



2023年5月10日

報道関係者 各位

鉄が制御する脂肪細胞分化に重要なエピゲノム機構の解明

群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市）代謝エピジェネティクス分野の稲垣毅教授らの研究グループは、生体機能に必須である鉄が、エピゲノム機構を介して脂肪細胞分化を制御するメカニズムを包括的に解明しました。本研究の成果はNucleic Acids Research誌（英国）に掲載されました。

【要旨】

鉄が脂肪細胞分化を制御するエピゲノム機構を解明しました。鉄は生体機能に必須な金属であり、肥満症や糖尿病と関連が示されてきましたが、詳細な作用機構は不明でした。我々は本研究中、生体機能に必須である鉄が、エピゲノムを書き換えて脂肪細胞分化を制御するメカニズムを包括的に解明しました。

脂肪細胞は脂肪前駆細胞から生じ、脂質を蓄積する機能を持ちます。今回我々は、鉄が脂肪細胞分化において重要であり、エピゲノムの書き換えに関与することを発見しました。鉄は生体機能に必須ですが、有害な活性酸素の産生にも関わるため、細胞内では厳密に制御されています。細胞内の鉄はフェリチンタンパク質に蓄積されていますが、我々は、脂肪細胞の分化の過程で、この蓄積された鉄が供給され、さらにPCBPというタンパク質に結合して核に運ばれることの重要性を見出しました。核に保存される遺伝子情報を適切に読み取るためにはエピゲノムが大切な役割を果たしますが、今回、鉄がエピゲノム酵素の活性を調節して脂肪細胞の分化を制御する詳細な機構を解明しました。

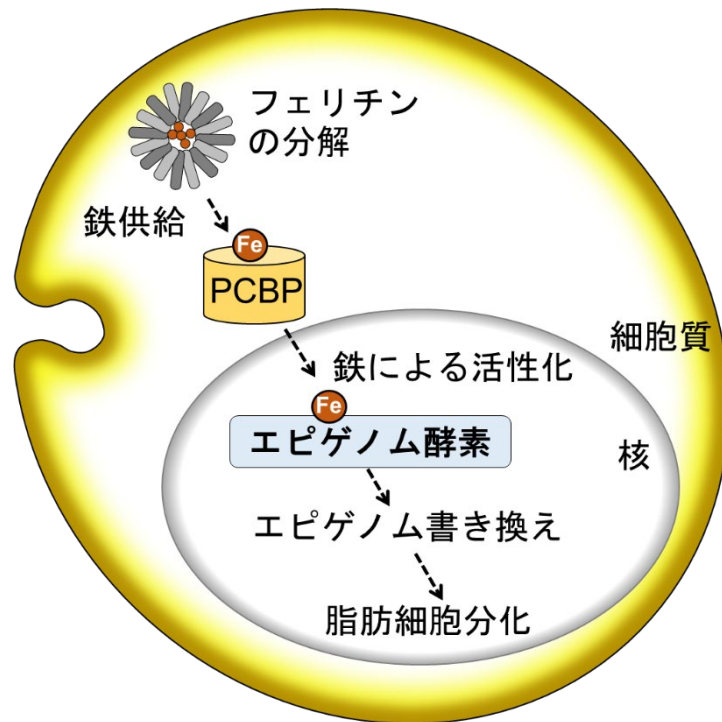
以上の研究から、鉄によって細胞の中のエピゲノム情報が書き換わり、脂肪細胞が分化していく一連の緻密な生物メカニズムが解明されました。本研究の成果は、今後、鉄によるエピゲノム制御機構を対象として、肥満症や糖尿病に対する予防や治療法のシーズとして寄与することが期待されます。

【詳細】

近年、日本を含めた世界各国で肥満症が問題となっており、肥満症は心血管障害や糖尿病などのリスク伴うため、健康寿命の脅威となっています。一方、鉄は生体を構成する主要な金属であり、造血や酸素運搬、酵素の活性化などの様々な生体機能に関与しています。これまでの研究において、体内の鉄が肥満症や糖尿病に関与することが報告されてきましたが、それに関与する分子や作用機構には不明な点が多く残されています。

我々が生きる環境には光、酸素、化学物質、食事などの様々な刺激で溢れており、生体はこれらの刺激に対して応答する機構を備えています。我々が研究しているエピゲノムは、こういった環境変化に対応するメカニズムの一つであり、細胞の核に保存されている生体情報である遺伝子の発現を制御することで、生体は環境変化に適応します。例えば、同じ遺伝子情報を持つ一卵性双生児でも、育った環境が異なるために容姿や疾患の発症が異なることがあります。この違いは、環境によって書き換わるエピゲノム情報の違いによると考えられています。このような環境の変化は、マクロな全身のレベルだけではなく、生体を構成する細胞レベル、さらには、細胞を構成するミトコンドリア、小胞体、細胞核などの細胞内小器官のミクロなレベルでも起きています。したがって、生体はそれぞれの細胞小器官で起きているミクロな環境変化を検出して、必要な応答を行なっていると考えられます。

