

領域略称名：転写代謝システム
領域番号：3307

平成25年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「生命素子による転写環境とエネルギー代謝のクロストーク制御」

(領域設定期間)

平成23年度～平成27年度

平成25年6月

領域代表者 筑波大学・生命環境系・教授・深水昭吉

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	3
2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	5
3. 研究の進展状況	8
4. 若手研究者の育成に関する取組状況	11
5. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	12
6. 総括班評価者による評価	13
7. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
8. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	19
9. 今後の研究領域の推進方策	25
10. 組織変更等の大幅な計画変更がある場合は当該計画	27

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

【研究領域の目的】

転写環境の構築は、クロマチンや転写調節因子に対して修飾基を書き込む(=Writing) 修飾酵素、修飾基を認識し結合して読み取る(=Reading) アダプター分子、および、修飾基を取り去る(=Erasing) 脱修飾酵素に加えて、ヒストンの DNA からの一時的な解離等の混乱を書き換える(=Rewriting) 機能によって動的に制御される。この制御には、代謝中間体からの修飾基供与や、修飾反応を効率的に促進する生命素子が供給されることが必要不可欠な要素であり、細胞や生体内ではエネルギー代謝と密接にリンクしている。

そこで本領域では、

- 1) 転写環境の形成に直結する化学修飾がエネルギー代謝に働きかける作用
- 2) エネルギー代謝の変化が転写環境の形成に及ぼす作用

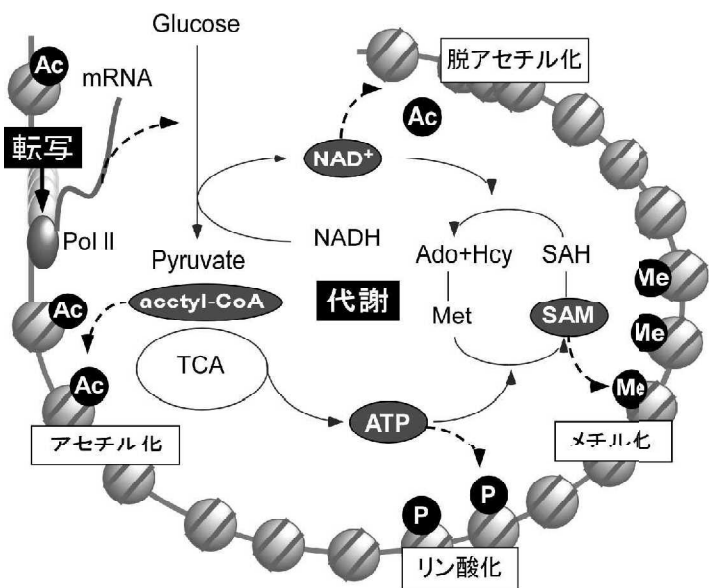
というクロストークを支える分子実体と、その制御メカニズムを解明することを研究の目的とした。個別研究では成し得ないブレイスルーとなるような成果を挙げるため、領域内でアイデアや材料交換、および技術交流を行い、相互の研究成果をヒントとしていく横断的共同研究を推進する。

【研究領域の概要】

《転写環境とエネルギー代謝の新しい関係》

遺伝子発現は、DNA にコードされたゲノム情報、ヒストンや DNA のエピジェネティック修飾（リン酸化・アセチル化・メチル化等）などクロマチン機能に調節されたエピゲノム情報、そして転写因子作用のバリエーション等、これらが形成する転写環境によって制御される。このような転写環境は、細胞種特有のアイデンティティーの確立や、核内複合体と連動して、増殖・分化などの多様な細胞機能に深く関係している。

一方、細胞のエネルギー代謝は、その増殖状態や分化段階によりダイナミックに制御され、恒常性維持や新しい定常状態への移行を実現している。その際、解糖系や TCA サイクルなどの代謝物（=生命素子; **hub metabolites**）の一部は、転写環境の形成にも利用されている。例えば、ATP はリン酸化反応のリン酸基の提供と共に、生体内のメチル化反応に必須なメチル基供与体 SAM (*S*-adenosyl-L-methionine) の合成にも直接関わっている。また、アセチル CoA はアセチル基転移反応の提供体として、NAD⁺は脱アセチル化や ADP リボシル化反応の補酵素として、そして FAD⁺は脱メチル化酵素の補酵素として作用する。以上のように、転写環境の構築とエネルギー代謝のクロストーク（右図）が直感的には予測されてきたが、その分子実体と制御機構については殆ど明らかになっていない。この理由として、反応の素過程に主眼を置いた“転写研究”と、従来の生化学・内分泌学的な“代謝研究”とが、「異なる学問領域」として別々に発展してきたことが挙げられる。



【研究領域の設定目的の達成度】

転写研究と代謝研究は、それぞれ別分野において大きく発展してきたが、両分野を俯瞰した概念を持ち、最も重要である生命機能とリンクした学問領域は未だ確立されていない。本領域では、「転写環境の形成とエネルギー代謝シグナル間の“クロストーク”を解明することが、生命機能を制御する新しい基本原理の理解へとつながるブレークスルーをもたらす」と考えている。これらの問題意識を共有・発展させ、『**転写代謝システム (Transcription-metabolism system)**』という新しい学術領域を創出することを目指すため、アイデアや材料交換、および技術交流を行い、相互の研究成果をヒントとして積極的に共同研究を展開することを主眼に置き、細かい研究項目は設定していない。平成 23 年度 (8 月～) から開始した計画研究班では、2 つの目的について、以下の結果を得てきた。

- 1) 転写環境の形成に直結する化学修飾がエネルギー代謝に働きかける作用
- 2) エネルギー代謝の変化が転写環境の形成に及ぼす作用

深水グループ：線虫を用いて SAM 合成酵素の *in vivo* 機能を解明 (**J. Recept. Signal Transduct.** 2013)

高橋ら：分裂酵母を用いてヒストンアセチル化酵素である SAGA 複合体がロイシン等のアミノ酸の細胞外からの取込みを制御していることを発見 (**J. Biol. Chem.** 2012)

五十嵐グループ：SAM 合成酵素 MATII (methionine adenosyltransferase II) が転写因子 MafK-Bach1 二量体と間接的に結合すること、ヒストンメチル化酵素 SetDB1 との高次複合体を形成することを解明 (**J. Biol. Chem.** 2013)。

中尾グループ：マウスを用いて LSD1 がエネルギー代謝調節に重要な役割を果たすことを解明 (**Nature Commun.** 2012)

菅澤グループ：UV-DDB と結合した CUL4 リガーゼによるユビキチン化が、DDB2 の分解を介して細胞の DNA 損傷応答に影響を与えることを解明 (**Cell** 2011)

清水(敏)グループ：構造生物学的アプローチから PRMT 8 の構造科学的な研究を行い活性型となるらせん状構造の解明に成功 (第 12 回アジア結晶学会、アデレード、2012、投稿準備中 [深水らと共同研究])

柳澤グループ：核小体が細胞内のエネルギー状態と細胞周期の調節をつなげるセンサーとして働くことを証明 (**J. Biol. Chem.** 2011)

本橋グループ：酸化ストレス応答の鍵因子・Nrf2 が増殖シグナルにより機能を拡大し、がん細胞の代謝リプログラミングを促進することを解明 (**Cancer Cell** 2012)

矢作グループ：グリコーゲン不足を検出するグリコーゲンセンサーが肝臓内に存在し、そのスイッチングのトリガーとなることを解明 (第 35 回日本分子生物学会、福岡、2012、投稿中)

また、平成 24 年度から開始した公募研究班 (25 グループ、p. 5～p. 6) と共同研究が組めるよう、**A) 情報交換・材料供与**、**B) 共同研究構想**、**C) 共著論文作成**、**D) 共著論文発表**、という 4 つのステージを設定した。その結果、1 年程度で A) が 21 件、A) → B) へ進展したものが 17 件、B) → C) へ進展したものが 8 件となっており (p. 6～p. 7)、領域研究 (p. 15～p. 18) が着実に進展していると考えている。共同研究を推進し、それらによって成し得るブレークスルーについて、D) に結実できるよう、さらに努力していきたい。

【研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況】

領域発足時に開始した計画研究班間の共同研究 (清水-深水、清水-柳澤、菅澤-柳澤、五十嵐-深水、本橋-深水) の進展に時間を要したが、共著論文作成の時期に来ているものもあり、公募-計画や公募-公募間の共同研究にも加速効果が表れている。

2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

【研究組織】

本領域は、転写環境とエネルギー代謝のクロストーク制御を解明する融合研究を推進し、アイデアや材料交換、および技術交流を行い、相互の研究成果をヒントとして積極的に共同研究を展開することを主眼に置いているため、細かい研究項目は当初から設定していない。

【総括班】（平成 23 年度～）

領域研究「生命素子による転写環境とエネルギー代謝のクロストーク」
研究代表者：深水 昭吉（筑波大学生命環境系・教授）

【計画研究】（平成 23 年度～：8 研究グループ）

- 転写環境の構築とアミノ酸代謝のクロストーク
研究代表者：深水 昭吉（筑波大学・生命環境系・教授）
研究分担者：高橋 秀和（岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教）
- メチオニン代謝回路とエピゲノムの共役機構とそれががん化への関与
研究代表者：五十嵐 和彦（東北大学・医学系研究科・教授）
- クロマチン変換による代謝リプログラミングの分子基盤
研究代表者：中尾 光善（熊本大学・発生医学研究所・教授）
連携研究者：日野信次郎（熊本大学・発生医学研究所・助教）
- エネルギー情報とエピゲノム情報のクロストーク機構の解析
研究代表者：柳澤 純（筑波大学・生命環境系・教授）
- ゲノム配列情報とエピゲノム情報の維持・変異のクロスレギュレーション
研究代表者：菅澤 薫（神戸大学・自然科学系先端融合研究環バイオシグナル研究センター・教授）
- 転写環境制御による代謝応答と酸化ストレス応答のクロストーク
研究代表者：本橋ほづみ（東北大学・加齢医学研究所・教授）
- 代謝シグナルが投射されるゲノム領域の同定と転写環境調節機構の解明
研究代表者：矢作 直也（筑波大学・医学医療系・准教授）
- 代謝とクロストークする転写環境形成因子の構造科学的な解明
研究代表者：清水 敏之（東京大学・大学院薬学系研究科・教授）
連携研究者：藤間 祥子（東京大学・大学院薬学系研究科・助教）

