

56. 褐色脂肪細胞の鍵因子 NFIA の機能解析とバイオバンクの統計解析から生活習慣病の精密医療へ

東京大学 大学院医学系研究科 先進代謝病態学講座 特任講師

平池 勇雄

概要

褐色脂肪細胞は「エネルギー摂取の抑制」ではなく「エネルギー消費の促進」に基づく生活習慣病の治療標的として期待される。我々は褐色脂肪細胞の鍵因子として転写因子 NFIA を同定し、NFIA がエネルギー消費の促進作用に加えて慢性炎症の抑制作用も有しており、双方を介して抗肥満作用、抗糖尿病作用を発揮することを明らかにしてきた。本研究においては NFIA が標的遺伝子を正に制御する場合と負に制御する場合を規定する「文脈特異的な転写制御機構」の理解に向けた NFIA 蛋白複合体の解析および NFIA 遺伝子改変マウスの表現型解析に取り組んだ。また台湾との国際共同研究によって年齢、性別、人種、BMI、空腹時血糖値、HbA1c、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロールの9つの指標からインスリン抵抗性を予測する機械学習モデルとして AI-IR を開発し、インスリン抵抗性を健康診断やプライマリーケアで網羅される簡便な指標から評価することを可能にした。AI-IR で予測したインスリン抵抗性は糖尿病や心血管病のみならず12種類のがんの発症のリスク因子であった。本助成金によって褐色脂肪細胞の鍵因子 NFIA の解析と機械学習を活用したインスリン抵抗性のデータ解析が大きく発展した。今後は実験的な解析とデータ解析を統合し、褐色脂肪細胞の作用を活かした生活習慣病の克服に結実させることを目指している。

背景および目的

肥満や2型糖尿病などの生活習慣病は全世界に蔓延している。2型糖尿病の治療は過去20年で飛躍的に進歩した一方、その背景にしばしば存在する肥満に対する介入は依然として食事や運動に関する生活指導が主体である。高度肥満例に対する減量手術の有効性は確立されているものの、我が国においては適応となる患者数はそれほど多くない。肥満に対する既存の薬物治療や外科治療はいずれも「エネルギー摂取の抑制」を意図するが、エネルギー収支を平衡させるには「エネルギー消費の促進」という方針も考えられる。我々は「エネルギー消費の促進」に基づく肥満や2型糖尿病の治療標的として期待される褐色脂肪細胞に注目し、その分化を制御する転写因子 nuclear factor I-A (NFIA) を同定し作用メカニズムを解明してきた(Hiraike Y., et al. *Nature Cell Biology* 2017, *PLoS Genetics* 2020)。また脂肪細胞特異的 NFIA トランスジェニックマウスの解析から NFIA はミトコンドリアの酸化的リン酸化関連遺伝子群を正に制御する一方、MCP-1 をコードする Ccl2 遺伝子に代表される炎症性サイトカインの遺伝子群は負に制御し、エネルギー消費の促進と炎症の抑制の双方を介して抗糖尿病作用、抗肥満作用を発揮することを明らかにした(Hiraike Y., et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2023)。本研究は NFIA が標的遺伝子を正に制御する場合と負に制御する場合を規定する「文脈特異的な転写制御機構」を明らかにすることを目指している。また UK Biobank および Taiwan Biobank のデータを活用して2型糖尿病、インスリン抵抗性、肥満が心血管病や死亡などの臨床転帰に及ぼす影響を unbiased に検討する。更にはヒト褐色脂肪細胞の活性を規定する遺伝子の同定、ヒト褐色脂肪細胞の活性が臨床転帰に及ぼす影響の検討も目指している。

方法

NFIA の「文脈特異的な転写制御機構」を理解すべく、脂肪細胞特異的 NFIA トランスジェニックマウス由来の脂肪細胞を用いた NFIA の免疫沈降と質量分析を実施した。並行して転写因子 interactome の公共データベースから NFIA の結合因子を抽出し、生化学的解析を実施した。NFIA ノックアウトマウスおよびトランスジェニックマウスの表現型解析と組み合わせて、これら NFIA の結合因子の機能的意義を検討した。

台湾との国際共同研究により、UK Biobank および Taiwan Biobank のデータを活用して 2 型糖尿病、インスリン抵抗性、肥満が心血管病や死亡などの臨床転帰に及ぼす影響を unbiased に検討した。

結果および考察

脂肪細胞特異的 NFIA トランスジェニックマウス由来の脂肪細胞を用いた NFIA の免疫沈降と質量分析、ならびに転写因子 interactome の公共データベースから NFIA の結合因子の候補を抽出し、共免疫沈降法によって NFIA との結合を確認できる因子を少なくとも 2 つ同定した。これら 2 因子について結合ドメインの同定など生化学的解析を実施し、褐色脂肪細胞における gain/loss of function 実験によって機能的意義を検討した。また NFIA ノックアウトマウスの表現型解析も実施し、論文投稿の準備を進めた。

