

令和 5 年 5 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：19K17976

研究課題名(和文) ゲノム多型が白色脂肪組織の褐色化能を規定するメカニズムの網羅的解析

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of the effect of genetic variation on white adipose tissue browning

研究代表者

平池 勇雄 (Hiraike, Yuta)

東京大学・保健・健康推進本部・助教

研究者番号：30813935

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)：褐色脂肪細胞はミトコンドリアにおけるUcp1の機能を介して熱を産生しエネルギーを消費する機能を有し、その数や働きを高めることは「エネルギー消費の促進」に基づく生活習慣病の新しい治療法につながり得る。ヒト褐色脂肪細胞の活性には個人差が大きく、マウス近交系においても系統間の差が大きいためゲノム多型の影響が想定される。我々は太りやすく褐色脂肪細胞活性の低いC57BL/6Jマウス、太りにくく褐色脂肪細胞活性の高い129X1/SvJマウスおよびこれらを交配させたF1をモデルに網羅的クロマチン構造解析を行い、ゲノム多型がゲノム-エピゲノム連関を介してUcp1の発現を規定するメカニズムを同定し報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現存する肥満症の薬物治療および外科治療は「エネルギー摂取の抑制」という考え方に基づいている。腸管や中枢神経系に作用して脂肪の吸収を阻害したり食欲を抑制したりする薬剤は現存するが、副作用等の懸念から臨床では十分には活用されていない。高度肥満症例に対する外科手術の有効性は確立されつつあるが、適応が限られることは明らかである。本研究を進展させることによりゲノム多型がヒト褐色脂肪細胞の活性を制御するメカニズムが解明され、更にそのようなゲノム多型が褐色脂肪細胞の機能を介して臨床転帰に与える影響が明らかになれば、「エネルギー消費の促進」に基づく肥満症の精密医療に結実することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Thermogenic brown and beige adipocytes counteract obesity by enhancing energy dissipation via mitochondrial Ucp1. However, the effect of genetic variation on these cells, a major source of disease susceptibility, has been less well studied. Here we comprehensively analyzed the effect of genetic variation on adipocyte browning using obesity-prone C57BL/6J mice, obesity-resistant 129X1/SvJ mice, and F1 offspring of these two strains as a model system. We identified a cis-regulatory variant, rs47238345, at the Ucp1 -12kb enhancer that is responsible for differential Ucp1 expression through allele-specific binding analysis of nuclear factor 1-A (NF1A). We also identified Lim homeobox protein 8 (Lhx8), whose expression is higher in 129 than in B6, as a trans-acting positive regulator of Ucp1 expression. These results demonstrate the cis- and trans-acting effects of genetic variation on Ucp1 expression that underlie phenotypic diversity.

研究分野：脂肪細胞の生物学

キーワード：褐色脂肪細胞 遺伝子多型 ゲノム-エピゲノム連関 肥満症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満症や 2 型糖尿病などの生活習慣病は遺伝因子、環境因子および両者の相互作用により発症する。肥満症は全世界において“pandemic”として蔓延しており、その新しい治療法を開発し続発する 2 型糖尿病や心血管疾患、肝腎疾患や悪性腫瘍等を減らすことは健康長寿を目指すうえで大きな課題である。我が国で承認されてきた肥満に対する治療薬は副作用等に関する懸念から実際には殆ど使用されておらず、高度肥満例に対する外科治療の有効性は確立されているものの手術適応となる患者数は多くない。そのため現状において肥満の治療は食事や運動等に対する生活指導に強く依存している。また現存する肥満の薬物治療、外科治療は全て「エネルギー摂取の抑制」を意図しているが、エネルギー収支を平衡させるためには「エネルギー消費の促進」というアプローチも考えられる。申請者は褐色脂肪細胞の分化を制御する鍵因子である転写因子 nuclear factor I-A (NFIA) をゲノムワイドなオープンクロマチン解析で同定し解析してきた(Hiraike Y. et al. *Nature Cell Biology* 2017, Hiraike Y. et al. *PLoS Genetics* 2020)。

ヒト褐色脂肪細胞の活性は BMI と負に相関し加齢とともに低下するが、若年者においてもその活性には 10 倍以上の個人差が存在し、マウス近交系においても褐色脂肪細胞活性には大きな差を認めることからゲノム多型の関与が想定される。

2. 研究の目的

太りやすく褐色脂肪細胞活性の低い C57BL/6J (B6) マウス、太りにくく褐色脂肪細胞活性の高い 129X1/SvJ (129) マウスおよびこれらを交配させた F1 をモデルに、ゲノム多型がゲノム-エピゲノム連関を介して Ucp1 の発現を規定するメカニズムを解明する。

3. 研究の方法

B6、129、F1 それぞれのマウスから採取した stromal vascular fraction を誘導型褐色脂肪細胞へ分化させたうえで RNA-seq および NFIA の ChIP-seq を実施した。特に F1 の細胞においては、RNA-seq および NFIA の ChIP-seq さらにクロマチン相互作用を網羅的に解析する assay である Hi-C において、B6 由来の allele と 129 由来の allele を区別する allele-specific な解析を実施した。

4. 研究成果

B6 と 129 それぞれのマウスから採取した褐色脂肪細胞は脂肪細胞分化の程度に差が無いにも関わらず、Ucp1 は 129 において顕著に高発現していた。F1 マウス由来の褐色脂肪細胞において Ucp1 mRNA には 129 由来のゲノムから優先して転写される allelic imbalance を認め、NFIA の ChIP-seq においても Ucp1 遺伝子エンハンサーへの結合に 129 優位の imbalance を認めた。実際、F1 細胞において Hi-C を用いてエンハンサー-プロモーター間の allele-specific なクロマチン相互作用を網羅的に解析したところ Ucp1 -12kb エンハンサーには 129 由来の allele 優位なクロマチン相互作用を認めた。NFIA の ChIP-seq に allelic imbalance を認める領域のモチーフ解析から、Ucp1 -12kb エンハンサーに存在する rs47238345 が転写因子 VDR (vitamin D receptor) のモチーフを崩すことで VDR 自身及び競合する NFIA のゲノムへの結合に影響し褐色化能を規定することを同定した。更に rs47238345 を B6 の allele から 129 の allele へ置換したマウスにおいては Ucp1 発現が上昇することを示した。また 129 において B6 と比較して高発現している転写因子のスクリーニングから Ucp1 の正の制御因子として Lim homeobox protein 8 (Lhx8) を同定した(図 1、Hiraike Y. et al. *iScience* 2022)。また申請者は大血管周囲の脂肪細胞の褐色化がマウスの wire injury モデルにおける血管障害後の炎症反応と血管の病理的リモデリングを負に制御すること、NFIA がこの系に対して保護的に作用することを同定した(Adachi Y, Ueda K, Hiraike Y. et al. *Nature Communications* 2022)。すなわち褐色脂肪細胞の NFIA は肥満症のみならず、動脈硬化性疾患に対しても保護的に作用する。

申請者は以前、Taiwan biobank の約 2 万人のデータを用いて最もよく知られた肥満感受性 SNP であり褐色脂肪細胞の活性化を介して作用する FT0 rs1421085 と運動習慣の間の遺伝子環境相互作用について解析した。Risk allele を有する被験者であっても、定期的な運動習慣によって追跡期間中の体重増加が有意に抑制された。rs1421085 に関する限り、遺伝的に肥満リスクが高いほど運動による体重増加の抑制効果も高いと解釈できる結果である(Hiraike Y. et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2021)。本研究で樹立した解析 pipeline は、ヒト褐色脂肪細胞におけるゲノム-エピゲノム連関の解析にもそのまま応用可能である。ヒト脂肪細胞におけるメカニズム解析と大規模バイオバンクを用いた統計解析を統合することで、「エネルギー消費の促進」に基づく生活習慣病の精密医療に結実することが期待される。

NFIAはcis regulatory variantに対する作用を介してマウス近交系におけるUcp1発現の差を規定する

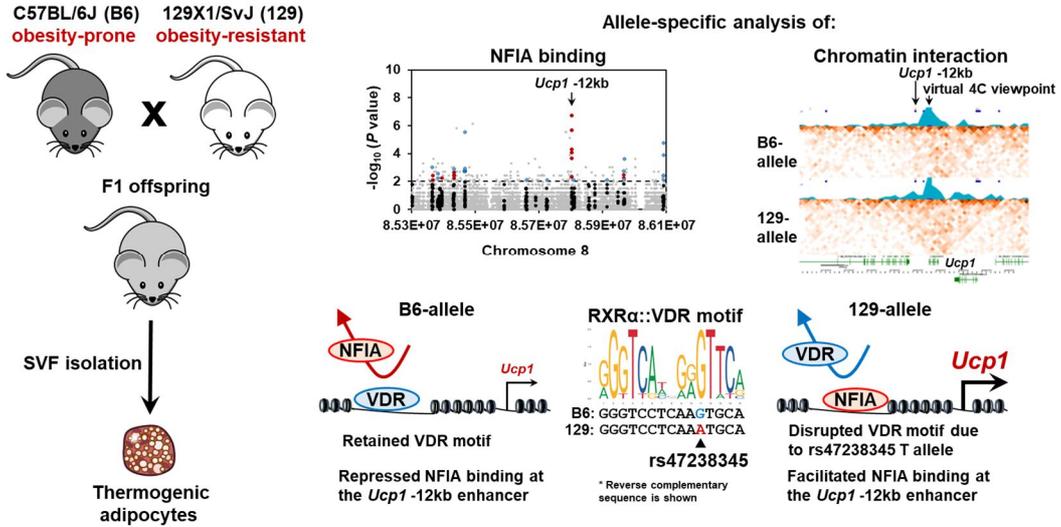


図1

Hiraike Y.* et al. *iScience* 2022より引用改変
*corresponding author

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 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hiraike Yuta, Tsutsumi Shuichi, Wada Takahito, Oguchi Misato, Saito Kaede, Nakamura Masahiro, Ota Satoshi, Koebis Michinori, Nakao Harumi, Aiba Atsu, Nagano Gaku, Ohno Haruya, Oki Kenji, Yoneda Masayasu, Kadowaki Takashi, Aburatani Hiroyuki, Waki Hironori, Yamauchi Toshimasa	4. 巻 25
2. 論文標題 NFIA determines the cis-effect of genetic variation on Ucp1 expression in murine thermogenic adipocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104729
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2022.104729	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 Hiraike Yuta	4. 巻 4
2. 論文標題 Chromatin immunoprecipitation with mouse adipocytes using hypotonic buffer to enrich nuclear fraction before fixation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 102093
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xpro.2023.102093	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 Adachi Yusuke, Ueda Kazutaka, Nomura Seitaro, Ito Kaoru, Katoh Manami, Katagiri Mikako, Yamada Shintaro, Hashimoto Masaki, Zhai Bowen, Numata Genri, Otani Akira, Hinata Munetoshi, Hiraike Yuta, Waki Hironori, Takeda Norifumi, Morita Hiroyuki, Ushiku Tetsuo, Yamauchi Toshimasa, Takimoto Eiki, Komuro Issei	4. 巻 13
2. 論文標題 Beiging of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5117
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-32658-6	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5件（うち招待講演 3件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平池 勇雄
2. 発表標題 「エネルギー消費の促進」に基づく肥満の精密医療を目指した研究
3. 学会等名 第65回 日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大口 弥里, 脇 裕典, 平池 勇雄, 和田 孝人, 斎藤 楓, 青山 倫久, 窪田 哲也, 窪田 直人, 門脇 孝, 山内 敏正
2. 発表標題 脂肪細胞におけるNFIAの褐色脂肪・酸化了的リン酸化・炎症関連遺伝子の制御と全身代謝における生理的役割
3. 学会等名 日本肥満学会 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 斎藤 楓, 脇 裕典, 平池 勇雄, 大口 弥里, 和田 孝人, 戸田 郷太郎, 窪田 哲也, 窪田 直人, 門脇 孝, 山内 敏正
2. 発表標題 白色脂肪細胞のNFIAはミトコンドリア及び炎症性遺伝子の制御を介して肥満とグルコース恒常性を改善する
3. 学会等名 日本肥満学会 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 平池 勇雄
2. 発表標題 「エネルギー消費の促進」に基づく生活習慣病の精密医療を目指した研究
3. 学会等名 第72回 日本体質医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平池 勇雄
2. 発表標題 「エネルギー消費の促進」に基づく生活習慣病の精密医療を目指した研究
3. 学会等名 2022年度 日本数理生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 平池勇雄	4. 発行年 2022年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 7
3. 書名 診断と治療	

1. 著者名 平池勇雄	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 5
3. 書名 The Lipid	

〔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
---------	---------