【公募研究】（平成 24 年度～：25 研究グループ）

- 間欠的低酸素環境下での代謝系を介した転写制御機構の解明
研究代表者：鈴木 教郎（東北大学・医学系研究科・講師）
- 細胞増殖の起点となる核酸代謝の亢進のメカニズムの解明
研究代表者：長嶋 剛史（東北大学・医学系研究科・助教）
- 血球分化におけるリジン脱メチル化酵素 LSD1 の機能発現機構
研究代表者：小林 麻己人（筑波大学・医学医療系・講師）
- 代謝シグナルによる視床下部 NAD 依存性脱アセチル化酵素 SIRT1 の制御機構の解明
研究代表者：佐々木 努（群馬大学・生体調節研究所・准教授）
- 転写因子 p53 のタンパクコードと細胞内代謝エネルギー制御機構
研究代表者：田中 知明（千葉大学・大学院医学研究院・講師）
- ヒストン修飾酵素の細胞内エネルギー感知機構の解明
研究代表者：酒井 寿郎（東京大学・先端科学技術研究センター・教授）
- 非アルコール性脂肪性肝炎におけるエネルギー代謝と転写環境のクロストーク
研究代表者：田中 稔（東京大学・分子細胞生物学研究所・准教授）
- 低酸素・低栄養の腫瘍微小環境における転写と代謝のクロストーク
研究代表者：大澤 毅（東京大学・先端科学技術研究センター・特任助教）
- 骨格筋グルココルチコイドレセプターによるシステミックエネルギー代謝制御機構の解明
研究代表者：清水 宣明（東京大学・医科学研究所・特任研究員）
- 代謝シグナル応答性ヒストン修飾酵素の同定と機能解析
研究代表者：松本 道宏（国立国際医療研究センター研究所・糖尿病研究センター・部長）
- 対称・非対称性アルギニンメチル化と多能性維持機構
研究代表者：永松 剛（慶應義塾大学・医学部・助教）

- ケミカルプローブによるメチル化標的転写因子のプロテオミクス解析
研究代表者：永松 剛（慶應義塾大学・理工学部・講師）
- エストロゲン応答遺伝子の転写調節とエネルギー代謝に関わる生体作用の解明
研究代表者：池田 和博（埼玉医科大学・ゲノム医学研究センター・講師）
- NAD/Acetyl-CoA 代謝がヒストンアセチル化に及ぼす影響
研究代表者：中川 崇（富山大学・先端ライフサイエンス拠点・特命助教）
- ノンコーディング RNA による脂質代謝調節を担う転写因子間のクロストーク
研究代表者：尾野 亘（京都大学・大学院医学研究科・講師）
- マルチ翻訳後修飾プロテオミクスによる代謝・転写システムの大規模解析
研究代表者：石濱 泰（京都大学・大学院薬学研究科・教授）
- ショウジョウバエ始原生殖細胞の遺伝子発現制御における細胞内代謝経路の役割
研究代表者：林 良樹（基礎生物学研究所・岡崎統合バイオサイエンスセンター・助教）
- SIK3 遺伝子破壊によるクラス 2HDAC 制御不全とエネルギー代謝異常
研究代表者：竹森 洋（医薬基盤研究所・創薬基盤研究部・研究員）
- 心発生に必要な ATP 量を確保するための転写環境の解明
研究代表者：二村 圭祐（大阪大学・大学院医学系研究科・助教）
- 新規 DNA メチル化形成にリンクしたメチル化消去機構に関する研究
研究代表者：田嶋 正二（大阪大学・蛋白質研究所・教授）
- 疾患において変動する代謝物リガンドによる核内受容体 PPAR γ の機能制御
研究代表者：白木 琢磨（近畿大学・生物理工学部・准教授）
- ジベレリンの転写代謝システム及び成長制御機構の解析
研究代表者：深澤 壽太郎（広島大学・理学研究科・助教）
- 核酸代謝と熱ショック応答のクロストークの解明
研究代表者：中井 彰（山口大学・大学院医学系研究科・教授）
- トランスオミクス解析によるシグナル伝達-代謝-転写制御間の接点解明
研究代表者：松本 雅記（九州大学・生体防御医学研究所・准教授）
- 代謝変化による eEF1BdeltaL の転写活性御機構の解明
研究代表者：松下 正之（琉球大学・大学院医学研究科・教授）

【連携状況】

平成 24 年度から公募班 25 研究グループが参画し、計画班 8 研究グループと共に実質的な領域活動が開始した。共同研究を醸成していく上で、A) 情報交換・材料供与、B) 共同研究構想、C) 共著論文作成、D) 共著論文発表、という 4 つのステージを設定した。このような取り組みは段階的發展を可視化でき、共同研究を加速化する狙いであったが、現在 A) が 21 件（内、公募班若手研究代表者による勉強会と研究会が 2 件）、A) → B) へ進展したものが 17 件、B) → C) へ進展したものが 8 件となっている。

現時点で共著論文 D) は 3 件であるが、転写代謝システム班の開始によって領域の裾野が広がり、材料供与・情報交換から始まった共同研究が具体的に構想段階に入っていることが伺える。また、C) では共著論文の作成中が 4 件、投稿中が 3 件、revision 中のものが 1 件である。引き続き B) → C) への発展も期待でき、D) 共著論文の発表へ向かって着実に進展していると考えている（25 ページ、「今後の領域活動の方策」参照）。

以下に、その内容を簡潔に記載する。

A) 情報交換・材料供与

- 1) 本橋・中尾：LSD1 などの脱メチル化酵素の機能解析
- 2) 菅澤・深水：AlkBH ファミリーの過剰発現と発現抑制細胞における SAM の測定法
- 3) 本橋・深水：グルタミン代謝とヒストン修飾の関係の情報交換
- 4) 本橋・大澤： ^{13}C を用いたメタボローム解析
- 5) 堀澤・本橋：A549 細胞をメチオニン・コリン結合培地で培養した際の SAM 濃度の変化
- 6) 中井・深水：HSF と相互作用する PRMT5 発現ベクターの供与
- 7) 中井・五十嵐：ChIP-seq 技術の提供
- 8) 松下・中井：熱ストレス応答の情報交換
- 9) 鈴木・中井：クロマチン制御の技術
- 10) 深澤・堀澤：タンパク質翻訳後修飾における解析法
- 11) 酒井・松本（雅）：免疫沈降法などのプロテオミクス技術
- 12) 松本（雅）・石濱：リン酸化ペプチドの情報提供

- 13) 清水 (宣)・日野 (中尾) : 骨格筋線維タイプ特異的機能の情報交換
- 14) 清水 (宣)・矢作 : 転写因子 **KLF15** の組織特異的機能に関する情報交換
- 15) 清水 (宣)・酒井 : ヒストン修飾酵素と相互作用する因子に関する情報交換
- 16) 清水 (宣)・林 : 少数の幹細胞等におけるメタボローム解析に関する情報交換
- 17) 堀澤・永松 : メチル化反応に関する勉強会の実施
- 18) 白木・五十嵐 : **Bach1KO** 細胞における **PPAR γ** の機能亢進を示すために、そのアゴニスト・アンタゴニストを譲渡
- 19) 林・清水 (宣)・日野 (中尾) : 領域内外の若手研究者同士の情報交換および研究促進のため「発生過程におけるエネルギー代謝を考える会」を開催
- 20) 鈴木・酒井 : 低酸素誘導性のヒストン脱メチル化酵素に関する情報交換
- 21) 鈴木・大澤 : 低酸素誘導性の遺伝子発現様式に関する情報交換

B) 共同研究構想

- 1) 深水・大澤 : 大澤らが開発したスーパーコンピューターを用いた計算シミュレーションとメタボローム解析を融合させ、代謝経路 **Flux** の実験と計算的な解析を実施中
- 2) 五十嵐・深水 : **MATII** 複合体精製からアルギニンメチル化酵素や **RNA** プロセシング系との相互作用を見だし、深水らが開発したアルギニンメチル化酵素発現システム等を用いて機能解析を進行中
- 3) 萱澤・柳澤 : 損傷認識因子 **DDB2** の N 末端変異体発現細胞を使ったトランスクリプトーム解析、DNA 損傷に応答した転写環境の変化、細胞死誘導を制御するシグナル伝達経路の解明を進行中
- 4) 松本 (道)・清水 (敏) : **CITED2** と **GCN5** の複合体構造基盤の解明を進行中
- 5) 清水 (敏)・深水 : ヒスチジンメチル化酵素の構造解析を計画中
- 6) 本橋・五十嵐 : マウス肝臓から精製する **Nrf2** 複合体のプロテオーム解析を実施中
- 7) 五十嵐・本橋 : **Bach1** と **NF-E2 p45** のノックアウトマウスを用いた組み合わせ解析を実施中
- 8) 松下・石濱 : ノックアウトマウス肝臓のリン酸化プロテオーム解析を実施中
- 9) 池田・田中 (知) : 新規タンパク質修飾とミトコンドリアの解析中
- 10) 竹森・松本 (道) : **CREB** の共役因子 **CRTC1** とアセチル化制御分子 **CITED2** の同調を証明
- 11) 酒井・中尾 : ヒストン脱メチル化酵素が β アドレナリン受容体や **UCP1** 遺伝子でのクロマチンループ構造を **3C (three dimensional capture)** で解析中
- 12) 小林・五十嵐 : ゼブラフィッシュ **Bach** 遺伝子の解析中
- 13) 小林・中尾 : ゼブラフィッシュ **LSD1** 遺伝子の解析中
- 14) 石濱・田中 (知) : **p53** 複合体および翻訳後修飾の解析が進行中
- 15) 田中 (知)・松本 (雅) : **p53** 正常及び欠失細胞における代謝酵素の絶対定量
- 16) 田中 (知)・松本 (雅) : ヒト前脂肪細胞におけるインシュリンシグナルと代謝酵素の関係の解明
- 17) 清水 (敏)・深水 : 線虫 **PRMT-2** の構造解析が進行中

C) 共著論文作成

- 1) 深水・小林 : ゼブラフィッシュ **PRMT** 遺伝子の解析 (作成中)
- 2) 五十嵐・深水 : **MATII** の機能未知サブユニット β が触媒サブユニット α の核移行を促進することを、深水らが開発した **split Venus** 発現システムを用いて証明 (作成中)
- 3) 清水 (敏)・深水 : アルギニンメチル化酵素 (**PRMT**) ファミリーの一つ **PRMT8** の構造解析に成功 (作成中)
- 4) 柳澤・清水 (敏) : **TGF β** を制御するビタミン **D** リガンドを創出し、当該リガンドを用いてマウス腎臓の線維化を抑制することに成功 (投稿中)
- 5) 尾野・矢作 : **SREBP-2** のイントロンにある **microRNA-33 (33a)** が、コレステロールだけでなく、**SREBP-1** も負に制御することを証明 (投稿中)
- 6) 佐々木・中川 : 視床下部弓状核の **POMC** ニューロンおよび **AgRP** ニューロンでの **Sirt1** の過剰発現は加齢に伴う体重増加を抑制することを証明 (投稿中)
- 7) 白木・五十嵐 : プロトポルフィリアモデル細胞由来のヘム合成中間代謝物が、核内受容体 **PPAR γ** に共有結合し活性を抑制することを証明 (作成中)
- 8) 白木・五十嵐 : 細胞外に放出されたヘムがヘモペキシンと結合し、受容体を介したエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、転写因子 **Bach1** に作用することを証明 (作成中)

D) 共著論文発表

- 1) 柳澤・深水 : **Science Signal.** (2011)
- 2) 清水・柳澤 : **J. Med. Chem.** (2012)
- 3) 清水・柳澤 : **FEBS Lett.** (2013)

3. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究毎に整理する〕（3ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在どこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究毎に記述してください。

