

平成 30 年 5 月 15 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04707

研究課題名(和文) エピゲノムとミトコンドリアを機能的に連結する分子機序と病態関連性

研究課題名(英文) Molecular mechanisms of a functional linkage between epigenome and mitochondria, and its pathophysiological association

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：エピゲノムとミトコンドリアの共同性に着目し、新規の制御機構を解明することを目的とした。この両者に関連性をもつ候補分子を同定し、siRNAライブラリーと各種細胞株を用いて、有力な約15分子に絞り込み、その機能解析、ChIP-Seqによる標的遺伝子の網羅的解析を行った。とくに、ヒストンH4K20モノメチル化酵素SETD8/PR-Set7が細胞老化に関連して、核小体とミトコンドリアに関わる遺伝子群の発現を調節し、代謝リモデリングにおける役割を明らかにした。ヒストンH3K4脱メチル化酵素LSD1が、骨格筋分化においてエピゲノムとミトコンドリアを連動させる新たな因子であることを解明した。

研究成果の概要(英文)：This study focuses on investigating novel regulatory mechanisms and molecules which functionally link between epigenome and mitochondria. Using specific siRNA libraries and some cell lines, we examined cellular phenotypes, molecular function, RNA-Seq and ChIP-Seq to identify target genes of epigenetic factors. Especially, the lysine methylase SETD8/PR-Set7, which mono-methylates H4K20, was involved in senescence-associated metabolic remodeling, by controlling expression of genes related to nucleolus and mitochondria in human fibroblasts. Further, the lysine demethylase LSD1, a nuclear enzyme which utilizes the flavin adenosine dinucleotide as a cofactor, regulated differentiation and energy metabolism in mouse myoblasts. Inhibition of LSD1 resulted in gene activation for slow twitch fiber differentiation and energy metabolism. These indicate that the epigenetic factors have an essential role in mitochondrial metabolism in various cellular types and conditions.

研究分野：エピジェネティクス

キーワード：エピゲノム ミトコンドリア 遺伝子 クロマチン 代謝

1. 研究開始当初の背景

遺伝子の発現を調節するエピゲノム（印付けられたゲノム）が、どのように形成されて、また変換されるのか、その根本的な制御については不明な点が多い。本研究では、ミトコンドリアに由来する代謝物が、エピゲノムの修飾基やその修飾酵素の補酵素として使われており、クロマチンリモデリングなどの核内事象がエネルギー（ATP）依存性であることから、エピゲノムとミトコンドリアが連動する未知の仕組みがあると考えて本研究を実施した。

2. 研究の目的

本研究では、エピゲノムとミトコンドリアの共同性に着目し、新規の制御機構を明らかにすることを目的とした。具体的には、エピゲノムとミトコンドリアを機能的に連結する分子群を明らかにし、転写調節とクロマチンの形成、ミトコンドリアと栄養代謝における役割を検討して、生命現象における意義を解明することを全体構想とした。最終的な出口として、栄養代謝の状態がエピゲノムに印付けられる“代謝メモリー”の本体理解につなげることを目指した。エピゲノム-ミトコンドリアのネットワークの基軸解明に迫り、生理と病態への関わりを明らかにする、世界に先駆けた基盤研究を目指した。

3. 研究の方法

(1) 細胞分化・老化におけるエピゲノム・ミトコンドリア因子の発現状況 [1] LSD1、LSD2、SETD8、RB などの発現と機能解析：C2C12 筋芽細胞の骨格筋分化系、IMR90 線維芽細胞の老化系（複製後および Ras 誘導性）各種の培養細胞株や組織アレイにおいて、定量 RT-PCR 法とウエスタンブロット法、免疫染色法で検討した。[2] 上記因子のマウス代謝組織における発現解析：C57B/6J マウスの若年期と老年期などにおいて、各組織での発現状況を検討した。[3] エピゲノム・ミトコンドリア因子の細胞分化・老化における発現解析：細胞制御に関連が示唆された因子群について、同様の手順で解析を進めた。

