

# 生活習慣病の病態解明と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学 共同プロジェクト



## 平成29年度研究概要

### 生体の代謝制御機構の分子レベルでの解明とその応用

#### 平成29年度研究概要

質量分析法(LC-MS/MS)を用いた新しいグルカゴン測定系を開発し、従来のイムノアッセイよりも正確にグルカゴンを解析することが可能になった。また、この測定法により、従来の概念とは異なる血中グルカゴンの生理的動態と糖尿病におけるグルカゴンの病態生理的意義をマウスとヒトの両方で解明した。今後の糖尿病臨床に対するグルカゴンの応用が期待される。

#### 代表的論文

1. Miyachi A, Kobayashi M, Mieno E, Goto M, Furusawa K, Inagaki T, Kitamura T. Accurate analytical method for human plasma glucagon levels using liquid chromatography-high resolution mass spectrometry: Comparison with commercially available immunoassays. Anal Bioanal Chem 409: 5911-5918, 2017.

生活習慣病の病態解明  
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・  
名古屋大学  
共同プロジェクト

北村 忠弘

群馬大学  
生体調節研究所  
代謝シグナル解析分野  
教授

## 畑田 出穂

群馬大学  
生体調節研究所  
ゲノム科学リソース分野  
教授

# エピゲノムゲノム解析による生活習慣病関連遺伝子の探索

## 平成29年度研究概要

乳児期の母乳成分により、糖脂質代謝改善作用を有するFibroblast growth factor 21 (FGF21) の遺伝子がDNA 脱メチル化を受けること、一旦確立したDNA メチル化状態が長期間、記憶・維持(エピゲノム記憶)されて成獣期の肥満の発症に関連することを明らかにした。

## 代表的論文

1. Yuan X, Tsujimoto K, Hashimoto K, Kawahori K, Hanzawa N, Hamaguchi M, Seki T, Nawa M, Ehara T, Kitamura Y, [Hatada I](#), Konishi M, Itoh N, Nakagawa Y, Shimano H, Takai-Igarashi T, Kamei Y, Ogawa Y. Epigenetic modulation of Fgf21 in the perinatal mouse liver ameliorates diet-induced obesity in adulthood. *Nat Commun.* 9(1):636, 2018.
2. Horii T, Morita S, Kimura M, Terawaki N, Shibutani M, [Hatada I](#). Efficient generation of conditional knockout mice via sequential introduction of lox sites. *Sci Rep.* 7(1):7891, 2017.

## 泉 哲郎

群馬大学  
生体調節研究所  
遺伝生化学分野  
教授

# 分泌顆粒を細胞辺縁部に集積させてインスリンなどのホルモンを効率よく分泌させる仕組みを発見

## 平成29年度研究概要

Exophilin-8という分子を中心にしたタンパク質複合体が、膵β細胞で、インスリンを含む分泌顆粒を細胞膜付近のアクチン網内に捕捉し、その分泌を促進させることを発見した。本成果は、糖尿病の成因・病態に深く関わるインスリン分泌の分子メカニズムを明らかにしたもので、今後の糖尿病研究の一助になるものと思われる。また、これまで、細胞内深部での分泌顆粒膜輸送の仕組みはわかっていなかったが、発見された分子機構は、インスリンのみならず、さまざまなホルモンの分泌過程にも当てはまると考えられ、多細胞生物における細胞間の機能調節の基盤となる機構を明らかにしたものと思われる。

## 代表的論文

1. Fan F, Matsunaga K, Wang H, Ishizaki R, Kobayashi E, Kiyonari H, Mukumoto Y, Okunishi K, and [Izumi T](#) (2017). Exophilin-8 assembles secretory granules for exocytosis in the actin cortex via interaction with RIM-BP2 and myosin-VIIa. *Elife*, 6, e26174.

## 佐藤 健

群馬大学  
生体調節研究所  
細胞構造分野  
教授

# 疾患動物モデルにおける代謝・分泌・発生の分子メカニズムの解析

## 平成29年度研究概要

精子に由来する父性ミトコンドリアはオートファジー(自食作用)により受精卵から消去されるが、父性ミトコンドリアを特異的に識別しオートファジーへと導く仕組みは不明であった。本研究では、この過程に働く新規オートファジー受容体ALLO-1とIKKE-1キナーゼを初めて同定し、これら因子による父性ミトコンドリアの選択的消去の仕組みを解明した。

## 代表的論文

1. Sato M, Sato K, Tomura K, Kosako H, Sato K. (2018) The autophagy receptor ALLO-1 and the IKKE-1 kinase control clearance of paternal mitochondria in *Caenorhabditis elegans*. **Nat Cell Biol.** 20(1):81-91.

