

褐色脂肪細胞を制御する転写因子NFIAを標的として 「エネルギー消費の亢進」による肥満症治療を目指した研究

東京大学保健・健康推進本部 助教
東京大学卓越研究員 平池 勇雄

はじめに

2017年時点で世界には6億人の肥満患者が存在し (N Engl J Med. 2017)、また肥満の有病率は1975年から2020年までに3倍に増加した (WHO, 2020)。Polygenic risk scoreを用いた大規模解析において肥満は寿命に最も強い負の影響を与える因子であったこと (Nature Medicine 2020) も鑑みると、肥満症に対して新しい治療法を開発し続発する2型糖尿病や心血管疾患、腎疾患や悪性腫瘍等を減らすことは健康長寿を目指すうえで大きな課題である。エネルギーの貯蔵を担う白色脂肪細胞とは対照的に、褐色脂肪細胞はミトコンドリアにおけるUcp1の作用を介して熱を産生しエネルギーを消費する。既に褐色脂肪細胞の活性がBMIと負に相関し、加齢で低下することが報告されており褐色脂肪細胞は「エネルギー消費の促進」を介した肥満症の治療を実現するための標的として期待されている。現存する肥満症の薬物治療および外科治療は「エネルギー摂取の抑制」という考え方に基づいている。腸管や中枢神経系に作用して脂肪の吸収を阻害したり食欲を抑制したりする薬剤は現存するが、副作用等の懸念から実臨床では十分には活用されていない。高度肥満症例に対する外科手術の有効性は確立されつつあるが、適応が限られることは明らかである。

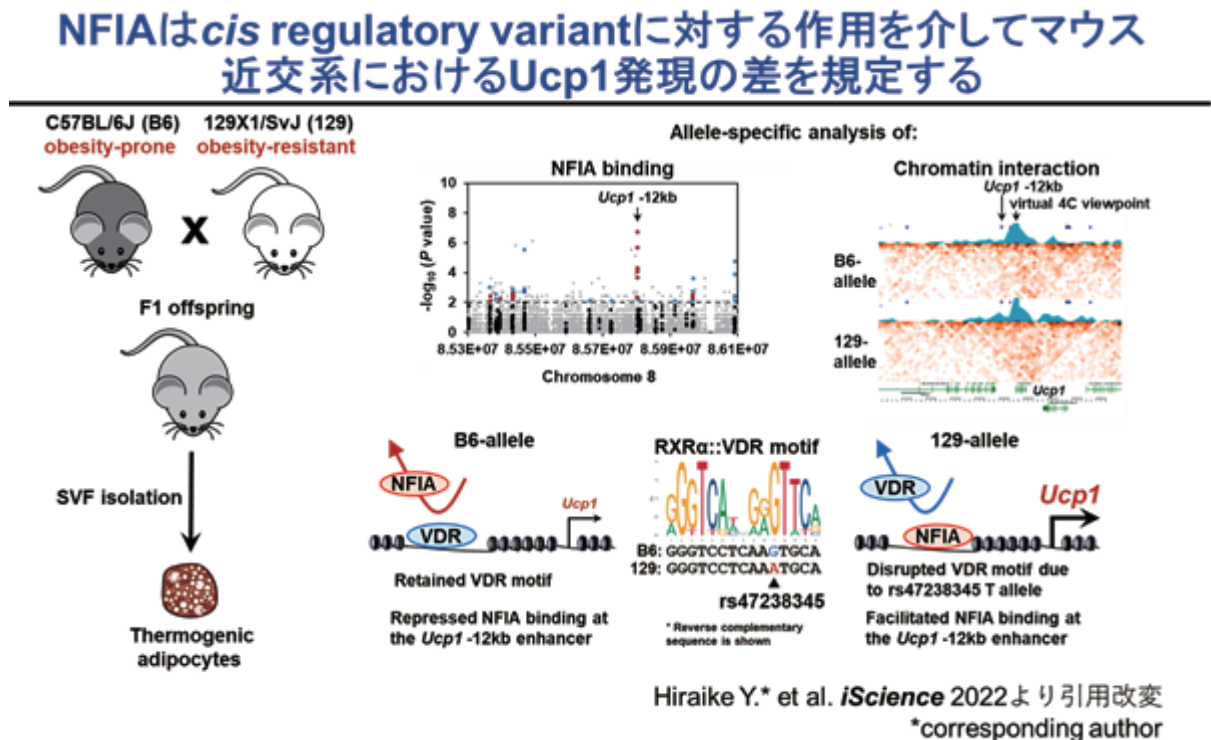
申請者は褐色脂肪細胞の分化を正に制御する因子として転写因子NFIA (nuclear factor I-A) を同定し、その作用メカニズムを解析してきた。NFIAは他の転写因子に先駆けて褐色脂肪細胞特異的遺伝子エンハンサーに結合してこれを活性化し、また脂肪細胞分化のマスター転写因子PPAR γ のエンハンサーへの結合を促進する (Hiraike Y. et al. *Nature Cell Biology* 2017)。また中胚葉系の前駆細胞が褐色脂肪細胞へ分化するためには褐色脂肪細胞の遺伝子プログラムの活性化に加えて骨格筋細胞の遺伝子プログラムの不活性化も必要だが、NFIAはその褐色脂肪細胞分化促進作用とは独立に骨格筋細胞分化のマスター転写因子MyoDの転写を抑制することで褐色脂肪細胞分化を担保する (Hiraike Y. et al. *PLoS Genetics* 2020)。NFIAを標的因子として褐色脂肪細胞を活性化することで、「エネルギー摂取の抑制」ではなく「エネルギー消費の促進」に基づく肥満症の治療に結実することが期待される。