(2) 特異的な阻害による細胞分化・老化に及ぼす効果とその機序 [1] RNA 干渉法、化合物による阻害効果：上記の因子を特異的にノックダウンできる siRNA（または shRNA 発現ベクター）を用いて、ノックダウン効果は、リアルタイム RT-PCR 法とウエスタンブロット法で検討した。化合物は、細胞培養液中に適当量を投与した。阻害時に顕著な細胞毒性がないことを確認し、細胞分化・老化の形質（遅筋・速筋分化マーカー、*INK4/ARF* 等の老化マーカー、筋線維や酸性 β -ガラクトシダーゼ染色、ヘテロクロマチン形成と細胞

形態、細胞増殖を調べた。

(3) 標的遺伝子の転写調節とクロマチンの制御 [1] 阻害における遺伝子発現の網羅的解析：C2C12、IMR90 細胞株を用いて、特異的なノックダウンまたは阻害剤等を用いた遺伝子発現の変化をマイクロアレイで同定した。この網羅的解析データをもとに、Gene Set Enrichment Analysis 等のパスウェイ解析により、標的遺伝子のカテゴリー分類を行った。[2] エピゲノム因子およびヒストン修飾の解析：LSD1、H3K4me1/me2/me3、SETD8、H4K20me1、H3K36me3 に対する抗体を用いたクロマチン免疫沈降を行い、標的遺伝子における集積を ChIP-Seq、ChIP-qPCR で検討した。

(4) エネルギー代謝との関連性

[1] 標的とする代謝機能遺伝子の解析：C2C12、IMR90 細胞株において、ノックダウンまたは阻害剤処理の条件下で、代謝関連因子の発現状況を発現マイクロアレイ法、リアルタイム RT-PCR 法などで解析した。[2] エネルギー代謝経路の機能的な解析：細胞を蛍光色素 JC-1 で染色し、フローサイトメトリーで解析した。細胞外フラックスアナライザーを用いて、酸素消費や乳酸産生などの代謝経路の動態を解析した。

(5) 細胞分化・老化における代謝関連性

[1] 細胞分化・老化系における代謝機能遺伝子の解析：C2C12 細胞分化、IMR90 細胞老化において、代謝関連因子の発現状況を発現マイクロアレイ法、リアルタイム RT-PCR 法、ウエスタンブロット法で解析した。[2] 細胞分化・老化系における代謝経路の機能的な解析：JC-1 染色、細胞外フラックスアナライザーを用いて、上記の代謝経路の動態を解析した。

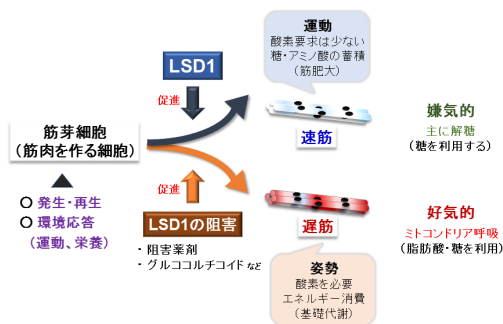
(6) 個体レベルの細胞分化・老化とエネルギー代謝の解析

[1] マウスにおける代謝関連遺伝子の解析：C57B/6J マウスの若年期と老年期などにおいて、代謝組織で関連因子の発現状況をリアルタイム RT-PCR 法、ウエスタンブロット法で解析した。[2] 組換えマウスの準備を行った。

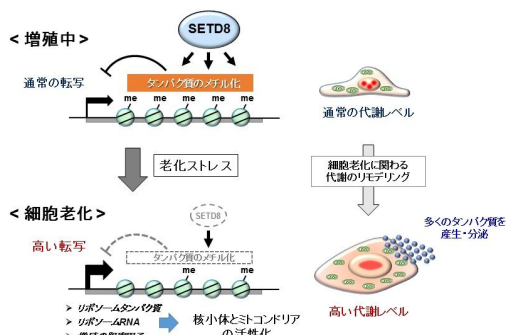
4. 研究成果

(1) フラビン依存性のリジン脱メチル化酵素 LSD1 がエネルギー代謝をエピジェネティックに調節し、ミトコンドリアの酸化的リン酸化を抑制することを先行研究として示した。肥満型の脂肪細胞や脂肪組織で高発現する LSD1 を阻害すると、エネルギー消費が促進されて、脂肪蓄積が著しく低下した。また、LSD1 を高発現する癌細胞では、LSD1 阻害によって好氣的解糖から酸化的リン酸化に転換した。

