

## ヒストンメチル化修飾によるベージュ脂肪細胞制御

群馬大学生体調節研究所代謝エピジェネティクス分野

稲垣 毅

## I ベージュ脂肪細胞

脂肪組織には、白色脂肪のほかに褐色脂肪やベージュ（ブライト）脂肪が知られている<sup>1)</sup>。白色脂肪が中性脂肪の形でエネルギーを貯蔵するのに対し、褐色脂肪やベージュ脂肪は活発な熱産生を介してエネルギーを燃焼する。ベージュ脂肪細胞は、外部環境にตอบสนองして白色脂肪組織に生じる熱産生性の細胞であり、前駆細胞から分化するものと考えられているが、白色脂肪細胞の形質転換で生じるとする主張もみられる。ベージュ脂肪細胞の分化は、長期の寒冷や $\beta$ アドレナリン受容体もしくはPPAR $\gamma$ リガンドの刺激、運動、癌悪液質などで誘導され、長期寒冷に関しては体温維持の環境適応機構と解釈できる。分子機構については多くの因子の関与が報告されており、最終的にはほとんど（もしくはすべて）の因子がPRDM16, PGC1 $\alpha$ , CEBP $\beta$ , PPAR $\gamma$ を介する<sup>1)</sup>。ベージュ脂肪細胞の性質は、環境刺激が解除されたのちも一定期間（げっ歯類では2週間程度）維持されたのち、中間的な前駆段階を bypass して直接的に白色脂肪細胞（より正確に言えば白色脂肪細胞の性質を持つ細胞）へと変わる。このような一時的ではありながらも持続性のある環境応答性の細胞性質変化の制御機構には、ゲノム配列の変化を伴わない転写調節の機構であるエピゲノムの関与が考えられる<sup>1)</sup>。

## II ヒストンメチル化修飾とベージュ化

エピゲノムは、DNAやRNAのメチル化、種々のヒストン修飾、ノンコーディングRNAなどを含む概念であり、その中でもヒストンのメチル化修飾は化学的に安定した翻訳後修飾で、長期の細胞記憶に適した機構である<sup>1)</sup>。ベージュ脂肪細胞の分化、性質制御におけるヒストンメチル化修飾制御については不明な点が多いものの、最近いくつかの事実が明らかになってきた。

ヒストンはH2A, H2B, H3, H4のそれぞれ2つからなる8量体にゲノムDNAを巻き取る構造をしており、H3のN端から4番目のリジンのトリメチル化(H3K4me3)は転写の活性化マーク、H3K9やH3K27のメチル化は転写の抑制化マーク、H3K4me1とH3K27Ac（アセチ

ル化）はエンハンサーマークで、特に後者は活性化エンハンサーマークとして知られている（図1）。

## III H3K27メチル化とベージュ化

転写活性化型H3K4me3と抑制型H3K27me3が同じヒストン8量体（それぞれ異なるH3）に入ると、ビバレント修飾（H3K4/K27me3）と呼ばれる転写の一時停止状態となる<sup>1)</sup>。たとえば多分化能をもつES細胞では、種々の遺伝子の転写が行われやすいようにゲノム構造が緩く開いた状態にあるため、H3K4/K27me3ビバレント修飾によって分化関連遺伝子だけを一時停止する。最近、JMJD3というH3K27me2/me3の脱メチル化酵素がこのビバレント修飾を解いて、褐色脂肪やベージュ脂肪細胞の分化を制御する機構が示された（図1）。その他にも、H3K27me3の脱メチル化に関わるUTXやEZH2といった酵素とベージュ化との関わりが報告されている<sup>1)</sup>。

## IV H3K9メチル化とベージュ化

我々は、もう一つのビバレント修飾としてH3K4/K9me3ビバレント修飾による白色脂肪細胞分化制御機構を報告した<sup>1)</sup>。H3K9のメチル化マークは、H3K27メチル化と比較において広いゲノム領域を閉じた状態にすることで遺伝子発現を抑制する。褐色脂肪は熱産生を運命づけられた細胞であるため、UCP1のような熱産生遺伝子領域はもともとH3K9me2レベルが低い。一方、ベージュ脂肪細胞前駆細胞はH3K9me2レベルが極めて高く、長期の寒冷や $\beta$ アドレナリン刺激を受けてはじめて脱メチル化が起き、ベージュ化へと向かう<sup>2)</sup>。我々は、JMJD1A（JHDM2A）というH3K9me1/me2の脱メチル化酵素がベージュ化を誘導することを見出した（図1）。JMJD1Aは、寒冷時に $\beta$ アドレナリン刺激を受けて265番目のセリンがリン酸化され、それに伴ってPRDM16, PGC1 $\alpha$ , PPAR $\gamma$ と複合体を形成し、標的遺伝子領域（Ucp1など）にリクルートされることでH3K9me2を脱メチル化してベージュ化を誘導する<sup>2)</sup>。さらに、もともとH3K9me2の低い褐色脂肪においては、リン酸化JMJD1AはSWI/SNF, PPAR $\gamma$ と複合体を形成し、脱メチル化を介さずにク