【深水（高橋）班】

我々は、メチル化修飾反応のメチル基供与体である *S*-adenosyl-L-methionine (SAM) を起点として、その生成を規定する代謝反応と転写環境を一体として捉え、メチオニン代謝と転写環境構築のクロストーク制御機構の全容解明を目指している。これまでに、本計画研究の基盤技術となるメチオニン及び SAM について質量分析計を用いた定量方法を確立し、五十嵐、菅澤、本橋や清水（敏）らとの共同研究も進展している。また、線虫を用いた栄養合成培地での飼育に成功し、摂取メチオニン量の変化が体内 SAM 量に顕著な影響を与えること、さらにはそれに伴ってヒストンメチル化修飾が変化することを明らかにした。これにより、代謝による生命素子量の変化と転写環境構築の関係性を明確に示すことができた。当初の計画が順調に進展しているのに加え、線虫メタボローム解析を用いた探索から、老化に伴って α -ケトグルタル酸、アコニット酸やメチルヒスチジン等の代謝産物が増加していることが明らかになり、未解明のメチル化酵素が寿命を制御するという事実を見出すなど、転写と代謝を結ぶ新しい研究が展開している。

【五十嵐班】

高等生物における代謝と遺伝子転写の共役機構を解明するために、エピゲノム制御におけるメチル基供与体 SAM 合成酵素 MATII (methionine adenosyltransferase II) の核内機能を対象に研究を進めてきた。この2年間の研究により、MATII が転写因子 MafK-Bach1 二量体と間接的に結合すること、さらにヒストンメチル化酵素 SetDB1 との高次複合体を形成することを明らかにした。この複合体の標的遺伝子として、炎症応答において重要な Cyclooxygenase-2 を同定した (*J. Biol. Chem.* 2013)。さらに、深水班との共同研究により、MATII の触媒サブユニット α の核移行を、これまで機能が不明だった β サブユニットが促進することを見いだした。一方、Bach1 がヘム受容体であることを報告してきたが、Bach1 がマウスにおける鉄欠乏に対する適応応答に必須であることを見いだした。これにより、酸化還元反応や電子伝達、酸素運搬で中心的機能を担う鉄・ヘムの代謝と遺伝子発現を Bach1-MafK 二量体が結びつける可能性が浮かび上がってきた。さらに、MATII-Bach1-MafK 複合体を介して鉄代謝がエピゲノム機能を調節する可能性も考えられる。この点も今後の計画研究でとりあげていく。

【中尾班】

エピジェネティクス機構は、刺激に応じた応答、そして、刺激を受容した記憶を行うことで、遺伝子とクロマチンの制御に働いている。転写環境としてのエピゲノムには、DNA のメチル化とヒストンの修飾に関わるが、代謝恒常性の維持と破綻における役割については不明な点が多い。本研究では、フラビン (FAD) 依存性のリジン脱メチル化酵素 LSD1 がエネルギー代謝調節に重要な役割を果たすことを明らかにした (*Nature Commun.* 2012)。脂肪細胞・組織において、LSD1 を機能阻害すると、蓄積脂肪の分解とミトコンドリア呼吸の向上を認めた。LSD1 活性に細胞内 FAD とその合成経路が必要であることも判明した。また、癌細胞で高発現する LSD1 を阻害すると、解糖系の活性が低下し、ミトコンドリア呼吸が増強して、所謂、Warburg 効果が逆転することを見出した (投稿中)。さらに、メチル化 DNA 結合タンパク質の共役因子 MCAF1 がクロマチンの変換に関わることが分かった。

【柳澤班】

生命を維持するためには、エネルギーの生産系と消費系のバランスを保つことが必要である。我々の見出し

た新規核小体タンパク質複合体 eNoSC の中核分子・Nucleomethylin (NML) は、SAM と結合し、リボソーム遺伝子の転写を細胞内エネルギー状態に依存してエピジェネティックに制御することで、タンパク質合成量を調節する。本研究では eNoSC の中心的役割を担う NML を基軸とし、エネルギー情報とエピゲノム情報をつなぐ細胞内ネットワークを明らかにすることを目標として研究を進めている。さらに、エピゲノム情報が個体の肥満に影響するという中尾らの研究結果を踏まえ、NML 遺伝子欠損マウスを作製したところ、NML 遺伝子欠損マウスは高脂肪食負荷でもまったく太らないことが明らかとなった。この結果は、リボソーム遺伝子のエピゲノム情報が、個体の肥満状態に大きく影響することを示している。

【菅澤班】

ヌクレオチド除去修復 (NER) において DNA 損傷認識を担う XPC、DDB2 を標的としたクロマチン免疫沈降を行い、複数のアセチル化ヒストンが損傷認識複合体から積極的に排除されている可能性を見出した。一方、DDB2 の N 末端領域がユビキチン化、アセチル化、ADP リボシル化などの多彩な翻訳後修飾を受けること、この領域の欠失や修飾部位のアミノ酸置換変異が DDB2 の安定性、および細胞のゲノム損傷応答にさまざまな影響を与えることを明らかにした (*Cell* 2011、*J. Cell Biol.* 2011)。非常に興味深いことに、柳澤班との共同研究でこれら変異 DDB2 の安定過剰発現が、p53 応答性遺伝子群の恒常的な発現亢進を引き起こすことを見出し、現在詳細な分子機構の解析を進めている。さらに転写制御において重要な役割を持つ SAM が引き起こすメチル化損傷塩基を修復する AlkBH ファミリーの機能解析 (深水班との共同研究)、および能動的 DNA 脱メチル化に関わる塩基除去修復因子 TDG の分解制御に関わるユビキチンリガーゼの同定など、DNA 損傷修復とエピゲノム・転写環境との相互制御を理解する上で重要な結果を得ている。

【清水班】

生命素子の一つである SAM を利用するタンパク質のうち、アルギニン残基をメチル化する PRMT (Protein arginine methyltransferase) に着目する。特に、ユニークなドメイン構成をもつ PRMT7 およびユニークな基質を認識する PRMT8 について構造的な研究を進め、SAM などの生命素子をどのように利用しているかを得られた構造をもとに明らかにし、さらには基質認識機構を原子レベルで解明する。PRMT8 に関しては立体構造解析に成功し PRMT8 が多量体を形成していること、この多量体形成が活性と密接に関連していることを見出した。この結果は、深水班との共同研究による新学術のグループ研究の成果であり、多量体形成について原子レベルで明らかにしたのは初めてである (投稿準備中)。また、PRMT7 はそのホモログである線虫 PRMT-2 で結晶を得ている。さらに、核内で働く核内レセプターについても構造科学的な研究を進めている。

【本橋班】

本研究では、酸化ストレス応答と代謝応答のクロストークの解明を通して、細胞の増殖を支える転写制御を明らかにすることを目指している。これまでの2年半では、主としてがん細胞の増殖に焦点をあてて、転写因子 Nrf2 が細胞増殖を促進するメカニズムの解明に挑んだ。Nrf2 は生体防御系遺伝子群を活性化して、がんの治療抵抗性を増強する一方、グルコースやグルタミンの代謝を改変することにより、グルタチオン合成やプリンヌクレオチド合成を促進し、細胞の増殖に有利な代謝環境を実現していることを明らかにした (*Cancer Cell* 2012)。これは論文投稿後1年2ヶ月にわたる改訂作業を経て受理に至ったものであるが、その間、班会議での班員からのアドバイスや、深水・五十嵐両班員との討論により解析を順調にすすめることができた。また、変異 IDH1 が2ヒドロキソグルタル酸を産生することにより Nrf2 の機能が制限される局面を見だし、現在、グルタミン代謝をめぐる代謝フラックスについて深水との討論を行いつつ、分子機構の解明に取り組んでいる。

【矢作班】

本研究では、従来から進めてきた中性脂肪合成系の転写調節カスケードの解明をさらに進め、SREBP-1cの上流のKLF15遺伝子の、さらにその上流の調節因子について、独自の *in vivo* Ad-luc 解析手法により代謝シグナル投射領域の特定を行った。さらにその領域に対して TFEL scan 法による網羅的な転写複合体解析を加え、絶食シグナルのKLF15遺伝子発現調節領域への投射メカニズムを non-biased な手法に基づき解明した。さらにその中で、KLF15の発現調節を担っていることが明らかになった転写因子 X は、hub metabolite による分子修飾を通じて機能調節を受けるらしいことが判明し、「摂食シグナル」が hub metabolite を介して核内に伝達されるしくみの一端がまさに解明されつつある。

【応募時に設定した「研究の対象」に照らした発展性】

研究領域として設定した対象は、以下 (2) ~ (4) の3点である。当研究領域は、アイデアや材料交換、および技術交流を行い、相互の研究成果をヒントとして積極的に共同研究を展開することを主眼に置いており (p. 5)、細かい研究項目を当初から設定していないため、p. 6 ~ p. 7 の【連携状況】にもとづいて計画班と公募班を併せて発展性について記述する。

(2) 異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの。

当領域の研究班は、オリジナリティーの高い分子を研究していることもあり、構造生物学の清水 (敏) ら (計画班) が中核となって、4件の共同研究が進行中であり、当該研究領域が大きく発展している。

(3) 多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの。

大澤ら (公募班) はスーパーコンピューターの計算シミュレーションモデルを構築し、代謝経路のダイナミクスを議論できる手法を有しており、現在3件の共同研究が進行中である。特に、深水ら (計画班) が取り組んでいる新しい代謝系の同定に大きく貢献している。さらに、石濱ら (計画班) や松本 (雅) ら (公募班) はプロテオミクスの手法に長けており、特に公募班同士で6件の共同研究が進行している。また、深水ら (計画班) は SAM の定量法を確立し、細胞や個体において3件の共同研究を推進している。

(4) 当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの。

申請時に提出した領域計画書 (様式 S-1-18-1)、および本中間評価報告書 (p. 4) に『転写環境とエネルギー代謝のクロストークに着目することは、発生・分化のみならず、恒常性維持やストレス応答の新しい分子機構を明らかにすることにつながり、代謝性疾患やがん等の発症原因の理解と治療ターゲットの検証にも貢献することが期待できる。』と記載したが、林 (公募班) らは第35回日本分子生物学会・ワークショップで「生命現象をエネルギー代謝から理解する」のオーガナイザーとして、種々のモデル生物を用いて、発生を含む多様な生命現象における代謝の役割を横断的に討論することで、最新の情報を他の領域へ提供した。

また、中尾ら (計画班) は、脂肪細胞において FAD 依存性のリジン脱メチル化酵素を機能阻害することで、脂肪分解やミトコンドリア呼吸が向上する新しい恒常性の制御機構を発見し (*Nature Commun.* 2012)、中井ら (公募班) は熱ショック因子 HSF1 が通常条件でストレス蛋白質遺伝子の転写を制御することを明らかにした (*Mol. Cell* 2012)。さらに、尾野ら (公募班) は miRNA-33 が動脈硬化病変の進行抑制やプラークの安定化にも影響を与えることを示唆し (*J. Am. Heart Assoc.* 2012)、本橋ら (計画班) は酸化ストレス応答転写因子 NrF2 ががん細胞の代謝リプログラミングを促進することを明らかにしており (*Cancer Cell* 2012)、栄養生理学や細胞生物学、基礎医学および臨床医学等の他の研究領域への大きな波及効果を生んでいる。

4. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ程度）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

平成 23 年度に採択され、キックオフミーティング（10 月 19 日開催）の後に領域代表が最初に取り組んだのが、若手研究者の育成を行うための仕組み作りである。総括班で検討し、計画研究・公募研究の研究代表者が集まる班会議の他に、年一回の若手の研究会（若手ワークショップ）と、国内外で活躍する研究者による討論会（転写代謝セミナー）を計画班・公募班が企画して全国で開催することで、大学院生や博士研究員をはじめ、助教・講師らの交流と意見交換の場を設定した。

