



報道機関 各位

熊本大学

**FAD 依存性リジン脱メチル化酵素 LSD1 が  
細胞のミトコンドリア呼吸を調節する  
—エネルギー代謝病の分子メカニズムと新しい治療法の解明—**

熊本大学発生医学研究所（中尾光善所長）は、FAD依存性リジン脱メチル化酵素LSD1が細胞のエネルギー消費を調節する仕組みを新たに解明しました。

本研究成果は、熊本大学グローバルCOE「細胞系譜制御研究の国際的人材育成ユニット」、文部科学省の「発生医学の共同研究拠点」事業、科学研究費補助金・新学術領域研究「転写代謝システム」、科学技術振興機構のCREST「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」の支援を受けて、科学雑誌「*Nature Communications*」オンライン版にロンドン時間の3月27日16:00【日本時間の3月28日朝刊より掲載可能】に掲載されます。

この成果は、現代社会で課題とされるエネルギー代謝病（メタボリック症候群、認知症等の脳神経疾患、筋疾患、加齢性疾患など）の分子メカニズムと新しい治療法の開発につながるものです。発生医学研究所細胞医学分野の日野信次朗助教、中尾光善教授らが、理化学研究所の梅原崇史博士と横山茂之博士、鹿児島大学の小賤健一郎博士との共同研究で行ったものです。

**【お問い合わせ先】**

熊本大学発生医学研究所 細胞医学分野

担当：教授 中尾 光善（なかお みつよし）

助教 日野 信次朗（ひの しんじろう）

電話・FAX：096-373-6804

e-mail：mnakao@kumamoto-u.ac.jp

s-hino@kumamoto-u.ac.jp

(概要説明)

- ◆ LSD1 が脂肪細胞でエネルギー消費遺伝子の発現を細胞内 FAD 依存的に制御する
- ◆ LSD1 阻害によって脂肪細胞のエネルギー消費とミトコンドリア呼吸が活性化される
- ◆ 高脂肪食で誘導された肥満マウスの病態が LSD1 阻害によって著しく改善する

注) リジン特異的脱メチル化酵素 1 (LSD1) : リジン残基のメチル基を除去する酵素

フラビンアデノシンジヌクレオチド (FAD) : ビタミン B2 の細胞内代謝物

(説明)

私たちの活動において、生体のエネルギー代謝のバランスが重要な意義をもっています。食事で摂取されたエネルギーの蓄積と運動等による消費が概ね平衡状態にあることで、代謝恒常性と健康の維持がなされます。例えば、カロリーの消費が過剰で蓄積が減少すると、やせの状態になります。一方、カロリーの蓄積が過剰で消費が少ないと肥満の状態になり、進行すると高脂血症、脂肪肝、糖尿病、心血管病変等のメタボリック症候群を併発しやすくなります。栄養摂取等の生活習慣が細胞のゲノム DNA や遺伝子発現に影響することが分かってきましたが、その分子メカニズムはほとんど不明です。

一般的に、ゲノム DNA 上の遺伝子の働きは、DNA のメチル化やヒストンの修飾によって調節されており、遺伝子の発現を変化・記憶します。記憶された遺伝子の状況は子孫や娘細胞に伝えられ、また iPS 細胞ではリプログラムされます。癌細胞では元の細胞とは全く異なる遺伝子の状態になります。このような現象をエピジェネティクスと呼び、環境因子と疾患リスクの観点から現代の生命科学・医学研究の大きなターゲットになっています。ヒストンのリジン残基のメチル化はエピジェネティクスを調節する重要な修飾であり、メチル基を付けるメチル化酵素とそれを除く脱メチル化酵素によってなされます。

本研究グループは、LSD1 (ヒストン H3 の 4 番目リジン残基の脱メチル化酵素) がエネルギー消費を調節する仕組みを初めて解明しました。LSD1 阻害によって脂肪細胞のエネルギー消費遺伝子の発現が誘導され、その結果、ミトコンドリア機能とエネルギー代謝が向上することが分かりました (説明図)。さらに、高脂肪食で誘導された肥満モデルマウスの病態と合併症が LSD1 阻害によって著しく改善されました。また、LSD1 の酵素活性に細胞内 FAD が不可欠ですが、細胞内 FAD が細胞状態を判定するバイオマーカーになる可能性が示唆されました。この成果は、LSD1 と FAD に着目することで、肥満症の分子機

序と治療法の開発に直接につながるものです。

最近、メタボリック症候群などに限らず、認知症等の脳神経疾患、筋疾患、加齢性疾患などにおいて、エネルギー代謝不全とミトコンドリア機能低下が共通の病態になり得ることが明らかになり、今回の研究成果は、高齢化が進む現代社会で学術的・社会的な課題とされるエネルギー代謝病の分子メカニズムと新しい治療法の開発に役立つと期待できます。

### LSD1阻害によるエネルギー代謝の向上

