

Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—

研究成果最終報告書<概要>

施設・所属: 東京大学大学院医学系研究科脂肪細胞機能制御学 氏名 脇 裕典

1. 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。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 枚数は1ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む)

【研究目的】近年実用化された次世代シーケンサーにより全ゲノムレベルでのクロマチン構造や転写因子結合領域の解析が可能となり、これまで既存の研究手法とは全く異なる新しい角度から、遺伝子の転写調節機構が明らかにされつつある。本研究では、脂肪細胞特異的な転写調節機構の全容を明らかにするために、ゲノム上の転写制御に重要なオープンクロマチン領域を検出する FAIRE-seq(図1)や、転写因子やヒストン修飾の ChIP-seq を 3T3-L1 細胞の脂肪細胞分化において施行した。【結果】3T3-L1 細胞(day 0)のゲノム全体で 37,781 か所の FAIRE 領域を検出した。非プロモーターFAIRE 領域はプロモーターFAIRE 領域と比較し分化によりダイナミックに変化した。これらの領域は H3K4me1+/me3-の「エンハンサー型」のヒストン修飾を受けており遠位エンハンサーとして働くことが示唆された。マイクロアレイ解析からこのような遠位エンハンサーの存在と「数」が近傍の遺伝子の発現制御に重要であることが示唆された。実際に分化で強く誘導を受ける遺伝子近傍では複数の非プロモーターFAIRE 領域がクラスターを形成しており、既存の方法で明らかでなかった C/EBPα などの遺伝子の制御領域を明らかにした。モチーフ解析との組み合わせにより、脂肪細胞特異的 FAIRE 領域の結合因子を解析したところ、既知の PPARγ、C/EBPα や Zfp423 のほかに転写因子 NF1 の結合モチーフが濃縮していた。NF1A の過剰発現細胞では脂肪細胞分化誘導前から PPARγ や C/EBPα、下流の aP2 の著明な発現上昇、および顕微鏡下での脂肪滴蓄積を認めた。一方 NF1A や NF1B のノックダウンでは脂肪細胞分化が有意に抑制されることから生理的な役割を果たすことが示された。

図1 FAIRE-seq法の原理

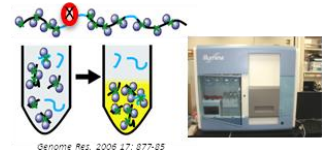
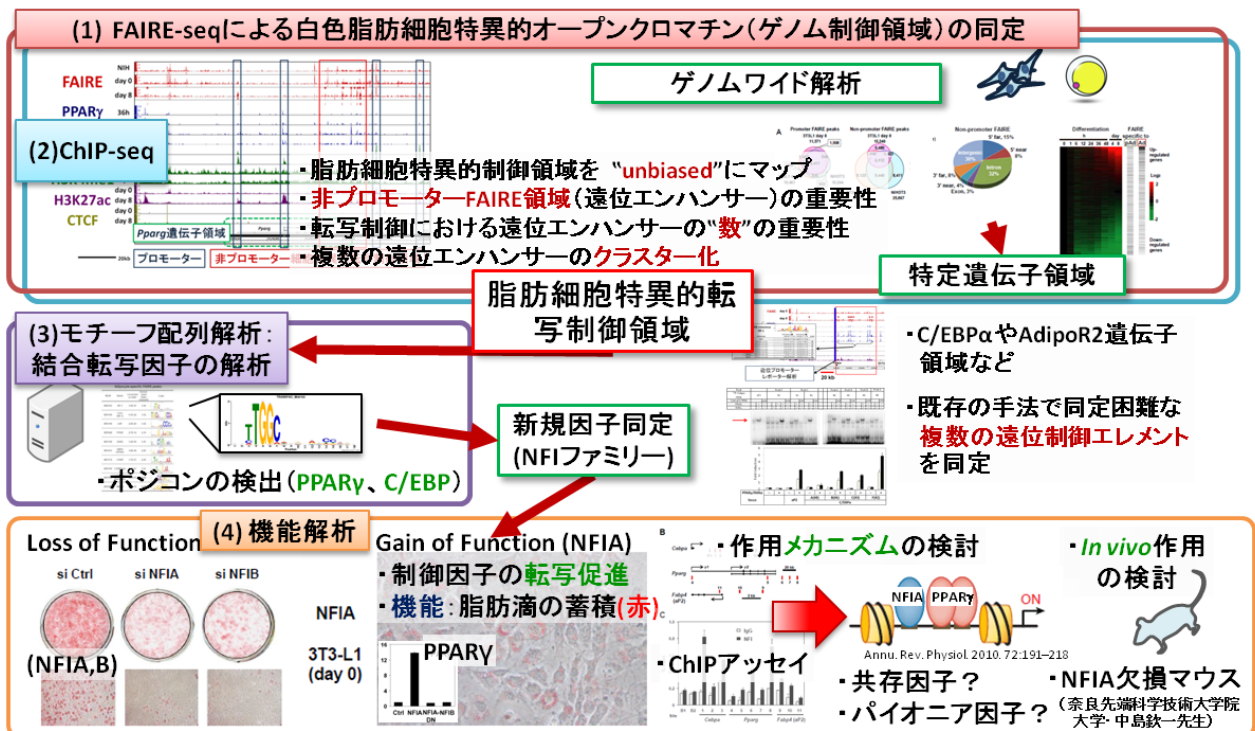


