

## 熊本大学学術リポジトリ

### Kumamoto University Repository System

Title	Lysine-specific demethylase-2 is distinctively involved in brown and beige adipogenic differentiatio...
Author(s)	高瀬, 隆太
Citation	
Issue date	2018-03-25
Type	Thesis or Dissertation
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2298/42261">http://hdl.handle.net/2298/42261</a>
Right	

## **Lysine-specific demethylase-2 is involved in brown/beige adipogenic differentiation (リジン脱メチル化酵素 LSD2 は褐色・ベージュ脂肪細胞分化を調節する)**

**【目的】** フラビン依存性のリジン特異的脱メチル化酵素は、主にヒストン H3 の 4 番目のリシン (H3K4) の脱メチル化によって遺伝子発現を制御する。LSD1 は多くの細胞・組織において役割を果たすことが判明したが、他方、LSD2 の分子機能については不明な点が多い。哺乳類の脂肪細胞には、エネルギー貯蔵に働く白色脂肪細胞 (WAT)、熱産生でエネルギー消費に働く褐色脂肪細胞 (BAT)、WAT の中で BAT 様の特徴を有するベージュ細胞が存在しており、これらの発生分化における LSD2 の役割は分かっていない。本研究では、褐色脂肪細胞とベージュ細胞の分化における LSD2 の役割を明らかにすることを目的とした。

**【方法】** マウス褐色脂肪前駆細胞株 (HB2) の分化誘導を行い、Oil red O 脂肪染色、定量 RT-PCR 法による遺伝子発現、ウエスタンブロット法、クロマチン免疫沈降法、細胞外フラックスアナライザーを用いて検討した。ドキシサイクリン誘導性の特異的 shRNA を用いて Lsd2 を阻害し、網羅的なトランスクリプトーム解析等を行った。また、Lsd2 欠損マウスの鼠径部 WAT および肩甲骨間 BAT から分離した間質血管細胞分画 (SVF: stromal vascular fraction) を初代培養し、Rosiglitazone (Rosi: PPAR $\gamma$  のアゴニスト) の有無の条件下で、褐色脂肪細胞およびベージュ細胞への分化、トランスクリプトーム解析を行った。

**【結果】** 褐色脂肪前駆細胞 HB2 の分化過程で Lsd2 を阻害すると、細胞内の脂肪蓄積は減少し、BAT 特異的な遺伝子群の発現が低下した。とくに、その分化前期において Lsd2 が必要であることが分かった。Lsd2 阻害下のトランスクリプトーム解析で、脂肪分化に関わる遺伝子群の発現低下、骨格筋の分化に関わる筋原性遺伝子群の発現増加を認めた。さらに、Lsd2-KO マウスの SVF を用いると、BAT から分離した前駆細胞の分化には Lsd2 欠損の影響が見られないのに対し、WAT 由来の前駆細胞のベージュ化において、Lsd2 欠損によって分化が抑制された。WAT 由来の初代培養のトランスクリプトーム解析で、Lsd2 阻害した HB2 細胞と同じように筋原性遺伝子群の発現増加を認めた。

**【考察】** Lsd2 は、褐色脂肪前駆細胞株 HB2 とマウス WAT のベージュ化の分化において、BAT に特有の遺伝子群の発現を促進し、骨格筋の分化に関わる遺伝子群の発現を抑制することが判明した。他方、Lsd2-KO マウスでは、WAT と BAT の形成に顕著な変化はなかったが、Lsd2-KO の SVF では、以下のように、Rosi 処理の有無に依存した影響を認めた。①Lsd2-KO の BAT 由来 SVF 細胞は、Rosi の存在下で BAT 関連遺伝子群の発現が低下し、他方、Lsd2-KO の WAT 由来 SVF 細胞は、Rosi 非存在下で BAT 遺伝子の発現が低下した。BAT では Lsd2 が PPAR $\gamma$  活性化の下流で分化誘導に関わり、他方、WAT のベージュ細胞分化では Rosi 処理により Lsd2 欠損効果が解消することが示唆された。②Rosi の有無に関わらず、Lsd2-KO 由来のベージュ細胞分化で筋原性遺伝子群の発現が上昇することから、ベージュ化において Lsd2 は骨格筋分化を抑制すると考えられた。

**【結論】** LSD2 は、筋細胞分化を抑制することによって、褐色・ベージュ脂肪細胞の分化プログラムを調整する制御因子であることを明らかにした。脂肪細胞分化は健康と生活習慣病の発症に関わることから、その分子基盤の解明に資すると期待される