

ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A と熱産生 (Histone demethylase JMJD1A and thermogenesis)

酒井 寿郎

(東京大学 先端科学技術研究センター 代謝医学分野)

JMJD1A(別名 JHDM2A または KDM3A)は、ヒストン H3 の 9 番目のリジン(H3K9)に修飾されたジメチルおよびモノメチル(me2/1)の脱メチル化酵素である。ヒストンのメチル化修飾は細胞分裂を経ても維持されるから「細胞記憶」ともいわれる。酵素活性のためには、補酵素として Fe(II)と α ケトグルタル酸(α KG)を必要とする。これまでの多数の研究から、脱メチル化活性を介して、JMJD1A は幹細胞の再生、精子形成、性決定、癌、および体重制御などに広範な機能的

役割を果たしていることが示されている。

JMJD1A ノックアウトマウスは加齢にともない肥満を呈し、インスリン抵抗性、耐糖能異常、高中性脂肪血症を伴うヒトでいう生活習慣病の症状を呈する。肥満の原因の一つとして、適応型熱産生の低下があげられる。

褐色脂肪細胞の β アドレナリン受容体(β AR)刺激時に JMJD1A の 265 番目のセリンはリン酸化され(図)、熱産生に関与する *Ucp1* や *Adrb1*(β 1-AR の遺伝子名)、

Pgc1a、*Ppara* など約 40 以上の遺伝子を標的とし、急速な遺伝子発現に寄与する。この急速反応に JMJD1A の脱メチル化活性は必要としない。JMJD1A リン酸化により誘導されるクロマチン再構成因子を含んだタンパク質複合体により、クロマチンの3次元構造を変化させたエンハンサー領域とプロモーターの近接により急速に転写誘導する。

JMJD1A はまた、燃えやすい体脂肪(ベージュ脂肪細胞)に変えるエピゲノムスイッチである。JMJD1A は寒冷刺激下の β AR 刺激により、寒冷の環境が慢性に持続すると、白色脂肪組織中の前駆脂肪細胞に局在する β アドレナリン受容体からの細胞内シグナル伝達によって、① ヒストンの脱メチル化酵素 JMJD1A がリン酸化修飾を受け、これが引き金となり転写因子などのタンパク質と複合体を形成し、熱産生に必要な遺伝子座に局在し、② 白色(前駆)脂肪細胞では凝集して働いていない状態にある熱産生遺伝子のクロマチン構造(ヘテロクロマチン)をほどけたクロマチン構造(ユークロマチン)に活性化して遺伝子が発現できるようにする調節メカニズムである(図)。このようにして、JMJD1A は、① β アドレナリンシグナルを感知し、② エピゲノムを書き換える、二段階のしくみによって「休止中」の熱産生遺伝子を「活動中」に変える。こうしてノルエピネフリンの刺激(β アドレナリンシグナル)は、リン酸化をヒストンのメチル化変化という時間的に緩徐で安定した化学修飾変化へとバトンタッチし、熱産生遺伝子を安定的に発現するベージュ脂肪細胞へと分化させる。

参考文献:

- ・Abe Y et al. *Nat. Commun.* 6: 7052 (2015).
- ・Abe Y et al. *Nat. Commun.* 9: 1566 (2018).

