゲノム記憶へと変換され、加齢疾患にどのような影響を及ぼすのかは未だに解明されていなかった。本研究では環境や栄養をエピゲノムへと伝えるシグナル感知エピゲノム酵素であるJMJD1Aが脂肪組織のエネルギー代謝を調節し、サルコペニア肥満などの発症を防いでいることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サルコペニア肥満などの加齢に伴う生活習慣病の発症機序は理解が進んでおらず、環境変化に適応するエピゲノム調節によるサルコペニア肥満発症の分子基盤解明は学術的意義が高い。JMJD1Aの機能不全によりサルコペニア肥満が惹起されることから、JMJD1Aのヒストン脱メチル化活性を高めることが高齢者の加齢疾患発症を予防することに繋がる可能性が予想され、本研究は社会問題化しているサルコペニア肥満予防研究に貢献できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The living and nutritional environment such as eating habits is thought to play an important role in the development of age-related diseases including lifestyle disease and sarcopenic obesity. The epigenome is chemical modifications of DNA and histones to form cellular memory. How the nutritional environment is converted into epigenomic memory and how it affects aging diseases such as sarcopenic obesity has not yet been elucidated. In this study, we showed that a signal-sensing epigenomic enzyme, JMJD1A, memorized environmental and nutritional cues to the epigenome, contributing to the prevention of sarcopenic obesity.

研究分野：遺伝子発現制御学

キーワード：エピゲノム エネルギー代謝 脂肪 サルコペニア肥満

1. 研究開始当初の背景

近年、超高齢社会になり生活習慣病、サルコペニアや骨折などに伴うロコモティブシンドローム(ロコモ、運動器症候群)などの加齢に伴う疾患が増加している。肥満を伴うサルコペニア(サルコペニア肥満)では、ロコモのみならず動脈硬化などの心血管障害リスクも増加するとされている。壮年期まで健康であっても、中高年期になると個人差が大きく生じ、後期高齢者における健康の個人差は大きい。このような加齢疾患の発症には食生活などの生活環境、栄養環境が大きく関与していると考えられる。エピゲノムは、DNA やヒストンに化学修飾が付加される後天的な遺伝子修飾で、細胞分裂を経ても維持されることから細胞レベルの記憶を形成することができる。環境によってエピゲノムは変化し、遺伝子発現変化を介して細胞の性質や機能(運命)を決定する。エピゲノム酵素の一つ「シグナル感知エピゲノム酵素」は、寒冷環境を自身のリン酸化で感知し、脂肪組織における脂肪蓄積や熱産生遺伝子発現を制御し、寒冷への適応を担う。シグナル感知エピゲノム酵素は環境の変化を細胞内シグナル伝達と翻訳後修飾(リン酸化)を介して感知し(step 1)、エピゲノムを書換える(step 2)機構が提唱されている(図1、引用文献1-3)。しかし step 2 においてエピゲノム書換えが阻害されるとエピゲノム記憶が障害されるのか、動物ではどのような表現型を呈するのかなど、この「ステップワイズなエピゲノム機構」の証明はまだ不十分である。特に、食生活のような栄養環境がヒストン脱メチル化酵素によってエピゲノムへと変換され、中後期ライフ時の肥満やサルコペニアなどの加齢疾患にどのような影響を及ぼすのかは未だに解明されていない。

