


エピゲノム-RNA修飾軸による肥満と生活習慣病の解明

	研究代表者	東北大学・医学系研究科・教授 酒井 寿郎 (さかい じゅうろう)	研究者番号：80323020
	研究課題情報	課題番号：24H00065 キーワード：肥満、エピゲノム、RNA修飾、脂肪細胞、臓器間ネットワーク	研究期間：2024年度～2028年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

●研究の全体像

肥満に伴う2型糖尿病などの**生活習慣病発症**に近年、**エピゲノム**という後天的なゲノム修飾とともにエピトランスクリプトームという**RNAの転写後修飾**の関与が報告されている。エピゲノムはどの遺伝子を発現させるかを制御する機構であり、細胞分裂後も維持されることから細胞記憶を形成し、生活習慣病の発症に関与する。RNAもまた転写後に修飾されることが明らかにされるとともに、これが生活習慣病の発症に関与することも示唆されている。RNA修飾はRNAの安定性、細胞内局在、翻訳の効率、スプライシングを調節し、遺伝子発現を最適化する。しかし、この2つの制御系が**協調し遺伝子発現を制御するのか否かはまだ不明**である。本研究では**エピゲノム-RNA修飾軸**の存在と機能を解明し、これらを標的とした生活習慣病への画期的治療法への応用を目指す。

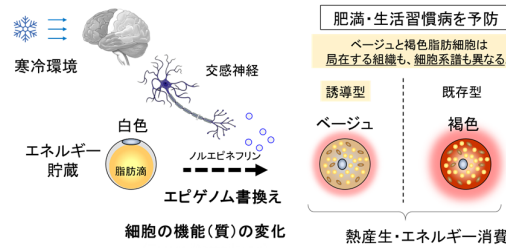


図1 脂肪細胞のベージュ化：寒冷環境に慢性的な暴露されると熱を産生するベージュ脂肪細胞が皮下の白色脂肪組織に集積してくる。

●本研究の着想に至った経緯

代謝制御の重要な脂肪組織は、栄養を蓄積する**白色脂肪細胞**と熱を産生する**褐色・ベージュ脂肪細胞**からなる。これら熱産生細胞は、**肥満・生活習慣病治療の重要な標的**である。褐色脂肪細胞はもともと熱産生能をもち、寒冷下で速やかに活性化し、熱産生遺伝子を発現して適応する。一方、長時間の寒冷曝露は皮下脂肪組織にベージュ脂肪細胞を誘導し、「脂肪組織のベージュ化」と呼ばれるが、多くの謎が残っている (図1)。我々の先行研究は、エピゲノム修飾酵素である**ヒストン脱メチル化酵素** (histone demethylase, HDM) 活性が関与するベージュ化メカニズムを明らかにしてきた (図2)。

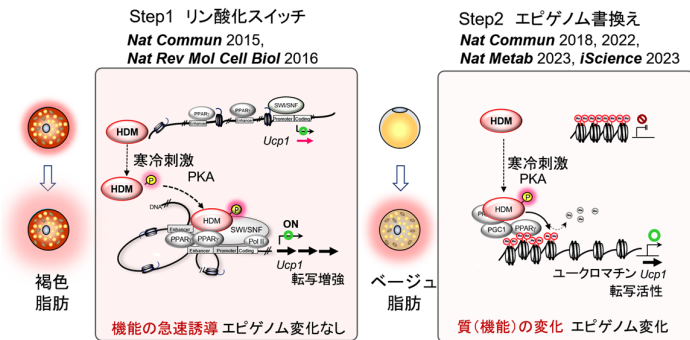


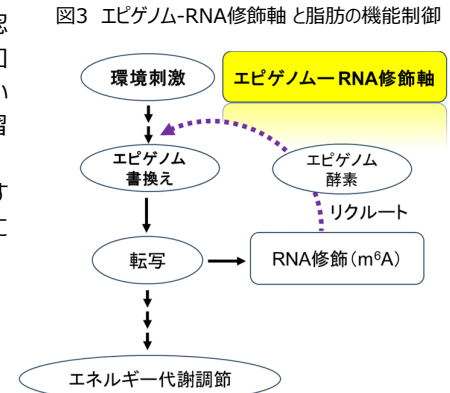
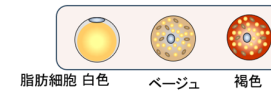
図2 脂肪細胞の活性と性質の制御するためのHDMのリン酸化スイッチ (Step 1) とエピゲノム変化 (Step 2)

