

|    |          |    |      |
|----|----------|----|------|
| 所属 | 医学部生化学教室 | 氏名 | 岡田 斉 |
|----|----------|----|------|

|       |                           |          |     |
|-------|---------------------------|----------|-----|
| 課題名   | エピジェネティクスによる代謝・老化の制御機序の解明 |          |     |
| 研究分担者 | 氏名                        | 所属       | 職位  |
|       | 上田 健                      | 医学部生化学教室 | 准教授 |
|       | 古室 暁義                     | 医学部生化学教室 | 助教  |
|       | 天野 恭志                     | 医学部生化学教室 | 助教  |
|       | 本多 賢彦                     | 医学部生化学教室 | 助教  |

## 研究概要

老化に伴うホルモン環境をはじめとする体内環境の変化は、肥満、骨粗鬆症、動脈硬化症といった代謝異常を基調とする、各種ヒト疾患の発症と密接に関連している。また、近年エピジェネティクスが代謝制御に重要な役割を果たすことが報告されている。しかしながら、体内環境からのシグナルを統合し代謝制御機構に結びつけるエピジェネティクス制御因子の機能は十分に解明されていない。我々の研究グループでは、主として、加齢性変化に伴う体内・体外環境の変化に呼応し、遺伝子群の発現制御を行うエピジェネティクス制御因子の役割を個体レベルで明らかにすることを目的とし、研究を行なっている。加齢性疾患の革新的な予防・治療法開発のためには、内的・外的環境シグナルに対する細胞応答を制御する分子機序の詳細を明らかにすることが不可欠である。従って、老化と代謝制御におけるエピジェネティクスの果たす役割を明らかにすることにより、その可塑性を利用した新たな治療法、疾患の予防法の開発につながるものが強く期待される。

## 研究成果

本年度の主たる研究成果は以下の通りである。

(1) ヒストンのメチル化制御を行う Kdm6a 遺伝子は、線虫の研究から、インスリン代謝経路に重要な働きをすることが報告されていたが、哺乳動物における個体レベルで機能は不明であった。そこで我々は脂肪組織特異的に Kdm6a を欠損したマウスを作成し、代謝に及ぼす影響を調べた。大変興味深いことに、Kdm6a 欠損マウスは高脂肪食を摂餌すると、体内ホルモン環境を修飾することで、体脂肪と内臓脂肪が減少し、体重が有意に減少することを発見し報告した (*Scientific Reports* (online 11 July, 2019)、第 48 回 日本分子生物学会年会 ポスター発表)。

(2) 筋肉は代謝制御に重要なばかりでなく、マイオカインと総称される複数のサイトカインを分泌することで代謝、老化の制御に重要な役割を果たすことが明らかとなってきた。我々は遅筋と速筋の分化を制御する遺伝子群を同定し (*Front. Sports Act. Living* (on line 9 Oct, 2019), *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 27;21(5). pii: E1628. )

(3) 代表的な加齢性疾患であるがん化におけるエピジェネティクス制御分子の役割を明らかにする目的で、白血病、乳がん、大腸がんマウスモデルを使用してヒストンメチル化、ヒストンアセチル化制御分子の機能を明らかにした (第 92 回 日本生化学会大会、第 78 回 日本癌学術総会、第 23 回 日本がん分子標的治療学会学術集会における口頭発表およびポスター発表)。

## 研究発表

第 48 回 日本分子生物学会年会 (12 月 3~6 日、福岡国際会議場、マリンメッセ福岡、福岡サンパレスホテル)

- 機械的負荷増加に伴う遅筋化における転写因子コファクターVgll2 の機能解析 (本多、2019.12.3)
- Utx 欠損は高脂肪食により誘導される肥満を雌マウス特異的に抑制する (岡田、2019.12.3)

第 78 回 日本癌学術総会 (9 月 26~28 日、京都国際会館)

- Inhibition of histone demethylase KDM6A promotes breast cancer progression (古室、2019.9.27)

第 92 回 日本生化学会大会 (9 月 18~20 日、パシフィコ横浜)

- 8;21 転座急性骨髄性白血病におけるエピゲノム調節因子の役割 (上田、2019.9.18)
- がん化における HLA-B-associated transcript3 (Bat3)/Scythe の役割 (岡田、2019.9.18)
- Sirt1-NAD+経路による炎症性腸疾患の抑制機構の解明 (天野、2019.9.18)
- The role for transcriptional cofactor vestigial like family member2 in functional muscle remodeling induced by chronic overload (本多、2019.9.19)

日本筋学会第 5 回学術集会 (8 月 2 日~3 日、伊藤国際学術センター)

- 慢性的な筋使用の増加に伴う遅筋化における転写コファクターVgll2 の機能解析 (本多、2019.08.02)

新学術領域研究「化学コミュニケーションフロンティア」第 3 回若手シンポジウム (6 月 26 日、大阪大学豊中キャンパス 大阪大学会館講堂)

- テロメア損傷は、Sirtuin 遺伝子群の発現を抑制し、肝繊維化を促進する (天野、2019.6.26)

第 23 回 日本がん分子標的治療学会学術集会 (6 月 12~14 日、大阪国際交流センター)

- 急性骨髄性白血病におけるエピゲノム調節因子の役割 (上田、2019.6.13)
- 乳がん悪性化におけるヒストン脱メチル化酵素の役割 (古室、2019.6.13)
- Sirt1-NAD+経路による炎症性腸疾患関連大腸がんの抑制機構の解明 (天野、2019.6.13)

Expression Levels of Long Non-Coding RNAs Change in Models of Altered Muscle Activity and Muscle Mass.  
Hitachi K, Nakatani M, Funasaki S, Hijikata I, Maekawa M, Honda M, Tsuchida K.  
*Int J Mol Sci.* 2020 Feb 27;21(5). pii: E1628.

Vgll2 Gene Alters the Gene Expression Profiling of Skeletal Muscle Subjected to Mechanical Overload  
Hitachi K, Inagaki H, Kurahashi H, Okada H, Tsuchida K, Honda M.  
*Front. Sports Act. Living* (on line 9 Oct, 2019)

High Fat Diet Triggers a Reduction in Body Fat Mass in Female Mice Deficient for Utx demethylase  
Ota K, Komuro A, Amano H, Kanai A, Ge K, Ueda T, Okada H  
*Scientific Reports* (online 11 July, 2019)

Telomeres and sirtuins: at the end we meet again.

Amano H, Sahin E

*Mol Cell Oncol.* 2019 Jul 7;6(5):e1632613