

所属	医学部生化学	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	准教授
	古室暁義	医学部生化学	助教
	天野恭志	医学部生化学	助教
	本多賢彦	医学部生化学	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、今年度は、主として乳がん、白血病モデルマウスを使用してヒストンメチル化制御分子の癌化における機能を明らかにした。(第94回 日本生化学会大会(上田)、第80回 日本癌学会学術総会(古室)、原著論文1、5)

(2) 我々は、マウスモデルを用いてKDM4Bの欠損は肥満と糖質、脂質代謝異常症、エストロゲン代謝異常を引き起こすことを報告してきた。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。また、KDM4Bの欠損線維芽細胞を用いた共同研究を進展させ、copperとPDK1-Akt間の機能的繋がりを発見し、癌化における役割について報告した。(原著論文2、4)

(3) T細胞の老化は炎症、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、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。(原著論文3)

(4) 慢性炎症は加齢性変化・がん化の促進に重要な因子である。我々は腸管の慢性炎症モデルマウスを使用して慢性炎症の抑制が大腸癌発症を顕著に抑制することを見出し、報告した。(炎症性腸疾患関連大腸がんにおけるSirt-NAD⁺経路の機能解析(天野))

①原著論文

1. UTX maintains the functional integrity of the murine hematopoietic system by globally regulating aging-associated genes

Sera Y, Nakata Y, Ueda T, Yamasaki N, Koide S, Kobayashi H, Ikeda KI, Kobatake K, Iwasaki M, Oda H, Wolff L, Kanai A, Nagamachi A, Inaba T, Sotomaru Y, Ichinohe T, Koizumi M, Miyakawa Y, Honda ZI, Iwama A, Suda T, Takubo K, Honda H.

Blood 137(7):908-922.doi: 10.1182/blood.2019001044, Feb 18 2021.

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

Sun-Ju Yi, You-Jee Jang, Hye-Jung Kim, Kyubin Lee, Hyerim Lee, Yeojin Kim, Junil Kim, Seon Young Hwang, Jin Sook Song, Hitoshi Okada, Jae-Il Park, Kyuho Kang, Kyunghwan Kim

Bone Res 9, 27. <https://doi.org/10.1038/s41413-021-00145-1>, 2021.

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

Zhu C, Dixon KO, Newcomer K, Gu G, Xiao S, Zaghoulani S, Schramm MA, Wang C, Zhang H, Goto K, Christian E, Rangachari M, Rosenblatt-Rosen O, Okada H, Mak T, Singer M, Regev A, Kuchroo V.

Sci Adv 7(18): eabd2710.doi: 10.1126/sciadv.abd2710. Print Apr 2021.

4. Copper promotes tumorigenesis by activating the PDK1-AKT oncogenic pathway in a copper transporter 1 dependent manner

Jianping Guo, Ji Cheng, Nana Zheng, Xiaomei Zhang, Xiaoming Dai, Linli Zhang, Changjiang Hu, Xueji Wu, Qiwei Jiang, Depei Wu, Hitoshi Okada, Pier Paolo Pandolfi, Wenyi Wei

Advanced Science 2021, 2004303

5. KDM4B promotes acute myeloid leukemia associated with AML-ETO by regulating chromatin accessibility

Takeshi Ueda*, Akinori Kanai, Akiyoshi Komuro, Hisayuki Amano, Kazushige Ota, Masahiko Honda, Masahito Kawazu, Hitoshi Okada* (*co-correspondence)

FASEB BioAdvances <https://doi.org/10.1096/fba.2021-00030>, 29 August 2021.

①学会発表

第 25 回 日本がん分子標的治療学会学術集会 (5 月 26~28 日、オンライン開催)

炎症性腸疾患関連大腸がんにおける Sirt1-NAD⁺経路の機能解析 (天野)

第 80 回 日本癌学会学術総会 (9 月 30 日~10 月 2 日 パシフィコ横浜)

BET inhibitor suppresses UTX-deficient breast cancer invasion (古室)

第 94 回 日本生化学会大会 (11 月 3 日~5 日 WEB 開催)

オンコメタボライトによる毒性を回避する機構 (上田)

炎症性腸疾患関連大腸がんにおける Sirt-NAD⁺経路の機能解析 (天野)