脂肪組織を構成する中心的な細胞である脂肪細胞は、脂質を蓄積する機能を有する細胞で、脂肪前駆細胞から生じます。これを脂肪細胞の分化と呼びます。私どもは、この脂肪細胞の分化の過程において細胞内の鉄が欠かせないことを見出し、鉄がエピゲノムを書き換えるために重要な役割を果たすことを発見しました。実験的に脂肪細胞が分化していく過程を研究した結果、分化の開始とともにフェリチンというタンパク質に蓄積された鉄が細胞内に供給されることで、鉄環境が変化することを示しました。また、この時期に鉄を除去してしまうと、脂肪細胞が分化できなくなりました。このことは、脂肪細胞の分化に鉄が必須であることを示しています。また、鉄は私たちの体にとって重要な金属であり代謝物ですが、体の細胞にとって有害な活性酸素の産生にも関わるため、細胞の中の鉄の移動は厳密にコントロールされていると考えられています。そのため、細胞にある鉄はフェリチンというタンパク質の中に閉じ込められているとも言えます。今回の研究では、私たちは脂肪細胞が分化していくときに大事な鉄の細胞内の輸送が、厳密にコントロールされることについて、さらに解明を進めました。その結果、細胞の中の鉄がPCBPというタンパク質によって核に運ばれる可能性を見出しました。専門的に言うならば、脂肪細胞の分化が始まると、鉄が細胞の中の遺伝情報を司るDNAの保存場所である核に運ばれ、その結果として、DNAの化学的修飾やDNAの3次元構造を担うヒストンの化学的修飾を書き換えるエピゲノム制御に関わる酵素が活性化することを示す成果が得られました。詳細には、JMJD1AやTET2とよばれるエピゲノム制御に関わる酵素が働くために鉄が必要であり、鉄がないとエピゲノムが書き換わらずに脂肪細胞が分化できないと考えられました。



分化過程の脂肪細胞

以上の研究により、鉄によって細胞の中のエピゲノム情報が書き換わり、脂肪細胞が分化していく緻密な生物のメカニズムが解明されました。本研究の成果は、肥満症の予防や治療において、細胞内で起こるミクロな鉄環境の変化や鉄によるエピゲノム情報の書き換えをターゲットと活用できる可能性を秘めています。今後、鉄によるエピゲノム制御機構をさらに詳細に解明することで、肥満や関連疾患に対する有効な治療法の確立が期待されます。

本研究は、科学研究費助成事業などの支援を受けて行われました。

3. 関連リンク

群馬大学生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

生体調節研究所代謝エピジェネティクス分野

<https://epigenetics.imcr.gunma-u.ac.jp>

4. 論文

Crucial role of iron in epigenetic rewiring during adipocyte differentiation mediated by JMJD1A and TET2 activity

著者：鈴木智大¹，小松哲郎¹，柴田宏¹，谷岡安紀子¹，Diana Vargas¹，川端麗香²，三浦史仁³，増田真之佑¹，林真友子¹，谷村恭子^{1, 4}，森田純代⁵，幸丸純貴⁶，安達浩司⁷，

当房雅之⁶, 大日方英⁸, 平山祐⁹, 木村宏¹⁰, 酒井寿郎^{11, 12}, 永澤秀子⁹, 板橋英之¹³, 畑田出穂^{5, 14}, 伊藤隆司³, 稲垣毅^{1, *}

(¹群馬大学生体調節研究所代謝エピジェネティクス分野、²群馬大学未来先端研究機構統合腫瘍学研究部門、³九州大学大学院医学研究院医化学分野、⁴日本医科大学大学院医学研究科内分泌代謝・腎臓内科学分野、⁵群馬大学生体調節研究所ゲノム科学リソース分野、⁶群馬大学生体調節研究所拠点研究支援センター、⁷株式会社パーキンエルマージャパン、⁸群馬大学大学院医学系研究科教育研究支援センター、⁹岐阜薬科大学創薬化学大講座薬化学、¹⁰東京工業大学科学技術創成研究院細胞制御工学研究センター、¹¹東北大学大学院医学系研究科細胞生物学講座分子代謝生理学分野、¹²東京大学先端科学技術研究センター代謝医学分野、¹³群馬大学大学院理工学府、¹⁴群馬大学未来先端研究機構ウイルスベクター開発研究センター *:責任著者)

・掲載誌 : Nucleic Acids Research. 2023 May 9th. doi: 10.1093/nar/gkad342

・公開日 : 2023年5月9日 (グリニッジ標準時)

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 代謝エピジェネティクス分野 教授 稲垣 毅

TEL : 027-220-8880

E-MAIL : inagaki@gunma-u.ac.jp

群馬大学 昭和地区事務部総務課 研究所庶務係長 富澤 一未

TEL : 027-220-8822

E-MAIL : kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp