

「知りたい心」が全てのエネルギー源
好奇心をもって真理を追求し医学生理学の発展に寄与してほしい

氏名：酒井寿郎

分野名：分子代謝生理学 <http://www.metab.med.tohoku.ac.jp/>

役職：教授

プロフィール：

1988年東北大学医学部卒、仙台市立病院で内科研修の後、大学院に進学（旧第二内科学講座）、1994年学位取得。テキサス大学 Goldstein & Brown 博士（1985年のノーベル生理医学賞受賞）の研究室に留学。コレステロール制御の要となる酵素を発見。1998年帰国、岩出山病院内科医長、腎高血圧内分泌科助手を経て、2001年 ERATO 柳沢オーファン受容体プロジェクトグループリーダー、2003年東京大学特任教授、2010年東京大学教授。2017年より現職（東北大学教授 医学系研究科）。



予防治療へのエピゲノムの関与と可能性

研究の概要

私たちの研究室では肥満を背景とした高血圧、糖脂質代謝異常症、動脈硬化などの生活習慣病の分子レベルでの解明、画期的な予防・治療法の開発につながる基礎研究を行っております（図1）。私たちの体は中枢と末梢の代謝組織でホルモンや神経などでつながり、外界の環境に応答・適応していきます。さらに組織はいろいろな種類の細胞からなり、個々の細胞がそれぞれ特徴的な機能を果たしながら組織としての機能を果たしていきます。

図1 生活習慣病発症には遺伝素因と共に生活習慣（環境因子）が、発症進展に関与



私たちは特に脂肪組織に着目しております。脂肪組織は、過剰な栄養を蓄え必要な時にこれを分解してエネルギー源として供給する働きとともに、レプチンと呼ばれるホルモンを分泌して、中枢での摂食を制御し、また、女性の二次性徴に関与するなど内分泌器官としても重要です。また、寒冷の環境においては皮下脂肪組織の中から蓄積された栄養分を消費することで熱産生を行う細胞が出現し、活発に熱産生を行います (図 3、4)。これは特に褐色化脂肪細胞とも呼ばれ、脂肪や糖をよく消費することから肥満・生活習慣病の治療標的として世界中で研究が進められています。

このような環境に対して生体が適応していく仕組みで重要なのが「**エピゲノム**」の考え方です (図

2)。**環境**からの刺激は細胞内のシグナル伝達を経て核の中のゲノム上に化学修飾として記録され、細胞分裂を経てもこれが引き継がれることから、細胞レベルでの記憶システムを担っております。エピゲノムによって単一の受精卵ゲノムから 200 種類もの細胞が分化し各々アイデンティティーを保つとともに、先に述べた環境変化に対して、組織中の細胞の運命を変えることで組織の性質を変え、例えば脂肪蓄積から脂肪燃焼・熱産生、環境に適応します。私たちはこのエピゲノムがどのように生活習慣病の予防治療に関与しているか、取り組んでおります。

<http://www.metab.med.tohoku.ac.jp/research/>

図2 エピゲノムとは?

塩基配列によらない遺伝子発現調節機構。ヒストン尾部は、メチル化、アセチル化、リン酸化、ユビキチン化、SUMO 化修飾を受ける。修飾パターンは、クロマチン構造の変化に関与する。

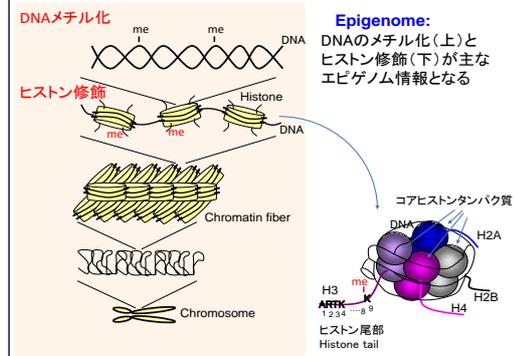
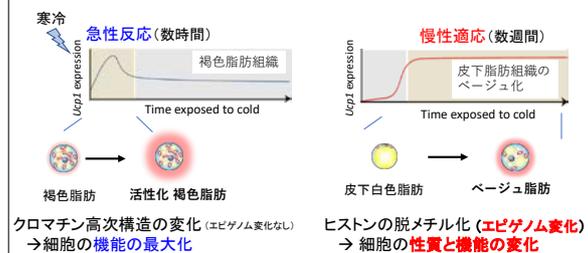
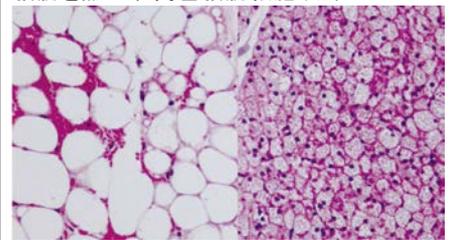


