

肥満症の治療標的として期待される「褐色脂肪組織」の新規制御因子を同定

1. 発表者：

門脇 孝（東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 教授）
山内 敏正（東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 准教授）
脇 裕典（東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科
／東京大学大学院医学系研究科 分子糖尿病科学講座 特任准教授）
油谷 浩幸（東京大学先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野 教授）
堤 修一（東京大学先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野 特任准教授）
平池 勇雄（東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 特任研究員）

2. 発表のポイント：

- ◆ 熱産生によりエネルギーを消費し、また BMI や年齢とその活性が負に相関することから肥満症の治療標的として期待される「褐色脂肪組織」の新規主要制御因子 NFIA（Nuclear factor I-A）を、DNA 上のオープンクロマチン領域の解析から同定しました。
- ◆ NFIA を欠損させると褐色脂肪の遺伝子プログラムが著しく障害される一方、NFIA を導入すると筋芽細胞やエネルギーの貯蔵を担う白色脂肪細胞においても褐色脂肪の遺伝子プログラムが活性化されました。
- ◆ 「エネルギー摂取の抑制」ではなく「エネルギー消費の促進」に基づく肥満症、メタボリックシンドローム、肥満 2 型糖尿病の新しい治療につながる可能性があります。

3. 発表概要：

肥満症とそれに起因するメタボリックシンドロームや肥満 2 型糖尿病は、心血管疾患、腎疾患や悪性腫瘍のリスクを高めることから、健康寿命の延伸を目指す上で大きな障害です。近年、エネルギーの貯蔵を担う「白色脂肪組織」以外に、熱産生を介してエネルギーを消費する「褐色脂肪組織」がヒト成人にも存在することが分かり、褐色脂肪組織の数や働きを高めることが肥満症の新しい治療法につながり得るとして期待されています。

このたび東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 門脇孝教授、山内敏正准教授、脇裕典特任准教授、平池勇雄特任研究員及び東京大学先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野 油谷浩幸教授、堤修一特任准教授らの研究グループは、褐色脂肪組織に特異的な DNA 上のオープンクロマチン領域の解析から、褐色脂肪組織の新規の主要制御因子として NFIA を同定しました。NFIA を欠損させたマウスでは褐色脂肪の遺伝子プログラムが著しく障害されていた一方、NFIA を導入した場合には、筋芽細胞や白色脂肪細胞においても褐色脂肪の遺伝子プログラムが活性化されました。更に、ヒト成人の褐色脂肪組織でも白色脂肪組織と比較して NFIA 遺伝子が高発現していました。この結果は、NFIA の働きを高めることで「エネルギー摂取の抑制」ではなく「エネルギー消費の促進」に基づく肥満症、メタボリックシンドローム、肥満 2 型糖尿病の新しい治療につながる可能性があるとして期待されます。

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構の革新的先端研究開発支援事業（AMED - CREST）「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」研究開発領域における研究開発課題「2 型糖尿病・肥満における代謝制御機構とその破綻のエピゲノム

解析」(研究開発代表者:山内敏正)の一環で行われました。なお、本研究開発領域は、2015年4月の日本医療研究開発機構の発足に伴い、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)より移管されたものです。その成果は日本時間2017年8月15日午前0時(英国時間2017年8月14日16時)に英国科学雑誌 *Nature Cell Biology* オンライン版に掲載されました。

4. 発表内容:

<研究の背景>

肥満症とそれに起因するメタボリックシンドロームや肥満2型糖尿病は、心血管疾患、腎疾患や悪性腫瘍のリスクを高めることから、その克服は個々人が健康寿命を全うするうえで、また医療経済学的にも大きな課題です。現在、肥満症の治療は食事療法や運動療法といった生活習慣の改善が主体です。エネルギーの摂取や吸収を抑制する薬剤はいくつか開発されていますが、副作用等の懸念から十分には活用されていません。また、高度肥満例に対する減量手術の有効性は確立されつつあるものの、すべての方に適応できる治療ではないことは明らかです。

近年、エネルギーの貯蔵を担う「白色脂肪組織」以外に、ミトコンドリアにおけるUCP1(Uncoupling protein-1)タンパク質による熱産生を介してエネルギーを消費する「褐色脂肪組織」がヒト成人にも存在することが分かってきました。既に、BMI(Body mass index、肥満度の指標)と褐色脂肪組織の活性が負に相関すること、また加齢に伴い褐色脂肪組織の活性が低下することが報告されています。褐色脂肪組織の数や働きを高めることが肥満症の新しい治療法につながり得るとして期待されています。

また発生学的な観点において、褐色脂肪組織は白色脂肪組織よりもむしろ骨格筋組織に近い可能性が報告されている一方で、白色脂肪組織も寒冷刺激や交感刺激に応じて褐色脂肪組織に近い機能を持ち得ることが示されており、褐色脂肪組織の分化の全体像には未解決の部分が多く残されています。

ヒトを含む多細胞生物は、同一のDNAを有するにも関わらず形態や機能が異なる様々な細胞の集団として成り立っています。DNAは通常「ヒストン」と呼ばれるタンパク質に巻き付いた状態で存在しており、ヒストンとDNAの複合体は「クロマチン」と呼ばれます。同一のDNAを有するにも関わらず全身の様々な細胞がそれぞれ異なる機能を発揮できるのは、DNAの異なる部分から情報を読み出しているためです。DNAのうち、情報として読み出される部分が「遺伝子」であり、読み出す現象は「転写」と呼ばれます。DNAから情報を読み出す際、DNAはヒストンからほどけて、遺伝子の転写に必要な因子の結合を許すような「オープンクロマチン」構造を取ることが知られています。

<研究内容>

研究グループはまず、マウス褐色・白色脂肪組織において、DNA上のオープンクロマチン領域を網羅的に同定できるFAIRE-seq(Formaldehyde-Assisted Isolation of Regulatory Elements coupled with high-throughput sequencing)を行いました。褐色脂肪組織に特異的なオープンクロマチン領域には、転写因子NFIAの結合配列が最も強く濃縮していました。転写因子とDNAの結合を網羅的に解析できるChIP-seq(Chromatin immunoprecipitation coupled with high-throughput sequencing)と呼ばれる手法により、研究グループはNFIAが褐色脂肪組織のオープンクロマチン領域へ結合し情報の読み出しを促進することで、褐色脂肪の遺伝子プログラムを活性化していることを明らかにしました。また、脂肪細胞においては

これまでに、核内受容体の一つである PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ) と呼ばれる転写因子がその分化に必要十分であると知られており、脂肪細胞分化の「マスター転写因子」と考えられていました。研究グループは、NFIA が PPAR γ に先行して DNA へ結合し、かつ PPAR γ の DNA への結合を促進することで、NFIA と PPAR γ が協調的に褐色脂肪の遺伝子プログラムを活性化することを見出しました。すなわち、褐色脂肪特異的な遺伝子プログラムの活性化は PPAR γ のみでは達成できず、NFIA の存在が必須であると考えられました。

NFIA を欠損させたマウスでは、熱産生を担う UCP1 のみならず褐色脂肪の遺伝子プログラム全体が著しく障害されており、反対に骨格筋の遺伝子プログラムは活性化されていました。一方で、NFIA を導入すると筋芽細胞や白色脂肪細胞においても褐色脂肪の遺伝子プログラムが活性化されました。更に、ヒト成人の褐色脂肪組織でも白色脂肪組織と比較して NFIA 遺伝子が高発現しており、その発現は褐色脂肪に特異的な遺伝子の発現と正に相関していることがわかりました。以上から、NFIA はクロマチンの制御を介して PPAR γ と協調的に褐色脂肪の遺伝子プログラムを活性化する転写因子と考えられました。

<社会的意義>

今後は NFIA の発現を欠損させたり、増やしたりしたマウスにおける体重や脂質、血糖値等を解析して肥満症、メタボリックシンドローム、肥満 2 型糖尿病の発症への影響について研究を進める予定です。また NFIA の発現を制御する上流因子についても探索を進めていきます。現存する肥満症の薬物治療及び外科治療はすべて「エネルギー摂取の抑制」という考え方に基づく治療法です。今回の研究成果は、NFIA の制御を介して褐色脂肪組織を活性化することで、「エネルギー摂取の抑制」ではなく「エネルギー消費の促進」に基づく肥満症、メタボリックシンドローム、肥満 2 型糖尿病の新しい治療につながる可能性があると期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Nature Cell Biology* (オンライン版に日本時間 8 月 15 日に掲載)

論文タイトル：NFIA co-localizes with PPAR γ and transcriptionally controls the brown fat gene program

著者：Yuta Hiraike, Hironori Waki*, Jing Yu, Masahiro Nakamura, Kana Miyake, Gaku Nagano, Ryo Nakaki, Ken Suzuki, Hirofumi Kobayashi, Shogo Yamamoto, Wei Sun, Tomohisa Aoyama, Yusuke Hirota, Haruya Ohno, Kenji Oki, Masayasu Yoneda, Andrew P. White, Yu-Hua Tseng, Aaron M. Cypess, Therese J. Larsen, Naja Z. Jespersen, Camilla Scheele, Shuichi Tsutsumi, Hiroyuki Aburatani*, Toshimasa Yamauchi* and Takashi Kadowaki* (*責任著者)

DOI 番号：10.1038/ncb3590

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

教授 門脇 孝 (かどわき たかし)

電話: 03-5800-8815 (直通)

FAX: 03-5800-9797

E-mail: kadowaki-3im@h.u-tokyo.ac.jp

東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

准教授 山内 敏正 (やまうち としまさ)

電話: 03-3815-5411 (代表) 内線 : 36638

E-mail: tyamau-tky@umin.net

東京大学先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野

教授 油谷 浩幸 (あぶらたに ひろゆき)

電話: 03- 5452-5352 (直通)

FAX: 03- 5452-5259

E-mail: haburata-tky@umin.ac.jp

<広報担当者連絡先>

東京大学医学部附属病院

パブリック・リレーションセンター (担当: 渡部、小岩井)

電話 : 03-5800-9188 (直通)

E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

東京大学先端科学技術研究センター

広報・情報室 (担当: 村山)

電話 : 03-5452-5424 (直通)

E-mail : press@rcast.u-tokyo.ac.jp

<事業に関すること>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

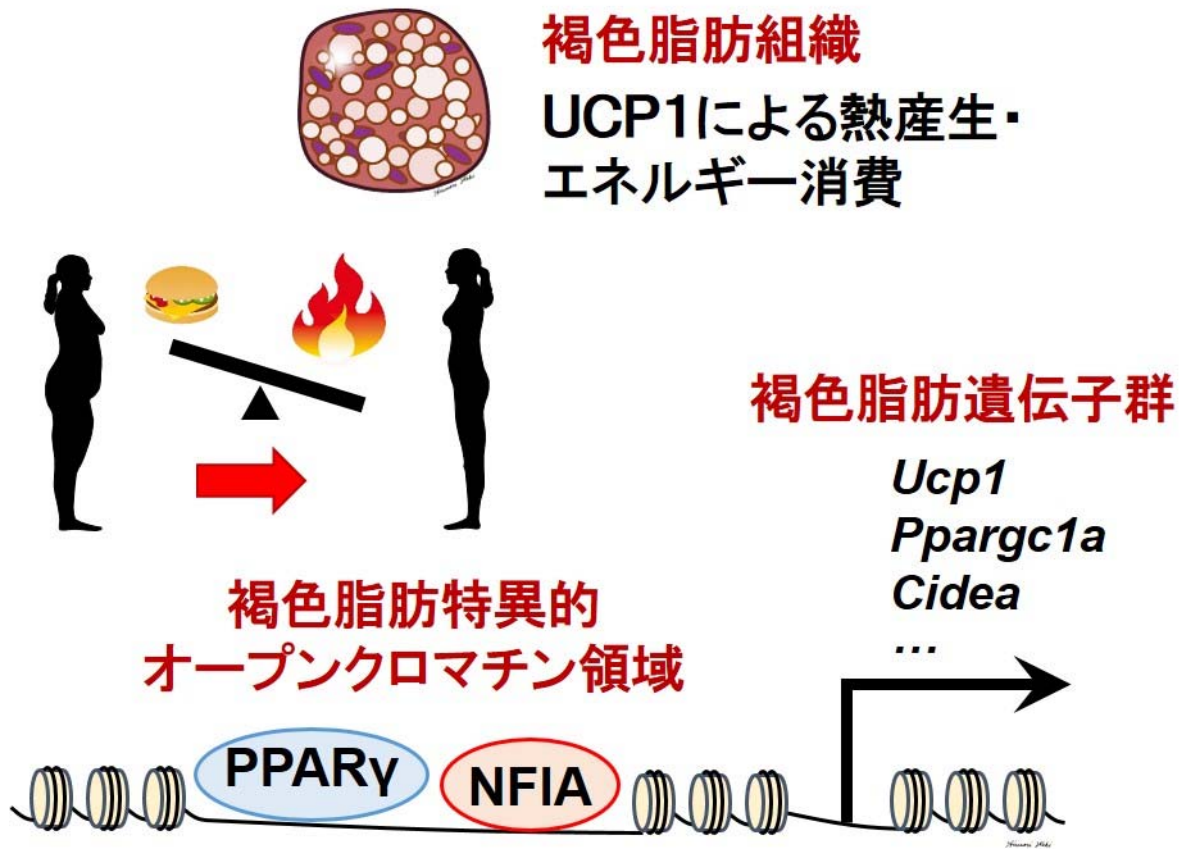
基盤研究事業部 研究企画課

電話 : 03-6870-2224

FAX : 03-6870-2243

E-mail : kenkyuk-ask@amed.go.jp

7. 添付資料：



本研究の概念図

NFIA は褐色脂肪特異的なオープンクロマチン領域において PPAR γ と協調して働く、褐色脂肪組織の新規かつ主要な制御因子であり、NFIA の働きを高めることで「エネルギー摂取の抑制」ではなく「エネルギー消費の促進」に基づく肥満症の新しい治療につながる可能性がある (Nature Cell Biology 本論文より引用・改変)