

研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

現 所 属	東北大学大学院医学系研究科分子代謝生理学分野
氏 名	伊藤 亮
研究テーマ	ベージュ脂肪細胞におけるエピゲノム制御によるミトコンドリア遺伝子発現調節機構の解明

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。  
 (図表、写真等の貼付を含む)

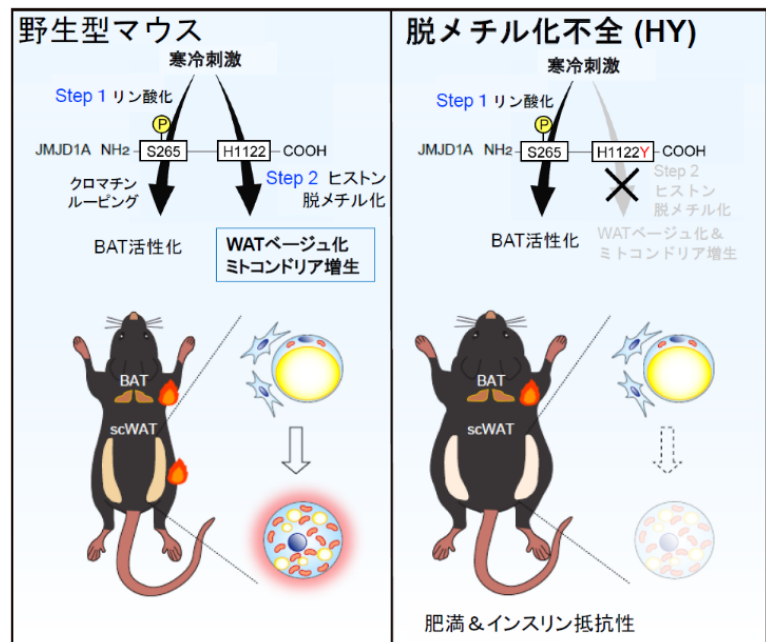
個体が寒冷に暴露されると、褐色脂肪組織 (BAT) では褐色脂肪細胞が活性化される一方、白色脂肪組織 (WAT) では、熱を産生するミトコンドリアに富むベージュ脂肪細胞が誘導され寒冷適応する。ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A は 2 つの独立した機序でこれら 2 種類の細胞の熱産生遺伝子発現に寄与する。急性寒冷環境下において BAT では JMJD1A がリン酸化され、脱メチル化活性非依存的に熱産生遺伝子のクロマチン高次構造を変化させ、熱産生を急速に誘導する (Abe et al., Nat Commun 2015, Inagaki et al., Nat Rev Mol Cell Biol 2016)。一方、慢性寒冷環境下 WAT では、リン酸化 JMJD1A はヒストン脱メチル化を介して熱産生遺伝子のエピゲノムを書換え、細胞の質を熱産生細胞へと変化させる (ベージュ化誘導) (Abe et al., Nat Commun 2018)。しかし、JMJD1A のリン酸化 (step1) とヒストン脱メチル化 (step 2) が個体レベルでベージュ化に寄与しているのかは不明である。本研究では酵素活性を欠失させた点変異マウス (*Jmjd1a*<sup>HY/HY</sup> マウス) を作製し全身の代謝における影響を解析した。

慢性寒冷刺激により野生型 (WT) マウスの WAT ではミトコンドリア増生、熱産生遺伝子発現亢進、ベージュ化組織変化が見られたが、HY マウスでは顕著に抑制された (図)。同様に、軽度の低温である室温 (23°C) 飼育下でも WAT のミトコンドリア密度、熱産生遺伝子発現、酸素消費量の低下から HY マウスは高度な肥満と代謝異常を呈した (図)。一方、急性寒冷負荷時の BAT の熱産生能、体温変化、組織所見、熱産生遺伝子発現に両群間で差はなく、BAT の活性化に JMJD1A のヒストン脱メチル化能の関与は認められなかった。

エピゲノムの統合多重解析を行い、ミトコンドリア増生の鍵遺伝子 *Pgc1a/b* のエンハンサー領域を特定し、さらに JMJD1A がヒストン脱メチル化活性を介して寒冷依存的に *Pgc1a/b* 発現を制御していることを解明した。さらに、ヒト脂肪組織の JMJD1A 発現量は肥満度、血中中性脂肪値やコレステロール値と逆相関することからヒトにおける JMJD1A の寄与を見出した。

以上より、JMJD1A は WAT で *Pgc1a/b* エンハンサーの脱メチル化を介して発現を促し、ミトコンドリア増生と熱産生、正常な体重維持を制御していることを解明した。

図



## 研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –

## 研究成果報告書（最終） &lt;発表実績/予定一覧&gt;

現 所 属	東北大学大学院医学系研究科分子代謝生理学分野
氏 名	伊藤 亮
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 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こと。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。</li> </ul>	
1	Ryo Ito, Shiyu Xie, Myagmar Tumenjargal, Yuto Sugahara, Chaoran Yang, Hiroki Takahashi, Makoto Arai, Shin-Ichi Inoue, Aoi Uchida, Kenji Nakano, Hyunmi Choi, Ge Yang, Yanan Zhao, Rei Yamaguchi, Hitomi Jin, Hina Sagae, Youichiro Wada, Toshiya Tanaka, Hiroshi Kimura, Tatsuhiko Kodama, Hiroyuki Aburatani, Kazuhisa Takeda, Takeshi Inagaki, Takeshi Yoneshiro, Timothy F. Osborne, Yoshihiro Matsumura, Juro Sakai, "Mitochondrial Biogenesis in White Adipose Tissue Mediated by JMJD1A-PGC-1 Axis Limits Age-related Metabolic Disease" <i>iScience</i> , 2024, in press, 査読有り
2	Hiroki Takahashi, <u>Ryo Ito</u> , Yoshihiro Matsumura, Juro Sakai, "Environmental factor reversibly determines cellular identity through opposing Integrators that unify epigenetic and transcriptional pathways", <i>BioEssays</i> , 46(2):e2300084, 2023, 査読有り
3	Yuki Ono, <u>Ryo Ito</u> , Kaito Arai, Gurdeep Singh, Tsuyoshi Saitoh, Robert B Russell, Francesco Raimondi, Junken Aoki, Juro Sakai, Asuka Inoue, "Chemogenetic activation of G12 signaling enhances adipose tissue browning", <i>Signal Transduct Target Ther</i> , 8(1):307, 2023, 査読有り

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023.11.26	第 44 回日本肥満学会（シンポジウム）、 <u>伊藤亮</u> 、謝詩雨、Myagmar Tumenjargal、米代武司、松村欣宏、酒井寿郎、「ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A による白色脂肪組織のミトコンドリア生合成は代謝障害を阻害する」
2		
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		