結 果

ヒト褐色脂肪細胞の活性はBMIと負に相関し加齢とともに低下するが、若年者において

もその活性には10倍以上の個人差が存在し、マウス近交系においても褐色脂肪細胞活性には大きな差を認めることからゲノム多型の関与が想定される。申請者はマウス近交系のうち太りやすく褐色化能が低く *Ucp1* 発現が低い C57BL/6J (B6) と太りにくく褐色化能が高く *Ucp1* 発現が高い 129X1/SvJ (129) およびこれらを交配させた F1 を用いて、ゲノム多型が脂肪細胞の褐色化能を規定するメカニズムを解明するための網羅的なゲノム-エピゲノム関連解析を遂行した。B6 と 129 それぞれのマウスから採取した褐色脂肪細胞は脂肪細胞分化の程度に差が無いにも関わらず、*Ucp1* は 129 において顕著に高発現していた。F1 マウス由来の褐色脂肪細胞において *Ucp1* mRNA には 129 由来のゲノムから優先して転写される allelic imbalance を認め、NFIA の ChIP-seq においても *Ucp1* 遺伝子エンハンサーへの結合に 129 優位の imbalance を認めた。実際、F1 細胞において Hi-C を用いてエンハンサー-プロモーター間の allele-specific なクロマチン相互作用を網羅的に解析したところ *Ucp1* -12kb エンハンサーには 129 由来の allele 優位なクロマチン相互作用を認めた。NFIA の ChIP-seq に allelic imbalance を認める領域のモチーフ解析から、*Ucp1* -12kb エンハンサーに存在する rs47238345 が転写因子 VDR (vitamin D receptor) のモチーフを崩すことで VDR 自身及び競合する NFIA のゲノムへの結合に影響し褐色化能を規定することを同定した。更に rs47238345 を B6 の allele から 129 の allele へ置換したマウスにおいては *Ucp1* 発現が上昇することを示した。また 129 において B6 と比較して高発現している転写因子のスクリーニングから *Ucp1* の正の制御因子として Lim homeobox protein 8 (Lhx8) を同定した (Hiraike Y. et al. *iScience* 2022、図1)。

