

研究助成 2018 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	東京医科歯科大学 分子内分泌代謝学分野
氏 名	辻本 和峰
研究テーマ	FGF21 遺伝子特異的エピゲノム改変動物を用いた肥満発症の解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

【背景】

乳仔期のマウス肝臓において、Fibroblast growth factor 21 (FGF21) 遺伝子は核内受容体 Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) 依存的に DNA 脱メチル化を受ける。この DNA 脱メチル化は PPAR α 活性化による FGF21 遺伝子発現を亢進し、マウス成獣期における肥満抑制に関与することを我々は報告した。しかし FGF21 遺伝子特異的な DNA メチル化修飾による遺伝子発現に対する直接的な影響は不明であった。

【研究目的】

今回我々は、①FGF21 遺伝子の DNA 脱メチル化の分子機構の解明および、②エピゲノム改変肝細胞およびマウスを用いた FGF21 遺伝子の機能的意義解明を目的に実験を進めた。

【研究手法】

dCas9-SunTag and single-chain variable fragment (scFv)-TET1 catalytic domain (TET1CD) 系を用いて FGF21 遺伝子プロモーター領域を標的とした DNA 脱メチル化をマウス肝細胞株 Hepa1-6 に導入した。in vivo の系では、PPAR α KO マウス肝臓に Hydrodynamic tail vein injection (HTVi) 法により dCas9-TET1CD 系を導入した。

【研究成果】

FGF21 遺伝子特異的な DNA 脱メチル化は Hepa1-6 細胞および PPAR α KO マウスにおいて、人工 PPAR α リガンドによる PPAR α の活性化や絶食による応答性の FGF21 遺伝子発現を上昇させることを確認した。これらの結果から、遺伝子特異的な DNA メチル化修飾を細胞および動物個体へ導入することにより、特定の遺伝子発現の刺激応答性を変え得ることが明らかとなった。今回確立したこれらのエピゲノム改変モデルは、FGF21 遺伝子の DNA メチル化変化が代謝にどのような影響を与えるかをさらに解明するための強力なツールとなることが期待される。

様式 4-2②

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。 ・ 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	2019年8月24日	第24回日本肥満学会アディポサイエンス・シンポジウム 辻本和峰 母体過栄養は乳児肝のエピゲノム記憶を介して児の成長後の脂肪肝成立に寄与する
2	2019年5月10日	第92回日本内分泌学会学術総会シンポジウム（招待講演） 辻本和峰 母体栄養環境による糖脂質代謝のエピゲノム制御
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		