

機関番号： 17401
 研究種目：挑戦的萌芽研究
 研究期間：2011～2011
 課題番号：23659173
 研究課題名（和文）リジン脱メチル化によるエネルギー消費調節とその治療ポテンシャル
 研究課題名（英文）Cellular energy control by lysine demethylation and its therapeutic potentials
 研究代表者
 中尾 光善（NAKAO MITSUYOSHI）
 熊本大学・発生医学研究所・教授
 研究者番号：00217663

研究成果の概要（和文）：

環境とエピゲノムの関係を考察する上で、栄養摂取の状態は重要な因子である。エネルギー代謝恒常性の新規機構として、FAD（flavin adenine dinucleotide）依存性のリジン脱メチル化酵素 LSD1 が重要な役割を果たすことを見出した。培養細胞とマウスモデルを用いた解析を行い、LSD1 阻害によってエネルギー消費遺伝子の発現が誘導され、その結果、エネルギー代謝が向上することが判明した。高脂肪食で誘導された肥満モデルマウスの病態と合併症が LSD1 阻害によって著しく改善された。この成果は、肥満症などのエネルギー代謝病の発症機序と治療法の開発につながる事が期待できる。

研究成果の概要（英文）：

Environmental factors such as nutritional state act on the epigenome. The lysine demethylase LSD1 utilizes flavin adenosine dinucleotide (FAD) as a cofactor. We found that LSD1 regulates energy expenditure genes in the cellular FAD-dependent manner. This study shows a novel mechanism where LSD1 is involved in metabolic regulation, leading to development of therapeutic potentials.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：エピジェネティクス、遺伝子発現、ヒストン、メチル化、代謝調節

1. 研究開始当初の背景

栄養摂取の状態がエネルギー代謝調節に関わる遺伝子発現に重要な影響を与えると考えられるが、栄養飢餓（カロリー制限）の場合の NAD⁺（nicotinamide adenine dinucleotide）依存性の脱アセチル化酵素 Sirt1 の役割が唯一知られている。飢餓状態下では、細胞内 NAD⁺ の増加により Sirt1 が活性化されて、PGC-1α等の標的タンパク質の脱アセチル化を行い、蓄積していたエネルギーを利用する生体応答を担っている。他方、カロリー過剰な場合、肥満やメタボリック症候群等の発症に繋がるため、この解明が社会的に要望されるが、詳細には理解されていない。このように、環境とエピゲノムの関係を考察する上で、栄養摂取の状態は重要な因子となる。しかも、

エネルギー代謝恒常性のエピジェネティックな機構には未知の面が多い（図1）。

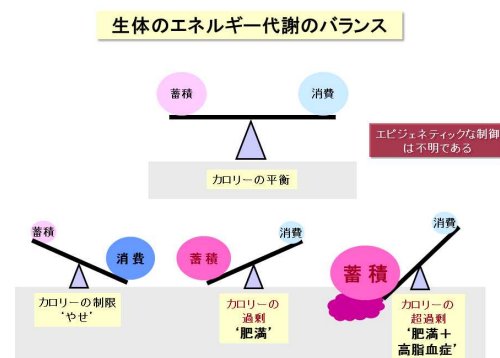


図1. 生体のエネルギー代謝のバランス

2. 研究の目的

本研究では、フラビンアデニンジヌクレオチド (FAD : flavin adenine dinucleotide) 依存性 LSD1 によるリジン残基の脱メチル化に着目し (図 2)、脂肪細胞のエネルギー代謝調節における役割を明らかにすることを目的とする。LSD1 機能とその FAD 依存性の生物学的意義に迫る、世界に先駆けたエピゲノム研究を推進する。

