

所属	医学部生化学教室	氏名	岡田 齊
----	----------	----	------

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・予後と密接な繋がりがあある。また、近年エピジェネティクスによる制御の破綻が代謝異常症を引き起こすことが報告されている。しかしながら、体内環境シグナルを統合し、代謝制御を行うエピジェネティクス制御因子とそれら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、その発現がダイナミックに変動する遺伝子群の制御を行うエピジェネティクス制御因子とそれら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。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事が強く期待される。

研究成果

(1) 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、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。また、(第93回 日本生化学会大会、第79回 日本癌学術総会、第24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)。

(2) 抗酸化薬は加齢性変化制御に重要な役割を果たしている。我々は、骨肉腫をモデルとして、代表的な抗酸化物質であるアスコルビン酸が抗腫瘍効果を増強する機序を明らかにした。(Pharmacology Research & Perspectives 2020 Aug 8;8(4)e00632、第24回 日本分子生物学会年会 ポスター発表)。

(3) 我々は以前、KDM4Bの欠損は肥満と糖質、脂質代謝異常症を引き起こすことを報告した。また、KDM4Bがエストロゲン受容体シグナルに重要な役割を果たすことを示してきた。このことはKDM4B欠損マウスモデルが閉経後代謝異常症のモデルとなる可能性を示唆している。今回我々は、国際共同研究により、KDM4BがMED1複合体を形成し、骨のホメオスタシス制御に重要な役割を果たすことを見いだした。(Bone Research (in press))

(4) タンパク質品質管理機構は、炎症、免疫、加齢性変化、がん化の制御に重要であることが知られている。我々は、タンパク質品質管理を制御するBat3による新たな免疫制御機構を国際共同研究により明らかにした。加齢性変化を促進する慢性炎症制御因子の同定と治療法開発に結び付くことが期待される。(Science Advances (in press))

研究発表

①原著論文

Oka N, Komuro A, Amano H, Dash S, Honda M, Ota K, Nishimura S, Ueda T, Akagi M, Okada H.

Ascorbate sensitizes human osteosarcoma cells to the cytostatic effects of cisplatin

Kim K, Yi SJ, Jang YJ, Kim HJ, Lee K, Hyerim L, Kim Y, Kim J, Young Hwang S, Okada H, Park JI, Kang K, Sook Song J.

The KDM4B-CCAR-MED1 axis is a critical regulator of osteoblast differentiation and bone homeostasis

Bone Research (in press)

Chen Zhu, Karen O. Dixon, Kathleen Newcomer, Guangxiang Gu, Sheng Xiao, Sarah Zaghoulani, Markus A. Schramm, Chao Wang, Huiyuan Zhang, Kouichiro Goto, Elena Christian, Manu Rangachari, Orit Rosenblatt-Rosen, Hitoshi Okada, Tak Mak, Meromit Singer, Aviv Regev, Vijay Kuchroo

Tim-3 adapter protein Bat3 is a molecular checkpoint of T cell terminal differentiation and exhaustion

Science Advances (in press)

②学会発表

Sirt1-NAD+経路による炎症性腸疾患とその関連大腸がんの抑制機構の解明

天野恭志、古室暁義、上田 健、岡田 斉

第93回 日本生化学会大会 (9月14~16日WEB開催)

ヒストン脱メチル化酵素KDM6Aの機能阻害による乳がんの悪性化への影響

古室暁義、上田 健、岡田 斉

第79回 日本癌学会学術総会 (10月1~3日WEB開催)

ヒストン脱メチル化酵素KDM6Aの機能欠損は乳がんの悪性化と転移を促進する

古室暁義、上田 健、岡田 斉

Sirt1-NAD+経路による炎症性腸疾患とその関連大腸がんの抑制機構の解明

天野恭志、上田 健、岡田 斉

アスコルビン酸は骨肉腫細胞へのシスプラチン感受性を増強する

上田 健、天野恭志、本多賢彦、古室暁義、岡田 斉

第24回 日本がん分子標的治療学会学術集会 (10月6~8日)