図 1



考 察

褐色脂肪細胞に発現するNFIAが全身代謝に及ぼす影響及び作用メカニズムの全貌が明らかになれば、「エネルギー消費の促進」に基づく新たな生活習慣病の治療法の開発に結実することが期待される。また申請者らは大血管周囲の脂肪細胞の褐色化がマウスのwire injuryモデルにおける血管障害後の炎症反応と血管の病的リモデリングを負に制御すること、NFIAがこの系に対して保護的に作用することを同定した (Adachi Y, Ueda K, Hiraike Y. et al. *Nature Communications* 2022)。すなわち褐色脂肪細胞のNFIAは肥満症のみならず、動脈硬化性疾患に対しても保護的に作用する。申請者は脂肪細胞特異的なNFIAトランスジェニックマウスおよびノックアウトマウスの解析を進めており、褐色脂肪細胞を活性化させるための標的因子としてのNFIAの位置付けが近い将来に更に確立されると考えている。

申請者は以前、Taiwan biobankの約2万人のデータを用いて最もよく知られた肥満感受性SNPであり褐色脂肪細胞の活性化を介して作用するFTO rs1421085と運動習慣の間の遺伝子環境相互作用について解析した。Risk alleleを有する被験者であっても、定期的な運動習慣によって追跡期間中の体重増加が有意に抑制された (Hiraike Y. et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2021)。この研究を発展させて褐色脂肪細胞の活性が体重や血糖、心血管イベント等に与える影響をバイオバンクの大規模データで検証し特に遺伝子環境相互作用に注目して解析することにより、遺伝リスクに基づいた最適な生活指導という形で生活習慣病領域における精密医療の実現につながることが期待される。

要 約

申請者は褐色脂肪細胞の分化を制御する鍵因子として転写因子NFIAを同定し、その作用メカニズムの解析ならびにNFIAが体重や血糖など全身代謝に及ぼす影響の解析を進めている。大規模バイオバンクの統計解析とこれらを組み合わせることで、「エネルギー消費の促進」に基づく肥満症の精密医療の実現が期待される。

文 献

1. Adachi Y, Ueda K, Nomura S, Ito K, Katoh M, Katagiri M, Yamada S, Hashimoto M, Zahi B, Numata G, Otani A, Hinata M, Hiraike Y, Waki H, Takeda N, Morita H, Ushiku T, Yamauchi T, Takimoto E and Komuro I. Being of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling. *Nature Communications* 2022; 13 (1) : 5117.
2. Hiraike Y*, Tsutsumi S, Wada T, Oguchi M, Saito K, Nakamura M, Ota S, Koebis M, Nakao H, Aibta A, Nagano G, Ohno H, Oki K, Yoneda M, Kadowaki T, Aburatani H, Waki H and Yamauchi T. NFIA determines the cis-effect of genetic variation on Ucp1 expression in murine thermogenic adipocytes.

iScience 2022; 25 (8) : 104729.

* Corresponding author

3. Hiraike Y*, Yang CT, Liu WJ, Yamada T and Lee CL. FTO obesity variant-exercise interaction on changes in body weight and BMI: The Taiwan Biobank study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2021; 106 (9) : e3673-e3681.

* Corresponding author

4. Hiraike Y, Waki H, Miyake K, Wada T, Oguchi M, Saito K, Tsutsumi S, Aburatani H, Yamauchi T and Kadowaki T. NFIA differentially controls adipogenic and myogenic gene program through distinct pathways to ensure adipocyte differentiation. *PLoS Genetics* 2020; 16 (9) : e1009044.
5. Hiraike Y, Waki H, Yu J, Nakamura M, Miyake K, Nagano G, Nakaki R, Suzuki K, Kobayashi H, Yamamoto S, Sun W, Aoyama T, Hirota Y, Ohno H, Oki K, Yoneda M, White AP, Tseng YH, Cypess AM, Larsen TJ, Jespersen NZ, Scheele S, Tsutsumi S, Aburatani H, Yamauchi T and Kadowaki T. NFIA co-localizes with PPAR γ and transcriptionally controls the brown fat gene program. *Nature Cell Biology* 2017; 19 (9) : 1081-1092.