

研究助成 2016—生活習慣病領域—
研究成果報告書(最終) <概要>

所属	広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 分子内科学
氏名	大野晴也
研究テーマ	褐色脂肪細胞の分化に関わる新規転写因子の機能解析と糖代謝に与える影響の 解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【研究目的】

エネルギーを熱として散逸する褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞の量や活性を制御できれば、肥満症や糖尿病などへの治療応用が可能になるものと期待される。褐色脂肪細胞の分化を担う重要な転写共役因子として PRDM16(PRDM1-BF1-RIZ1 homologous domain containing 16)があるが、我々はこの PRDM16 と複合体を形成するヒストンメチル化酵素である EHMT1(Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1)を新たに同定し、EHMT1 が褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞の分化に必須であることを明らかにした(Ohno H. *et al Nature*. 504,163-167: 2013)。この PRDM16/EHMT1 複合体がどのようにしてヒストンメチル化を行っているのか、またそのクロマチン修飾がどのような遺伝子発現制御を行い褐色脂肪細胞への運命決定を行っているのかについての詳細な機序は未だ不明である。我々は PRDM16/ EHMT1 複合体と結合する新たなエピジェネティック因子として、メチル基供与体合成酵素である MAT II α (Methionine adenosyltransferase)を同定した。MAT II α はメチオニンを S-アデノシルメチオニン(SAM)に変換しメチル基を供与することでメチル化を触媒している。本研究ではこの MAT II α が褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞の分化制御と機能調節に与える影響について検討することを目的とした。

【研究方法と主な成果】**1. MAT II α は PRDM16/EHMT1 とともに転写複合体を形成しヒストンメチル化能を制御する。**

褐色脂肪細胞の分化段階において PRDM16 転写複合体の H3K9 メチル化能は分化に伴い顕著に増加しており、特に EHMT1 のヒストンメチル化能が分化制御に重要であった。我々は PRDM16/EHMT1 複合体に結合する新たな因子として MAT II α を同定した。MAT II α を欠失させることで PRDM16 転写複合体のヒストンメチル化活性は著明に抑制され、MAT II α の PRDM16/EHMT1 複合体におけるヒストンメチル化能の制御への関与が明らかとなった。

2. MAT II α の欠失により褐色脂肪細胞の分化が抑制される。

褐色脂肪細胞特異的に MAT II α をノックアウトしたマウスを作製した。胎児期の検討で褐色脂肪組織は顕著に縮小しており、MAT II α の欠失により褐色脂肪組織への分化が抑制されることが明らかとなった。

3. MAT II α は褐色脂肪細胞の形質をエピジェネティックな機構により維持している。

褐色脂肪細胞において MAT II α を欠失させると *Ucp1* などの熱産生遺伝子群の低下とともに *Agt* や *Retn* といった白色脂肪細胞特異的遺伝子群の上昇を認めた。またそれら遺伝子の発現制御領域において MAT II α の欠失により H3K9me2 および MAT II α の enrichment が低下し、褐色脂肪細胞の形質維持には MAT II α によるヒストンメチル化を介したエピジェネティックな遺伝子発現調節機構が必要であることが明らかになった。

4. MAT II α はベージュ脂肪細胞の分化および UCP1 非依存性の熱産性能を制御している。

鼠径部由来の初代培養白色脂肪細胞をベージュ脂肪細胞へと分化させる際に MAT II α を欠失させると、*Ucp1* などの熱産生遺伝子や *Cited1* といったベージュ特異的遺伝子群の低下を認めた。近年、UCP1 非依存性の熱産性能に、細胞質のクレアチン代謝が大きく関与していること示されている。また興味深いことに MAT II α は細胞質においてグアニジノ酢酸からクレアチンを合成する際に必要である。そこで MAT II α のクレアチンを介した熱産性能への影響を検討した。MAT II α 阻害薬である FIDAS-5 をベージュ脂肪細胞に添加すると、細胞内クレアチンの減少とともに、UCP1 非依存性の酸素消費量の低下が認められた。ベージュ脂肪細胞におけるクレアチン生合成を介した MAT II α の UCP1 非依存性熱産性能への影響が明らかとなった。