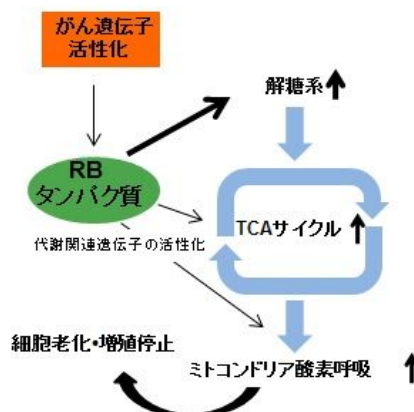
本研究では、骨格筋細胞で LSD1 が代謝型と連結する筋線維型（速筋・遅筋）のバランスを調節することを見出した（*Nucleic Acids Res.*, 2018）。興味深いことに、グルココルチコイド経路で Jade2 コピキチンリガーゼが誘導されて、LSD1 タンパク質が分解されてその機能が抑制された。環境刺激に応じて LSD1 の発現とその活性（ヒストン H3 の 4 番目リジンの脱メチル化）が代謝型分化のバランスを規定することが示唆された（図）。



(2) SETD8/PR-Set7 が細胞老化の代謝リモデリングに重要な役割を果たすことを明らかにした（*Cell Rep.*, 2017）。SETD8/PR-Set7 メチル基転移酵素が細胞老化の過程で顕著に減少することを見出した。同様に、RNAi または化合物による SETD8 の阻害は、増殖中の線維芽細胞に対して細胞老化を誘導した。SETD8 はヒストン H4 リジン 20 をモノメチル化（H4K20me1）し、遺伝子発現を負に制御する。マイクロアレイによる遺伝子発現解析などを用いて、SETD8 のノックダウンで、リボソームタンパク質、リボソーム RNA、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 *p16^{INK4A}* の発現上昇が認められた。これらの遺伝子の発現上昇は、リボソーム生合成の活性化による細胞内タンパク質合成の増加、*p16*-RB 経路によるミトコンドリア好気呼吸（酸化リン酸化）の活性化を引き起こし、老化細胞に特徴的な代謝状態を誘導することが示唆された。この結果から、SETD8 は H4K20me1 を介して、細胞老化に関わる代謝リモデリングを防御する役割を果たすことが示唆された（図）。



(3) 網膜芽細胞腫(RB)タンパク質は、がん遺伝子誘導性老化細胞において、解糖系遺伝子の活性化およびミトコンドリア好気呼吸を促進することを明らかにした（*Aging Cell*, 2015）。ヒト線維芽細胞を用いて、細胞外フラックスアナライザーで調べると、老化細胞におけるミトコンドリア好気呼吸の活性化が RB 依存性であることが分かった。さらに、網羅的な遺伝子発現および代謝産物解析により、RB が解糖系を中心とする複数の代謝関連遺伝子の発現を増加させることで、老化細胞の代謝全体を活性化していた（図）。



本研究では、エピゲノム・ミトコンドリアを結びつける制御因子に着目し、細胞制御に果たす役割、標的遺伝子の転写調節とクロマチンの制御、エネルギー代謝調節との関連性を明確にした。細胞分化、細胞老化の機序解明と制御法への応用を目指した可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等 (研究代表者に下線)

〔雑誌論文〕(計 21 件、全て査読あり)

1. K. Anan, S. Hino, N. Shimizu, A. Sakamoto, K. Nagaoka, R. Takase, K. Kohrogi, H. Araki, Y. Hino, S. Usuki, S. Oki, H. Tanaka, K. Nakamura, F. Endo, and M. Nakao. LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation. **Nucleic Acids Res.** (in press)
2. T. Kimura, K. Hino, T. Kono, A. Takano, N. Nitta, N. Ushio, S. Hino, R. Takase, M. Kudo, Y. Daigo, W. Morita, M. Nakao, M. Nakatsukasa, T. Tamagawa, and J. Udagawa. Maternal undernutrition during early pregnancy in rats inhibits postnatal growth of hindlimb bones in the offspring by alteration of chondrogenesis. **Gen. Comp. Endocrinol.** 260: 58-66, 2018.
3. Y. Kitano, Y. Baba, S. Nakagawa, K. Miyake, M. Iwatsuki, Y. Sakamoto, Y. Yamashita, N. Yoshida, M. Watanabe, M. Nakao, and H. Baba.