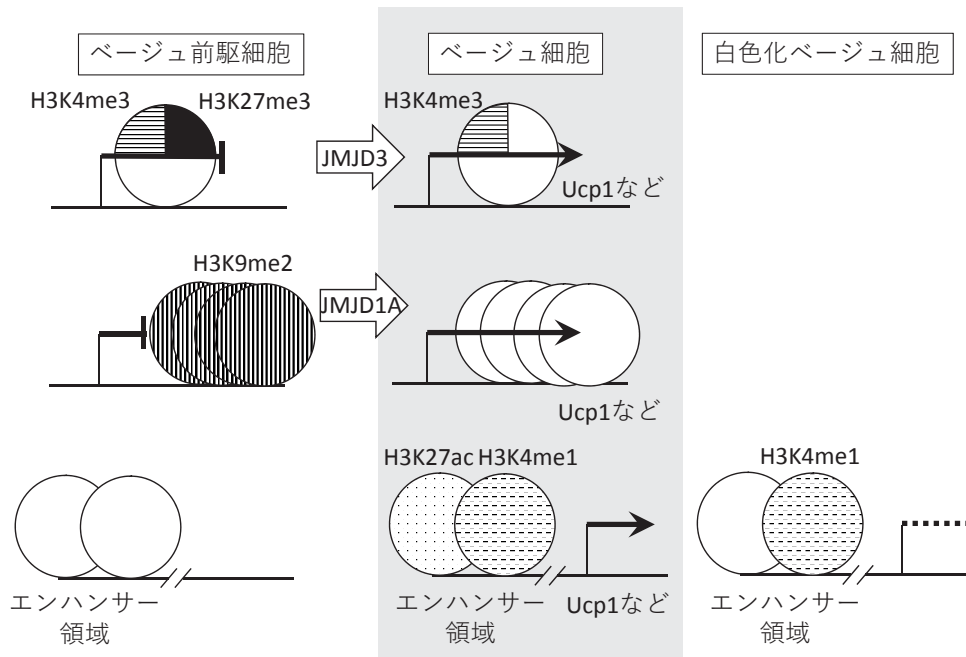


図1 ヒストンメチル化修飾によるベージュ脂肪細胞制御

H3K27脱メチル化酵素 JMJD3と H3K9脱メチル化酵素 JMJD1A はヒストン脱メチル化を介してベージュ化に関与する。エンハンサーマーク H3K4me1はベージュ細胞の白色化後も残り、再褐色化に関与すると考えられる（詳細は本文参照）。

ロマチンの立体構造を変えてエンハンサーとプロモーターを近接化することで熱産生を誘導する機構を見出した<sup>3)</sup>。その他、EHMT1 (H3K9のメチル化酵素) や LSD1 (H3K4me1/me2と H3K9me1/me2の脱メチル化酵素) がベージュ化を制御する機構が示されている<sup>1)</sup>。

#### V ヒストンメチル化と白色化

長期寒冷が解除された後に白色脂肪細胞へと変化したベージュ脂肪細胞では、熱産生遺伝子 Ucp1などのエンハンサー領域の H3K4me1レベルが維持される（活性化マーク H3K27Acは外れる<sup>4)</sup>（図1）。この機構は、将来繰り返し起こりくる長期の寒冷に備えてベージュ化の誘導を円滑にする機構と解釈することができる<sup>4)</sup>。

#### VI おわりに

以上のように、エネルギー蓄積臓器を燃焼臓器に変えるベージュ化の機構は、肥満や糖尿病などの生活習慣病に対する新規治療戦略としての可能性を秘めている。例えば、JMJD1A欠損マウスは肥満や糖尿病を示す<sup>5)</sup>。今後の研究の推進によってこれらの疾患の治療シーズとして提示されることが期待される。

最後に、執筆の機会を与えて下さりました信州大学第四内科駒津光久教授に感謝申し上げます。また、紙面の制約で十分な文献を引用できなかったことをお詫び申し上げます。

#### 文 献

- 1) Inagaki T, Sakai J, Kajimura S: Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipocyte fate and function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 17: 480-495, 2016
- 2) Abe Y, Fujiwara Y, Takahashi H, et al: Histone demethylase JMJD1A coordinates acute and chronic adaptation to cold stress via thermogenic phospho-switch. *Nat Commun* 9: 1566, 2018
- 3) Abe Y, Rozqie R, Matsumura Y, et al: JMJD1A is a signal-sensing scaffold that regulates acute chromatin dynamics via SWI/SNF association for thermogenesis. *Nat Commun* 6: 7052, 2015
- 4) Roh HC, Tsai LTY, Shao M, et al: Warming Induces Significant Reprogramming of Beige, but Not Brown, Adipocyte Cellular Identity. *Cell Metab* 27: 1121-1137 e1125, 2018
- 5) Inagaki T, Tachibana M, Magoori K, et al: Obesity and metabolic syndrome in histone demethylase JHDM2a-deficient mice. *Genes Cells* 14: 991-1001, 2009