## 山下 孝之

群馬大学  
生体調節研究所  
遺伝子情報分野  
教授

# 生活習慣病におけるDNA・蛋白損傷ストレス応答機構の役割

## 平成29年度研究概要

発がん過程においては種々の要因がDNA複製ストレスを促進し、細胞増殖を抑制する。発がん過程においてこれらの複製ストレスへの耐性が重要な働きをするが、その分子機構は十分明らかではない。私たちは、c-Mycがん遺伝子活性化が誘導する複製ストレスを損傷乗り越えDNAポリメラーゼPol-etaが軽減し、その作用が欠如した場合にはS期特異的ヌクレアーゼMUS81-EME2によるDNA二重鎖切断の形成が重要な働きをするを見出した。

## 代表的論文

1. Sekimoto T, Oda T, Kurashima K, Hanaoka F, \*Yamashita T. Both high-fidelity replicative and low-fidelity Y-family polymerases are involved in DNA rereplication. **Mol. Cell. Biol.** 35: 699-715, 2015

## 倉林 正彦

群馬大学大学院  
医学系研究科  
循環器内科学分野  
呼吸器・アレルギー内科学分野  
消化器・肝臓内科学分野  
教授

# 不全心のエネルギー代謝の解明

## 平成29年度研究概要

心臓エネルギー基質が脂肪酸から糖にシフトしている脂肪酸結合蛋白FABP4/5の欠損マウスを用いて、圧負荷心筋のメタボローム解析を行った。その結果、糖は圧負荷時にはATP産生に利用されるよりも優先的に五単糖リン酸経路を経て、核酸、NADPH, アミノ酸産生に利用されることが明らかになった。また、透析患者で血中ケトン体濃度が従来のリスクとは独立した心血管リスクのバイオマーカーになることを明らかにした。

## 代表的論文

1. Umbarawan Y, Syamsunarno MRAA, Koitabashi N, Yamaguchi A, Hanaoka H, Hishiki T, Nagahata-Naito Y, Obinata H, Sano M, Sunaga H, Matsui H, Tsushima Y, Suematsu M, **Kurabayashi M**, Iso T Glucose is preferentially utilized for biomass synthesis in pressure-overloaded hearts: Evidence from fatty acid binding protein-4 and -5 knockout mice. *Cardiovasc Res*. 2018. *In Press*
2. Obokata M, Negishi K, Sunaga H, Ishida H, Ito K, Ogawa T, Iso T, Ando Y, **Kurabayashi M**. Association Between Circulating Ketone Bodies and Worse Outcomes in Hemodialysis Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017 Oct 3;6(10). pii: e006885.

## 対馬 義人

群馬大学大学院  
医学系研究科  
放射線診断核医学分野  
教授

# MRIによる微小脳出血及び皮質微小梗塞検出

## 平成29年度研究概要

DIRシーケンスを応用したWAIRの最適化についてほぼ完成をみた。結果は以下の2つの論文として発表済みである。また読影に際してのディスプレイの方法について検討し、これも論文として発表している。

## 代表的論文

1. Motegi S, Shimada T, Hayashi N, Nagase H, Taketomi-Takahashi A, Tsushima Y. Double inversion recovery imaging of the brain: deriving the most relevant sequence through real images. *Radiol Phys Technol*. 2017 Sep;10(3):364-375.
2. Hayashi N, Yarita K, Sakata K, Motegi S, Nagase H, Ujita K, Ogura A, Ogura T, Shimada T, Tsushima Y. Optimization method of MRI scan parameters of a double inversion recovery sequence using a T1 map and a developed analysis algorithm. *J Xray Sci Technol*. 2017;25(5):803-812.