インスリン抵抗性は本来グルコースクランプ法によって評価されるが、侵襲が大きく実臨床では殆ど用いられない。我々は年齢、性別、人種、BMI、空腹時血糖値、HbA1c、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロールの 9 つの指標からインスリン抵抗性を予測する機械学習モデルとして AI-IR を開発し、インスリン抵抗性を健康診断やプライマリーケアで網羅される簡便な指標から評価することを可能にした。UK Biobank 約 50 万人のデータにおいて、AI-IR で予測したインスリン抵抗性は糖尿病や心血管病のみならず 12 種類のがんの発症のリスク因子であった。インスリン抵抗性のがんのリスクを高めることは以前から想定されていたが、AI-IR を活用した population scale の解析により明確なエビデンスを得た(Lee CL., Hiraike Y., et al. **Nature Communications** 2026)。また AI-IR の活用によって、肥満は認めないがインスリン抵抗性を有する “metabolically unhealthy lean” を容易に同定可能であり、そのような集団は UK Biobank 参加者の約 9%に達した。BMI や 2 型糖尿病のゲノムワイド関連解析(GWAS)はこれまでに多数報告されているが、BMI はあくまでインスリン抵抗性の代替変数であり、2 型糖尿病はインスリン分泌の低下とインスリン抵抗性の双方が寄与する heterogenous な病態である。AI-IR の活用により、インスリン抵抗性そのものを解析対象とすることがはじめて可能になる。

インスリン抵抗性は12種類のがんの発症のリスク因子である

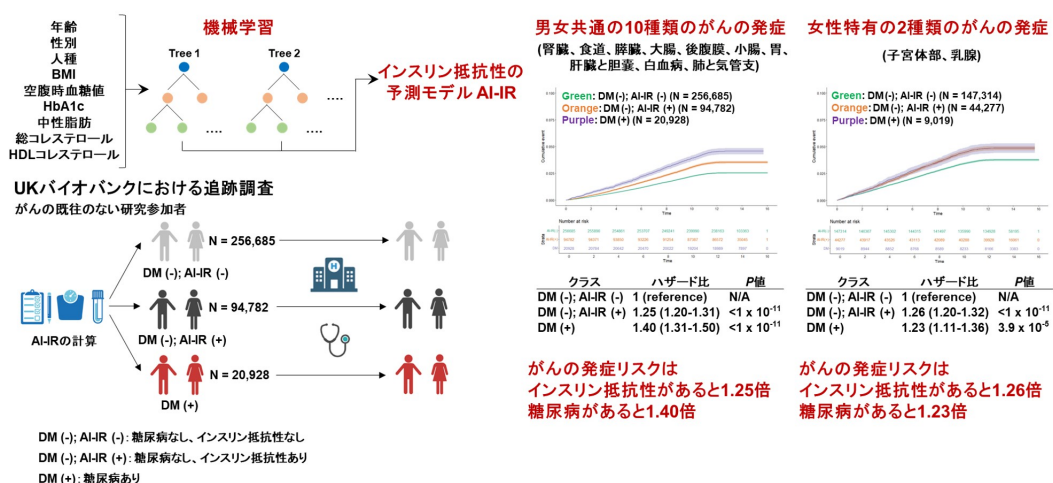


図 1. インスリン抵抗性はがんの発症のリスク因子である。

長期的には分子生物学的なメカニズム解析と臨床情報の大規模データ解析を統合し、褐色脂肪細胞の作用を活かした生活習慣病の克服に向けた理論的基盤を提供することを目指している。基礎研究において見出した因子のヒトにおける重要性をデータ解析で検証する translational research と、データ解析で得た臨床転帰に強い影響を及ぼす因子の作用メカニズムを基礎研究で検討する reverse translational research の双方を展開する。

(完)

発表論文

- 1) Lee CL, Yamada T, Liu WJ, Hara K, Yamauchi T, Yanagimoto S, Hiraike Y*. Machine learning-predicted insulin resistance is a risk factor for 12 types of cancer. **Nature Communications** 2026;17(1):1396.
- 2) Saito K, Yamauchi T and Hiraike Y*. Circadian regulation of metabolic homeostasis in physiology and disease. **The Journal of Biochemistry** 2025, online ahead of print.
- 3) GBD 2023 Causes of Death Collaborators. Global burden of 292 causes of death in 204 countries and territories and 660 subnational locations, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. **The Lancet** 2025;406(10513):1811-1872.
- 4) GBD 2023 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific all-cause mortality and life expectancy estimates for 204 countries and territories and 660 subnational locations, 1950-2023: a demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. **The Lancet** 2025;406(10513):1731-1810.
- 5) Hiraike Y*. Transcriptional control of brown adipocyte differentiation and function by NFIA: recent perspectives on deciphering metabolic diseases. **The Journal of Biochemistry** 2025;178(3):147-159.