

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学Ⅱ)



研究課題名 エピゲノム変化による肥満・インスリン抵抗性の解明

東京大学・先端科学技術研究センター・教授

さかい じゅろう
酒井 寿郎

研究分野：医歯薬学

キーワード：メタボリックシンドローム

【研究の背景・目的】

メタボリックシンドロームや動脈硬化など多因子疾患の解明は21世紀の生物医学の大きな課題となっている。ヒトゲノム解読から、ヒストンのメチル化などを介するエピジェネティックな遺伝子発現の制御(後天的遺伝子修飾)が、細胞分裂を越えて保存され、一個体の間の細胞の記憶システムを形成していることが推定されている。

エピゲノムとは、DNA塩基配列以外のDNAのメチル化とヒストン修飾で維持・伝達される遺伝情報である。生活習慣はエピゲノムに記憶され、生活習慣病・脂質代謝異常症発症の鍵となることが示唆されつつある。我々はヒストンH3K9の脱メチル化異常が肥満を起こすことを明らかとした。本研究ではこれを深め、ヒストンのメチル化を介する糖および脂質代謝のエピジェネティックな制御のメカニズムを明らかにし、新規の生活習慣病の治療法をめざす。

【研究の方法】

生活習慣病は遺伝的素因とともに環境因子が関与する



外部環境の変化を感じてゲノムの修飾がおこる

エピゲノム解析から生活習慣病を明らかにする

H3K9のメチル化酵素・脱メチル化酵素抗体でクロマチン免疫沈降をし、DNA断片を増幅、標識し、高速シーケンサーによるマッピング(ChIP-seq)による遺伝子局在解析とエピゲノム解析を行う。質量分析を用いてのプロテオーム解析、遺伝子発現解析など細胞レベルでの要素技術を駆使し、エピゲノム変化に伴うフェノタイプの変化(脂肪細胞分化・肥満)を解析する。脂肪細胞分化に伴うダイナミックなエピゲノム変化は、3T3-L1脂肪細胞をモデルに各種ヒストンメチル化抗体でのChIP-seqや質量分析器による包括的ヒストン修飾プロセッシングファイリング解析を行う。H3K9脱メチル化異常による肥満マウスの

肥満解析にはMEFや脂肪組織などで、H3K9などのChIP-seqから標的を探索し、クロマチン構造の変化とフェノタイプの情報と結びつける。

【期待される成果と意義】

期待される成果 (1)H3K9のメチル化脱メチル化が生活習慣の変化でどのように制御されているかが明らかにされる。(2)それらのエピジェネティックな変化を担う遺伝子群、特にメチル化酵素、脱メチル化酵素が系統的に明らかにされる。(3)それら酵素の活性、蛋白複合体と標的遺伝視座が明らかにされる。(4)それらの酵素の結晶化・阻害剤の開発を行い、生活習慣病の画期的な新規治療法を確立する。

意義：生活習慣がどのように代謝を変化させているかのメカニズムが明らかとなり、生活習慣病への新たな理解が促される。

エピゲノム変化は遺伝子配列と異なり、可逆的であるので、治療薬物の開発として有力な標的であり、今後画期的な新規治療法を開発できる可能性がある。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Wakabayashi K, Okamura M, Tsutsumi S, et al. (2009) The peroxisome proliferator-activated receptor γ /retinoid X receptor α heterodimer targets the histone modification enzyme PR-Set7/Setd8 gene and regulates adipogenesis through a positive feedback loop. *Mol Cell Biol*, 29, 3544-3555.
2. Inagaki T, Tachibana M, Magoori K, et al (2009) Obesity and Metabolic Syndrome in Histone Demethylase JHDM2a Deficient Mice. *Genes to Cells*, 14, 991-1001.
3. Okamura M, Kudo H, Wakabayashi K, et al (2009) COUP-TFII acts downstream of Wnt/ β -catenin signal to silence PPAR γ gene expression and repress adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 10, 5819-5824.

【研究期間と研究経費】

平成22年度-26年度
159,900千円

【ホームページ等】

<http://mm.rcast.u-tokyo.ac.jp>
<http://www.lsbm.org/staff/sakai.html>