

東北大学大学院医学系研究科 細胞生物学講座分子生理学分野

酒井 寿郎

2017年4月より、東北大学大学院医学系研究科分子生理学分野教授に着任し、研究室をスタートさせていただいております。母校の東北大学に十数年ぶりに戻って参り、懐かしい友人に再会しつつ、新たな仲間にも恵まれ、はりきって研究そして教育に取り組んでおります。2017年より東北大学は、「指定国立大学法人」の指定を受け、大きな期待が寄せられております。東北大学のある仙台市の都心部周囲には広瀬川や青葉山などの自然があり、また都心部にも街路樹などの緑が多いことから、「杜の都」と雅称で親しまれております。懐かしいこの地で新鮮な気持ちでスタートを切らせていただいております。

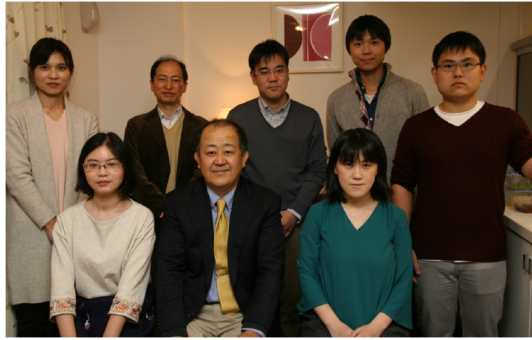
私は内科研修医時代、心血管病の原因となる粥状動脈硬化に興味を持ち、東北大学大学院時代に、山本徳男先生（当時、東北大学遺伝子実験施設教授）のもと脂質と動脈硬化症の研究を行い、超低密度リポタンパク質レセプター（VLDL受容体）遺伝子をクローニングしました。これがきっかけで、テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター分子遺伝学講座のGoldstein & Brown博士から博士研究員として招聘されました。彼らはコレステロールの主要運搬体である低密度リポタンパク質LDLレセプターを発見し、この遺伝子異常が家族性高コレステロール血症、そして心筋梗塞の原因である動脈硬化を引き起こすという、遺伝子と心血管病疾患との関係を分子レベルで解明し、1985年にノーベル賞を受賞されています。私が1994年に参画した時には、「細胞内のコレステロールのホメオスタシスはどのようにして維持されるのか？」という生命学の本質的なテーマに迫っていました。そして、コレステロール制御の鍵となる転写因子sterol regulatory element binding protein (SREBP)を発見しておられました。しかし、SREBPは転写因子にもかかわらず小胞体膜にヘアピン構造をとって局在しておりました。したがって核内で転写因子として機能するためには膜から切り離されなくてはなりません。当時はどういうようにコレステロールが感知されるかも不明でした。私は、この課題に取り組み、細胞内のコレステロールが欠乏すると小胞体膜上の前駆体SREBPは二つのプロテアーゼによる連続した切断を受け、成熟型となり核に移行することを解明し、*Cell*誌に1996年に報告しました。この2年後に、コレステロール依存性のSREBP切断酵素S1Pの発現クローニングに成功し*Mol Cell*誌に発表しました。2015年は*Cell*誌刊行40周年にあたりますが、それまでに*Cell*誌に掲載されたランドマークにな

る25編の中の一つとして、SREBPパスウェイを解明した私の論文が解説付きで選ばれました。20年も前の論文があらためて評価されたことは大変嬉しいことでした。この切断様式は (Regulated Intramembrane Proteolysis : RIP) と命名され、Notch切断や、小胞体ストレス感受性転写因子ATF6、アミロイド前駆体タンパク質を切断する γ シクレターゼ機能などの基礎概念となっています。そして今やSREBPパスウェイは教科書に記載されています。そして、動脈硬化の治療薬スタチンによるコレステロール作用機序を示す知見として広く知られております。ちなみに、この薬の発見で遠藤章先生は、動脈硬化症への治療薬の貢献からラスカー賞、ガードナー賞を受賞されておられます。医学部の講義で学生にSREBPパスウェイを解明し、活性化酵素を発見した感動の一コマを講義すると皆目を輝かせます。学生の科学に対する好奇心と出会うたび、これからの若芽を育てていく責任を感じております。

帰国後、東北大学腎高血圧内分泌科助手、2001年からERATO柳沢オーファン受容体プロジェクトのグループリーダーを経て、2003年から東京大学先端科学技術研究センター特任教授、2009年からは、同教授に着任いたしました。大学院時代から進めてきた生活習慣病の研究も遺伝子からゲノム、ゲノムからエピゲノムへ、と発展させてきております。

生活習慣病の研究：遺伝子からゲノム科学へ—記憶される生活習慣の科学

動脈硬化など生活習慣病などの多因子疾患は、医学上の大きな課題となっております。しかし、LDLレセプターと家族性高コレステロール血症のように、一遺伝子一疾患で疾患が決まるというものはほとんどありません。多くの場合は、環境因子と遺伝的要因が相互作用しあい、病気が発症するのではないかと考えられております。それでは、どのようにして、環境因子が作用しあっているのでしょうか？ 私が興味を持っているのはエピゲノムとよばれる遺伝子の塩基配列を超えた遺伝子発現の制御です。エピゲノムとは、塩基配列によらない遺伝子の制御機構のことです。特定の塩基や、DNAを束ねるヒストンなどに化学的な修飾が施される（あるいは修飾が解除される）ことで、遺伝子の発現をオンにする（あるいはオフにする）しくみです。生活習慣もヒストン修飾に記憶され、これが生活習慣病やがんの発症に関係しているのではないかと考えられ



ます。遺伝子の塩基配列が病気のなりやすさを決定するという運命決定論的な考え方から、ヒストン修飾をする酵素を制御することで病気の治療に役に立つのではないかというエピゲノム創薬の考え方も生まれてきております。ここに期待して研究を進めていきたいと考えております。そして、東北大学での生理学分野において、栄養と代謝、エピゲノムをキーワードに、生活習慣病をはじめとした多因子疾患の解明と新規治療法の開発に取り組んでいきたいと考えております。2009年から主宰させていただいております東京大学先端科学技術研究センター代謝医学分野は引き続き東北大学とのクロスアポイントメントにより併任させていただいております。

目下、肥満・生活習慣病の研究を進め、脂肪細胞をエピゲノム解析のプラットフォームとしてエピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームを統合したトランスオミクス解析から、環境への適応を担う脂肪組



織の形質変化のメカニズムを研究してきております。一方、エピゲノム酵素の遺伝子改変マウスから筋肉と運動、中枢と摂食、そして高齢化社会の課題であるサルコペニアとロコモとの関係なども代謝とエピゲノムの観点から今後一層取り組んでいきたいと考えております。毎週、東大と東北大学の酒井研ではスカイプを用いたりサーチカンファレンスを行って活発に意見交換し研究を進めております。海外からの留学生、他大学の研究生、学部の基礎学習連の医学部生もやってきて楽しく研究しております。現在スタッフ、大学院生募集しております。医学修士、博士課程など他大学からの進学も可能です。心意気のある方、エピゲノムと代謝研究に興味ある若者のご連絡をお待ちしております。研究の醍醐味を一緒に味わいましょう！お気軽にお問い合わせください（E-mail: jmsakai@med.tohoku.ac.jp URL: <http://www.metab.med.tohoku.ac.jp/>）。