図3 エピゲノムを介した環境への適応機構



生体は環境の変化に対し、**急性期**は細胞機能を最大化させ、**慢性期**には細胞の質の機能の変化を介して環境に適応する。脂肪細胞は、生活習慣病の新たな標的として注目されている。(Nature Communications 2015, 2018, Nature Reviews 2016)

図4 脂肪を溜め込む白色脂肪細胞(左)と脂肪を燃やす褐色脂肪細胞(右)



学際的でアットホームな研究室

研究室の雰囲気

留学生が多く学際的で、英語での会話も多いです。学部生も参画するなど興味ある学生は広く受け入れております。時折ホームパーティーなどを開きアットホームな雰囲気です。

分子生物学手法から遺伝子改変動物を使った生理学解析を行い、分子から個体の研究を行います。

「知りたい心」をエネルギーに、「運、鈍、根」が成功への秘訣

学生への期待と、進学希望者へのメッセージ

分野では当研究室のテーマに興味を持ち、「熱意と協調性のある大学院生」を募集しています。医学はもちろん、歯学・理学・工学・薬学・農学・獣医学部出身などライフサイエンス（生命科学）一般に学生諸君の参加を希望しております。来ていただいた暁には、「好奇心」をもってライフサイエンスに取り組んでいただきたいです。「知りたい心」がすべてのエネルギー源です。そしてあきらめない「運、鈍、根」が成功につながる発見の秘訣だと思います。サイエンスは真理のみが残ります。大事な発見をしたときの感激は忘れられません。好奇心をもち、サイエンスを追い求め、そして、医学生理学の発展に寄与していただきたいと願っております。

ちょっと長いですが、本稿末尾の「ヒールに徹して真実追及姿勢貫く」もご覧ください。

製薬・医療機器関連、食品関係、研究者、臨床医への道

卒業後の進路と、卒業生の活躍

東北大での卒業生はまだ巣立っておりませんが、これまで十数年以上研究室を主宰してきた中で酒井研究室としては、アステラス製薬を始めとした製薬関連の企業、GEヘルスケアなどの医薬機器関連の企業、森永などの食品関係の企業などに進まれた方、また、研究者としては教授や准教授、講師などになられています。もちろん臨床医として病院で活躍されておられる方もおります。

病院や企業に勤務しながらの修学も可能

これまでの研究室を主宰してきた間、臨床の教室や製薬企業（住友、アステラス製薬）からの大学院生を受け入れてきており、立派な論文を発表して博士を取得されきております。また、他の大学の大学院生を受け入れて研究を指導させていただくことも多くあります。

東北大の良いところ

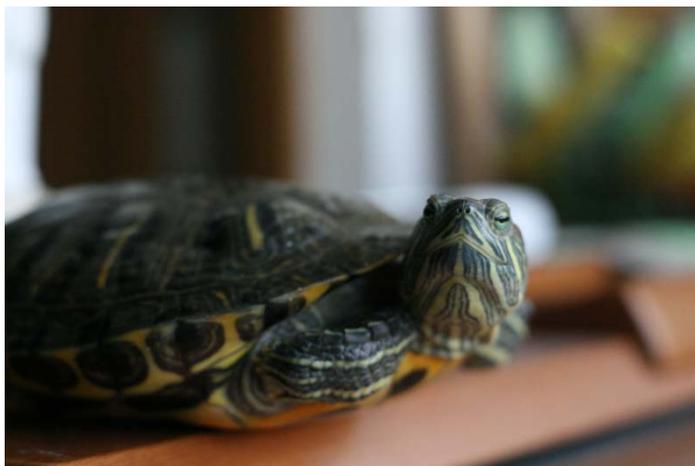
研究第一をモットーとする本学医学系研究科においては、分子生物学並びに動物解析に必要な機器がコアファシリティーに大変充実しており、大概の実験をすることが出来ます。総合医学として包括的な分野を擁しており、各専門家に接することが可能です。

春の到来を告げる「かめろー」との生活

私たちの研究室では、飢えと寒さに対抗するために備わっている脂肪組織の研究をしております。生理学的にはこれを**適応型熱産生 adaptive thermogenesis** といいます。体温を維持するために、メタボリズム（代謝）によって体内に蓄積された燃料は熱と ATP に変換されます。

ところで、ペットはカメを飼っています（写真下、当時 5-year old）。思い込みで「カメ郎（カメロー）」という名前を付けてしまいましたが、どうやらその後何年かしてペット屋

さんに見てもらったところ女の子だったようです。でもいまだに名前は「かめろー」です。恒温動物でない爬虫類のカメは寒いところでは体は冷たくなり冬ごもりもします。毎年家のどこかで冬ごもりしているのですが春先になるとガタツという音がして（カメの甲羅は固くフローリングを歩くと革靴で歩くような音がします。）動き出し、春の