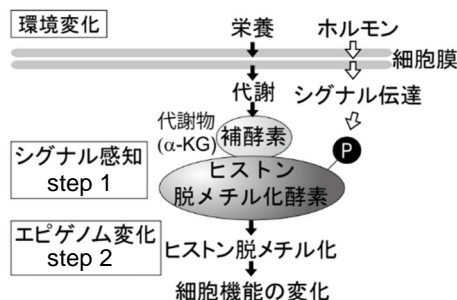


図1 シグナル感知エピゲノム酵素の概念

2. 研究の目的

サルコペニア肥満の発症は生活環境に大きく影響を受けることから栄養状態に適応するエピゲノム調節の破綻が原因である可能性が考えられた。本研究では、シグナル感知ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A が、抑制性のヒストン H3 の 9 番目リジン二価メチル化 (H3K9me2) を脱メチル化することでサルコペニア肥満発症に寄与しているのか明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) *Jmjd1a* 酵素活性欠失マウス (*Jmjd1a*-H1122Y (HY)マウス) を作製し、慢性寒冷条件下の白色脂肪組織 (WAT) におけるミトコンドリア遺伝子発現量を解析した。(2) *Jmjd1a*-HY マウスを慢性寒冷刺激に暴露し、WAT におけるエネルギー消費量を測定した。また、寒冷条件下の WAT 中で活発にエネルギーを消費して熱産生を行うベージュ脂肪細胞の有無を免疫組織染色によって解析した。(3) *Jmjd1a*-HY マウスの急性寒冷刺激時の褐色脂肪組織 (BAT) における熱産生能を解析した。(4) 慢性寒冷刺激を与えた *Jmjd1a*-HY マウスの WAT を用いてトランスクリプトーム解析を行なった。(5) ATAC-seq などの統合解析から、WAT におけるミトコンドリア増生の主要な調節遺伝子 *Pgc1a/b* の発現調節機構を解析した。(6) *Jmjd1a*-HY マウスの体重、体組成、糖代謝能を解析した。(7) ヒトデータベースを用い、皮下脂肪における *JMJD1A* 遺伝子の発現量と肥満度、血清中性脂肪値、血清コレステロール値との相関解析を行なった。

4. 研究成果

(1) JMJD1A の酵素活性は寒冷刺激で誘導されるミトコンドリア増生に必要なである

JMJD1A によるエピゲノムの書き換えが破綻すると個体レベルでどのような影響が出るかを検証するため、*Jmjd1a* の酵素活性を欠失した点変異マウスを作出した(図2A)。このマウスを 8°C一週間の寒冷刺激に暴露し、WAT のミトコンドリア遺伝子発現を解析したところ、mRNA およびタンパク質レベルで *Jmjd1a*-HY マウスでは野生型に比べてミトコンドリア遺伝子の発現量が低下していることが明らかとなった(図2B, C)。

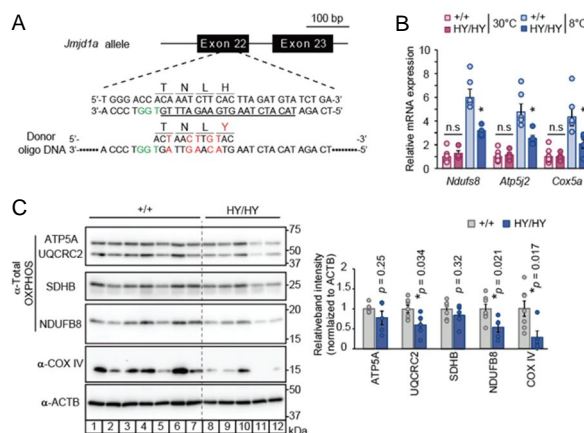


図2 A *Jmjd1a* H1122Y (HY) マウスの作製 B, C 4、一週間の寒冷刺激を与えた際のミトコンドリア mRNA 発現変化 (B)とタンパク質発現変化 (C)。

(2) JMJD1A により制御されるミトコンドリア増生はエネルギー消費を亢進させる

慢性の寒冷環境下の WAT において、熱産生を行うために誘導されるベージュ脂肪細胞ではミトコンドリア増生が活発に行われる。そこでミトコンドリア増生が阻害された *Jmjd1a*-HY マウスの寒冷刺激時の WAT の組織解析を行なった。ベージュ脂肪細胞マーカーである UCP1 やミトコンドリアマーカーである TOMM20 は野生型マウスでは寒冷刺激によって強く誘導されたのに対し、*Jmjd1a*-HY マウスではその誘導が阻害されていることを見出した (図 3A)。これらのマウスを用いてノルエピネフリン (NE) 誘導した際のエネルギー消費量を測定し、*Jmjd1a*-HY マウスは野生型に比べて酸素消費量が低下していることを明らかにした。これらの結果は、JMJD1A によるエピゲノム変化が WAT のベージュ脂肪細胞誘導とミトコンドリア増生を介してエネルギー代謝を制御していることを示唆している。