【若手ワークショップ@湯河原（2012）／@鬼怒川（2013）】

平成 24 年 2 月 9 日（木）～11 日（土）に和光純薬湯河原研究所で開催し、63 名が参加して研究成果の他、なぜ研究をしているのか、将来どのような研究機関に就職したいのか等、活発な議論と意見交換が行われた。

平成 25 年 1 月 24 日（木）～26 日（土）にホテル鬼怒川御苑で新学術領域研究「転写サイクル（平成 24 年度採択：山口雄輝准教授、東工大）」の協力を得て開催し、66 名が参加して研究成果を中心に、領域を越えた若手の交流が行われた。

【転写代謝セミナー】

平成 23 年 2 月 17 日（金）開催の第 1 回を皮切りに、29 回を数えており（平成 25 年 6 月現在）、その内 10 回は外国人（または海外在住）研究者によって行われている。

【若手連携研究会】

一方、予想外であったのが、上述の若手ワークショップの他に、総括班に共催協力を依頼し、公募班代表（林良樹助教、清水宣明特任研究員）・計画班連携研究者（日野信次朗助教）の若手研究者らが連携して、領域外の若手研究者にも声を掛けて研究会「発生過程におけるエネルギー代謝を考える会」（平成 25 年 2 月 21 日（木）～22 日（金）、基礎生物学研究所）を開催したことである。領域活動の若手研究者育成において、“総括班→若手研究者”という一般的なプログラム提供型の取り組みに加え、領域をプラットフォームとして、『若手研究者（領域内）⇔若手研究者（領域外）→総括班』というプログラム創出型といえる自主性に溢れる活動が展開されていることで、『若手研究者 ⇔ 総括班』という双方向性の関係が生まれたことに重要性を感じている（p. 26、「今後の領域活動の方策」参照）。

【受賞】

また、計画班・公募班の研究代表者らの努力によって、大学院生・ポスドク・助教・講師クラスの学会等における奨励賞等の受賞が 18 件に及んでいることは特筆に値する。

5. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

【研究費の使用状況】

総括班、及び計画班・公募班は、各年度の交付申請書に記載した研究経費の支出項目にもとづいて、研究費を適正に使用している。

【共有設備の状況】

本領域は、研究技術を開発し、領域内外にその開発技術を提供していく研究班ではないため、特に領域内で共有する設備・装置等は有していない。

【代謝産物定量方法の提供】

本領域において、メタボローム解析は重要な研究アプローチであるが、委託分析で対応可能である。しかし、分析後の、特にアミノ基を持った個別の代謝産物の定量は、個々の研究室で測定系を立ち上げるのは非効率である。そこで、深水班がそれを担当し、班員から分析を受けることが可能になっている。例えば、細胞や組織、線虫のような個体の抽出物を 6-aminoquinolyl carbamyl (AQC) 基で誘導体化することで、メチル基供与体である SAM の合成発物質である生体内のメチオニンを HPLC で分離し、検出することに成功している。また、当該ピークを MALDI-QIT-TOF/MS にて分子量を確認し、メチオニンであることを確定できている。

一方、熱に不安定な上、アミノ基の誘導体化が困難なメチル基供与体である SAM の定量においては、LC-MS/MS による直接分析が最も有効である。SAM のイオン検出感度では、生体サンプル中に微量に存在する SAM を検出できないため、multiple reaction monitoring (MRM) を導入し、フラグメントイオンとして生じるアデニンイオンを用いて、高感度 ($10^{-11} \sim 10^{-10}$ mol) に SAM の絶対定量を行うことに成功している。以上の手法を用いて、代謝物量の変化とタンパク質メチル化修飾の相関について検証することが可能となっており、本 SAM 解析システムは領域全体で技術共有している（下図）。



6. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

【評価体制】

領域の評価について、3名の先生方をお願いしている。第3回の総括班会議に参加いただき、また、学会等でお会いした時に進捗をお話しし、御助言等をいただいている。

*佐々木裕之 先生

九州大学生体防御医学研究所 所長・教授

本領域は細胞核内の転写環境と細胞のエネルギー代謝のクロストークを支える分子実体とその制御メカニズムの解明を目的としている。その鍵となるのはエネルギー代謝の状態に応じて変化する転写制御因子やクロマチン蛋白質のメチル化、アセチル化、その他の化学修飾であり、本領域にはこの件に係る我が国の第一線級の研究者が深水領域代表者のリーダーシップのもと研究を推進している。計画研究では転写、生化学、構造生物学の専門家が集い、これに公募研究の数理モデリングやプロテオミクスの専門家が加わって、有機的な研究組織が構築されている。実際、プロテオミクスでは6件の共同研究が行なわれているなど、新学術領域の意義を実現している。設定目的「代謝と転写のクロストークの実体と制御を明らかにする」の達成度については、個々の代謝系や転写系を対象とする研究課題において *Nature Commun.*、*Cancer Cell*、*J. Biol. Chem.*などに論文が発表されるなど、まずまずの成果が挙りつつある。まだ共著論文の数は少ないようであるが、現在多数の共同研究が進行中とのことであり、今後多くの優れた成果が発表され、本領域終了時には「転写代謝システム」という学術領域が創出されることを期待したい。定期的な若手ワークショップや若手の自主的な企画による若手連携研究会の開催により次世代を担う研究者の育成も進んでおり、研究代表者の昇進や若手の奨励賞などの受賞が相次いでいることも評価したい。一方、代謝と転写・エピジェネティクスを橋渡しするような複雑な制御系では、どうしてもデータとデータの間を推論で繋ぐ場合も多いであろう。深水領域代表者のリーダーシップのもと、慎重な解釈にもとづく健全な学術領域の発展を期待する。

*米田悦啓 先生

独立行政法人 医薬基盤研究所 理事長

本新学術領域は、転写環境の構築と生体内でのエネルギー代謝が密接に関わっているという、これまでにない視点から転写システムを解明しようという挑戦的な研究目的を設定して開始された。クロマチンやエピジェネティック修飾、転写因子など、転写研究をおこなう研究者と、エネルギー代謝と転写調節との関連に関する研究をおこなう研究者が活発な共同研究を開始しており、将来の研究のブレークスルーに向け、すでに共著論文発表にまで至っているものが複数課題出てくるなど、目的に沿った形で順調に推移している。また、個々の研究グループからは、世界的一流誌へ論文が活発に発表されており、領域全体として十分な研究成果を挙げてきている。一方、領域代表者の研究グループによる線虫を用いたメタボローム解析などが進み、転写と代謝をリンクさせた研究が芽生え始めている。研究組織は、計画班の8つの研究グループに加え、新たに25の研究グループが公募班として研究に参加しており、バランスの取れた班員構成になっている。領域内の共同研究を重視し、共同研究のステップを「情報交換・材料供与」「共同研究構想」「共著論文作成」「共著論文発表」という4つの段階に明確に区分して推進しているのが大きな特徴である。個々の共同研究がどのステップにまで進んだかを客観的に捉えることができ、領域全体の研究の進捗状況がわかりやすい運営がなされており、評価

できる。また、本新学術領域の大きな特徴の1つとして、積極的な若手研究者育成への努力が挙げられる。若手ワークショップ、転写代謝セミナー、若手連携研究会などを開催することを通して、領域外の若手研究者を巻き込んだ形でボトムアップ型の研究活動が推進されており、将来の領域の発展が期待できる。目に見える成果として、多くの若手研究者が学会等の奨励賞などを受賞しており、研究代表者らの努力が伺える。今後、本新学術領域の研究がさらに進展すれば、発生・分化、ストレス応答、代謝性疾患の病態解明など、幅広い学問領域に大きな効果をもたらすことが期待できる。

＊春日雅人 先生

独立行政法人 国立国際医療センター 理事長・総長

本新学術領域研究においては、個別研究では成し得ないブレイクスルーとなるような成果を挙げるため、横断的共同研究を推進しており、その成果が実績として示されているのは高く評価できる。すなわち、共同研究の進み具合を A) 情報交換・材料供与, B) 共同研究構想, C) 共著論文作成, D) 共著論文発表という4つのステージで評価した場合、A) 21件, A) → B) へ進展したものが17件, B) → C) へ発展したものが8件, D) が3件とのことであるが、この研究領域が開始されてからの年限を考慮すると素晴らしい実績であり、研究者相互の連携、計画研究と公募研究の調和など研究組織については非常に高く評価することができる。

また、若手研究者育成に関しても、「転写代謝セミナー」に加えて、若手の自主性を尊重して若手ワークショップを年1回開催していることは高く評価できる。更に本新学術領域のそのような雰囲気が若手からの自主的提案による新たな研究会の開催につながった実績もあり、この点も高く評価できる。

研究成果に関しては、計画研究8班ならびに公募研究25班のいずれもが研究領域の設定に関連した研究成果を挙げており、既に論文という形式で発表されているものもある。すなわち、現時点では各研究班が各自の興味に従ってそれぞれの領域で貴重な成果を出している段階と言える。最終年度迄には本研究領域の基本である「転写環境とエネルギー代謝のクロストーク」という観点から、これら各班の成果を統合・整理して、わかりやすい形で概要を示して頂けたら有難いと思う。

今後の推進方策についても、十分に検討されているが、中でも **Collaboration Proposal Meeting** と国際シンポジウムの開催は重要で、必ず実現してもらいたい。特に「転写」と「エネルギー代謝」の関係は国際的にもホットな研究領域となっており、実り多い国際シンポジウムが期待できる。

7. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ程度）

現在実施している新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（発明及び特許を含む）について、図表などを用いて研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

当研究領域は、当初から細かい研究項目を設定していないため、計画班と公募班別に、論文と学会で発表したものに限って記載する。

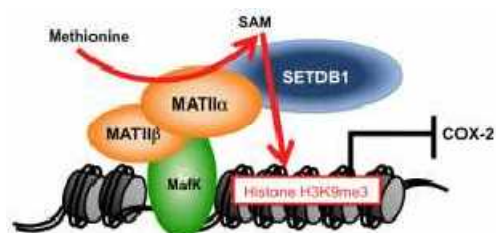
《計画研究》

深水昭吉／（分担者）高橋秀和：

S-adenosyl-L-methionine (SAM) はATPとメチオニンから、SAM合成酵素 (SAMS) によって生成される。線虫のSAMS遺伝子 (*sams-1*, *sams-3*~5) は相同性も高く、発現の時期や組織に特異性があるが、*sams-1*変異体は卵の孵化率が顕著に低下した。*sams-1*プロモーターに上記4つの遺伝子をそれぞれ接続して遺伝子導入したところ、全てレスキューされたことから、発現組織が同一であれば、機能的類似性を持つことが明らかになった (**J. Recept. Signal Transduct.** 2013)。また、高橋らは分裂酵母を用いて、ヒストンアセチル化酵素であるSAGA複合体がロイシン等のアミノ酸の細胞外からの取込みを制御していることを発見した (**J. Biol. Chem.** 2012)。

五十嵐和彦：

SAM合成酵素 MATII (methionine adenosyltransferase II)の核内機能を対象に研究を進め、MATIIが転写因子MafK-Bach1二量体と間接的に結合すること、さらにヒストンメチル化酵素SetDB1との高次複合体を形成することを明らかにした。この複合体の標的遺伝子として、炎症応答において重要なCyclooxygenase-2を同定した (**J. Biol. Chem.** 2013)

