

第 9 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成） <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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

【背景】

胎児期から乳児期における栄養環境が将来の肥満や 2 型糖尿病の易罹患性を規定する「Developmental Origin of Health and Disease(DOHaD)」という概念において、代謝関連遺伝子のエピゲノム変化の関与が指摘されている。胎児期から乳児期の栄養環境を介した代謝関連遺伝子の DNA メチル化が成長後も長期記憶されることが主要なメカニズムであると考えられているが、その詳細な分子機構は不明である。

申請者らは先行研究で、乳仔期のマウス肝臓において核内受容体 PPARαの標的遺伝子である FGF21 遺伝子の発現が PPARα依存的な DNA 脱メチル化により制御され、さらにその DNA 脱メチル化状態が成獣期まで長期に維持されることを示した。さらに維持された FGF21 遺伝子の DNA 脱メチル化が成獣期において、PPARαを活性化する環境刺激に対応する遺伝子発現応答を亢進させ、肥満を改善することも見出した (Nat Commun 9: 636, 2018)。

続いて申請者らは CRISPR-dCas9-TET 系により遺伝子特異的に DNA 脱メチル化する実験手法を用いて、人工的に FGF21 遺伝子のプロモーター領域に DNA 脱メチル化を生じた肝細胞を作製することに成功した (Sci Rep 10:5181, 2020)。

しかしながら、作製したエピゲノム改変細胞は一定期間の DNA 脱メチル化状態の維持が確認されたが、継代を重ねるに従い DNA メチル化状態の再誘導が認められ、DNA メチル化酵素である Dnmt(DNA methyltransferase)の寄与が示唆された。このことから PPARαを介した FGF21 遺伝子の DNA 脱メチル化状態の形成には、TET(Ten-Eleven Translocation)と Dnmt の酵素活性が PPARαの活性化状況に応じて変化する何らかの分子機構が推測された。

またこの報告では、Hydrodynamic tail vein injection (HTVi) 法により、成獣マウスの肝臓における FGF21 遺伝子特異的 DNA 脱メチル化の導入を試みたが、生理的に DNA 脱メチル化が生じている野生型マウスではそれ以上の DNA 脱メチル化が認められず、FGF21 遺伝子の DNA 脱メチル化が直接代謝表現型に与える影響を把握することが出来ないという課題が残った。

【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 PPARα KO マウスにおいて、人工 PPARαリガンドによる PPARα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。

第 9 回万有医学奨励賞 – 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	東京医科歯科大学 分子内分泌代謝学分野
氏 名	辻本 和峰

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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	
2	
3	
4	
② <論文 PDF 添付なし>	
1	
2	
3	

2. 学会発表実績

- 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	2020年6月4日	第93回日本内分泌学会学術総会、榛澤 望、Fibroblast growth factor(FGF)21 遺伝子特異的 DNA 脱メチル化 によるエピゲノム改変細胞および動物の樹立
2	2021年5月20日	第64回日本糖尿病学会年次学術集会、辻本 和峰、エピゲノム改変動物を用いた Fibroblast growth factor 21(FGF21)遺伝子 DNA メチル化の機能的意義解明
3		
4		

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		
2		
3		
4		