

『生活習慣病の解明、遺伝子からエピゲノムへ』

The elucidation of lifestyle diseases, from genetics to epigenomics

東北大学大学院医学系研究科 分子代謝生理学分野 教授 酒井 寿郎

1. はじめに：1985年にノーベル医学生理学賞を受賞した Goldstein & Brown 博士らによる低密度リポタンパク質 (LDL) 受容体の発見は、高コレステロール血症による動脈硬化発症の分子機構の解明に大きな進歩をもたらした。2000年頃より心血管病を高頻度に起こしうるメタボリックシンドロームが提唱され、内臓肥満・インスリン抵抗性・糖脂質代謝異常症・高血圧など多因子性疾患の解明は21世紀における医学生理学の最重要課題と認識されている。本講演では演者が推進してきた研究「生活習慣病の解明、遺伝子からエピゲノムへ」について概説する。

2. 体細胞遺伝学によるコレステロール制御機構の解明：演者は東北大学大学院時代に LDL レセプターに瓜二つであるヒト超低密度リポタンパク質 (VLDL) 受容体クローニングと遺伝子構造解析で山本徳男教授・吉永薫教授のもと学位を取得し、1994年 Goldstein & Brown 博士らの研究室に留学した。ちょうどその頃、コレステロール代謝の鍵を握る転写因子 SREBP (sterol regulatory element binding protein) が発見されるも、SREBP は前駆体として小胞体膜に結合しており、どのようにしてコレステロール量を検知してここから切り離され、核に移行するかなど多くの謎が残されていた時代であった。演者は、コレステロールが欠乏すると前駆体 **SREBP は二段階の連続した切断により小胞体膜から切り離され成熟体として核内に移行し、コレステロール生合成や LDL 受容体遺伝子発現を活性化するというステップワイズな活性化機構を解明し**、1996年に Cell 誌に発表 (1)。この機構は、Regulated Intramembrane Proteolysis (RIP) と命名され、ATF6 など膜結合型転写因子の活性化機構のプロトタイプとなった。この Cell 誌の論文は、18年後の2014年に Cell 誌刊行40周年を記念し、ランドマークとなった論文25報の中の1報として解説付きで紹介された。演者はさらに1998年、体細胞遺伝学を用いた SREBP のコレステロール応答性の切断酵素 (S1P) の発現クローニングによりその存在を明らかにし (2)、細胞内コレステロールホメオスタシス機構解明に大きく貢献した。

3. 遺伝子からゲノム、ゲノムからエピゲノムへ：帰国後演者は絶食飢餓で発現が誘導される遺伝子の網羅的解析から当時機能が不明だった**核内受容体 PPAR δ (デルタ)**に着目。PPAR δ の合成アゴニストによる活性化は肥満・インスリン抵抗性を始めとしたメタボリックシンドロームの種々の症状を改善することを明らかとした (3)。また、絶食時に**酢酸**が肝臓で合成され血中に分泌されることが1960年代より報告されていたがその意義は不明だった。演者は**酢酸の活性化酵素、アセチル CoA合成酵素 (AceCS2/AcSS1)**に着目し、この遺伝子の欠損マウスの作製から絶食飢餓時のグルコースに代わるエネルギー源として**ケトン体と同様 ATP 供給に重要**であることを解明した (4)。この研究は他の研究者によって更に深められ、AceCS2 は酢酸をアセチル化し、これがヒストンアセチル化の供与体として機能することが示され、**代謝-エピゲノム軸の概念形成**に貢献した。

エピゲノムは DNA の塩基配列以外の DNA のメチル化やヒストンの化学修飾で維持伝達される遺伝情報である。受精卵でリセットされ、栄養や環境によって書き換えられることから生活習慣病やがんの鍵となることが示唆されていた。2009年、演者と米国のグループが世界で初めて**エピゲノム異常が肥満、糖脂質代謝異常症を引き起こす**ことをマウス実験から