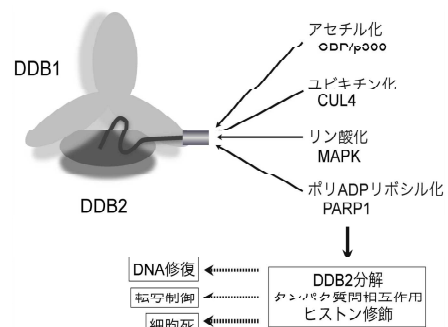


中尾光善：

脂肪細胞・組織において、フラビン (FAD) 依存性のリジン脱メチル化酵素・LSD1を機能阻害すると、蓄積脂肪の分解とミトコンドリア呼吸の向上を認めた。LSD1活性に細胞内FADとその合成経路が必要であることも判明し、LSD1がエネルギー代謝調節に重要な役割を果たすことを明らかにした (**Nature Commun.** 2012)。

菅澤 薫：

ヌクレオチド除去修復 (NER) において DNA 損傷認識を担う XPC、DDB2 を標的としたクロマチン免疫沈降を行い、複数のアセチル化ヒストンが損傷認識複合体から積極的に排除されている可能性を見出した。一方、DDB2 の N 末端領域がユビキチン化、アセチル化、ADP リボシル化などの多彩な翻訳後修飾を受けること、この領域の欠失や修飾部位のアミノ酸置換変異が DDB2 の安定性、および細胞のゲノム損傷応答に影響を与えることを明らかにした (**Cell** 2011、**J. Cell Biol.** 2011)。



柳澤 純：

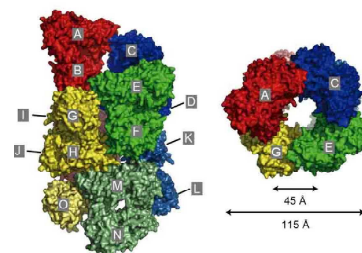
栄養飢餓時に、Nuclomethylin複合体によるrRNA転写抑制を介して核小体中のRNA含有量が減少すると、核小体RNAに結合するMyb-binding protein 1aが核質へ移行し、p53が活性化され細胞周期の停止が誘導された。以上から、核小体が細胞内のエネルギー状態と細胞周期の調節をつなげるセンサーとして働くことが示された (**J. Biol. Chem.** 2011)。

本橋ほづみ：

がん細胞において、酸化ストレス応答の鍵因子である Nrf2 は生体防御系遺伝子に加えて代謝系遺伝子発現を亢進し、増殖に有利な代謝環境に変換することが判明した。さらに、Nrf2 による代謝制御は、PI3K-Akt 経路の活性化状態でその機能が増強した。Nrf2 は増殖シグナルにより機能を拡大し、がん細胞の代謝リプログラミングを促進することが明らかになった (**Cancer Cell** 2012)。

清水敏之：

アルギニンメチル化酵素 (PRMT) ファミリーのうち、生体内で主要な働きを担っている PRMT1 と 81%の相同性がある PRMT 8 は、その発現が脳特異的であり、細胞内では細胞膜上に局在する特徴的な性質をもつ。また、深水班によってタンパク質以外に脂質なども基質にすることが見出されている。我々は、PRMT 8 の構造科学的な研究を行い、活性型と考えられるらせん状構造の解明に成功した (第 12 回アジア結晶学会、アデレード、2012、投稿準備中：深水班と共同研究)。



矢作直也：

絶食時に生体のエネルギー源はグリコーゲンから脂肪へ切り替わっていくが、このスイッチングに自律神経系が関与していることを初めて示した。また、グリコーゲン不足を検出するグリコーゲンセンサーが肝臓内に存在し、そのスイッチングのトリガーとなることを明らかにした。(第 35 回日本分子生物学会、福岡、2012; Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization. *Nature Commun.* Under submission)

《公募研究》

尾野 亘：

マイクロ RNA (miR) -33 欠損マウスを用いて、動脈硬化進展における miR-33 の役割を検討した。miR-33-/- Apoe-/- においてはプラークサイズと脂質蓄積量、CD68 陽性細胞数が低下した。miR-33-/- Apoe-/- の骨髄を移植したマウスにおいても動脈硬化巣脂質蓄積量が低下した。miR-33-/- Apoe-/- においては、ABCA1 及び ABCG1 発現が多く、遊離コレステロール負荷に抵抗性であることが、動脈硬化病変の進行抑制、さらにプラーク安定化にも影響を与えると推察される (*J. Am. Heart Assoc.* 2012)。

佐々木 努：

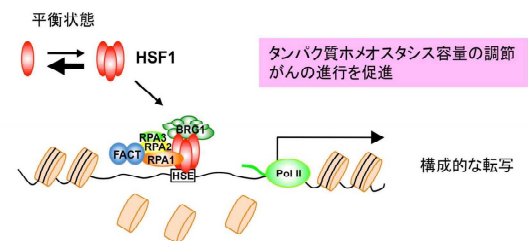
加齢に伴い視床下部弓状核で減少する NAD⁺依存性タンパク脱アセチル化酵素 Sirt1 を、POMC もしくは AgRP ニューロンで過剰に発現するマウスを作成・解析した結果、レプチン感受性が亢進し加齢に伴う体重増加が抑制された。他方、食事性肥満は視床下部弓状核の Sirt1 タンパクの過剰発現と視床下部 NAD⁺量が減少させ、視床下部 Sirt1 過剰発現による抗肥満効果を消失させることが分かった(投稿中：中川班と共同研究)。

田中 稔：

オンコスタチン M (OSM) の受容体 KO マウス (OSMR KO) は高脂肪食負荷により著しい肥満と耐糖能障害を呈した。逆に肥満モデルマウスである ob/ob マウスに OSM を投与すると耐糖能が改善された。その一因として OSM が脂肪組織マクロファージに作用し、M1 活性化から M2 活性化に変化させることで TNF α 産生を低下させることが考えられた。(第 85 回日本生化学会大会、福岡、2012；第 19 回肝細胞研究会、札幌、2012)

中井 彰：

DNA はヒストンタンパク質とともにヌクレオソーム構造を形成しており、通常は転写因子が結合できない状態で存在する。これまで、熱ショック応答を制御する熱ショック因子 HSF1 が、通常の生育条件下で、どのようにヌクレオソーム構造をほどこき、遺伝子に結合できるか不明であった。今回、HSF1 が DNA 代謝と関連する RPA と複合体を形成し、それがヒストンシャペロン FACT を引き寄せることを見いだした。その結果、ストレスタンパク質の遺伝子に結合できた HSF1 が、その転写量を調節してタンパク質ホメオスタシスを保つことが明らかとなった (*Mol. Cell* 2012)。



松本雅記：

タンパク質の高感度定量技術である MRM 法とプロテオームワイドな組換えタンパク質リソースを組み合わせることで次世代の定量プロテオミクスプラットフォームである iMRM 法を構築した。本方法を用いて正常細胞から人工的に癌化誘導を行ったモデル細胞を対象に代謝酵素の絶対定量を行い、癌状態に特異的な代謝シフトが従来考えられていた解糖系にとどまらずよりグローバルに生じていることを明らかにした(第 35 回日本分子生物学会、福岡、2012)。

清水宣明：

内因性グルココルチコイドと骨格筋グルココルチコイドレセプター(GR)が、標的遺伝子転写を介して、骨格筋から全身にエネルギーを供給することを、骨格筋特異的 GR 遺伝子破壊マウスを利用して示した(キーストンシンポジウム "Nuclear Receptors and Friends" [Short Talk in the Plenary Session on Skeletal Muscle, Exercise and Diet], Alpbach, Austria, 2013)。

田嶋正二：

DNA のメチル化されたシトシン塩基のヒドロキシル化が、脱メチル化の目印となっている。ES 細胞では DNA メチル化酵素 Dnmt3a と Dnmt3b がメチル化した領域が選択的にヒドロキシメチル化され、複製過程で Dnmt1 により維持されないために、ヒドロキシル化されたメチルシトシンは消去されていることを示した(第 7 回日本エピジェネティクス研究会、奈良市、2013)。

松下正之：

脱アセチル化酵素・SIRT2 の基質として、翻訳因子である eEF1B δ 蛋白質を同定し、熱ストレスなどで選択的スプライシングによって転写因子へと変化することを見出した。この転写因子機能を持つ eEF1B δ は脳に特異的に発現しているために、eEF1B δ の遺伝子改変マウスを作製し、このマウスの表現型などについて報告した(第

90 回日本生理学会大会、東京、2013)。

大澤 毅：

固形癌の中心部は、低酸素や低栄養状態に陥りやすく、その状況を癌細胞自身が克服することが増殖や進展に不可欠であるが、これまでそのメカニズムは不明であった。本研究では、低酸素、低栄養を模した培養癌細胞の解析からJHDM1Dを見出し、その役割を培養細胞とマウスでも解析した。その結果、JHDM1Dが腫瘍増殖期に必須である血管新生と同調し、腫瘍血管新生を制御することを見出した (**Cancer Res.** 2013)。

竹森 洋：

塩誘導キナーゼ SIK3 (SIK3) およびそのアイソフォームは、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) や転写因子 CREB の共役因子 CRTC の制御を介して多彩な代謝調節を行っていることが予想された。SIK3 遺伝子欠損マウスを作成し解析したところ、やはり多くの表現型を示し、肝臓での糖新生遺伝子の高発現と低血糖という矛盾や、コレステロールと胆汁酸を合成し続けるという代謝異常を示すことが明らかとなった (**PLoS ONE** 2012)。

深澤壽太郎：

発芽、成長、開花を制御する植物ホルモン・ジベレリン (GA) の信号伝達では、DELLA の分解が鍵反応である。DELLA と相互作用する転写因子 GAF1 を単離し、*gaf1gaf2* 二重変異体は、GA 非感受性の矮性を示し、GAF1 過剰発現体は GA 投与時のような成長促進が認められた (Nature conference, Frontiers in plant biology: From discovery to applications, Ghent Belgium, 2012)。



二村圭祐：

転写因子、クロマチン制御因子の異常変異は先天性心疾患を引き起こす原因となるが、発生中の心臓における転写因子やクロマチン制御因子の分子機能について不明な点が多い。今回、我々はこれらの因子が転写量の調節だけではなく、転写終結の制御をおこなっていることを同定した (EMBO Conference: From Functional Genomics to Systems Biology 2012)。

林 良樹：

ショウジョウバエ始原生殖細胞 (PGC) の代謝状態をメタボロミクスにより解析した結果、PGC では体細胞に比べて解糖系が著しく亢進していることが示された。そこで PGC における解糖系の機能解析を行った結果、解糖系は PGC の品質管理機構 (選択的細胞死誘導) において重要な役割を果たすことが明らかとなった (日本動物学会第 83 回大会、大阪、2012；第 35 回日本分子生物学会、福岡、2012)。

白木琢磨：

プロトポルフィリアモデル細胞由来のヘム合成中間代謝物が、核内受容体 PPAR γ に共有結合し活性を抑制することを発見した (Metabolism, Diet and Disease, 2012, Washington DC, USA)。また、細胞外に放出されたヘムがヘモペキシンと結合し、受容体を介したエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、転写因子 Bach1 に作用すること示し (第 85 回日本生化学会大会、2012、福岡) (五十嵐班との共同研究)。

