

令和元年5月7日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07220

研究課題名(和文) 過栄養による脂肪細胞機能破綻のエピゲノム機構

研究課題名(英文) Epigenetic mechanism of adipocyte dysfunction under overnutrition

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：細胞は環境が変化すると、性質を変化させ、環境の変化に適応する。環境の変化に伴う細胞の性質の変化には、後天的なゲノム修飾であるエピゲノムを介した仕組みが関わることが知られている。脂肪細胞はエネルギーが過剰の際は糖を取込み脂肪として蓄える。糖が過剰あるいは欠乏している条件において、脂肪細胞を培養し、遺伝子の発現とエピゲノムの網羅的解析を行った。脂肪細胞では、細胞外の糖とエピゲノムの一つであるヒストンメチル化を介した仕組みで、糖を取込み、脂肪を蓄える性質が決まることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

代謝の良し悪しは遺伝的素因だけでなく、環境要因によって決まる。糖を取込み、脂肪を蓄えやすいといった性質は、糖そのものと後天的に書きかわるエピゲノムを介した仕組みで、脂肪細胞に記憶されていることが明らかになった。この知見は、体質改善やメタボリックシンドロームの予防に役立つと期待される。

研究成果の概要(英文)：When the environment changes, cells change their character and adapt to the environmental changes. The character of cells are known to be regulated by epigenome, an acquired genetic information. Adipocytes uptake carbohydrate when energy is excess and store it as lipids. Adipocytes were cultured under conditions of excess or deficiency of carbohydrate, and gene expression and epigenome were comprehensively analyzed. It has been revealed that extracellular carbohydrate as well as histone methylation, one of the epigenome, regulate carbohydrate uptake and lipid accumulation in adipocytes.

研究分野：ゲノム科学

キーワード：脂肪細胞 エピゲノム 糖代謝 ヒストンメチル化 ヒストンアセチル化 ヒストン脱メチル化

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームなどの生活習慣病は多因子性疾患であり、その発症メカニズムの解明は高齢化が進む先進国において大きな課題となっている。糖尿病や動脈硬化の発症の大きな原因の一つとして、脂肪細胞の生理的機能の破綻が考えられている。脂肪細胞におけるインスリン感受性、脂肪蓄積・燃焼のしやすさといった特性は、先天的な DNA 配列だけではなく、栄養環境に依存して変化する。過栄養状態に暴露された脂肪細胞は、過剰に脂肪を蓄積し、インスリン抵抗性、慢性炎症などの機能破綻を呈する。そのメカニズムとして、エピゲノムを介した機構が着目されている。エピゲノムは DNA メチル化、ヒストン翻訳後修飾といった後天的に書き換えられる遺伝情報である。ヒストン翻訳後修飾によるクロマチン構造変化は遺伝子発現を制御する。しかし、栄養環境が細胞内でどのようなメカニズムで感知され、エピゲノムを変化させるかは未だ不明な点が多い。

2. 研究の目的

生体が暴露される外的環境は DNA メチル化、ヒストン修飾などのエピゲノムとして細胞に記憶され、生活習慣病の発症に大きく関与していることが明らかとなってきた。しかし、外的環境変化によって細胞のエピゲノムがどのようなメカニズムで変化し、遺伝子発現の変化が起こり、細胞の機能損傷や疾患発症に寄与するかは不明な点が多く残されている。病態におけるエピゲノム変化は、ヒストン修飾酵素の発現レベルだけでは説明がつかず、ヒストン修飾酵素の局在ならびに活性レベルでの制御機構の解明が必須である。細胞外環境の変化は、シグナル伝達を介して細胞の代謝を変化させる。申請者は、細胞内の代謝物変化により、ヒストン修飾酵素の局在あるいは活性が制御され、エピゲノムとして記憶される機構を見出している。本研究では、白色脂肪細胞に着目して、過栄養によってどのようにエピゲノムが書き換えられ、遺伝子発現の変化が起こり、過剰な脂肪蓄積、インスリン抵抗性などの機能破綻が引き起こされるかを解明することを目的とする。本研究により病態におけるエピゲノムの新たな制御機構が明らかとなり、脂肪細胞の恒常性維持・変容機構の理解がさらに深まる。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

白色脂肪細胞株である 3T3-L1 細胞を用い、過栄養のモデルとして高グルコース負荷を行う。マイクロアレイや RNA-シーケンスによる網羅的な遺伝子発現解析、クロマチン免疫沈降-シーケンスによる網羅的ヒストン修飾解析を行う。エピゲノムと遺伝子発現のデータについてゲノムワイドな統合解析を行い、高グルコース負荷時にエピゲノム依存的に発現変化が認められる遺伝子群を明らかにする。さらに、siRNA による発現抑制実験から、高グルコース依存的なエピゲノム・遺伝子発現変化の原因となるヒストン修飾酵素を明らかにする。

4. 研究成果

白色脂肪細胞のモデルである 3T3-L1 細胞を用い、高グルコースあるいは低グルコース下における遺伝子発現変化、エピゲノム変化、細胞機能を解析した。高グルコース下での分化誘導刺激では、脂肪細胞分化のマスター転写因子である C/EBP α と PPAR γ 遺伝子上で転写抑制に働くヒストン H3K9 トリメチルが脱メチル化され、遺伝子発現が誘導された。さらに高グルコース下では、糖代謝に関わる遺伝子群において、転写抑制に働く別の H3K9 ジメチルの脱メチル化と遺伝子発現誘導が起こり、糖代謝と脂肪蓄積が促進された。一方、低グルコース下では、C/EBP α と PPAR γ 遺伝子上で転写抑制に働く H3K9 トリメチルの脱メチル化と遺伝子発現誘導が起こったが、糖代謝に関わる遺伝子群において H3K9 ジメチルの脱メチル化と遺伝子発現誘導が抑制され、糖代謝と脂肪蓄積が抑制された（図 1）。

また、高グルコース下ではヒストン脱メチル化酵素の補酵素となるクエン酸回路代謝物の α -ケ

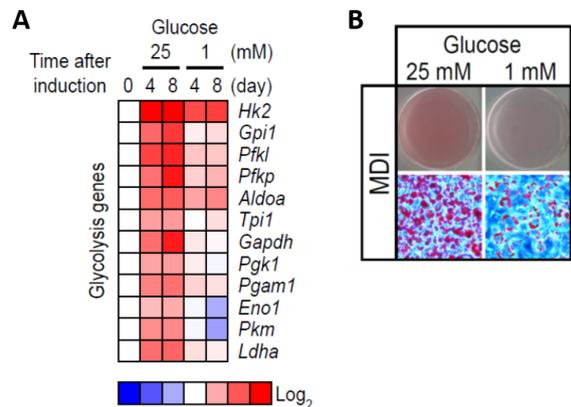


図 1. 細胞外グルコースに依存した遺伝子発現変化 (A) と脂肪蓄積 (B)

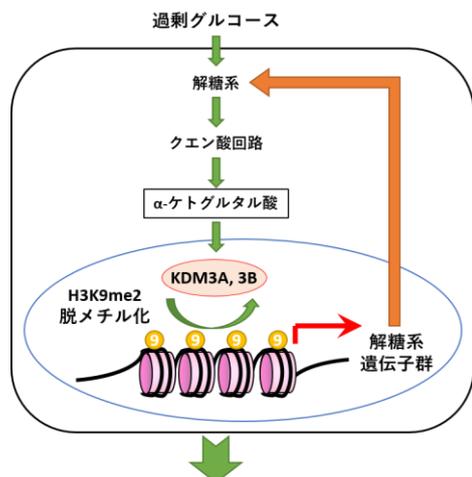


図 2. 過剰グルコース下でのエピゲノムと遺伝子発現制御モデル

トグルタル酸が蓄積するのに対し、低グルコース下では α -ケトグルタル酸の蓄積が抑制された。さらに、糖代謝に関わる遺伝子群の H3K9 ジメチルの脱メチル化に関わるヒストン脱メチル化酵素を明らかにするために、siRNA によるスクリーニングを行った。ヒストン H3K9 脱メチル化酵素 KDM3A と KDM3B のダブルノックダウンにより、糖代謝に関わる遺伝子群の発現誘導と脂肪蓄積が抑制された。以上より、過剰なグルコースはヒストン脱メチル化を介した機構により (図 2)、脂肪細胞の糖代謝と脂肪蓄積を制御することが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Hachiya R, Shiihashi T, Shirakawa I, Iwasaki Y, Matsumura Y, Oishi Y, Nakayama Y, Miyamoto Y, Manabe I, Ochi K, Tanaka M, Goda N, Sakai J, Suganami T, Ogawa Y. (2016) The H3K9 methyltransferase Setdb1 regulates TLR4-mediated inflammatory responses in macrophages. *Sci Rep*, 6, 28845.
- ② Abe Y, Fujiwara Y, Takahashi H, Matsumura Y, Sawada T, Jiang S, Nakaki R, Uchida A, Nagao N, Naito M, Kajimura S, Kimura H, Osborne TF, Aburatani H, Kodama T, Inagaki T, Sakai J. (2018) Histone demethylase JMJD1A coordinates acute and chronic adaptation to cold stress via thermogenic phospho-switch. *Nat Commun*, 9, 1566.
- ③ Nagai N, Ohguchi H, Nakaki R, Matsumura Y, Kanki Y, Sakai J, Aburatani H, Minami T. (2018) Downregulation of ERG and FLI1 expression in endothelial cells triggers endothelial-to-mesenchymal transition. *PLoS Genet*, 14, e1007826

[学会発表] (計 7 件)

- ① Eko Fuji Ariyanto, Yoshihiro Matsumura, Tomoyoshi Soga, Takeshi Inagaki, Juro Sakai. Metabolic regulation of histone demethylase KDM4A and glycolytic gene expression by Isocitrate dehydrogenase 3 β during adipogenesis. The 89th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society, 2016.9.25-27, Sendai.
- ② 松村欣宏, 鹿野優佳, 吉田文乃, 川村猛, 稲垣毅, 酒井寿郎. ヒストンメチル化酵素 SETDB1 のユビキチン化は細胞内局在を制御する. 第 89 回日本生化学会大会, 2016 年 9 月 25 日-27 日, 仙台.
- ③ 馬郡健太, 松村欣宏, 山崎あゆむ, 大木翔太郎, 稲垣毅, 酒井寿郎. SETDY regulates C/EBP α transcription during adipogenesis. 第 89 回日本生化学会大会, 2016 年 9 月 25 日-27 日, 仙台.
- ④ Yoshihiro Matsumura, Ayumu Yamasaki, Kenta Magori, Toshiya Tanaka, Hiroyuki Hirakawa, Takeshi Inagaki, Hiroyuki Aburatani, Juro Sakai. SETDY associates with NCoR-HDAC corepressor complex to fine-tune enhancer activation during adipogenesis. The 72nd Fujihara Seminar, 2017.9.13-15, Hokkaido.
- ⑤ Yosuke Fujiwara, Yohei Abe, Hiroki Takahashi, Yoshihiro Matsumura, Tomonobu Sawada, Ryo Nakaki, Aoi Uchida, Noriko Nagao, Hiroyuki Aburatani, Tatsuhiko Kodama, Takeshi Inagaki, Juro Sakai. Cold stress-induced phosphorylated histone demethylase JMJD1A re-writes epigenetic memory for adaptive thermogenesis. The 72nd Fujihara Seminar, 2017.9.13-15, Hokkaido.
- ⑥ 松村欣宏, Eko Fuji Ariyanto, 曾我朋義, 酒井寿郎. 脂肪細胞を特徴づける代謝によるエピゲノム制御. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 2017 年 12 月 6 日-9 日, 神戸.
- ⑦ 松村欣宏, 山崎あゆむ, 馬郡健太, 田中十志也, 川村猛, 平川弘幸, 油谷浩幸, 酒井寿郎. SETDY は NCoR-HDAC 複合体と相互作用し脂肪細胞分化におけるエンハンサー活性化を制御する. 第 12 回エピジェネティクス研究会, 2018 年 5 月 24 日-25 日, 北海道.

[図書] (計 2 件)

- ① 酒井寿郎, 阿部陽平, 松村欣宏, 稲垣毅. エピゲノムと脂肪細胞. *実験医学*, 2018, 228-235.
- ② 酒井寿郎, 松村欣宏, 稲垣毅, 阿部陽平. エピゲノム変化に主眼を置いた糖尿病研究. *実験医学*, 2017, 333-340.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者 なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：川村 猛

ローマ字氏名：Takeshi Kawamura

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。