

研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

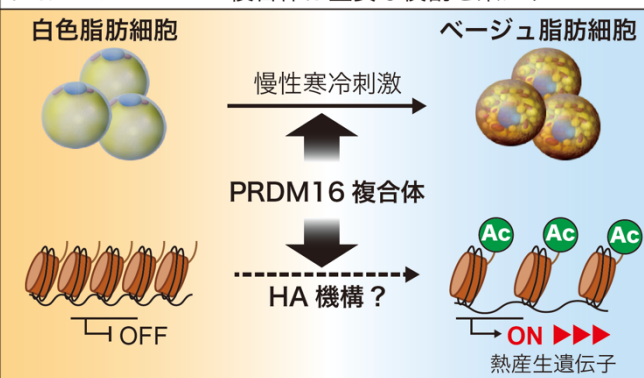
所 属	広島大学病院内分泌・糖尿病内科
氏 名	長野 学
研究テーマ	褐色脂肪の熱産生能を制御するエピジェネティック機構

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 (図表、写真などの貼付を含む)

1. 研究目的

環境因子によって誘導可能なベージュ脂肪細胞は、熱産生によるエネルギー消費能を持つことから、肥満や糖尿病治療のターゲットとして注目されている。ベージュ脂肪細胞の分化や熱産生に関わる遺伝子の発現活性化において転写共役因子 PRDM16 とその複合体が重要な役割を果たす。また、他の細胞系譜では特異的なアセチル CoA (Ac-CoA) 産生酵素がクロマチンに結合し、遺伝子発現活性化に必須のエピゲノムであるヒストンアセチル化を介して細胞の運命決定や機能制御

図 1. ベージュ脂肪細胞の分化・熱産生遺伝子の活性化において PRDM16 複合体は重要な役割を果たす



PRDM16 複合体が如何なる分子機構 (HA 機構) を介して、ヒストンアセチル化 (HA) を制御し、熱産生遺伝子発現活性化を促すのかは不明である。

行っているとの報告がある。しかし、ベージュ脂肪細胞の分化や熱産生遺伝子の発現活性化において、ヒストンアセチル化や PRDM16 複合体による詳細な制御機構は未だ不明である(図 1)。申請者は、これまでミトコンドリアにのみ局在するとされていた脂肪酸β酸化酵素 HADHA を、PRDM16 複合体の唯一の Ac-CoA 産生酵素として、新規に同定した。本研究は、HADHA と PRDM16 の相互作用がヒストンアセチル化を介して熱産生遺伝子発現活性化やベージュ脂肪細胞分化を促す分子機構と、その機構が肥満や耐糖能などエネルギー代謝に与える仕組みについて明らかにすることを目的とする。

2. 研究手法・成果

まず *in vitro* で検証した。マウスベージュ脂肪細胞の核抽出物で共免疫沈降を実施し、HADHA、PRDM16、ヒストンアセチル化酵素 p300 が共沈降しこれらがベージュ脂肪細胞の核内で複合体を形成していることを確認した。HADHA をノックダウン(k/d)すると熱産生遺伝子群の発現低下、核内アセチル CoA の低下を認めた。クロマチン免疫沈降(ChIP)で PRDM16 と HADHA とが熱産生遺伝子群のエンハンサー・プロモーター領域に直接結合していることを確認した。また、HADHA k/d によって遺伝子発現活性化に必須のヒストンアセチル化修飾が低下することを見出した。続いて *in vivo* で熱産生への影響を検証した。脂肪組織特異的 HADHA ノックアウトマウスを 4℃の寒冷環境に曝露すると、対照群に比べ有意に体温が低下した。また 10℃の比較的緩やかな寒冷環境に曝露すると対照群では皮下白色脂肪組織にベージュ脂肪細胞が誘導されたが、ノックアウトマウスでは誘導されなかった。以上の結果から、HADHA はベージュ脂肪細胞の核内で PRDM16 とともに直接クロマチンに結合してヒストンアセチル化を介して熱産生遺伝子発現を活性化し、マウス生体内において脂肪組織の HADHA は熱産生に必須であると考えられた。

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	2022/11/12	日本糖尿病学会中国四国地方会第 60 回総会、 <u>長野学</u> 、「褐色脂肪細胞の分化と機能を制御するエピゲノムとその臨床的意義」（シンポジウム、招待講演）
2	2022/6/1	第 95 回日本内分泌学会学術総会、佐川純司、 <u>長野学*</u> 、山本祐太郎、新上寛子、江草玄太郎、小武家博、一町澄宜、大野晴也、沖健司、米田真康、「細胞内代謝がもたらすエピゲノム制御による脂肪細胞の熱産生メカニズム」（*corresponding author; YIA 候補演題）
3	2022/5/12	第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会、佐川純司、 <u>長野学*</u> 、山本祐太郎、新上寛子、江草玄太郎、小武家博、一町澄宜、大野晴也、沖健司、米田真康、「細胞内代謝がもたらすエピゲノム制御による脂肪細胞の熱産生メカニズム」（*corresponding author; YIA 候補演題）
4	2022/5/13	第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会、 <u>長野学</u> 、「脂肪細胞における UCP1 非依存性熱産生機構」、(第 5 回若手研究助成金成果報告会)
5	2021/5/20	第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会、江草玄太郎、大野晴也、 <u>長野学*</u> 、佐川純司、一町澄宜、小武家博、沖健司、米田真康、“Selective activation of PPAR α maintains thermogenic capacity of beige fat” (*corresponding author)
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2023/4 月頃	<i>Cell Metab.</i> 誌に“MATII determines and maintains brown adipose cell identity through the PRDM16–EHMT1 complex”を投稿予定
2		
3		