酒井寿郎：

白色脂肪細胞・褐色脂肪細胞分化モデルとして、養環境・エネルギー状態の変化に伴いヒストンメチル化酵素・脱メチル化酵素の補酵素であり、ATP 依存性の代謝産物 SAM、 α KG、FAD のレベルがどう変化するか、HDMT、HMT はこれら補酵素の細胞内レベルのダイナミックレンジと連動し代謝のセンサーとなりうるのかを解明した (Keystone Symposium 招待講演: Nuclear Receptors and Friends: Roles in Energy Homeostasis and Metabolic Dysfunction 2013)

池田和博：

女性ホルモンであるエストロゲンは、骨代謝を制御しているが、その作用メカニズムに関しては未解明の部分が多い。本研究において、活性型エストロゲン受容体 (caER α) を軟骨細胞で特異的に発現する遺伝子改変マウス (caER α ^{ColII}) を作製したところ、このマウスは体格が小さく、大腿骨の短小化や顔面の短縮化が観察され、軟骨細胞増殖が低下していた。以上の結果より、ER α は軟骨細胞の分化・増殖に関与し、骨格の形成・維持に重要な働きを有することが示唆された (**Biochem. Biophys. Res. Commun.** 2012)。

鈴木教郎：

生体への低酸素負荷の影響を検討するために、赤血球増殖因子 EPO の遺伝子改変マウスを樹立した。その結果、成獣で重度の貧血を発症し、各臓器への酸素供給が慢性的に低下するマウスの樹立に成功した (**Nature Commun.** 2013; The 33rd Naito Conference on Oxygen Biology, Sapporo)。現在、このマウスを全身性の慢性低酸素応答モデルとして、代謝産物と遺伝子発現の解析に利用している。

石濱 泰：

独自のタンパク質大規模計測技術を用いて、ヒト iPS 細胞プロテオームを世界最大規模で解析することに成功

した。線維芽細胞と比較することにより、今回同定された 9,510 種のタンパク質のうち、約 25%にあたる 2,366 種のタンパク質は iPS 細胞選択的に発現しており、特に転写制御タンパク質が際立って濃縮されていた。その中には今までタンパク質レベルではその存在が確認されていなかった 5 種の転写因子も含まれており、今回得られた世界最大の iPS プロテオーム情報により、様々な機能解析が加速することが期待される (**J. Proteome Res.** 2013)。

8. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ程度）

現在実施している新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、計画研究・公募研究毎に順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

【主な論文（抜粋）】

《計画研究》査読付き学術論文 101 報（2011～2013 年）

*深水昭吉／高橋秀和：

Tamiya H, Hirota K, Takahashi Y, Daitoku H, Kaneko Y, Sakuta G, Iizuka K, Watanabe S, Ishii N, and *Fukamizu A: Conserved SAMS function in regulating egg-laying in *C. elegans*. **J. Recept. Signal Transduct.** 7, 1371-1375 (2013)

Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, Sigl V, Hanada T, Hanada R, Lipinski S, Wild B, Camargo SM, Singer D, Richter A, Kuba K, Fukamizu A, Schreiber S, Clevers H, Verrey F, Rosenstiel P, and *Penninger JM: ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. **Nature** 487, 477-481 (2012)

Ozcan L, Wong CC, Li G, Xu T, Pajvani U, Park SK, Wronska A, Chen BX, Marks AR, Fukamizu A, Backs J, Singer HA, Yates JR 3rd, Accili D, and *Tabas I: Calcium signaling through CaMKII regulates hepatic glucose production in fasting and obesity. **Cell Metab.** 15, 739-751 (2012)

Takahashi H, Sun X, Hamamoto M, Yashiroda Y, and *Yoshida M: The SAGA histone acetyltransferase complex regulates leucine uptake through the Agp3 permease in fission yeast. **J. Biol. Chem.** 287, 38158-38167 (2012)

Daitoku H, Sakamaki J, and *Fukamizu A: Regulation of FoxO transcription factors by acetylation and protein-protein interactions. [Invited Review] **Biochim. Biophys. Acta** 1813, 1954-1960 (2011)

Takahashi Y, Daitoku H, Hirota K, Tamiya H, Yokoyama A, Kako K, Nagashima Y, Nakamura A, Shimada T, Watanabe S, Yamagata K, Yasuda K, Ishii N, and *Fukamizu A: Asymmetric arginine dimethylation determines life span in *C. elegans* by regulating forkhead transcription factor DAF-16. **Cell Metab.** 13, 505-516 (2011)

*五十嵐和彦：

Roychoudhuri R, Hirahara K, Mousavi K, Clever D, Klebanoff CA, Bonelli M, Sciume G, Zare H, Vahedi G, Dema B, Yu Z, Liu H, Takahashi H, Rao M, Muranski P, Crompton JG, Punkosdy G, Bedognetti D, Wand E, Hoffmann V, Rivera J, Marinocola FM, Nakamura A, Sartorelli V, Kanno Y, Gattinoni L, Muto A, Igarashi K, O'Shea JJ, and *Restifo NP: Bach2 represses effector programmes to stabilize Treg-mediated immune homeostasis. **Nature** in press (2013)

Swaminathan S, Huang C, Geng H, Chen Z, Harvey R, Kang H, Ng C, Titz B, Hurtz C, Sadiyah M F, Nowak D, Thoennissen G B, Rand V, Graeber T G, Koeffler H P, Carrooll W L Willman C L, Hall A G, Igarashi K, Melnick A, and *Muschen M: BACH2 mediates negative selection and p53-dependent tumor suppression at the pre-B cell receptor checkpoint. **Nature Med.** in press (2013)

Nakanome A, Brydun A, Matsumoto M, Ota K, Funayama R, Nakayama K, Ono M, Shiga K, Kobayashi T, and *Igarashi K: Bach1 is critical for the transformation of mouse embryonic fibroblasts by Ras(V12) and maintains ERK signaling. **Oncogene** in press (2013)

Kera Y, Katoh Y, Ohta M, Matsumoto M Takano-Yamamoto T, and *Igarashi K: Methionine adenosyltransferase II-dependent histone H3K9 methylation at the COX-2 gene locus. **J. Biol. Chem.** 288, 12592-13601 (2013)

*中尾光善：

Hino S, Nagaoka K, and *Nakao M: Metabolism-epigenome crosstalk in physiology and diseases. [Invited Review, Special issue epigenomics] **J. Hum. Genet.** in press (2013)

Hino S, Sakamoto A, Nagaoka K, Anan K, Wang Y, Mimasu S, Umehara T, Yokoyama S, Kosai K, and *Nakao M: FAD-dependent lysine demethylase LSD1 regulates cellular energy expenditure.

Nature Commun. 3, 758 (2012)

Saitoh N, Sakamoto C, Hagiwara M, Agredano-Moreno LT, Jiménez-García LF, and ***Nakao M**: The distribution of phosphorylated SR proteins and alternative splicing are regulated by RANBP2.

Mol. Biol. Cell 23, 1115-1128 (2012)

Watanabe T, Ishihara K, Hirose A, Watanabe S, Hino S, Ojima H, Kanai Y, Sasaki Y, and ***Nakao M**: Higher-order chromatin regulation and differential gene expression in human tumor necrosis factor/lymphotoxin locus in hepatocellular carcinoma cells.

Mol. Cell. Biol. 32, 1529-1541 (2012)

*菅澤 薫 :

Nishi R, Sakai W, Tone D, Hanaoka F, and ***Sugasawa K**: Structure-function analysis of the EF-hand protein centrin-2 for its intracellular localization and nucleotide excision repair.

Nucleic Acids Res. in press (2013)

Kikuchi K, Narita T, Pham VT, Iijima J, Hirota K, Keka IS, Mohiuddin M, Okawa K, Hori T, Fukagawa T, Essers J, Kanaar R, Whitby MC, **Sugasawa K**, Taniguchi Y, Kitagawa K, and *Takeda S: Structure-specific endonucleases Xpf and Mus81 play overlapping but essential roles in DNA repair by homologous recombination.

Cancer Res. in press (2013)

Fischer ES, Scrima A, Böhm K, Matsumoto S, Lingaraju GM, Faty M, Yasuda T, Cavadini S, Wakasugi M, Hanaoka F, Iwai S, Gut H, **Sugasawa K**, and *Thomä NH: The molecular basis of CRL4^{DDb2/CSA} ubiquitin ligase architecture, targeting, and activation.

Cell 147, 1024-1039 (2011)

Yanagihara H, Kobayashi J, Tateishi S, Kato A, Matsuura S, Tauchi H, Yamada K, Takezawa J, **Sugasawa K**, Masutani C, Hanaoka F, Weemaes CM, Mori T, Zou L, and *Komatsu K: NBS1 recruits RAD18 via a RAD6-like domain and regulates Pol η -dependent translesion DNA synthesis.

Mol. Cell 43, 788-797 (2011)

*清水敏之 :

Tanji H, Ohto U, Shibata T, Miyake M, and ***Shimizu T**: Structural reorganization of the Toll-like receptor 8 dimer induced by agonistic ligands.

Science 339, 1426-1429 (2013)

Kuwabara N, Murayama Y, Hashimoto H, Kokabu Y, Ikeguchi M, Sato M, Mayanagi K, Tsutsui Y, Iwasaki H, and ***Shimizu T**: Mechanistic insights into the activation of rad51-mediated strand exchange from the structure of a recombination activator, the swi5-sfr1 complex.

Structure 20, 440-449 (2012)

Ohto U, Fukase K, Miyake K, and ***Shimizu T**: Structural basis of species-specific endotoxin sensing by innate immune receptor TLR4/MD-2.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109, 7421-7426 (2012)

Ohto U, Yamakawa N, Akashi-Takamura S, Miyake K, and ***Shimizu T**: Structural analyses of human Toll-like receptor 4 polymorphisms D299G and T399I

J. Biol. Chem. 287, 40611-40617 (2012)

*柳澤 純 :

Akaogi K, Ono W, Hayashi Y, Kishimoto H, and ***Yanagisawa J**: MYBBP1A suppresses breast cancer tumorigenesis by enhancing the p53 dependent anoikis.

BMC Cancer 13, 65 (2013)

Fujimura A, Kishimoto H, ***Yanagisawa J**, and Kimura K: Enhancer of rudimentary homolog (ERH) plays an essential role in the progression of mitosis by promoting mitotic chromosome alignment.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 423, 588-592 (2012)

Kumazawa T, Nishimura K, Kuroda T, Ono W, Yamaguchi C, Katagiri N, Tsuchiya M, Masumoto H, Nakajima Y, Murayama A, Kimura K, and ***Yanagisawa J**: Novel nucleolar pathway connecting intracellular energy status with p53 activation

J. Biol. Chem. 286, 20861-20869 (2011)

Nakajima Y, Akaogi K, Suzuki T, Osakabe A, Yamaguchi C, Sunahara N, Ishida J, Kako K, Ogawa S, Fujimura T, Homma Y, Fukamizu A, Murayama A, Kimura K, Inoue S, and ***Yanagisawa J**: Estrogen regulates tumor growth through a nonclassical pathway that includes the transcription factors ER β and KLF5.