従来のHDM研究では、メチル化変化を前提としたメカニズム解析に留まり、他の作用メカニズムや時間軸が無視されていた。しかし、私達は、特定のHDMが、急性段階には脱メチル化活性ではなく、タンパク質間相互作用やクロマチン構造の変化を介して作用し (褐色脂肪細胞)、慢性的な寒冷条件下では脱メチル化活性を通じた転写制御機構に切り替わり、白色脂肪組織をベージュ化させることがわかってきた。

●エピゲノム-RNA修飾軸

近年、転写中のRNAのメチル化がリーダータンパク質により認識され、エピゲノム修飾酵素をクロマチンにリクルートするという知見が報告された。これはRNA修飾が、エピゲノムを制御するという新たな概念である。しかし、エピゲノム-RNA修飾軸が生活習慣病の発症に与える影響は全く不明である。

そこで、本研究では転写後のRNA修飾がエピゲノムを制御する遺伝子発現機構を解明し、健康と病気との関連を明らかにすると発案に至った (図3、4)。



この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●脂肪細胞分化における転写後RNA修飾

最先端の**ナノポアシーケンシング**と**深層学習**を用いて、RNA修飾の特定や位置情報を解析する。これにより、ベージュ化に欠かせないm⁶Aの位置や主要RNA修飾を特定する。また、スプライシングとの関連や修飾部位ごとのRNA結合タンパク質を特定し、その機能解析につなげる。さらに**モドイクス解析**を通じて、m⁶A以外に刺激によって誘導されるRNA修飾を網羅的に探索し、m⁶Aとの関連を解析する (図3)。

●脂肪細胞の代謝機能におけるエピゲノムとRNA修飾の関係

プロテオーム解析を行い、エピゲノム修飾酵素とRNA修飾酵素・リーダータンパク質との相互作用を解析する。RNA修飾は (リーダータンパク質を介して) エピゲノム酵素と複合体を形成し、これを足場に近傍のエピゲノムを制御することが示唆される。この関係性を解明し肥満との関連性を明らかにする。

●肥満発症におけるエピゲノム-RNA修飾軸

エピゲノム異常によって引き起こされる肥満マウス (図5) において**空間トランスクリプトーム解析**を行い、RNAの局在を解析する。共局在解析を通じて、細胞間コミュニケーションを明らかにする。さらに、**一細胞解析**を行い、RNA修飾や機能に関する候補分子を特定する (図4、5)。

●社会生活につながるような進展

本研究は、環境からの刺激が細胞に対してどのように質の変化を制御するのかを明らかにし、脂肪細胞の質の変化を分子レベルで解明することで**肥満・生活習慣病への新たな治療法の開発**に貢献する。

Step3 エピトランスクリプトーム RNA修飾がエピゲノムを制御するか?

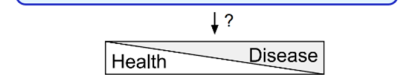
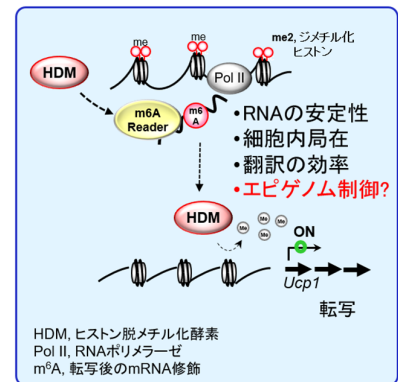


図4 環境刺激は転写の量だけでなく、転写の質 (転写後RNA修飾) により細胞の状態やエピゲノムを制御しているのか?

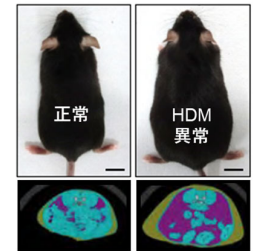


図5 HDM異常によって生じる肥満マウス