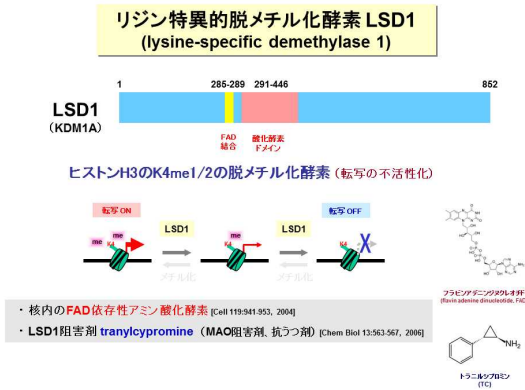


図 2. リジン特異的脱メチル化酵素 LSD1

3. 研究の方法

LSD1 のエピジェネティックな調節機能とその FAD 依存性の生物学的意義を明らかにするために、遺伝子発現とクロマチンの解析、特異的な siRNA による LSD1 のノックダウン、LSD1 阻害剤トランシルプロミン、エネルギー代謝解析などを用いた。具体的には、脂肪細胞における LSD1 複合体の役割を解明するとともに、その標的遺伝子の転写調節、クロマチンにおけるヒストン H3 のメチル化の制御、LSD1 阻害による細胞とマウスレベルの効果等について解析を行った (図 3)。

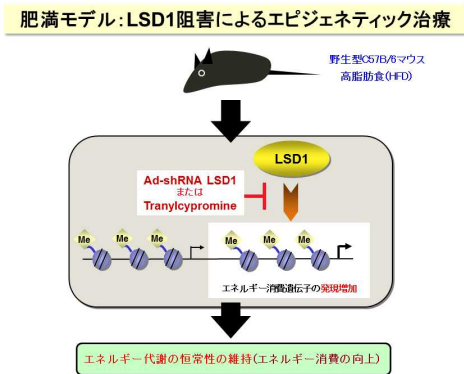


図 3. LSD1 阻害による治療的アプローチ

4. 研究成果

本研究では、マウス脂肪前駆細胞の分化系を用いて、LSD1 (ヒストン H3 の 4 番目リジン残基の脱メチル化酵素) がエネルギー消費を

調節する仕組みを初めて解明した。LSD1 阻害によって脂肪細胞のエネルギー消費遺伝子の発現が誘導され、その結果、ミトコンドリアのエネルギー代謝が向上することが分かった。さらに、高脂肪食で誘導された肥満モデルマウスの病態と合併症が LSD1 阻害によって著しく改善された。この成果は、LSD1 と FAD に着目することで、肥満症などの分子機序と治療法の開発に直接につながるものである。実際、エピゲノムが多因子の影響を受けることが判明してきている (図 4)。

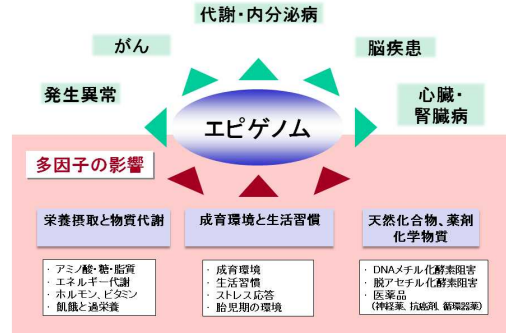


図 4. エピゲノムは多因子の影響を受ける

図 5 に示す代謝経路において、肥満型の脂肪細胞において、LSD1 はグルコース・脂肪酸の細胞内取り込み、脂肪合成・蓄積を促進し、他方、ミトコンドリアの代謝 (酸化リン酸化) を抑制している役割が示唆された。すなわち、カロリー過剰の条件下では、細胞のエネルギー消費を抑制することで、肥満を誘導する方向にエピジェネティックに作用していると考えられる。他方、LSD1 阻害によって、脂肪細胞のエネルギー消費遺伝子の発現が誘導されることで、蓄積した脂肪の分解、その分解物を用いたミトコンドリア代謝が活性化されることから、エネルギーの恒常性が回復するものと考えられる。