## 村上 正巳

群馬大学大学院  
医学系研究科  
臨床検査医学分野  
教授

# 臨床検体およびモデルマウスを用いた生活習慣病のバイオマーカーの分析と遺伝子解析

## 平成29年度研究概要

リポ蛋白リパーゼ(LPL)は脂肪細胞や筋細胞で合成・分泌され、毛細血管内皮細胞表面に存在するアンカー蛋白であるGlycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1 (GPIHBP1)によって血管内腔に移送され、カイロミクロンなどのTG-richリポ蛋白を代謝する。我々は、血中GPIHBP1の測定系を開発して脂質代謝におけるGPIHBP1の役割について検討している。その研究に関連して、GPIHBP1に結合してLPLとの結合を阻害する抗体の存在を明らかにし、抗GPIHBP1自己抗体による高TG血症という全く新たな病態を解明した(N Engl J Med 376:1647-1658, 2017)。

## 代表的論文

1. Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, Blom DJ, Ai M, Linton MF, Khovidhunkit W, Dufour R, Garg A, McMahon MA, Pullinger CR, Sandoval NP, Hu X, Allan CM, Larsson M, Machida T, Murakami M, Reue K, Tontonoz P, Goldberg IJ, Moulin P, Charrière S, Fong LG, Nakajima K, Young SG. Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 376(17):1647-1658, 2017.
2. Muraba Y, Koga T, Shimomura Y, Ito Y, Hirao Y, Kobayashi J, Kimura T, Nakajima K, Murakami M. The role of plasma lipoprotein lipase, hepatic lipase and GPIHBP1 in the metabolism of remnant lipoproteins and small dense LDL in patients with coronary artery disease. Clin Chim Acta. 476(1):146-153, 2018.

## 山田 正信

群馬大学大学院  
医学系研究科  
内分泌代謝内科学分野  
教授

# 視床下部-下垂体-甲状腺系における下垂体NR4A1制御機構の解明

## 平成29年度研究概要

我々は視床下部TRHの核内受容体NR4A1を介するTSH遺伝子制御機構を報告したが、今回は甲状腺ホルモン(TH)によるNR4A1制御機構を検討した。マウス下垂体NR4A1 mRNAは、TH投与後24時間で有意な発現低下を認めた。In vitroでは、NR4A1 promoterはTHによりTH受容体(TR)を介し負に制御された。THの応答領域はNR4A1 promoter転写開始点近傍で、TRのDNA結合領域の存在も必須だが、TRのpromoter上の直接結合は認めなかった。以上よりNR4A1はTRHのTSH遺伝子制御機構への関与だけでなく、TRを介したTHによる制御機構にも関与することが明らかとなった。

## 代表的論文

- Okamura T, Nakajima Y, Shibusawa N, Horiguchi K, Matsumoto S, Yamada E, Tomaru T, Ishii S, Ozawa A, Ishizuka T, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Yamada M. Pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. Mol Cell Endocrinol. 2017 Aug 17.

## 土橋 邦生

群馬大学大学院  
保健学研究科  
リハビリテーション学講座  
教授

# 細胞内グルタチオンレドックスによるTh1/Th2バランスの制御のメカニズム

## 平成29年度研究概要

職業性喘息、職業性アレルギー性鼻炎、職業性アレルギー性皮膚疾患などの職業性アレルギー疾患は、職場での毎日のアレルゲン暴露により引き起こされる一種の生活習慣病と考えられる。しかも、日常的に多量のアレルゲン暴露が続くため病状は慢性化、重症化し、場合によっては職を失うという重大な病気である。しかるに我が国では、この職業性アレルギー疾患の診断治療の標準化が行われず、見過ごされることが多かった。そこで2013年に我が国で初めての職業性アレルギー疾患診療ガイドラインを作成し、職業性アレルギー疾患診療の標準化をおこなった。今回は、最新データの蓄積から改定版を刊行した。世界に情報発信するためその英語版を論文発表し、多くの反響があった。(文献1)慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、喫煙による酸化ストレスなどにより引き起こされる典型的な呼吸器分野での生活習慣病である。今回は、歩数計と日記を使用したセルフマネジメントプログラムが、COPD患者のリハビリテーションに有効かどうかを検討した。セルフマネジメントを取り入れた群では、通常のリハビリテーション群に比べて、筋力、運動耐容能、QOLに有意な改善が見られ、セルフマネジメントの重要性が明らかとなった。

## 代表的論文

1. Dobashi K, Akiyama K, Usami A, Yokozeki H, Ikezawa Z, Tsurikisawa N, Nakamura Y, Sato K, Okumura J, Takayama K; Committee for Japanese Guideline for Diagnosis and Management of Occupational Allergic Disease, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for occupational allergic diseases 2017. *Allergol Int.* 2017 Apr;66(2):265-280.
2. Kato D, Dobashi K, Fueki M, Tomioka S, Yamada H, Fueki N. Short-term and long-term effects of a self-managed physical activity program using a pedometer for chronic respiratory disease: a randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci.* 2017 May;29(5):807-812.