図2 次世代シーケンサーを用いた脂肪細胞特異的な転写調節機構のゲノムワイド解析(研究概要のまとめ)



Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—
研究成果最終報告書<発表実績/予定一覧>

・所属: 東京大学大学院医学系研究科脂肪細胞機能制御学 氏名 脇 裕典

	発表時期	発表学会または論文掲載/投稿誌
1	2012年10月16日(学術雑誌)	Waki H, Yamauchi T, Kadowaki T. The Epigenome and Its Role in Diabetes. <i>Curr Diab Rep</i> 2012 Oct 16. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s11892-012-0328-x
2	2011年10月20日(学術雑誌)	Waki H., et al. Global Mapping of Cell Type-Specific Open Chromatin by FAIRE-seq Reveals the Regulatory Role of the NFI Family in Adipocyte Differentiation. <i>PLoS Genet</i> (2011) 7(10): e1002311.
3	2011年4月(学術雑誌) ※留学中の研究の共著論文 関連は「考察」参照	Villanueva CJ, Waki H, et al. TLE3 is a dual-function transcriptional coregulator of adipogenesis. <i>Cell metabolism</i> (2011) 13 413-427
4	2012年10月12日(国内学会) (招待講演)	脇 裕典、ほか。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 第33回日本肥満学会 シンポジウム8【Adiposcienceの新展開:肥満症の基礎研究】
5	2012年8月25日(国内学会) (招待講演)	脇 裕典、ほか。「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」 第17回アディポサイエンス研究会
6	2012年8月11日(国内学会) (招待講演)	脇 裕典、ほか。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 Diabetes Leading-edge Conference
7	2012年2月1日(国際学会) Short Talk(口演)	Waki H. Global Mapping of Cell Type-Specific Open Chromatin by FAIRE-seq Reveals the Regulatory Role of the NFI Family in Adipocyte Differentiation. Keystone Symposia, Genetic and Molecular Basis of Obesity and Body Weight Regulation (USA) . (2012) Epigenetics セッション. Short Talk(口演) . 米国サンタフェ
8	2012年6月10日(国際学会)	Waki H., et al. Removal of H3K27me3 by demethylases Jmjd3 and Utx contributes to epigenetic regulation of PPAR γ expression in adipocyte differentiation. American Diabetes Association, 72nd Scientific Sessions . (2012) フィラデルフィア
9	2011年10月20日(国際学会)	Waki H., et al. Global Mapping of Cell-Type-Specific Open Chromatin by FAIRE-seq Reveals the Regulatory Role of the NFI Family in Adipocyte Differentiation. 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus . (2011) 東京
10	2011年9月16日(国際学会)	Waki H., et al. Global Mapping of Cell-Type-Specific Open Chromatin by FAIRE-seq Reveals the Regulatory Role of the NFI Family in Adipocyte Differentiation. Nuclear receptors EMBO Conference Series (3rd) . (2011) スペイン・シッチェス
11	2011年6月25日(国際学会)	Waki H., et al. Global Mapping of Cell-Type-Specific Open Chromatin by Formaldehyde-Assisted Isolation of Regulatory Elements (FAIRE) in Adipocytes. American Diabetes Association, 71st Scientific Sessions . (2011) 米国サンディエゴ
12	2011年1月13日(国際学会)	Waki H., et al. Global Mapping of Cell-Type-Specific Open Chromatin by Formaldehyde-Assisted Isolation of Regulatory Elements (FAIRE) in Adipocytes. Keystone Symposia, Obesity (J2) . (2011) 米国キーストン
13	2012年6月30日(国内学会)	脇 裕典、ほか。脂肪細胞特異的制御領域のゲノムワイド解析と分化制御因子 NFI ファミリーの同定。 第12回東京大学生命科学シンポジウム . (2012) 東京
14	2012年6月30日(国内学会)	脇 裕典、ほか。脂肪細胞特異的制御領域のゲノムワイド解析と分化制御因子 NFI ファミリーの同定。 第30回日本肥満症治療学会学術集会 . (2012) 東京

