

論文内容要旨

論文題目

ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A による代謝関連遺伝子
制御機構の解明

責任講座： 薬剤部 講座

氏 名： 阿 部 陽 平

【内容要旨】

【目的】 これまで遺伝的素因によって制御されていると考えられてきた肥満や生活習慣病の罹患性の決定に、環境因子が引き起こす後天的なヒストン修飾や DNA メチル化などによる遺伝子発現制御（エピジェネティクス）が関与していることが明らかになってきた。本研究では、生体が栄養状態や寒冷変化などの細胞外環境を感知することで、どのような細胞内シグナル伝達を介し、ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A によるエピゲノム変化が生じているのか、さらに、このエピゲノム変化がどのようなメカニズムで生活習慣病のなりやすさや体質を決定付けているのかを解明した。

【方法】 ① HeLa 細胞を用いた抗 JMJD1A 抗体による免疫沈降産物を質量分析で解析し、JMJD1A の翻訳後修飾を同定した。② マウス JMJD1A ノックダウン褐色脂肪細胞にヒト JMJD1A の野生型あるいは 265 番目セリンのアラニン変異体を強制発現させた細胞系を確立し、これら細胞由来の cDNA からマイクロアレイ解析を行い、遺伝子発現変化を網羅的に解析した。③ 3T3-L1 細胞を用いた抗 JMJD1A 抗体による免疫沈降産物を質量分析で解析し、JMJD1A の複合体タンパク質を同定した。④ 褐色脂肪細胞を用いた抗 JMJD1A 抗体によるクロマチン免疫沈降シーケンシング（ChIP-seq）から JMJD1A 制御遺伝子群の網羅的解析を行った。

【結果】 ① ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A の 265 番目セリン残基が cAMP-PKA シグナルによってリン酸化修飾を受けることを見出した。② 褐色脂肪細胞における JMJD1A のリン酸化修飾は、熱関連遺伝子 (*Adrb1*, *Ppargc1a*, *Ucp1* など) の転写を促進した。③ JMJD1A がリン酸化されることで、クロマチンリモデリング因子 (SWI/SNF 複合体) や転写因子 PPAR γ との結合を強固にした。④ リン酸化された JMJD1A が ARID1A (SWI/SNF 複合体サブユニット) および PPAR γ と共に β 1 アドレナリン受容体 (*Adrb1*) 遺伝子のエンハンサー領域に局在していることを証明した。

【考察】 寒冷刺激や栄養状態などの外的環境の変化による交感神経系を介した cAMP-PKA シグナルによって、リン酸化された JMJD1A は SWI/SNF 複合体を *Adrb1* 遺伝子のエンハンサー領域にリクルートさせるメディエーター分子として機能していることを証明した。さらに *Adrb1* 遺伝子のエンハンサー領域では、リクルートされたクロマチンリモデリング因子がユークロマチン構造を形成させるため、近傍に存在する PPAR γ が DNA に作用しやすくなり、*Adrb1* 遺伝子の転写が促進されると考えられる。このリン酸化 JMJD1A による *Adrb1* 遺伝子発現制御は、ポジティブフィードバックの様式を取っており、循環型遺伝子発現制御機構として新規性がある。ポジティブフィードバック制御機構を恒常的に維持することは、PKA の様々な基質 (CREB、p38MAPK など) のリン酸化を介する熱産生関連遺伝子 (*Pgc1a*, *Ucp1* など) の転写にも必要不可欠であるため、リン酸化修飾を受けた JMJD1A は生体内のエネルギー代謝の中核を担うものと考えられる。最後に、JMJD1A の 265 番目セリンのリン酸化は、生体内のエネルギー消費 (脂肪燃焼) を亢進させることから、将来、医学への応用として、この JMJD1A の翻訳後修飾をベースにした肥満・生活習慣病に対する新規治療薬の開発が期待できる。

平成 26 年 1 月 9 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 阿部 陽平

論文題目： ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1a による代謝関連遺伝子制御機構の解明

審査委員： 主審査委員

倉智 博久 

副審査委員

白石 正 

副審査委員

中島 修 

審査終了日： 平成 26 年 1 月 7 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

現在申請者が在籍する研究室の先行研究で、「ヒストン H3 の 9 番目リジン残基脱メチル化酵素である、Jumonji-C domain-containing 1a (JMJD1a) を欠損させたマウスは、交感神経系の活性化に伴う熱産生（体温保持）機能が低下しており、肥満などのメタボリック症候群を呈する」ことを明らかとしている。

本研究では、生体内で熱産生にかかわる褐色細胞を用い、JMJD1a がどのような細胞内シグナル伝達系を介して熱産生にかかわるのか、その過程でこの因子がどのような修飾を受けるのかについて、きわめて詳細な分子機構の解析が行われている。

具体的には、JMJD1a が PKA によってリン酸化されることにより、アドレナリン受容体、脂肪細胞の分化にかかわる PPAR γ 、熱産生にかかわる Ucp1 の遺伝子・蛋白発現が増加することを DNA マイクロアレイ解析による網羅的解析と western blot で明らかとしている。寒冷刺激を受けた場合などでは、アドレナリン受容体—PKA—JMJD1a の間でポジティブフィードバック機構が構成されることで、褐色脂肪細胞での大きな熱産生が生まれるという機構を初めて明らかとしている。さらに、詳細な分子機構として、上記の作用は JMJD1a の本来の機能である酵素活性には依存せず、アドレナリン受容体遺伝子のエピゲノム変化によって転写促進が起こることを明らかとしている。この機構の解明は、たとえば寒冷刺激などに対する熱産生量の相違に基づく「太りやすい体質（熱産生量が少ない）」や「太りにくい体質」の解明につながる可能性、さらに、熱産生効率を上げることにより、肥満を解消し、メタボリック症候群の治療薬にもつながる可能性を秘めた興味深い研究である。また、JMJD1a の作用機構の解析は非常に詳細ですぐれた手法が使われ、信頼度の高い研究結果である。新しい知見も豊富に含まれている。

したがって、審査では十分学位論文に値する研究であると認められた。

以下の 2 点について修正を求めた。

1. 論文の記述に、図表の表示の間違いなどいくつかの不備があり、修正すること。
2. 発表の中で医学的な意義付けをもう少し強調すること。

(1, 200 字以内)