Science Signal. 4, ra22 (2011)

*本橋ほづみ :

Fujita R, Takayama-Tsujimoto M, Satoh H, Gutiérrez L, Aburatani H, Fujii S, Sarai A, Bresnick EH, Yamamoto M, and *Motohashi H: NF-E2 p45 is important for establishing normal function of platelets. *Mol. Cell. Biol.* in press (2013)

Taguchi K, Fujikawa N, Komatsu M, Ishii T, Unno M, Akaike T, Motohashi H, and *Yamamoto M: Keap1 degradation by autophagy for the maintenance of redox homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109, 13561-13566 (2012)

Nishida M, Sawa T, Kitajima N, Ono K, Inoue H, Ihara H, Motohashi H, Yamamoto M, Suematsu M, Kurose H, van der Vliet A, Freeman B, Shibata T, Ucnida K, Kumagai Y, and *Akaike T: Hydrogen sulfide anion regulates redox signaling via electrophile sulfation. *Nature Chem. Biol.* 8, 714-724 (2012)

Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, Shibata T, Nukiwa T, Aburatani H, Yamamoto M, and *Motohashi H: Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming. *Cancer Cell* 22, 66-79 (2012)

*矢作直也 :

Naka A, Iida KT, Nakagawa Y, Iwasaki H, Takeuchi Y, Satoh A, Matsuzaka T, Ishii KA, Kobayashi K, Yatoh S, Shimada M, Yahagi N, Suzuki H, Sone H, Yamada N, and *Shimano H: TFE3 inhibits myoblast differentiation in C2C12 cells via down-regulating gene expression of myogenin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 430, 664-9 (2013)

Iwasaki H, Naka A, Iida KT, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Ishii KA, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Yahagi N, Sone H, Suzuki H, Yamada N, and *Shimano H: TFE3 regulates muscle metabolic gene expression, increases glycogen stores, and enhances insulin sensitivity in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 302, E896-E902 (2012)

Kumadaki S, Karasawa T, Matsuzaka T, Ema M, Nakagawa Y, Nakakuki M, Saito R, Yahagi N, Iwasaki H, Sone H, Takekoshi K, Yatoh S, Kobayashi K, Takahashi A, Suzuki H, Takahashi S, Yamada N, and *Shimano H: Inhibition of ubiquitin ligase F-box and WD repeat domain-containing 7a (Fbw7a) causes hepatosteatosis through Kruppel-like factor 5 (KLF5)/peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 (PPAR γ 2) pathway but not SREBP-1c protein in mice. *J. Biol. Chem.* 286, 40835-46 (2011)

《公募研究》査読付き学術論文 102 報 (2012~2013 年)

尾野 亘 :

Horie T, Baba O, Kuwabara Y, Chujo Y, Watanabe S, Kinoshita M, Horiguchi M, Nakamura T, Chonabayashi K, Hishizawa M, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, and *Ono K: MicroRNA-33-deficiency reduces the progression of atherosclerotic plaque in apoE^{-/-} mice. *J. Am. Heart Assoc.* 1:e003376 (2012)

佐々木 努 :

Lee YS, Sasaki T, Kobayashi M, Kikuchi O, Kim HJ, Yokota-Hashimoto H, Shimpuku M, Susanti VY, Ido-Kitamura Y, Kimura K, Inoue H, Tanaka-Okamoto M, Ishizaki H, Miyoshi J, Ohya S, Tanaka Y, Kitajima S, and *Kitamura T: Hypothalamic ATF3 is involved in regulating glucose and energy metabolism in mice. *Diabetologia* in press (2013)

田中 稔 :

Inagaki FF, Tanaka M, Inagaki NF, Yagai T, Sato Y, Sekiguchi K, Oyaizu N, Kokudo N, and *Miyajima A: Nephronectin is upregulated in acute and chronic hepatitis and aggravates liver injury by recruiting CD4 positive cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 430, 751-756 (2013)

中井 彰 :

Fujimoto M, Takaki E, Takii R, Tan K, Prakasam R, Hayashida N, Iemura S, Natsume T, and *Nakai A: RPA assists HSF1 access to nucleosomal DNA by recruiting histone chaperone FACT. *Mol. Cell* 48, 182-194 (2012)

松本雅記 :

Hirano A, Yumimoto K, Tsunematsu R, Matsumoto M, Oyama M, Kozuka-Hata H, Nakagawa T, Lanjakornsiripan D, *Nakayama KI, and *Fukada Y: FBXL21 regulates oscillation of the circadian clock through ubiquitination and stabilization of cryptochromes. *Cell* 152, 1106-118 (2013)

清水宣明 :

Yoshikawa N, Shimizu N, Maruyama T, Sano M, Matsuhashi T, Fukuda K, Kataoka M, Satoh T, Ojima H, Sawai T, Morimoto C, Kuribara A, Hosono O, and *Tanaka H: Cardiomyocyte-specific overexpression of HEXIM1 prevents right ventricular hypertrophy in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice.

PLoS One. 7, e52522 (2012)

田嶋正二 :

Otani J, Arita K, Kato T, Kinoshita M, Kimura H, Suetake I, Tajima S, Ariyoshi M, and *Shirakawa M: Structural basis of the versatile DNA recognition ability of the methyl CpG binding domain of methyl-CpG binding domain protein 4.

J. Biol. Chem. 288, 6351-6362 (2013)

松下正之 :

Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, Ueda R, Taira S, Ohshiro H, Ikema T, Yamakawa K, Higa M, Tanaka H, Takayama C, Matsushita M, Oyadomari S, Shimabukuro M, and *Masuzaki H: Brown rice and its component, γ -oryzanol, attenuate the preference for high-fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice.

Diabetes 61, 3084-3093 (2012)

大澤 毅 :

*Osawa T, Tsuchida R, Muramatsu M, Shimamura T, Wang F, Suehiro J, Kanki Y, Wada Y, Yuasa Y, Aburatani H, Miyano S, Minami T, Kodama T, and *Shibuya M: Inhibition of histone demethylase JMJD1A improves anti-angiogenic therapy and reduces tumor associated macrophages.

Cancer Res. 73, 3019-3028 (2013)

竹森 洋 :

Yao Y, Hirata T, Soontrapa K, Ma X, Takemori H, and *Narumiya S: Prostaglandin E2 promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signaling by cAMP and PI3-Kinase.

Nature Commun. 4, 1685 (2013)

二村圭祐 :

Takeichi M, Nimura K, Mori M, Nakagami H, and *Kaneda Y: The transcription factors Tbx18 and Wt1 control the epicardial epithelial-mesenchymal transition through bi-directional regulation of Slug in murine primary epicardial cells.

PLoS One 8, e57829 (2013)

永松 剛 :

*Takubo K, Nagamatsu G, Kobayashi CI, Nakamura-Ishizu A, Kobayashi H, Ikeda E, Goda N, Rahimi Y, Johnson RS, Soga T, Hirao A, Suematsu M, and *Suda T: Regulation of glycolysis by Pdk functions as a metabolic checkpoint for cell cycle quiescence in hematopoietic stem cells.

Cell Stem Cell 12, 49-61 (2013)

白木琢磨 :

Li J, Shiraki T, and *Igarashi, K : Bach1 as a regulator of mitosis, beyond its transcriptional function.

Commun. Integ. Biol. 5, 477-479 (2012) [review]

長嶋剛志 :

Hirotsu Y, *Katsuoka F, Funayama R, Nagashima T, Nishida Y, Nakayama K, Douglas Engel J, and *Yamamoto M: Nrf2-MafG heterodimers contribute globally to antioxidant and metabolic networks.

Nucleic Acids Res. 40, 10228-10239 (2012)

酒井寿郎 :

Tachibana K, Takeuchi K, Inada H, Sugimoto K, Ishimoto K, Yamashita M, Maegawa T, Yamasaki D, Osada S, Tanaka T, Rakug H, Hamakubo T, Sakai J, Kodama T, and *Doi T: Human mannose-binding lectin 2 is directly regulated by peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) via a peroxisome proliferator responsive element.

J. Biochem. in press (2013)

小林麻己人 :

Mukaigasa K, Nguyen LTP, Li L, Nakajima H, Yamamoto M, and *Kobayashi M: Genetic evidence of an evolutionarily conserved role for Nrf2 in the protection against oxidative stress.

Mol. Cell. Biol. 32, 4455-4461 (2012)

堀澤健一 :

Tokunaga M, Shiheido H, Hayakawa I, Utsumi A, Sakuma-Yonemura Y, Tabata N, Takashima H, Doi N, Horisawa K, and *Yanagawa H: Hereditary spastic paraplegia protein spartin is a novel FK506-binding protein identified by mRNA display.

Chem. Biol. in press (2013)

松本道宏 :

Kimura K, Nakamura Y, Inaba Y, Matsumoto M, Kido Y, Asahara SI, Matsuda T, Watanabe H, Maeda A, Inagaki F, Mukai C, Takeda K, Akira S, Ota T, Nakabayashi H, Kaneko S, Kasuga M, and Inoue H: Histidine augments the suppression of hepatic glucose production by central insulin action. **Diabetes** in press (2013)

林 良樹 :

Hayashi Y, Sexton TR, Dejima K, Perry DW, Takamura M, Kobayashi S, *Nakato H, and *Harrison DA: Glypicans regulate JAK/ STAT signaling and distribution of the Unpaired morphogen. **Development** 139, 4162-4171 (2012)

池田和博 :

Ikeda K, Tsukui T, Imazawa Y, Horie-Inoue K, and *Inoue S: Conditional expression of constitutively active estrogen receptor α in chondrocytes impairs longitudinal bone growth in mice. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 425, 912-917 (2012)

鈴木教郎 :

Yamazaki S, Souma T, Hirano I, Pan X, Minegishi N, *Suzuki N, and Yamamoto M: A mouse model of adult-onset anaemia due to erythropoietin deficiency. **Nature Commun.** in press (2013)

石濱 泰 :

Yamana R, Iwasaki M, Wakabayashi M, Nakagawa M, Yamanaka S, and *Ishihama Y: Rapid and deep profiling of human induced pluripotent stem cell proteome by one-shot nanoLC-MS/MS analysis with meter-scale monolithic silica columns. **J. Proteome Res.** 12, 214-221 (2013)

田中知明 :

Hosokawa H, Tanaka T, Suzuki Y, Iwamura C, Ohkubo S, Endoh K, Kato M, Endo Y, Onodera A, Tumes J D, Kanai A, Sugano S, and *Nakayama T: Functionally distinct Gata3/Chd4 complexes coordinately establish Th2 cell identity. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 12, 4691-4696 (2013)

【転写代謝システム ホームページ】

<http://tmsystem.tara.tsukuba.ac.jp/>

【主催シンポジウム等】

- 1) 平成 23 年 10 月 19 日 (水) 「転写代謝システム」キックオフミーティングおよび領域説明会 (第 1 回領域班会議) (大手町サンケイプラザ)
- 2) 平成 24 年 2 月 9 日 (木) ~ 11 日 (土) 若手ワークショップ (第 2 回領域班会議) (和光純薬湯河原研究所)
- 3) 平成 24 年 2 月 17 日 (金) ~ 転写代謝セミナー (現在も、全国で継続中)
- 4) 平成 24 年 7 月 2 日 (月) ~ 4 日 (水) 第 3 回領域班会議 (つくばグランドホテル)
- 5) 平成 24 年 11 月 25 日 (日) ~ 28 日 (水) 「The 8th 3R Symposium (共催)」(淡路夢舞台国際会議場)
- 6) 平成 25 年 1 月 24 日 (木) ~ 26 日 (土) 若手ワークショップ (第 4 回領域班会議) (ホテル鬼怒川御苑)
- 7) 平成 25 年 2 月 21 日 (木) ~ 22 日 (金) 「発生過程におけるエネルギー代謝を考える会 (共催)」(基礎生物学研究所)
- 8) 平成 25 年 5 月 11 日 (土) 市民公開講座「遺伝子と健康」(アウトリーチ活動の一環として、つくば国際会議場で開催) : 一般市民が 82 名参加下さり、80 名がアンケートに協力下さり、「満足」「概ね満足」とあわせて 84% という回答をいただいた。