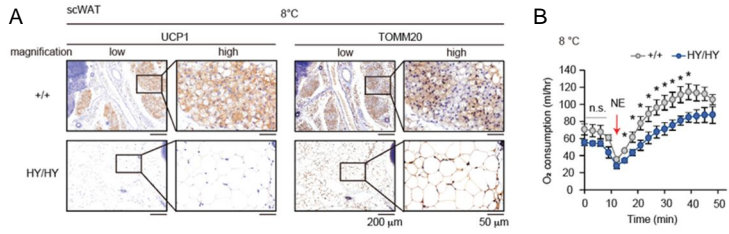


図 3 A *Jmjd1a*-HY マウスの WAT の組織解析。4 週間の寒冷刺激を与え、WAT をベージュ脂肪細胞マーカー UCP1 とミトコンドリアマーカー TOMM20 の免疫染色を行なった。B NE 誘導性の酸素消費量を測定した。

(3) BAT における熱産生に JMJD1A によるヒストン脱メチル化は必須ではない

JMJD1A は急性寒冷刺激時の BAT における熱産生に必要であり、その際に 265 番目セリンのリン酸化が重要であり、*Jmjd1a* の 265 番目セリンの点変異マウスは急性寒冷刺激に適応出来ないことが報告されている (引用文献 1)。本研究では、*Jmjd1a*-HY マウスを 4 週間の寒冷条件に暴露させ、体温変化を測定したところ野生型と変わらず体温を維持できることが明らかとなった (図 4A)。また、NE を投与した際の BAT 組織温を測定したところ、野生型と *Jmjd1a*-HY マウスの間に差は見られなかった (図 4B)。これらの結果はヒストン脱メチル化が BAT の熱産生には必要ではないことを示している。

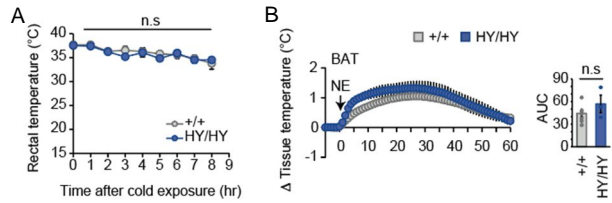


図 4 A 寒冷刺激時の体温変化 B NE 誘導性の BAT 組織温

(4) JMJD1A によるヒストン脱メチル化は熱産生遺伝子とミトコンドリア関連遺伝子の寒冷応答に必要である

Jmjd1a-HY マウスおよび野生型マウスの寒冷条件下 (8 週) とコントロール条件下 (30 週) の WAT を用いてトランスクリプトーム解析を行い、JMJD1A 酵素活性に依存する寒冷応答遺伝子を同定した (図 5A)。これらの遺伝子には酸化的リン酸化関連遺伝子、熱産生遺伝子が多く含まれていた (図 5B)。酸化的リン酸化と熱産生には多くのミトコンドリア遺伝子が関与し、ミトコンドリア遺伝子発現を制御する遺伝子を比較したところ、*Jmjd1a*-HY マウスではミトコンドリア増生に重要な転写共役因子 *Pgc1a/b* の発現が低下していた (図 5C)。

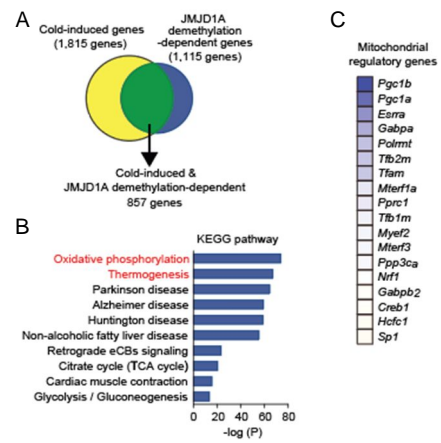


図 5 A RNA-seq に基づく JMJD1A 酵素活性依存性の寒冷誘導遺伝子 B パスウェイ解析結果 C ミトコンドリア制御遺伝子の発現変化

(5) JMJD1A はヒストン脱メチル化を通して *Pgc1a/b* の発現を制御する

Pgc1a/b の転写制御機構を明らかにするため ATAC-seq を行い、クロマチンアクセシビリティを解析した。さらに、エンハンサー予測結果やエンハンサーやプロモーターのエピゲノムマークであるアセチル化ヒストン H3K27 (H3K27ac)、エンハンサーのエピゲノムマークであるモノメチル化ヒストン H3K4 (H3K4me1)、JMJD1A の ChIP-seq データとの統合解析を行い、*Pgc1a/b* のエンハ

