

32 免疫、がん、脂肪、初期化に共通する代謝コードの解読	熊谷 雄太郎
------------------------------	--------

【目的】本研究は免疫応答、がん、脂肪組織分化成熟、細胞初期化等に関する栄養代謝変化と遺伝子発現変化を統一の見地から横断的に解析し、それらに共通する栄養代謝変化によって生じる情報伝達の分子機構と生理的意義を明らかにすることを目的とした研究である。免疫系における分化、応答と代謝の変化を研究する immunometabolism、好氣的条件下にもかかわらず解糖系が優位に働く Warburg 効果を始めとした cancer metabolism 研究等を横断的に見ることで、異なる細胞・組織における異なる現象であるにもかかわらず、代謝変化とそれに呼応するように発現変化する遺伝子の組合せ—これを「代謝コード」と呼称する—が共通して存在する可能性が暗示される。本研究ではこの「代謝コード」を解読する装置として核内レセプタに注目し分子機構を明らかにしながら、「コード」の異なる細胞・組織における役割を横断的に「解読」することを目指した。

【方法および結果】褐色脂肪細胞 (BAT) は脂質を貯蔵するのみならず代謝することで余剰脂質を減少させるとともに熱を発生させる組織である。胎生 18 日齢、生後 4 日齢、10 日齢、4 週齢、8 週齢の野生型マウスから BAT を回収し、経時的トランスクリプトームデータを取得した。また、同時にメタボロームデータを取得した。主成分分析により、遺伝子発現、代謝物の量ともに胎生 18 日齢から生後 4 日齢の間と 10 日齢から 4 週齢の間に大きな変化があることが示唆された。階層的クラスタリングにより遺伝子発現のパターンに基づいた遺伝子クラスターを同定し、得られたクラスター内の遺伝子プロモーター配列に存在する転写因子結合モチーフを検索し有意に多いものを抽出したところ、胎生 18 日齢から生後 4 日齢の間に発現が上昇する遺伝子クラスターを制御する転写因子の候補として JDP2 が同定された。そこで JDP2 遺伝子欠損マウスの BAT 重量を計測したところ、野生型よりも有意に BAT 重量が小さく、JDP2 が BAT の発生・機能に関与していることが示唆された。しかしながら BAT マーカー遺伝子の発現は野生型と JDP2 欠損組織において差は見られなかった。JDP2 は脂肪細胞の分化を制御しているという報告もあるが、本研究では胎生 18 日齢から生後 4 日齢の間において遺伝子の変化を促しているが成熟後は機能に影響しない可能性が示唆された。胎生 18 日齢から生後 4 日齢の間に発現が上昇する遺伝子クラスターに含まれる核内レセプタ NR4A1、2、3 (NR4As) の認識配列は JDP2 プロモーターに見られ、NR4As が JDP2 を制御している可能性が暗示された。BAT の機能を制御していると言われる核内レセプタ ERR γ や JDP2 はいずれも細胞の初期化に関与しているという報告があることから、NR4As の細胞初期化への関与を調べるために阻害剤 camptothecin を用い、細胞の初期化に及ぼす影響を評価したところ、初期化が阻害され、幹細胞マーカー遺伝子の発現も減少していた。この結果は NR4As が細胞初期化を制御する因子であることを示唆する。本研究により代謝システム、初期化、免疫系に共通する、NR4As、JDP2、ERRs を含む転写因子ネットワークの一端を明らかにした (図)。今後は核内レセプタの認識する環境変化、その生体内での役割を解析することで、「代謝コード」を解読する装置として核内レセプタとその制御の分子機構が明らかになると期待される。

NR4As-JDP2-ERRs 転写因子ネットワークによる生命現象の制御