以上より MAT II α はエピジェネティック調節機構を介した褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞の分化調節を行っているだけでなく、クレアチン生合成を介した UCP1 非依存性の熱産性能をも制御しているという多面的な機能が明らかとなった。

研究助成 2016—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所 属	広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 分子内科学
氏 名	大野晴也

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Hiraike Y, Waki H, Yu J, Nakamura M, Miyake K, Nagano G, Nakaki R, Suzuki K, Kobayashi H, Yamamoto S, Sun W, Aoyama T, Hirota Y, <u>Ohno H</u> , Oki K, Yoneda M, White AP, Tseng YH, Cypess AM, Larsen TJ, Jespersen NZ, Scheele C, Tsutsumi S, Aburatani H, Yamauchi T, Kadowaki T: NFIA co-localizes with PPAR γ and transcriptionally controls the brown fat gene program. <i>Nat Cell Biol.</i> 19(9): 1081–1092, 2017 査読あり
2	Kobuke K, Oki K, Gomez-Sanchez CE, Gomez-Sanchez EP, <u>Ohno H</u> , Itcho K, Yoshii Y, Yoneda M, Hattori N: Calneuron 1 Increased Ca ²⁺ in the Endoplasmic Reticulum and Aldosterone Production in Aldosterone-Producing Adenoma. <i>Hypertension.</i> 71: 125–133, 2018 査読あり
3	Kobuke K, Oki K, Gomez-Sanchez CE, <u>Ohno H</u> , Itcho K, Yoshii Y, Yoneda M, Hattori N: Purkinje cell protein 4 expression is associated with DNA methylation status in aldosterone-producing adenoma. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 103(3): 965–971, 2018 査読あり
4	Itcho K, Oki K, Kobuke K, Yoshii Y, <u>Ohno H</u> , Yoneda M, Hattori N: Aberrant G protein-receptor expression is associated with DNA methylation in aldosterone-producing adenoma. <i>Mol Cell Endocrinol.</i> 461: 100–104, 2018 査読あり
5	Kubota M, Yoneda M, Maeda N, <u>Ohno H</u> , Oki K, Funahashi T, Shimomura I, Hattori N: Westernization of lifestyle affects quantitative and qualitative changes in adiponectin. <i>Cardiovascular Diabetology.</i> 16(1): 83, 2017 査読あり
6	Itcho K, Yoshii Y, <u>Ohno H</u> , Oki K, Shinohara M, Irino Y, Toh R, Ishida T, Hirata KI, Yoneda M: Association between Serum Elaidic acid Concentration and Insulin Resistance in Two Japanese Cohorts with Different Lifestyles. <i>J Atheroscler Thromb.</i> 24(12): 1206–1214, 2017 査読あり

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2017年12月6日	2017年度生命科学系学会合同年次大会、3. 長野学, 大野晴也 , 江草玄太郎, 森田好美, 梶村真吾, 米田真康: 褐色脂肪の分化・機能を制御するエピジェネティクス(ワークショップ)
2	2017年10月7日	第38回日本肥満学会、 大野晴也 , 長野学, 江草玄太郎, 森田好美, 沖健司, 米田真康: 褐色脂肪細胞分化におけるエピジェネティック調節機構(シンポジウム)
3	2017年5月18日	第60回日本糖尿病学会年次学術集会、長野学, 大野晴也 , 森田好美, 沖健司, 梶村真吾, 米田真康: メチル基供与体合成酵素 MATII は褐色脂肪の分化と熱産生を制御する。
4	2017年4月20日	第90回日本内分泌学会学術総会、長野学, 大野晴也 , 森田好美, 梶村真吾, 米田真康: メチル基供与体合成酵素 MATII は褐色脂肪の分化と熱産生を制御する(YIA)
5	2016年11月30日	第39回日本分子生物学会年会、 大野晴也 、長野学、森田好美、沖健司、米田真康: 褐色脂肪細胞分化と熱産生能の制御に関わるエピジェネティック調節機構(シンポジウム)
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	(投稿準備中)	Methionine adenosyltransferase II maintains thermogenic fat cell identity and UCP1-independent thermogenesis (manuscript in preparation)
2		
3		
4		