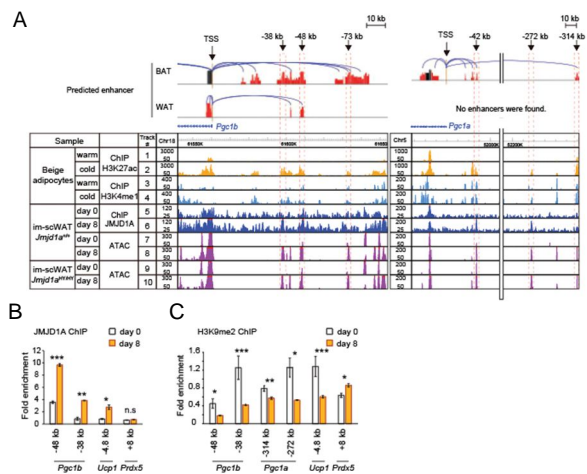


図 6 A エンハンサー予測、H3K27ac、H3K4me1、JMJD1A ChIP-seq と ATAC-seq の統合解析 B、C ベージュ脂肪細胞分化における *Pgc1a/b* のエンハンサー領域の JMJD1A 結合量 (B) と H3K9me2 レベル (C) の変化

ンサー領域を見出した (図 6A)。さらに分化ベージュ脂肪細胞を用いた解析から、同定した領域では分化に伴い JMJD1A がリクルートされ、ヒストン H3K9me2 が脱メチル化されることを明らかにした (図 6B, C)。これらの結果から、JMJD1A はエンハンサーの脱メチル化を通して *Pgc1a/b* の発現を促進し、ミトコンドリア増生を亢進していることを明らかにした。

(6) *Jmjd1a*-HY マウスにおけるミトコンドリア増生障害はサルコペニア肥満を引き起こす

Jmjd1a-HY マウスは加齢とともに顕著な体重増加を示し、1 年齢を超えたマウスでは野生型に比べて皮下脂肪、内臓脂肪の蓄積が認められた (図 7A, B)。グルコース負荷試験、インスリン負荷試験から、*Jmjd1a*-HY マウスでは糖代謝障害が見られた (図 7C, D)。さらに、これらのマウスは体重が増加を示す前の若齢期においても体内の脂肪量が野生型と比べて増加し、サルコペニア肥満状態であることを明らかにした (図 7E, F)。これらの結果は JMJD1A によるミトコンドリア増生がサルコペニア肥満や糖代謝障害を抑制していることを示唆している。

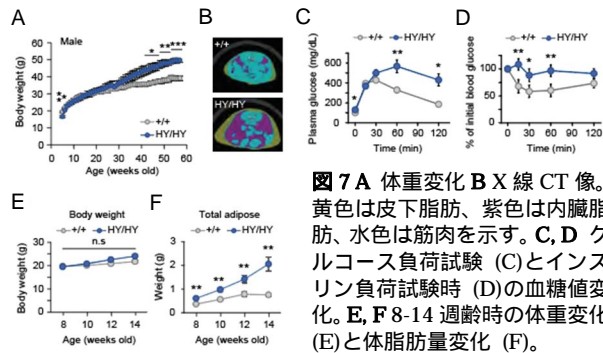


図 7A 体重変化 B X 線 CT 像。黄色は皮下脂肪、紫色は内臓脂肪、水色は筋肉を示す。C, D グルコース負荷試験 (C) とインスリン負荷試験時 (D) の血糖値変化。E, F 8-14 週齢時の体重変化 (E) と体脂肪量変化 (F)。

(7) ヒトコホートにおいて皮下脂肪の JMJD1A 発現量と肥満代謝異常リスクは相関する

ヒトにおける JMJD1A によるエピゲノム制御の寄与を検証するため、スウェーデン人成人男性のコホート解析データを再解析した。その結果、皮下脂肪における JMJD1A の発現量と肥満度、血清中性脂肪値、及び血清コレステロール値には負の相関があることが明らかになった (図 8A-C)。これらの結果はヒトにおいても JMJD1A は脂肪組織のエネルギー代謝を亢進し肥満を防いでいる可能性を示している。