## 横山 知行

群馬大学大学院  
保健学研究科  
生体情報検査科学講座  
教授

# モデル動物を用いた肥満による心不全および動脈硬化の解析

## 平成29年度研究概要

血清FABP4濃度と運動によって誘導される交感神経系の活性化について明らかにした。健康成人にATよりも低い運動強度とATより高い運動強度のエルゴメータ運動負荷を行い、運動前後で血清FABP4濃度を比較したところ、運動中の血清FABP4濃度とノルエピネフリン濃度には明らかな相関がみられ、交感神経活性化による脂肪融解により、脂肪細胞から血中にFABP4が分泌されたと考えられた。したがって、FABP4は交感神経活性化のバイオマーカーとして有用と考えられる。

## 代表的論文

1. Serum levels of fatty acid binding protein 4 and fat metabolic markers in relation to catecholamines following exercise  
Iso, T. Sunaga, H. Matsui, H. Kasama, S. Oshima, N. Haruyama, H. Furukawa, N. Nakajima, K. Machida, T. Murakami, M. Yokoyama, T. Kurabayashi, M.  
*Clinical Biochemistry* 2017;50:896-902

## 井上 裕介

群馬大学大学院  
理工学府  
分子科学部門  
准教授

# 核内受容体による代謝制御機構の解明

## 平成29年度研究概要

核内受容体HNF4 $\gamma$ の新規アイソフォームであるHNF4 $\gamma$ 2を同定した。HNF4 $\gamma$ 2は肝臓のマスター因子、かつ肝細胞癌抑制因子であるHNF4 $\alpha$ よりも転写活性化能が高く、ヒト肝細胞がん細胞においてHNF4 $\alpha$ よりも肝細胞マーカーの発現を誘導することを明らかにした。以上より、HNF4 $\gamma$ 2は肝細胞癌の再分化を強く誘導することが示唆され、肝細胞癌の治療への応用が期待できる。

## 代表的論文

1. Sasaki S, Urabe M, Maeda T, Suzuki J, Irie R, Suzuki M, Tomaru Y, Sakaguchi M, Gonzalez FJ, Inoue Y. Induction of hepatic function by a novel variant of hepatocyte nuclear factor 4 $\gamma$ . (投稿中).

## 武田 茂樹

群馬大学大学院  
理工学府  
分子科学部門  
教授

# GPCRを対象としたインスリン分泌促進物質の開発

## 平成29年度研究概要

我々はインスリン分泌制御に関わるTGR5、GPR41、GPR119などのGPCRの新規リガンドの同定を行っており、これまでにいくつかの報告を行ってきた。現在ではさまざまなGPCRについてX線結晶解析で立体構造が決定されてきていることから、コンピューターをつかったGPCRの分子モデルの作製やバーチャルなリガンドスクリーニングが一般的になってきた。我々も独自にTGR5、GPR41、GPR119などの分子モデルとスクリーニング対象となる低分子化合物の構造データを準備し、計算による新規リガンドの同定を試みる設備を整備した。これまでにTGR5とGPR119について約170万種類の化合物データについてドッキング計算を行い、いくつかの新規リガンド候補化合物を選択した。また同様の手法をもちいて、甲状腺ホルモン受容体に対する化合物の結合を解析した。