Nrf2 promotes esophageal cancer cell proliferation via metabolic reprogramming and ROS detoxification. **J. Pathol.** 244: 346-357, 2018.

4. H. Tanaka, S. Takebayashi, A. Sakamoto, T. Igata, Y. Nakatsu, N. Saitoh, S. Hino, and M. Nakao. The SETD8/PR-Set7 methyltransferase functions as a barrier to prevent senescence-associated metabolic remodeling. **Cell Rep.** 18: 2148-2161, 2017.

5. M. Nakamoto, K. Ishihara, T. Watanabe, A. Hirose, S. Hino, M. Shinohara, H. Nakayama, and M. Nakao. The glucocorticoid receptor regulates the *ANGPTL4* gene in a CTCF-mediated chromatin context in human hepatic cells. **PLoS One** 12: e0169225, 2017.

6. K. Ishihara, M. Nakamoto, and M. Nakao. DNA methylation-independent removable insulator controls chromatin remodeling at the *HOXA* gene locus via retinoic acid signaling. **Hum. Mol. Genet.** 25: 5383-5394, 2016.

7. T. Tsutsumi, K. Iwao, H. Hayashi, T. Kawaji, T. Inoue, S. Hino, M. Nakao, and H. Tanihara. Potential neuroprotective effects of an LSD1 inhibitor in retinal ganglion cells via p38 MAPK γ activity. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 57: 6461-6473, 2016.

8. S. Tomita, M.O. Abdalla, S. Fujiwara, T. Yamamoto, H. Iwase, M. Nakao, and N. Saitoh. Roles of long non-coding RNAs in chromosome domains. **Wiley Interdiscip. Rev. RNA**, 8: 2017.

9. S. Hino, K. Kohrogi, and M. Nakao. Histone demethylase LSD1 controls the phenotypic plasticity of cancer cells. **Cancer Sci.** (Reviews) 107: 1187-1192, 2016.

10. P. Miyazato, H. Katsuya, A. Fukuda, Y. Uchiyama, M. Matsuo, M. Tokunaga, S. Hino, M. Nakao, and Y. Satou. Application of targeted enrichment to next-generation sequencing of retroviruses integrated into the host human genome. **Sci. Rep.** 6: 28324, 2016.

11. T. Nakayama, N. Saitoh, K. Morotomi-Yano, K.I. Yano, M. Nakao, and H. Saitoh. Tunicamycin induces discharge of the nucleus and chromatin fibers to extracellular spaces in a range of myeloid cell lines. **Cell Biol. Int.** 40: 597-602, 2016.

12. K. Kosumi, Y. Baba, T. Ishimoto, A. Sakamoto, K. Harada, J. Kurashige, Y. Hiyoshi, M. Iwatsuki, S. Iwagami, Y. Miyamoto, Y. Sakamoto, N. Yoshida, M. Watanabe, S. Hino, M.

Nakao, and H. Baba. Lysine-specific demethylase-1 contributes to malignant behavior by regulation of invasive activity and metabolic shift in esophageal cancer. **Int. J. Cancer** 138: 428-439, 2016.

13. A. Matsumoto, C. Sakamoto, H. Matsumori, J. Katahira, Y. Yasuda, K. Yoshidome, M. Tsujimoto, I.G. Goldberg, N. Matsuura, M. Nakao, N. Saitoh, and M. Hieda. Loss of the integral nuclear envelope protein SUN1 induces alteration of nucleoli. **Nucleus**, 7: 68-83, 2016.

14. Y. Xi, W. Shen, L. Ma, M. Zhao, J. Zheng, S. Bu, S. Hino, and M. Nakao. HMG2 promotes adipogenesis by activating C/EBP β -mediated expression of PPAR γ . **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 472: 617-623, 2016.

15. A. Sakamoto, S. Hino, K. Nagaoka, K. Anan, R. Takase, H. Matsumori, H. Ojima, Y. Kanai, K. Arita, and M. Nakao. Lysine demethylase LSD1 coordinates glycolytic and mitochondrial metabolism in hepatocellular carcinoma cells. **Cancer Res.** 75: 1445-1456, 2015.