15	2012年5月18日(国内学会)	脇 裕典、ほか. FAIRE-seqによる脂肪細胞特異的オープンクロマチン領域のゲノムワイド解析と分化におけるNFIファミリーの役割. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 . (2012) 横浜
16	2012年5月15日(国内学会)	脇 裕典、ほか. 脂肪細胞特異的制御領域のゲノムワイド解析と分化制御因子NFIファミリーの同定. 脂肪細胞特異的制御領域のゲノムワイド解析と分化制御因子NFIファミリーの同定. 日本エピジェネティクス研究会第6回年会 (2012) 東京
17	2012年4月20日(国内学会)	脇 裕典、ほか. 脂肪細胞特異的オープンクロマチン領域のゲノムワイド解析による脂肪細胞分化制御因子NFIファミリーの同定. 第85回日本内分泌学会学術総会 . (2012) 名古屋
18	2012年4月14日(国内学会)	脇 裕典、ほか. 脂肪細胞特異的オープンクロマチン領域のゲノムワイド解析による脂肪細胞分化制御因子NFIファミリーの同定. 第49回日本臨床分子医学会学術集会 . (2012) 京都
19	2011年12月15日(国内学会)	Waki H., et al. Global Mapping of Cell-Type-Specific Open Chromatin by FAIRE-seq Reveals the Regulatory Role of the NFI Family in Adipocyte Differentiation. 第34回日本分子生物学会年会 . (2011) 横浜 エピジェネティック制御
20	2011年11月5日(国内学会)	脇 裕典、ほか. FAIRE-seqによる脂肪細胞特異的オープンクロマチン領域のゲノムワイド解析. 第25回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 . (2011) 東京
21	2011年10月9日(国内学会)	脇 裕典、ほか. 脂肪細胞特異的オープンクロマチン領域のゲノムワイド解析による脂肪細胞分化制御因子NFIファミリーの同定. 第61回日本体質医学会総会 . (2011) 東京
22	2011年9月23日(国内学会)	脇 裕典、ほか. FAIRE-seqによる脂肪細胞特異的オープンクロマチン領域のゲノムワイド解析. 第32回日本肥満学会 . (2011) 淡路島
23	2011年8月20日(国内学会)	脇 裕典、ほか. FAIRE-seqによる脂肪細胞特異的オープンクロマチン領域のゲノムワイド解析. アディポサイエンス研究会 . (2011) 大阪
24	2011年6月10日(国内学会)	脇 裕典、ほか. Global Mapping of Cell-Type-Specific Open Chromatin by FAIRE-seq Reveals the Regulatory Role of the NFI Family in Adipocyte Differentiation. 第29回日本肥満症治療学会学術集会 . (2011) 京都
25	2011年5月18日(国内学会)	脇 裕典、ほか. FAIRE-seqによる脂肪細胞特異的オープンクロマチン領域のゲノムワイド解析. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 . (2011) 北海道
26	2011年4月21日(国内学会)	脇 裕典、ほか. PPAR γ ChIP-seq と FAIRE (Formalin-assisted Isolation of Regulatory Elements)-seqによる脂肪細胞特異的制御領域のゲノムワイド解析. 第84回日本内分泌学会学術総会 . (2011) 神戸
27	2010年12月(国内学会) (招待講演)	Waki H. Genome-wide Profiling of Cell-Type Specific Chromatin Regulatory Elements in Adipocytes using ChIP-seq for PPAR γ /RXR α and FAIRE. 第33回日本分子生物学会年会/第83回日本生化学会合同大会 (2010) ワークショップ 核内受容体研究の最先端. (招待講演). 神戸
28	2010年12月4日(国内学会)	脇 裕典、ほか. PPAR γ ChIP-seq と FAIRE (Formalin-assisted Isolation of Regulatory Elements)-seqによる脂肪細胞特異的制御領域のゲノムワイド解析. 分子糖尿病学シンポジウム . (2010) 東京
29	2010年10月1日(国内学会)	脇 裕典、ほか. PPAR γ ChIP-seq と FAIRE-seqによる脂肪細胞特異的制御領域のゲノムワイド解析. 第31回日本肥満学会 . (2010) 前橋