到来を感じます。飼い始めた当初は赤ちゃんの手のひらサイズの可愛い大きさでしたが 13 年たったいまは漬け物石のような大きさです。家の中を自由に歩くことを許可してから、好きなように家の中をカメ歩きしています。体温を維持する機構がないのか触ると冷たいです。恒温動物はどんな環境温度でも俊敏に動き、外敵から守るため体温を一定にし、酵素活性が 37℃という至適温度で働くためと理解しておりましたが、いったいどうして低温で爬虫類（変温動物）の酵素活性が保たれ、心臓も含め体を動かす必要な ATP 供給されているのか謎です（勉強不足）。また、「うさぎとかめ」、というくらい動くのが遅いのかと思いますが、夏のカメ歩きは早いのです。特に餌をあげるときは遠くからバタバタと走ってきます。カメはなかなか愛くるしく、フレンドリーです！といいつつ、さすがに変温動物ですので寒いときは遅いです。「うさぎとかめ」は冬期のお話しかも知れませんね。

➤ [プレスリリースや研究概要へのリンク](#)

ホームページ <http://www.metab.med.tohoku.ac.jp/>

プレスリリース

「エピゲノムによる環境への適応」に関する論文が Nature Communications に掲載。

<http://www.metab.med.tohoku.ac.jp/news/517/>

朝日新聞デジタル

「燃えやすい体脂肪に変える「スイッチ」マウスで酵素特定」

https://digital.asahi.com/articles/DA3S13459120.html?iref=sp_ss_date

<http://www.metab.med.tohoku.ac.jp/news/531/>

読売新聞コラム「エピゲノム 仕組み解明を」星陵の学び舎から。

<http://www.metab.med.tohoku.ac.jp/news/536/>

海外のメディアにも取り上げられています。

ABC News 「Can being cold help you lose weight? 」

<https://abcnews.go.com/Health/cold-lose-weight/story?id=54631686>

プレスリリース English

<https://www.u-tokyo.ac.jp/en/utokyo-research/research-news/enduring-cold-temperatures-alters-fat-cell-epigenetics.html>

➤ 進学ご希望の方は、下記のメールアドレスへご連絡ください

E-mail: jmsakai@med.tohoku.ac.jp

ヒールに徹して真実追究姿勢貫く

私の師であられる Goldstein JL 博士と Brown MS 博士は冠動脈疾患の罹患が高く米国の社会問題となった時期に、動脈硬化研究をはじめました。悪玉コレステロールとも呼ばれるコレステロールの主要な運搬体である低密度リポタンパク質 (LDL) 受容体を発見するとともに、その遺伝子異常が若年性の動脈硬化症を引き起こすことを発見しノーベル賞が授与されました。彼らの研究はとてつもなく私は大きな影響を受けました。彼らの研究は、科学を超えたアート (芸術) でした。あたかも白い大きなキャンバスに艶やかな絵を描いていくようなものでした。しかもジグゾーパズルをキッチリとはめ込んでいくような精密なものでした。大事なことは地味であってもとことん証明し次のステップへ進んでいくという、本当に科学者のあるべき姿に私は感銘しました。今も私はこのような研究を目指して頑張っております。

さて、そんな研究室に私は留学しましたが、その当時いきなり大変な経験をしました。それは、彼らの仮説 (願っていた結果) と私が実際に出す結果が違う、ということでした。当時、コレステロール制御因子 SREBP を活性化する変換酵素がコレステロール制御の重要な因子として研究室を上げて追い求めていました。そして、その候補となるタンパク質が、まさしく SREBP を発見した研究員によって見出されていました。両博士はそれが本物であることを強く望んでいたのですが、私の出す結果はすべてそれを否定するものでした。私は完全に悪役です。しかし、めげずに否と言いつけました。しかし、結局その他のデータからもその見出されたものは求めていた変換酵素ではないという結論に至りました。しかしながら、コツコツと研究を重ね、その3年半後に私は前駆体 SREBP を活性化する本当の活性化酵素 S1P を見出しました。その時の感激は忘れられません。サイエンスは真理のみが残ります。そして今その内容は教科書に載っており、私は学生に講義しております。好奇心を

もち、サイエンスを追い求め、そして、医学生理学の発展に寄与していただきたいと願っております。

◆ 下記の当分野のサイトもご覧ください！

<http://www.metab.med.tohoku.ac.jp/featured/317/>

◆ 細胞生物学の世界ではトップのセル誌が 40 周年を迎えるにあたり、ランドマークになった論文を 25 報程選んで解説付きで特集しています。当時の論文ですが 20 年たって、私が当時掲載した論文がこれに選ばれました。

<http://www.metab.med.tohoku.ac.jp/featured/207/>