実証した。以後、このエピゲノムと生活習慣病の研究を深め「**環境とエピゲノム、健康とと病気になるやすい体質の解明**」という研究課題に取り組んできている (5-10)。

4. おわりに：親の生活環境や胎児期の栄養環境が成人期の病気の罹患性に影響を与える可能性が近年示唆され、世代を超えたエピゲノムの機能とメカニズムも注目されてきている。今後エピゲノムの理解は、疾患のメカニズム解明にさらなる進展が期待される。

参考文献

1. Sakai J, et al. (1996) Sterol-regulated release of SREBP-2 from cell membranes requires two sequential cleavages, one within a transmembrane segment. *Cell*, 85, 1037-1046.
2. Sakai J, et al. (1998) Molecular identification of the sterol-regulated luminal protease that cleaves SREBPs and controls lipid composition of animal cells. *Mol Cell*, 2, 505-514.
3. Tanaka T, & Sakai J, et al. (2003) Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 15924-15929.
4. Sakakibara I, & Sakai J, et al. (2009) Fasting-induced hypothermia and reduced energy production in mice lacking acetyl-CoA synthetase 2. *Cell Metab*, 9, 191-202.
5. Matsumura Y, & Sakai J, et al. (2015) H3K4/H3K9me3 Bivalent Chromatin Domains Targeted by Lineage-Specific DNA Methylation Pauses Adipocyte Differentiation. *Mol Cell*, 60, 584 -596.
6. Inagaki T, & Sakai J, et al. (2009) Obesity and metabolic syndrome in histone demethylase JHDM2a-deficient mice. *Genes Cells*, 14, 991-1001.
7. Abe Y, & Sakai J, et al. (2015) JMJD1A is a signal-sensing scaffold that regulates acute chromatin dynamics via SWI/SNF association for thermogenesis. *Nat Commun*, 6, 7052.
8. Abe Y, & Sakai J, et al. (2018) Histone demethylase JMJD1A coordinates acute and chronic adaptation to cold stress via thermogenic phospho-switch. *Nat Commun*, 9, 1566.
9. Matsumura Y, & Sakai J, et al. (2021) Spatiotemporal dynamics of SETD5-containing NCoR-HDAC3 complex determines enhancer activation for adipogenesis. *Nat Commun*, 12, 7045.
10. Takahashi H, & Sakai J, et al. (2022) MYPT1-PP1 β phosphatase negatively regulates both chromatin landscape and co-activator recruitment for beige adipogenesis. *Nat Commun*, 13, 5715

Profile

- 1988年 3月 東北大学 医学部卒業
- 1990年 4月 東北大学大学院医学系研究科 入学
- 1994年 9月 米国テキサス州立テキサス大学分子遺伝学講座 博士研究員
- 2000年 4月 東北大学 助手 (医学部附属病院 腎・高血圧・内分泌科)
- 2001年12月 JST-ERATO グループリーダー (柳沢オーファン受容体プロジェクト)
- 2003年 1月 東京大学 特任教授 (先端科学技術研究センター システム生物医学分野)
- 2009年 7月 東京大学 教授 (先端科学技術研究センター 代謝医学分野)
- 2017年 4月 東北大学 教授 (大学院医学系研究科 分子生理学分野)、
2020年 4月より分子代謝生理学分野に分野名変更)、
現在に至る
東京大学 教授 併任 (クロスアポイントメント制度)
(2023年3月任期満了)
- 2023年 4月 東京大学 客員教授 (先端科学技術研究センター 代謝医学分野)、
現在に至る



受賞歴

- 第94回日本生化学会大会 第16回柿内三郎記念 2021年11月 3日 (WEB開催)
- 第43回日本動脈硬化学会 第 6回五島雄一郎賞 2011年 7月16日 (札幌)
- 財団法人 病態代謝研究会 第39回最優秀理事長賞 2008年10月18日 (東京)
- 財団法人成人血管病研究振興財団「岡本研究奨励賞」2001年 (京都)