

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 29 日現在

機関番号：12102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23116001

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）Crosstalk of transcriptional control and energy pathways by hub metabolites

## 研究代表者

深水 昭吉（FUKAMIZU, Akiyoshi）

筑波大学・生命環境系・教授

研究者番号：60199172

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 31,620,000 円

研究成果の概要（和文）：本新学術領域研究は、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を研究の目的とした。総括班では、領域班会議において、研究進捗状況の発表に加えて「Collaboration Proposal Meeting」を行い、研究者間の技術交流や共同研究を推進した。また、若手研究者や大学院生を主体としたワークショップや、全国で計58回にわたって行われた「転写代謝セミナー」の開催を支援した。さらにホームページでの情報発信に加え、市民公開講座の主催や、新聞、テレビなどのメディアを通して、研究成果を国民に広く公表した。

研究成果の概要（英文）：Our research project aimed to explore the crosstalk between the transcriptional status and energy metabolism. As the organizing group of this project, we held the annual meetings of the research groups and promoted the interaction and collaboration among the members, for example, by setting up "Collaboration Proposal Meeting". We also supported the workshops organized by graduate students and young scientists, and "Transcription-Metabolism Seminars" held 58 times all over the country. Furthermore, we spread information on a website, held public lectures and announced our achievements to the people through mass media.

研究分野：分子生物学

キーワード：転写 代謝 生命素子 翻訳後修飾 クロマチン エピジェネティクス

### 1. 研究開始当初の背景

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 (=hub metabolites) 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。しかしながら、転写研究と代謝研究は、それぞれ異なる学問分野として発展した歴史をもち、両分野を俯瞰した概念の下で、生命機能を捉える試みをした学術領域は未だ存在しない。

### 2. 研究の目的

本領域は、「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で、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」ことを研究の目的とする。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、総括班では領域全体におけるアイデアや材料の交換、技術交流をサポートし、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させることを主眼に置く。また、研究推進の検討、領域の評価と助言を行い、当該分野の国際的な学術連携と人材育成の場を提供する。

### 3. 研究の方法

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、および、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の解明を目指し、7名の計画研究者からなる総括班を設置する。その位置付けと役割は、以下の4点に集約される。(a) 転写-代謝融合研究の促進、(b) 若手研究者の育成、(c) 日本からの研究成果の発信力の強化、及び (d) 領域運営と研究進行状況に対する外部からの助言・評価。(a)~(c) は主に計画研究代表者(総括班では連携研究者)を中心に推進し、(d) については、佐々木裕之(九州大学)、米田悦啓(医薬基盤研究所) 及び春日雅人(国際医療センター)が総括班の研究協力者としてその任にあたる。

### 4. 研究成果

公募班は、平成24年度から25グループが、平成26年からは23グループが参画し、計画班研究グループと協力して領域活動を展開してきた。共同研究を醸成していく環境作りとして、研究内容はもとより、各研究グループの持つ独自の材料や方法・技術について共有するため、例年の班会議に加え、「Collaboration Proposal Meeting」を行った。そこでは、自分たちのニーズと、自分たちの得意な実験系を中心に発表し、リン酸化やアセチル化のプロテオミクス、マウス・線虫・植物などの遺伝学の共同研究から、医学系所属の班員による臨床検体についての相談受け付けなど、幅広い情報が提供され、活発な意見交換が行われた。また、共同研究を 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つのステージに段階分けすることで、進捗状況の可視化と研究推進の加速化を実現した。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕  
(研究代表者及び連携研究者には下線)