【アウトリーチ活動】

《計画研究》

深水昭吉 :

- ・NHK サイエンス・ゼロ「長寿遺伝子を呼び覚ませ! ~寿命はどこまで延ばせるか?~」ゲスト出演 (平成 23 年 8 月 6 日/11 日、11 月 15 日)
- ・筑波大附属駒場高等学校 2 年生研究室訪問「いのちの最小単位・アミノ酸の分子解剖」(平成 23 年 11 月 15 日、筑波大学)
- ・第 12 回 WAKO つくばフォーラム「転写と代謝のクロストーク: 病態バイオロジーの新展開」(平成 23 年 11 月 29 日、筑波)
- ・筑波大附属駒場中学校 3 年生研究室訪問「線虫の寿命科学-光るタンパク質を観察しよう」(平成 24 年 2 月 7 日、筑波)
- ・茨城県立緑岡高校出張講義 (平成 24 年 9 月 6 日、水戸)
- ・米軍子弟教育高大連携プロジェクト (平成 24 年 9 月 24~25 日、筑波大学)
- ・第 13 回 WAKO つくばフォーラム「細胞運命の制御メカニズム」(平成 24 年 11 月 28 日、筑波)

五十嵐和彦：

- ・山形県立山形東高等学校「東北大学医学部医学科説明会：医学者という選択と東北大学医学部（医学科）の紹介」（平成23年7月10日、山形東高）

中尾光善：

- ・八代市立八代中学校の発生医学研究所見学会（授業と研究室公開）（平成23年6月3日、平成24年6月8日、平成25年6月7日、熊本大学）
- ・市民公開講座・見学会「研究所を見学しよう！！～生命科学の「今」を体感する～」（平成23年11月5~6日、熊本大学）、「体験！発見！だけん、発生研！」（平成24年11月3~4日、熊本大学）
- ・企画「世代を超えて伝わる代謝エピジェネティクス 生活習慣・環境因子がなぜ記憶されるのか」実験医学（2011年9月号）

菅澤 薫：

- ・兵庫県立明石高等学校・模擬授業「DNAを大事にしよう」（平成24年7月24日、神戸大学）
- ・兵庫県立星陵高等学校・模擬授業「DNAを大事にしよう」（平成24年10月26日、神戸大学）

本橋ほづみ：

- ・宮城第一高等学校 理数科 出張講義（平成25年11月6日、仙台）
- ・スマートエイジングカレッジ 講義（平成25年12月20日、仙台）

矢作直也：

- ・NHK あさイチ「女性もご用心！糖尿病」ゲスト出演（平成24年7月11日）
- ・NHK ニュース7「糖尿病早期発見へ薬局で検査」（平成24年10月27日）
- ・NHK ラジオ第1 私も一言！夕方ニュース「薬局で簡単”糖尿病チェック”早期発見で予防と治療を」（平成24年10月29日）
- ・テレビ朝日 モーニングバード ニュースアップ「身近で気軽に！広がる”糖尿病の簡易検査”」ゲスト出演（平成24年10月31日）
- ・テレビ朝日 Human Science スペシャル「今、知っておきたい医療の新常識スペシャル—iPS細胞最新研究から、がん・脳卒中・糖尿病最先端治療まで—」ゲスト出演（平成24年11月18日）
- ・フジテレビ「カスペ！わたしを救う革命ドクター」ゲスト出演（平成25年5月14日）

《公募研究》

酒井寿郎：

- ・女子中高生の進路選択を支援するイベント「女子中高生のみなさん先端研へようこそ！」先端研に未来の“リケジョ”が大集合！（平成23年11月3日、東京）

竹森 洋：

- ・独立行政法人医薬基盤研究所一般公開「青色発光ダイオードで観察しよう！（新学術領域研究・転写代謝システム 協賛）」（平成24年11月10日）
- ・整髪剤「商品名：FOLIAGE（右写真）」の実用化に成功（中野製薬株式会社 [京都]、平成25年4月18日販売開始）

小林麻己人：

- ・日本大学講演 魅せるスライド&伝わるプレゼン 「プレゼンスライドの改善を試みる」（平成25年1月28日、藤沢）

白木琢磨：

- ・ラジオ（WBS 和歌山ラジオ「もっと、つれわか！」）に出演し研究紹介（2013年2月5日）

堀澤健一：

- ・慶應義塾大学付属高校3年生 研究室体験実験「塾内高校生のための夏休み研究体験」（平成24年8月6~8日、横浜）

林 良樹：

- ・岡崎市立東海中学校「遺伝子が体を作る仕組み—ショウジョウバエの研究から分かること」出前授業（平成24年11月7日）



9. 今後の研究領域の推進方策（2 ページ程度）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募班での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

【審査（ヒアリング時での質問、審査結果の所見）への対応】、【共同研究の促進】、【若手支援】と【国内外の研究者との連携による組織の強化】について述べ、それぞれに対応した今後の推進方策（1）～（4）について記述する。

【審査への対応】

ヒアリング時での質問：

ヒアリング時に研究対象となる生物種について、また化学生物学分野の研究者の参加についての質問（下記の『所見』にも記載）をいただいていたため、公募要領（平成 23 年 9 月 1 日公開）には「生物種は限定しないこと」、および「ケミカルバイオロジー等の研究提案を期待する」ことを明記した。優れたテーマとして、植物の転写と代謝を研究する深澤班（広島大）とメチル化のケミカルプローブを研究する堀澤班（慶応大）が本領域に加わったことは強化につながった。また、プロテオミクスの専門家である石濱（京大）や松本（雅）（九大）が参加したことで領域内のハブとなり、共同研究が 6 件展開している。

審査結果の所見：

本領域の発足に際して、以下のような『所見』をいただいた。

『本研究領域は、これまで各々が独立して展開されて来た転写調節と代謝制御の両分野の研究融合を図り、両者のクロストークを解明することを目指した、重要かつ新規性の高い提案であると評価できる。メンバーは転写研究や代謝研究関連において十分な実績を持った研究者を配している。さらには、創薬などの医学領域への展開を目指し、生理・構造分野の研究者を計画班員に加え、優れた組織構成となっている。また、領域全体の研究計画が十分に練られており、領域代表者のマネジメント能力についても十分な実績がうかがえる。以上のことから、研究領域の推進により、新たな融合研究分野の創成と他分野への波及効果が期待される。一方で、生命素子という言葉はやや意味が曖昧に感じられるので、それを具体化するような成果を期待したいという意見や、新たな生命素子（鍵分子）を見いだすためにケミカルバイオロジー等の研究者を公募研究で補うと一層強力になるのではないかという意見もあった。』

採択後にいただいた所見に照らし、平成 23 年度に発足した本領域研究の計画班は、申請時の研究計画にもとづいて、「7. 主な研究成果」に記載したように順調に研究を進めている。アクティブな公募班にも恵まれ、これまでの研究期間中、領域の実績として、21 名の若手研究員が助教や講師に採用され、あるいはスタッフが昇格（助教→准教授）するなど、研究者の育成に大きく貢献してきている。さらに、計画班の本橋（東北大）が教授（加齢医学研究所、平成 25 年 4 月 1 日～）に、公募班の佐々木（群馬大）が准教授（生体調節研究所、平成 25 年 4 月 1 日～）に昇格し、堀澤（慶応）が助教から専任講師に、深澤（広島大）が特任助教から助教になるなど、研究代表者らも大きく成長している。また、「4. 若手研究者の育成に係る取組状況」に詳細に記載したように、本領域に関わる研究を行っている大学院生や若手研究者が受賞した奨励賞等は 18 件にも及ぶ。計画班の矢作（筑波大）や、公募班の佐々木（群馬大）らも Young Investigator Award を受賞するなど、大変活発に活動している。

*今後の推進方策（1）

ヒアリングや所見から沢山のヒントをいただいております、それらを実践することで領域活動が大きく進展していることが実感できている。今年度は2回目の公募を募集することになるため、引き続き「生命現象の多様性」を担保し、「幅広い分野の研究者が参加」できる班運営を心掛けることで、転写代謝研究領域を大きく発展させていきたい。また、中間審査のヒアリング結果を受けて、さらに伸ばしていく点と改善する点について検討していきたい。

【共同研究の促進】

新学術領域研究の大きな目的の一つは、共同研究を推進することで個別研究では成し得ないブレースルーとなるような成果が生まれ、新しい研究領域の開拓につながることを期待されている。そこで、平成24年7月2日（月）～4日（水）に開催した第3回領域班会議（つくばグランドホテル）において、上記の主旨を説明しつつ、自由に共同研究が組めるよう、A) 情報交換・材料供与、B) 共同研究構想、C) 共著論文作成、D) 共著論文発表、という4つのステージを設定した。その結果、1年程度でA) が21件、A) → B) へ進展したものが17件、B) → C) へ発展したものが8件となっている。しかし、C) → D) へ結実していくためには、p. 7に記載している1:1の共同研究から、さらに協力者を得て加速化する取り組みが必要である。

*今後の推進方策（2）

そこで、次回の領域班会議では、共同研究グループから事前に希望を募り、以下の2つの観点から「**Collaboration Proposal Meeting**」を開催する予定である。

- (1) 自分たちのニーズ（＝どんな共同研究が必要か・歓迎か）
- (2) 自分たちの得意な実験系（＝どんなことで他の人の役に立てるか）

【若手支援】

若手支援は、各研究班の努力に負っているところが大きいですが、領域として、引き続き交流の場を作っていく。また、p. 11に記載したように、若手からの自主的な提案も積極的に支援したい。

*今後の推進方策（3）

機会提供型支援：若手ワークショップ、転写代謝セミナーを継続して開催していきたい。また、任意団体ではあるが、遺伝子発現をテーマとしている研究者の意見交換の場でもある「転写研究会（http://tmsystem.tara.tsukuba.ac.jp/?page_id=1056）」の協力を得て、ポスト等の情報発信を行っていく。

自主創出型支援：若手からの働きかけを十分に汲み取り、若手連携研究会等を支援していく。また、一般向け情報発信（アウトリーチ）への関心が高く、若手が **on the job training** を希望する場合、研究への負担にならない範囲での企画を支援したい。

【国内外の研究者との連携による組織の強化】

*今後の推進方策（4）

多様な分野で研究をしている研究者との意見交換できる機会も重要であり、他新学術領域研究班との合同ミーティングを企画したい。異分野の大学院生、ポスドクやスタッフが相互に交流する場ともなり、有意義と考えている。さらに、国際シンポジウムを企画することにより、海外の研究者との連携も強化したい。また、領域と新旧の公募班が連携できるよう、班友（転写代謝フレンズ）として、引き続き共同研究が継続できるオープンな環境を提供していきたい。