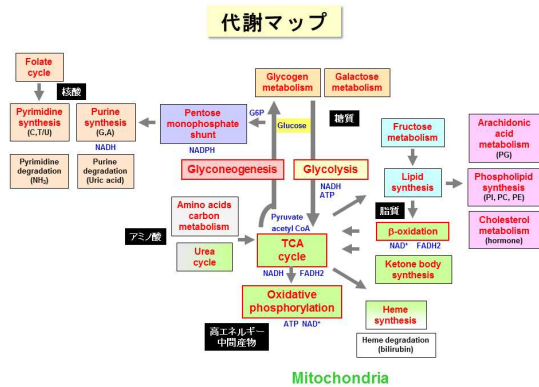


図 5. 代謝マップにおける LSD1 の役割

このように、LSD1 はカロリー過剰の場合にエネルギー消費を抑制し、余分な栄養物を貯蔵するように機能している。これは、飢餓（カロリー制限）の場合に、貯蔵したエネルギーを分解し、ミトコンドリア代謝を活性化して生存を図るという、NAD⁺依存性の脱アセチル化酵素 Sirt1 の役割と相対するものとして理解できるかもしれない。

最近、メタボリック症候群などに限らず、認知症等の脳神経疾患、筋疾患、加齢性疾患などにおいて、エネルギー代謝不全とミトコンドリア機能低下が共通の病態になり得ることが明らかになりつつある。肥満型の脂肪細胞において、LSD1 阻害によってミトコンドリア機能を活性化できることは、他の組織や臓器における LSD1 阻害効果の解析が大きく期待出来る場所である。現在、より選択性の高い LSD1 阻害薬剤の開発が、その酸化酵素ドメインの構造解析等を基盤にして国内外で進められている。また、FAD が LSD1 酵素活性に不可欠であることも証明しているが、各種の病態で FAD がバイオマーカーになり得るか否か、今後の研究が重要になるであろう。LSD1 の FAD 依存性の生物学的な意義づけは、学術的に極めて興味深い点であると考えられる。

以上、今回の研究成果は、高齢化が進む現代社会で学術的・社会的な課題とされるエネルギー代謝病の分子病態のメカニズム、さらに新しい治療法の実現に役立つと期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者には下線)

〔雑誌論文〕(計4件)

①S. Hino, A. Sakamoto, K. Nagaoka, K. Anan, Y. Wang, S. Mimasu, T. Umehara, S. Yokoyama, K. Kosai, and M. Nakao. FAD-dependent lysine demethylase LSD1 regulates cellular energy expenditure. **Nature Commun.** 3: Article number 758, 2012

(本論文のデータの一部分が本研究課題による)

②中尾光善. 概論—エピジェネティック遺伝: 生命情報のメモリーに迫る、代謝エピジェネティクス(中尾光善 編)、実験医学、29: 2204-2210, 2011.

③坂元顕久、長岡克弥、阿南浩太郎、中尾

光善、日野信次朗. 癌代謝とエピジェネティクス、代謝エピジェネティクス(中尾光善編)、実験医学、29: 2231-2235, 2011.

④中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態、日本体質医学会雑誌、73: 47-49, 2011.

〔学会発表〕(計6件)

①中尾光善、日野信次朗、石原宏. クロマチン因子によるエピジェネティックな細胞制御と病態. 第34回日本分子生物学会年会(シンポジウム)平成23年12月15日、横浜市

②中尾光善、石原宏、日野信次朗. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 第84回日本生化学会大会(シンポジウム)平成23年9月22日、京都市、国立京都国際会館

③日野信次朗、坂元顕久、長岡克弥、阿南浩太郎、中尾光善. 脂肪細胞のエネルギー戦略に関わるエピジェネティクス機構. 第32回日本肥満学会(シンポジウム)平成23年9月23日、淡路、淡路夢舞台国際会議場

④中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 第65回日本栄養・食糧学会大会サテライトシンポジウム 平成23年5月14日、東京都、お茶の水女子大学

〔図書〕(計1件)

①中尾光善、日野信次朗. エピジェネティクス機構による代謝制御と病態、栄養とエピジェネティクス—食による身体変化と生活習慣病の分子機構—、建帛社(印刷中)

〔産業財産権〕

該当なし。

〔その他〕

ホームページ

<http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp>

<http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/divisi>

ons/medical_cell_biology/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中尾 光善 (NAKAO MITSUYOSHI)
熊本大学・発生医学研究所・教授
研究者番号：00217663

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし