

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 環境因子とエピゲノム記憶による生活習慣病発症の解明

東京大学・先端科学技術研究センター・教授 さかい じゅうろう
酒井 寿郎

研究課題番号： 16H06390 研究者番号：80323020

研究分野： 代謝医学・分子生物学

キーワード： 生活習慣病、エピゲノム、シグナル伝達

【研究の背景・目的】

肥満ともなう 2 型糖尿病や高脂血症などの生活習慣病やがんなどの多因子の疾患の解明は 21 世紀の生物医学の大きな課題となっている。エピゲノムは塩基配列を変えず、DNA やヒストンの化学修飾により遺伝子発現を変える環境への適応機構であり、生活習慣病発症に深く関与することが示唆されている。しかし、多様な外的環境の変化に対応して、どのように特異的にエピゲノムが変化するのか、その一連のメカニズム解明は不十分であった。

我々はこれまで、統合的なエピゲノム解析技術を確立し、環境変化を感知するエピゲノム酵素複合体研究をしてきた。寒冷刺激が感知されると脂肪細胞でシグナル伝達を介してエピゲノム修飾酵素の翻訳後修飾がおり、これによって誘導されるタンパク質複合体形成がクロマチン構造変化の初期応答 (1st step) の鍵となることを解明した (図)。本研究では環境刺激によるタンパク質複合体を介した初期応答が、さらにどのようにしてエピゲノム変化をとまなう持続応答 (2nd step) へとつながるメカニズムを解明する。そしてエピゲノム酵素への翻訳後修飾が制御する特異的なエピゲノム変化誘導に基づく画期的な体質改善、生活習慣病の治療法の開発を目指す。

【研究の方法】

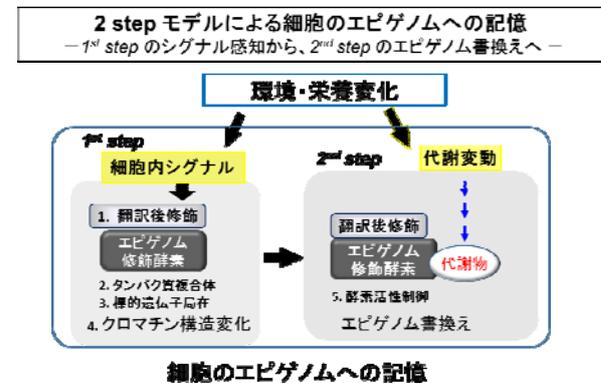
メタボローム解析を加えたエピゲノム解析から代謝変動を解析し、エピゲノム書き換えにおけるエピゲノム修飾の特異性を解明する。さらに、メタボローム解析やノックインマウス解析から、栄養や補酵素となる代謝物がエピゲノム修飾酵素の酵素活性を制御し、エピゲノムを変化させる (2nd step) メカニズム解明する。

ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A-Ser265 のリン酸化状態を制御するタンパク質複合体を同定し、熱産生や脂肪細胞のベージュ化への関与について、ベージュ化モデル細胞や S265A 変異体ノックインマウスから解析する。さらに、JMJD1A の AMP キナーゼのリン酸化部位とこれによる標的遺伝子やエピゲノム解析、代謝物によるエピゲノム酵素活性制御メカニズム解析から脂肪細胞での生理的役割を解明する。具体的には以下の項目の検討を行う。

1. 寒冷刺激に適応したエピゲノム安定化による「脂肪を燃焼しやすい体質」にできないかの検討。
2. 低グルコース刺激下での JMJD1A の AMP キナーゼによる翻訳後修飾解明 (1st step)。

3. 分化刺激での SETDB1 のユビキチン修飾による制御機構 (1st step) の解明

4. 栄養・代謝物を介したエピゲノム変化 (2nd step) のメカニズムの解明



【期待される成果と意義】

二段階の制御機構の解明により、シグナル感知 (1st step) を狙った特異性の高いエピゲノム創薬開発に貢献するものと考えられる。JMJD1A の脱リン酸化酵素複合体は、リン酸化を維持し、JMJD1A と複合体を形成する核内受容体 PPAR γ 機能を活性化させる生活習慣病の新規治療薬標的である。また、2nd step の解明から、栄養によりエピゲノムの書換えすることで肥満体質を改善させる生活習慣病への新規な治療法につながるものと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Matsumura Y. et al. (2015) H3K4/H3K9me3 Bivalent Chromatin Domains Targeted by Lineage-specific DNA Methylation Pauses Adipocyte Differentiation. *Molecular Cell*, 60, 584-596,
- Abe Y, et al. (2015) JMJD1A is a signal-sensing scaffold that regulates acute chromatin dynamics via SWI/SNF association for thermogenesis. *Nature Commun*, 6, 7052

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度 - 32 年度 140,700 千円

【ホームページ等】

<http://www.mm.rcast.u-tokyo.ac.jp>