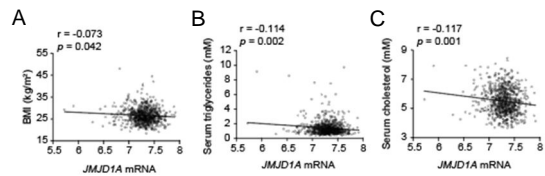


図 8A-C ヒト皮下脂肪の JMJD1A 発現量と BMI 値 (A)、血清中性脂肪値 (B)、血清コレステロール値 (C) の相関

(8) 本研究では、*Jmjd1a*-HY マウスの解析を通して、ヒストン H3K9me2 の脱メチル化が WAT のベージュ化とミトコンドリア増生に必要であり、エネルギー消費を亢進することで肥満、代謝異常を抑制していることを明らかにした。BAT では JMJD1A によるヒストン脱メチル化に依存せず、*Jmjd1a*-HY マウスにおいても急性寒冷刺激に対して熱産生を行うことができた。すなわち、*Jmjd1a*-HY マウスは BAT では熱産生を行い、WAT で熱産生を行えないことが明らかになった (図 9、引用文献 4)。この *Jmjd1a*-HY マウスが肥満、代謝異常を呈することは個体のエネルギー収支を調節する上で WAT に出現するベージュ脂肪細胞が重要であることを意味している。BAT と WAT のいずれが全身のエネルギー調節に重要かはこれまでよくわかっていなかったが、本研究から WAT のベージュ脂肪細胞が個体のエネルギー代謝に重要性であることが示唆された。また、若年期の *Jmjd1a*-HY マウスはサルコペニア肥満状態であることから、JMJD1A によるヒストン脱メチル化がサルコペニア肥満の発症抑制に必要なものであるという新たな知見を得た。

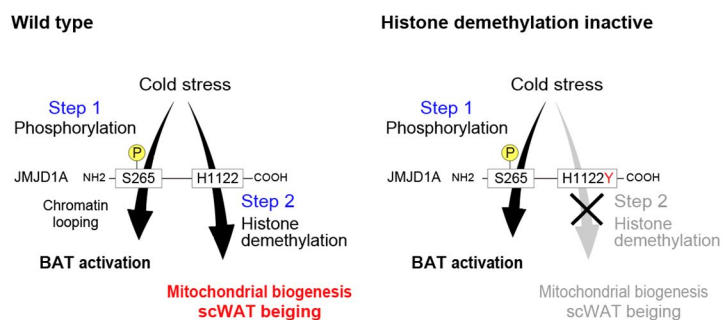


図 9 本研究のまとめ

<引用文献>

1. Abe et al., *Nat Commun.* 2018 Apr 19;9(1):1566
2. Inagaki et al, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016 Aug;17(8):480-95
3. Takahashi et al., *Bioessays.* 2024 Feb;46(2):e2300084
4. Ito et al., *iScience.* 2024 Mar 1;27(4):109398

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takahashi Hiroki, Yang Ge, Yoneshiro Takeshi, Abe Yohei, Ito Ryo, Yang Chaoran, Nakazono Junna, Okamoto-Katsuyama Mayumi, Uchida Aoi, Arai Makoto, Jin Hitomi, Choi Hyunmi, Tumenjargal Myagmar, Xie Shiyu, Zhang Ji, Sagae Hina, Zhao Yanan, Yamaguchi Rei, Nomura Yu, Shimizu Yuichi, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 MYPT1-PP1 phosphatase negatively regulates both chromatin landscape and co-activator recruitment for beige adipogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 13, 5715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-33363-0	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 Matsumura Yoshihiro, Ito Ryo, Yajima Ayumu, Yamaguchi Rei, Tanaka Toshiya, Kawamura Takeshi, Magoori Kenta, Abe Yohei, Uchida Aoi, Yoneshiro Takeshi, Hirakawa Hiroyuki, Zhang Ji, Arai Makoto, Yang Chaoran, Yang Ge, Takahashi Hiroki, Fujihashi Hitomi, Nakaki Ryo, Yamamoto Shogo, Ota Satoshi, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Spatiotemporal dynamics of SETD5-containing NCoR2/HDAC3 complex determines enhancer activation for adipogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27321-5	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 Ito Ryo, Xie Shiyu, Tumenjargal Myagmar, Sugahara Yuto, Yang Chaoran, Takahashi Hiroki, Arai Makoto, Inoue Shin-Ichi, Uchida Aoi, Nakano Kenji, Choi Hyunmi, Yang Ge, Zhao Yanan, Yamaguchi Rei, Jin Hitomi, Sagae Hina, Wada Youichiro, Tanaka Toshiya et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Mitochondrial biogenesis in white adipose tissue mediated by JMJD1A-PGC-1 axis limits age-related metabolic disease	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 109398 ~ 109398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2024.109398	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 Takahashi Hiroki, Ito Ryo, Matsumura Yoshihiro, Sakai Juro	4. 巻 46
2. 論文標題 Environmental factor reversibly determines cellular identity through opposing Integrators that unify epigenetic and transcriptional pathways	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BioEssays	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bies.202300084	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 Ono Yuki, Ito Ryo, Arai Kaito, Singh Gurdeep, Saitoh Tsuyoshi, Russell Robert B., Raimondi Francesco, Aoki Junken, Sakai Juro, Inoue Asuka	4. 巻 8
2. 論文標題 Chemogenetic activation of G12 signaling enhances adipose tissue browning	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Signal Transduction and Targeted Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41392-023-01524-2	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

