

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

研究成果報告書(追加助成) <概要>

所 属	東京大学大学院医学系研究科
氏 名	脇裕典
研究テーマ	次世代シーケンサーを用いた脂肪細胞特異的な転写調節機構のゲノムワイド解析

概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。研究目的、研究手法、研究成果などを1ページにまとめてください。(図表、写真などの貼付を含む)

(研究の背景と目的)

脂肪細胞にはエネルギーを貯蔵する白色脂肪と、エネルギーを熱の形で消費する褐色脂肪が存在する。褐色脂肪組織の研究は、近年、肥満研究・脂肪細胞研究の中で非常に重要な位置を占めている。げっ歯類では豊富でも、ヒトにおいては新生児期にしか存在しないとされていた定説が、最近FDG-PETなどでヒト成人にも存在することが明らかとなった。褐色脂肪細胞に特異的な分化制御プログラムも一端が同定され、環境や薬剤などの刺激で本来細胞系譜が異なる白色脂肪から褐色脂肪細胞が誘導されること(褐色化)が明らかにされ、肥満症治療の標的細胞として注目されている。褐色脂肪細胞の分化プログラムを制御する因子は、白色脂肪とは異なり、近年PRDM16が同定されたのが端緒となり次第に明らかにされつつある。本研究課題では、次世代シーケンサーを用いて、脂肪細胞特異的な転写調節機構のゲノムワイド解析を行った。

(研究方法)

褐色脂肪組織と白色脂肪組織と対照臓器において、ゲノム上のオープンクロマチン領域をFAIRE法で抽出し次世代シーケンサーを用いてゲノム上にマッピングする(FAIRE-seq)。またヒストン修飾領域や転写因子の結合領域はクロマチン免疫沈降法(ChIP)を施行し次世代シーケンサーでマップする(ChIP-seq)。

(研究成果)

技術的に困難であった脂肪組織のFAIREがプロトコール改良により最適化された。マウス褐色脂肪組織、白色脂肪組織、肝臓におけるFAIRE-seqによるオープンクロマチン領域のプロファイリングを施行した。褐色脂肪細胞特異的なオープンクロマチン領域に含まれるDNA断片に濃縮している転写因子のモチーフ解析の結果から、既知因子のモチーフに加えて新規の転写因子の結合モチーフが濃縮していることが明らかとなった。この因子には、褐色脂肪細胞特異的な遺伝子転写機構をつかさどる新しい制御因子であることが、培養細胞におけるレトロウイルスベクターを用いた導入実験や、siRNAを用いたノックダウン実験、欠損マウスを用いた解析から明らかとなった。

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—
研究成果報告書(追加助成) <発表実績/予定一覧>

所 属	東京大学大学院医学系研究科
氏 名	脇裕典

1. 論文発表実績

- ・ 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- ・ 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。
- ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- ・ 国内外雑誌を問わない。
- ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

① <論文 PDF 添付あり>

1	中村正裕, 脇裕典. III プロトコル エピゲノム C. クロマチンアクセシビリティ解析 2. オープンクロマチンを同定する FAIRE-seq 実験医学別冊 次世代シーケンス解析 スタンダード p195-203 (2014年9月) 査読無し
2	脇 裕典, 山内 敏正, 門脇 孝. エピゲノムと肥満症 医学のあゆみ (第5土曜特集 肥 満の医学 : 臨床と研究の最先端) 250 (9) p797-801 (2014年8月) 査読無し
3	脇裕典, 山内敏正, 門脇孝. 糖尿病と遺伝子 4. 糖尿病とエピゲノム 糖尿病 57 (2) p91-93 (2014年2月) 査読無し
4	脇裕典, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝. 明らかになる褐色脂肪組織の機能: 今, 第三の 細胞が目覚める ヒト褐色脂肪細胞の細胞系譜 古典的褐色脂肪細胞か, ベージュ /Brite 細胞か? 細胞工学 32 (7) p759-762 (2013年6月) 査読無し
5	脇裕典, 山内敏正, 門脇孝. 核内受容体 PPAR と脂肪酸 月刊内分泌・糖尿病・代謝内科 36 (6) p558-564 (2013年6月) 査読無し
6	脇裕典, 山内敏正, 門脇孝. PPAR γ をめぐる基礎研究の進展—エピゲノム解析をはじめ として 期待されるチアゾリジン薬 (改訂版) p309-321 (2013年5月) 査読無し

② <論文 PDF 添付なし>

1	
2	
3	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 国内外を問わない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2014年10月25日	第35回日本肥満学会 シンポジウム6 脂肪細胞研究の update 脇 裕典 白色・褐色脂肪細胞におけるクロマチン構造変化とエピゲノム制御の役割
2	2014年7月11日	第32回内分泌代謝学サマーセミナー 脇 裕典 白色・褐色脂肪細胞におけるクロマチン構造変化とエピゲノム制御の役割
3	2014年2月18日	第38回徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター講演会 脇 裕典 白色・褐色脂肪細胞におけるクロマチン構造とエピゲノム制御
4	2013年10月11日	第34回日本肥満学会 シンポジウム3 白色・褐色脂肪細胞研究の最前線 脇 裕典 白色・褐色脂肪細胞におけるクロマチン構造とエピゲノム制御
	2013年5月11日	第56回日本腎臓学会学術総会 シンポジウム:次世代シーケンサーが開く新しい腎臓基礎研究の展開 脇 裕典 次世代シーケンサーによる FAIRE-seq を用いた脂肪細胞特異的転写制御領域のゲノムワイド解析
	2012年12月11日	第35回日本分子生物学会年会 ワークショップ 1W1II 代謝と生活習慣病をつなぐエピジェネティクス制御機構 脇 裕典 脂肪細胞分化におけるクロマチン構造変化とエピゲノム制御の役割
3. 投稿、発表予定(投稿中の論文も含める)		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2015年2月20日	第49回 糖尿病学の進歩 シンポジウム 4:ゲノム・エピゲノムと糖尿病 脇 裕典 白色・褐色脂肪細胞におけるクロマチン構造とエピゲノム制御の役割
2	2015年	投稿予定
3		
4		