- Waku T, Nakajima Y, Yokoyama W, Nomura N, Kako K, Kobayashi A, Shimizu T, and Fukamizu A. NML-mediated rRNA base methylation links ribosomal subunit formation to cell proliferation in a p53-dependent manner. *J. Cell Sci.* 129, 2382-2393 (2016) 査読有 doi: 10.1242/jcs.183723.
- Ando R, Shima H, Tamahara T, Sato Y, Watanabe-Matsui M, Kato H, Sax N, Motohashi H, Taguchi K, Yamamoto M, Nio M, Maeda T, Ochiai K, Muto A and Igarashi K. The transcription factor Bach2 is phosphorylated at multiple sites in murine B cells but a single site prevents its nuclear localization. *J. Biol. Chem.* 291, 1826-1840 (2016) 査読有 doi: 10.1074/jbc.M115.661702.
- Tanaka H, Muto A, Shima H, Katoh Y, Sax N, Tajima S, Brydun A, Ikura T, Yoshizawa N, Masai H, Hoshikawa Y, Noda T, Nio M, Ochiai K and Igarashi K. Epigenetic regulation of the Blimp-1 gene in B cells involves Bach2 and histone deacetylase 3. *J. Biol. Chem.* 291, 6316-6330 (2016) 査読有 doi: 10.1074/jbc.M116.713842.
- Matsumoto M, Kondo K, Shiraki T, Brydun A, Funayama R, Nakayama K, Yaegashi N, Katagiri H and Igarashi K. Genomewide approaches for BACH1 target genes in mouse embryonic fibroblasts showed BACH1-Pparg pathway in adipogenesis. *Genes Cells* 6, 553-567 (2016) 査読有 doi: 10.1111/gtc.
- Toma-Fukai S, Kim JD, Park KE, Kuwabara N, Shimizu N, Krayukuhina E, Uchiyama S, Fukamizu A and Shimizu T. Novel helical assembly in arginine methyltransferase 8. *J. Mol. Biol.* 428, 1197-1208 (2016) 査読有 doi: 10.1016/j.jmb.2016.02.007.
- Honkura Y, Matsuo H, Murakami S, Sakiyama M, Mizutari K, Shiotani A, Yamamoto M, Morita I, Shinomiya N, Kawase T, Katori Y and Motohashi H. NRF2 is a key target for prevention of noise-induced hearing loss by reducing oxidative damage of cochlea. *Sci. Rep.* 6, 10329 (2016) 査読有 doi: 10.1038/srep19329.
- Kim JD, Park KE, Ishida J, Kako K, Hamada J, Kani S, Takeuchi M, Namiki K, Fukui H, Fukuhara S, Hibi M, Kobayashi M, Kanaho Y, Kasuya Y, Mochizuki N, and Fukamizu A. PRMT8 as a phospholipase regulates Purkinje cell dendritic arborization and motor coordination. *Science Adv.* 1, e1500615 (2015) 査読有 doi: 10.1126/sciadv.1500615.
- Nagaoka K, Hino S, Sakamoto A, Anan K, Takase R, Umehara T, Yokoyama S, Sasaki Y and Nakao M. Lysine-specific demethylase LSD2 suppresses lipid influx and metabolism in hepatic cells. *Mol. Cell. Biol.* 35, 1068-1080 (2015) 査読有 doi: 10.1128/MCB.01404-14.
- Sakamoto A, Hino S, Nagaoka K, Anan K, Takase R, Matsumori H, Ojima H, Kanai Y, Arita K and Nakao M. Lysine demethylase LSD1 coordinates glycolytic and mitochondrial metabolism in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res.* 75, 1445-1456 (2015) 査読有 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1560.
- Matsumoto S, Fischer ES, Yasuda T, Dohmae N, Iwai S, Mori T, Nishi R, Yoshino K, Sakai W, Hanaoka F, Thomä NH and Sugasawa K. Functional regulation of the DNA damage-recognition factor DDB2 by ubiquitination and interaction with xeroderma pigmentosum group C protein. *Nucleic Acids Res.* 43, 1700-1713 (2015) 査読有 doi: 10.1093/nar/gkv038.
- Akita M, Tak YS, Shimura T, Matsumoto S, Okuda-Shimizu Y, Shimizu Y, Nishi R, Saitoh

H, Iwai S, Mori T, Ikura T, Sakai W, Hanaoka F and Sugasawa K. SUMOylation of xeroderma pigmentosum group C protein regulates DNA damage recognition during nucleotide excision repair. *Sci. Rep.* 5, 10984 (2015) 査読有 doi: 10.1038/srep10984.

Hasegawa M, Toma-Fukai S, Kim JD, Fukamizu A and Shimizu T. Protein arginine methyltransferase 7 has a novel homodimer-like structure formed by tandem repeats. *FEBS Lett.* 58, 1042-1048 (2014) 査読有 doi: 10.1016/j.febslet.2014.03.053.

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) 査読有 doi: 10.3109/10799893.2012.756896.

Izumida Y, Yahagi N, Takeuchi Y, Nishi M, Shikama A, Takarada A, Masuda Y, Kubota M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Iizuka Y, Itaka K, Kataoka K, Shioda S, Nijima A, Yamada T, Katagiri H, Nagai R, Yamada N, Kadowaki T and Shimano H. Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization. *Nature Commun.* 4, 2316 (2013) 査読有 doi: 10.1038/ncomms3316.

Fujimoto Y, Nakagawa Y, Satoh A, Okuda K, Shingyouchi A, Naka A, Matsuzaka T, Iwasaki H, Kobayashi K, Yahagi N, Shimada M, Yatoh S, Suzuki H, Yogosawa S, Izumi T, Sone H, Urayama O, Yamada N and Shimano H. TFE3 controls lipid metabolism in adipose tissue of male mice by suppressing lipolysis and thermogenesis. *Endocrinology* 154, 3577-3588 (2013) 査読有 doi: 10.1210/en.2013-1203.

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, 664-669 (2013) 査読有 doi: 10.1016/j.bbrc.2012.11.094.

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.* 33, 2659-2670 (2013) 査読有 doi: 10.1128/MCB.01274-12.

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) 査読有 doi: 10.1016/j.ccr.2012.05.016.

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) 査読有 doi: 10.1038/ncomms1755.

Pines A, Vrouwe MG, Marteiijn JA, Typas D, Luijsterburg MS, Cansoy M, Hensbergen P, Deelder A, de Groot A, Matsumoto S, Sugasawa K, Thoma N, Vermeulen W, Vrieling H and Mullenders L. PARP1 promotes nucleotide excision repair through DDB2 stabilization and recruitment of ALC1. *J. Cell Biol.* 199, 235-249 (2012) 査読有 doi: 10.1083/jcb.201112132.

[ 班会議、国際シンポジウム及びセミナー ]  
International Symposium on  
Transcription and Metabolism II、平成  
28年2月17日、東京大学薬学部講堂、東

京都文京区

第 8 回領域班会議、平成 27 年 6 月 14-16 日、ユウベルホテル、熊本県熊本市  
若手ワークショップ/第 7 回領域班会議共催、平成 27 年 2 月 5-7 日、ホテル松本楼、群馬県渋川市

第 87 回日本生化学会シンポジウム「代謝とシステムバイオロジー」、平成 26 年 10 月 17 日、京都国際会館、京都府京都市

第 6 回領域班会議、平成 26 年 7 月 11-13 日、岩沼屋、宮城県仙台市

第 14 回日本蛋白質科学会年会ワークショップ、平成 26 年 6 月 25 日、ワークピア横浜、神奈川県横浜市

International Symposium on Transcription and Metabolism/第 5 回領域班会議共催、平成 25 年 11 月 11-13 日、淡路夢舞台国際会議場、兵庫県淡路市  
若手ワークショップ/第 4 回領域班会議共催、平成 25 年 1 月 24-26 日、ホテル鬼怒川御苑、栃木県日光市

第 3 回領域班会議、平成 24 年 7 月 2-4 日、つくばグランドホテル、茨城県つくば市  
若手ワークショップ/第 2 回領域班会議共催、平成 24 年 2 月 9-11 日、和光純薬湯河原研究所、静岡県熱海市

キックオフミーティング及び領域説明会(第 1 回領域班会議)、平成 23 年 10 月 19 日、大手町サンケイプラザ、東京都千代田区

「転写代謝セミナー」計 58 回(61 名の演者)のセミナーを平成 24~27 年度において全国の大学等で開催した。

#### 〔図書〕

中尾光善(2015)「あなたと私はどうして違う? 体質と遺伝子のサイエンス-99.9% 同じ設計図から個性と病気が生じる秘密」(羊土社) 222

中尾光善(2014)「驚異のエピジェネティクス-遺伝子が全てではない!? 生命のプログラムの秘密」(羊土社) 215

五十嵐和彦、深水昭吉、山本雅之監訳(2012)

「遺伝情報の発現制御-転写機構からエピジェネティクスまで-(メディカルサイエンスインターナショナル) 448

中尾光善企画(2011)「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」(羊土社)131

#### 〔その他〕

##### (1) 報道関連情報

計画班・公募班員の研究活動や成果が、新聞(国内 83 件、海外 1 件)に掲載され、テレビ報道や関連番組で 29 件が放映された。

##### (2) アウトリーチ活動情報

NHK E テレ モーガン・フリーマン/時空を越えて 第 1 回「Can we live forever?」(平

成 28 年 4 月 8 日)(深水)

市民公開講座「高校生・市民のための大学特別授業 “生命の謎に迫るシンポジウム”」(平成 27 年 10 月 31 日、熊本)(中尾)  
東北エイジングサミット-加齢制御研究から臨床まで-「細胞のがん化と老化における酸化ストレス応答機構の役割」(平成 27 年 9 月 27 日、仙台)(本橋)

市民公開講座「遺伝子と健康 II」(平成 27 年 5 月 16 日)(本領域主催、筑波)(深水)

足立区「20 歳の血糖チェック」(平成 26 年 1 月 13 日、東京都)(矢作)

市民公開講座「遺伝子と健康」(平成 25 年 5 月 11 日)(本領域主催、筑波)(深水)

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)(深水)

#### (3) ホームページ情報

領域ホームページ

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

修飾アミノ酸データベース

<http://www.agbi.tsukuba.ac.jp/~akiftara>

Modified amino acid database (MAADB)は、メチル化アミノ酸を中心とした修飾アミノ酸の化学特性、UPLC のクロマトグラムと MALDI-QIT-TOF/MS のスペクトル、および文献情報を掲載している。

#### (4) 受賞

深水昭吉、第 19 回高峰謙吉賞「代謝調節と遺伝子発現に関する研究」、日本心血管内分泌代謝学会、2015 年

本橋ほづみ、第 7 回柿内三郎記念賞「CNC-Maf 転写因子群による生体の恒常性維持機構の解析」、日本生化学会、2012 年

#### (5) 若手研究者の成長

計画班及び公募班の 40 歳前の若手研究者が中心になり、「発生過程におけるエネルギー代謝を考える会」を開催し、若手ネットワークの新しい情報共有を展開してきた。これらの活動を通して、公募班の研究代表者らは、学会等でシンポジウムのオーガナイザー(8 件)を務めるなど、各分野で活躍している。

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

深水 昭吉(FUKAMIZU, Akiyoshi)  
筑波大学・生命環境系・教授  
研究者番号: 60199172

##### (2) 研究分担者

(3)連携研究者

五十嵐 和彦 (IGARASHI, Kazuhiko)  
東北大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：00250738

中尾 光善 (NAKAO, Mitsuyoshi)  
熊本大学・発生医学研究所・教授  
研究者番号：00217663

菅澤 薫 (SUGASAWA, Kaoru)  
神戸大学・バイオシグナル研究センター・  
教授  
研究者番号：70202124

本橋 ほづみ (MOTOHASHI, Hozumi)  
東北大学・加齢医学研究所・教授  
研究者番号：00282351

矢作 直也 (YAHAGI, Naoya)  
筑波大学・医学医療系・准教授  
研究者番号：60420246

清水 敏之 (SHIMIZU, Toshiyuki)  
東京大学・薬学系研究科・教授  
研究者番号：30273858

(4)協力研究者

佐々木 裕之 (SASAKI, Hiroyuki)

米田 悦啓 (YONEDA, Yoshihiro)

春日 雅人 (KASUGA, Masato)