[学会発表] 計7件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 伊藤亮、謝詩雨、ミヤグマルトゥメンジャルガル、楊超然、高橋宙大、米代武、松村欣宏、酒井寿郎
2. 発表標題 Signal sensing histone demethylase regulates a concerted thermogenic response in brown adipose tissue and subcutaneous white adipose tissue in animals
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤亮、謝詩雨、ミヤグマルトゥメンジャルガル、楊超然、高橋宙大、米代武、松村欣宏、酒井寿郎
2. 発表標題 Different role of signal sensing histone demethylase JMJD1A for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue and subcutaneous white adipose tissue in animals
3. 学会等名 第95回内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 謝詩雨、伊藤亮、ミヤグマルトゥメンジャルガル、楊超然、高橋宙大、米代武、松村欣宏、酒井寿郎
2. 発表標題 Histone demethylation activity of JMJD1A is required for mitochondrial biogenesis and adaptive thermogenesis.
3. 学会等名 第95回 日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤亮、謝詩雨、ミヤグマルトゥメンジャルガル、米代武司、松村欣宏、酒井寿郎
2. 発表標題 ヒストン脱メチル化酵素JMJD1Aの酵素活性は褐色脂肪組織の熱産生には不要であり白色脂肪組織における熱産生に必要である
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤亮、松村欣宏、矢島あゆむ、山口玲、田中十志也、川村猛、馬郡健太、阿部陽平、内田あおい、米代武司、張吉、荒井誠、楊超然、楊歌、高橋宙大、堤修一、稲垣毅、油谷浩幸、野出孝一、酒井寿郎
2. 発表標題 SETD5-NCOR-HDAC3 複合体による時空間特異的なエンハンサー活性調節による脂肪細胞分化機構の解明
3. 学会等名 第25回アディポサイエンスシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤亮、謝詩雨、ミヤグマルトゥメンジャルガル、米代武司、松村欣宏、酒井寿郎
2. 発表標題 褐色脂肪組織と白色脂肪組織で異なるヒストン脱メチル化酵素JMJD1Aの寒冷適応に対する役割
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤亮、謝詩雨、ミヤグマルトゥメンジャルガル、米代武司、松村欣宏、酒井寿郎
2. 発表標題 ヒストン脱メチル化酵素JMJD1Aによる白色脂肪組織のミトコンドリア生合成は代謝障害を阻害する
3. 学会等名 第44回日本肥満学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 大澤 毅	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 222
3. 書名 マルチオミクス データ駆動時代の疾患研究	

1. 著者名 箕越 靖彦、近藤 邦生、中島 健一朗	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 223
3. 書名 神経が司る代謝 炎症制御と生体恒常性	

1. 著者名 米代 武司	4. 発行年 2023年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 -
3. 書名 バイオインダストリー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>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- https://www.med.tohoku.ac.jp/5630/ 体細胞の燃焼を制御する酵素の発見 -栄養のとりすぎによる肥満と耐糖能悪化の改善につながる成果- https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2022/10/press20221017-01-beige.html 脂肪細胞が「できる・できない」を決めるエピゲノムを解明 https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2021/12/press20211203-01-epigenome.html</p>
--

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
---------	---------