

基礎 2

転写因子NFIAは褐色脂肪細胞に特異的な遺伝子のエンハンサーにおいてPPAR γ と共局在することで遺伝子発現プログラムを制御する

NFIA co-localizes with PPAR γ and transcriptionally controls the brown fat gene program.

Hiraike Y, et al. Nat Cell Biol. 2017; 19: 1081-92.

論文紹介・解説

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 特任研究員

平池 勇雄

Yuta Hiraike

背景

褐色脂肪組織(brown adipose tissue ; BAT)はミトコンドリアにおけるuncoupling protein-1(Ucp1)の作用を介して、ミトコンドリア内膜におけるプロトンの濃度勾配をATP産生酵素の駆動と共役させずに解消し、熱としてエネルギーを消費する組織である¹⁾。FDG-PET法を用いた検討により齧歯類やヒト新生児のみならずヒト成人においても機能的なBATが存在することが報告され²⁾⁻⁵⁾、またBATの活性はBMIと負に相関し²⁾、加齢により低下する⁶⁾ことからBATは肥満症、メタボリックシンドローム、肥満2型糖尿病の新規治療標的になり得ると期待されている。発生学的な観点からは、BATは白色脂肪組織(white adipose tissue ; WAT)よりもむしろ骨格筋組織に近い可能性が指摘されている⁷⁾。その一方で、WATの一部も寒冷刺激や交感神経刺激に応じてベージュ脂肪組織と呼ばれるBATに近い機能をもつ組織に変化すると報告されており⁸⁾、BATの分化の全体像には未解明の部分が多く残されている。

結果

我々はまずFAIRE-seq(formaldehyde-assisted isolation of regulatory elements coupled with high-throughput sequencing)と呼ばれる手法⁹⁾をマウスBATおよびWATに適用し、これらの組織におけるゲノム上のオープンクロマチン領域を網羅的に同定した。BAT特異的なオープンクロマチン領域には転写因子

Nuclear factor I(NFI)の結合モチーフが最も強く濃縮していた。NFIファミリーには4種類(NFIA, B, C, X)のアイソフォームが存在するが、うちNFIAはWATや骨格筋と比較してBATにおいて高発現しており、かつ褐色脂肪細胞の分化に伴ってその発現が上昇した。

C2C12筋芽細胞にNFIAを導入したところ脂肪滴の蓄積を認め、脂肪細胞分化のマスター転写因子である*Pparg*やその標的遺伝子*Fabp4*の発現が強く上昇した。*Ucp1*を含むBAT特異的遺伝子の発現も著しく上昇し、かつ酸素消費量の測定では脱共役呼吸の増大を認め、*Ucp1*の活性化と合致する所見と考えられた。反対にshRNAを用いて褐色脂肪細胞においてNFIAをノックダウンしたところ、約70%のノックダウン効率において脂肪細胞分化の程度には差がなかった。一方、*Ucp1*を含むBAT特異的遺伝子の発現はRNAとタンパク質の双方において明らかに抑制された。以上より、NFIAはgain of functionおよびloss of functionのいずれの実験においても、褐色脂肪細胞の分化を正に制御する因子と考えられた。

褐色脂肪細胞の分化前後において、ChIP-seq(chromatin immunoprecipitation coupled with high-throughput sequencing)によってNFIとPPAR γ のゲノムへの結合を網羅的に解析した。その結果、BAT特異的遺伝子の転写開始点においてはWAT特異的遺伝子の転写開始点と比較して、①より近傍にNFIの結合領域が存在し、②転写開始点 \pm 50 kbにおけるNFIの結合領域の数が多く、③転写開始点 \pm 50 kb