## 代表的論文

1. Y. Nikaido, A. Kurosawa, H. Saikawa, S. Kuroiwa, C. Suzuki, N. Kuwabara, H. Hoshino, H. Obata, S. Saito, T. Saito, H. Osada, I. Kobayashi, H. Sezutsu, S. Takeda, In vivo and in vitro evaluation of novel  $\mu$ -opioid receptor agonist compounds. *Eur. J. Pharmacol.*, 767, 193-200 (2015).
2. T. Yanai, A. Kurosawa, Y. Nikaido, N. Nakajima, T. Saito, H. Osada, A. Konno, H. Hirai, S. Takeda, Identification and Molecular Docking Studies for Novel Inverse-Agonists of Super Conserved Receptor Expressed in Brain, SREB. *Genes to Cells*, 21, 717-727 (2016).
3. R. Enomoto, A. Kurosawa, Y. Nikaido, M. Mashiko, T. Saheki, N. Nakajima, S. Kuroiwa, M. Otobe, M. Ohsaki, K. Tooyama, Y. Inoue, N. Kuwabara, O. Kikuchi, T. Kitamura, I. Kojima, Y. Nakagawa, T. Saito, H. Osada, M. Futahashi, H. Sezutsu, S. Takeda, A novel partial agonist of GPBA reduces blood glucose level in a murine glucose tolerance test. *Eur. J. Pharmacol.*, 814, 130-137 (2017).
4. Y. Motokawa, M. Kokubo, N. Kuwabara, K. Tatematsu, H. Sezutsu, H. Takahashi, K. Sakakura, K. Chikamatsu, S. Takeda, Melanoma antigen family A4 protein produced by transgenic silkworms induces antitumor immune responses. *Expe. Ther. Med.*, 15, 2512-2518 (2018).
6. W. Ariyani, T. Iwasaki, W. Miyazaki, Y. Lu, S. Takeda, N. Koibuchi, A possible novel mechanism of action of genistein and daidzein for activating thyroid hormone receptor (TR)-mediated transcription. *Toxicol. Sci.*, in press.

## 山崎 正和

秋田大学大学院  
医学系研究科  
細胞生物学講座  
教授

# モデル生物を用いたRNAiスクリーニング

## 平成29年度研究概要

これまでに我々は、新規PCP制御グループ(Jitterbug(Jbug)グループ)が外力に対する組織頑強性の調節に重要であることを見出している。本年度は、数理モデルを駆使して、Jbugグループの機能欠損により脆弱となった組織のPCPが外力により摂動される原理を明らかにした(投稿準備中)。種々のPCP関連疾患におけるJbugグループの機能を解析するため、遺伝子改変マウスを用いた実験を開始した。

## 林 良敬

名古屋大学  
環境医学研究所  
発生遺伝分野  
准教授

# プログルカゴン由来ペプチドと代謝制御異常

## 平成29年度研究概要

グルカゴン遺伝子欠損マウス(グルカゴン遺伝子-GFPノックインマウスのホモ接合体)において、グルカゴン作用の欠損により血中アミノ酸濃度が上昇し $\alpha$ 細胞の増殖が促進されることとの関連を研究してきた。その結果、アミノ酸そのものが $\alpha$ 細胞の増殖制御に関与している可能性が明らかとなった。そこで、同モデルに対する高蛋白質食負荷が血中アミノ酸濃度および $\alpha$ 細胞増殖に及ぼす影響の解析を進めている(投稿準備中)。

## 代表的論文

1. Maekawa R, Seino Y, Ogata H, Murase M, Iida A, Hosokawa K, Joo E, Harada N, Tsunekawa S, Hamada Y, Oiso Y, Inagaki N, Hayashi Y and Arima H, Chronic high-sucrose diet increases fibroblast growth factor 21 production and energy expenditure in mice. **J Nutr Biochem** 49: 71-79, 2017
2. Hayashi Y, Seino Y, Regulation of amino acid metabolism and alpha cell proliferation by glucagon. **J Diabetes Invest** in press, 2018



## 藤谷 与士夫

群馬大学  
生態調節研究所  
分子糖代謝制御分野  
教授

# 糖代謝を制御する膵島と脂肪組織における細胞運命制御の解明

## 平成29年度研究概要

ヒトにおいてエーラス・ダンロス症候群の一因として報告されている、亜鉛トランスポーターZip13を欠損したマウス(Zip13欠損マウス)を解析した。Zip13欠損マウスの白色脂肪組織ではベージュ脂肪細胞数が増加し、酸素消費量が有意に亢進していた。そのため高脂肪食を与えても太りにくいことが明らかとなった。詳細な解析より、Zip13は褐色細胞の分化に重要であるc/EBP $\beta$ を蛋白質レベルで不安定させることにより、ベージュ脂肪細胞への分化を負に制御していることが明らかとなった。この新たな脂肪細胞ベージュ化制御経路の同定は、肥満糖尿病に対する新規治療法の開発に寄与する可能性がある。

## 代表的論文

1. Fukunaka A, Fukada T, Bhin J, Suzuki L, Tsuzuki T, Takamine Y, Bin BH, Yoshihara T, Ichinoseki-Sekine N, Naito H, Miyatsuka T, Takamiya S, Sasaki T, Inagaki T, Kitamura T, Kajimura S, Watada H, **Fujitani Y**. Zinc transporter ZIP13 suppresses beige adipocyte biogenesis and energy expenditure by regulating C/EBP- $\beta$  expression. *PLoS Genet*. 2017 ;13(8):e1006950.
2. Fukunaka A, **Fujitani Y**. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity. *Int J Mol Sci*. 2018;19. pii: E476.

## 林(高木) 朗子

群馬大学  
生体調節研究所  
脳病態制御分野  
教授

# 脳高次機能を可視化・操作する光学技術

## 平成29年度研究概要

神経回路の基本素子であるシナプスは活動依存性に増大・縮退をすることで神経回路を動的に改変することが知られている。このようなシナプスの可塑性の異常を、うつ病モデルマウスおよび統合失調症モデルマウスで検証した。

## 代表的論文

1. Okazaki H, Hayashi-Takagi A, Nagaoka A, Negishi M, Ucar H, Yagishita S, Ishii K, Toyoizumi T, Fox K, Kasai H. Calcineurin knockout mice show a selective loss of small spines. *Neurosci Lett* 671:99-102. 2018
2. Zhang JC, Yao W, Qu Y, Nakamura M, Dong C, Yang C, Ren Q, Ma M, Han M, Shirayama Y, Hayashi-Takagi A, Hashimoto K. Increased EphA4-ephexin1 signaling in the medial prefrontal cortex plays a role in depression-like phenotype. *Sci Rep*. 7(1):7133. 2017.

## 吉田 知史

群馬大学  
未来先端研究機構  
シグナル伝達研究プログラム  
准教授

# 酵母細胞膜ストレス応答機構の解明

## 平成29年度研究概要

キヌレン酸(KA)は、必須アミノ酸の一つであるトリプトファン(Trp)の代謝産物として知られています。KAは単細胞生物からヒトなどの高等生物に至るまで多くの生物で見出されていますが、これらの生物に共通の機能はよく分かっていませんでした。本研究では、このKAの機能を明らかにするために、真核生物のモデル細胞である出芽酵母に遺伝子操作を施し、KA合成酵素を欠失した出芽酵母を作成しました。この酵母を詳細に調べた結果、KAには細胞増殖や生存に必須ではなかったものの、KA合成酵素の欠失により、出芽酵母は高濃度Trpに感受性を示すことが明らかになりました。すなわち、KA合成酵素は高濃度Trpによる細胞毒性を緩和する役割を担っており、KAは過剰なTrpを無毒化した結果として生じた排泄物の一種であると考えられます。

## 代表的論文

1. Kynurenine aminotransferase activity of Aro8/Aro9 engage tryptophan degradation by producing kynurenic acid in *Saccharomyces cerevisiae* Kazuto Ohashi, Romanas Chaleckis, Masak Takaine, Craig E. Wheelock, and Satoshi Yoshida. **Scientific Reports** 7, 12180 (2017)

## 稲垣 毅

群馬大学  
生体調節研究所  
代謝エピジェネティクス分野  
教授

# ヒストン修飾酵素による生体のエネルギー代謝制御機構の解明

## 平成29年度研究概要

白色脂肪は寒冷時にベージュ化し、熱産生を増大する。白色脂肪のベージュ化過程におけるヒストン修飾変化を検討し、ベージュ化関連遺伝子領域におけるヒストンH3K9メチル化レベルの減少を見出した。また、その詳細な分子機構として、ヒストンH3K9脱メチル化酵素JMJD1Aがリン酸化を受けて標的遺伝子領域にリクルートされたのちにヒストン修飾制御を行うという二段階制御機構を解明した。本研究の成果は、朝日新聞、日経新聞、米国ABCニュースなどで報じられた。

## 代表的論文

1. Abe Y, Fujiwara Y, Takahashi h, Matsumura Y, Sawada T, Jiang S, Nakaki R, Uchida A, Nagao N, Naito M, Kajimura S, Kimura H, Osborne TF, Aburatani H, Kodama T, **Inagaki T\***, Sakai J.\* Histone demethylase JMJD1A coordinates acute and chronic adaptation to cold stress via thermogenic phospho-switch. **Nature Communications** 9(1):1566, 2018