16. K. Nagaoka, S. Hino, A. Sakamoto, K. Anan, R. Takase, T. Umehara, S. Yokoyama, Y. Sasaki, and M. Nakao. Lysine-specific demethylase LSD2 suppresses lipid influx and metabolism in hepatic cells. **Mol. Cell. Biol.** 35: 1068-1080, 2015.

17. S. Takebayashi, H. Tanaka, S. Hino, Y. Nakatsu, T. Igata, A. Sakamoto, M. Narita, and M. Nakao. Retinoblastoma protein promotes oxidative phosphorylation through up-regulation of glycolytic genes in oncogene-induced senescent cells. **Aging Cell** 14: 689-697, 2015.

18. A. Murata, Y. Baba, T. Ishimoto, K. Miyake, K. Kosumi, K. Harada, J. Kurashige, S. Iwagami, Y. Sakamoto, Y. Miyamoto, N. Yoshida, M. Yamamoto, S. Oda, M. Watanabe, M. Nakao, and H. Baba. TET family proteins and 5-hydroxymethylcytosine in esophageal squamous cell carcinoma. **Oncotarget** 6: 23372-23382, 2015.

19. H. Kitamura, H. Matsumori, A. Kalendova, P. Hozak, I.G. Goldberg, M. Nakao, N. Saitoh, and M. Harata. The actin family protein ARP6 contributes to the structure and the function of the nucleolus. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 464: 554-560, 2015.

20. T. Koga, M.A. Suico, S. Shimasaki, E. Watanabe, Y. Kai, K. Koyama, K. Omachi, S. Morino-Koga, T. Sato, T. Shuto, K. Mori, S. Hino, M. Nakao, and H. Kai. Endoplasmic reticulum

(ER) stress induces Sirtuin 1 (SIRT1) expression via PI3K-Akt-GSK3 β signaling pathway and promotes hepatocellular injury. **J. Biol. Chem.** 290: 30366-30374, 2015.

21. Y. Matsumura, R. Nakaki, T. Inagaki, A. Yoshida, Y. Kano, H. Kimura, T. Tanaka, S. Tsutsumi, M. Nakao, T. Doi, K. Fukami, T.F. Osborne, T. Kodama, H. Aburatani, and J. Sakai. H3K4/H3K9me3 bivalent chromatin domains targeted by lineage-specific DNA methylation pauses adipocyte differentiation. **Mol. Cell** 60: 584-596, 2015.

[学会発表](計 21 件)

1. 田中宏、竹林慎一郎、坂元顕久、井形朋香、齊藤典子、日野信次朗、中尾光善. 細胞老化におけるエネルギー代謝制御機構の解明. 第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会(ワークショップ:「生老病死」の分子生物学)平成29年12月8日(神戸ポートアイランド、神戸)

2. 日野信次朗、阿南浩太郎、高瀬隆太、興相健作、中尾光善. ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 による酸素環境応答と代謝可塑性. 第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会(ワークショップ:分子状酸素による遺伝子発現調節から紐解く疾患生物学)平成29年12月8日(神戸ポートアイランド、神戸)

3. 興相健作、日野信次朗、阿南浩太郎、高瀬隆太、中尾光善. ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 の白血病代謝における役割. 第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会(ワークショップ:ハイブリッドサイエンスの新时代~生命科学とデータ科学を繋ぐ)平成29年12月6日(神戸ポートアイランド、神戸)

4. 高瀬隆太、日野信次朗、阿南浩太郎、興相健作、田中宏、中尾光善. ヒストン脱メチル化酵素 LSD2 による脂肪細胞分化制御. 第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会(ワークショップ:脂肪細胞性質決定の転写、エピゲノム調節)平成29年12月6日(神戸ポートアイランド、神戸)

5. 中尾光善. ステロイドホルモンとエピゲノム記憶. 第25回日本ステロイドホルモン学会学術集会、平成29年11月18日(一橋大学一橋講堂、東京)

6. 中尾光善. エピジェネティクスと代謝メモリー. 第55回日本糖尿病学会九州地方会、平成29年10月13日(フェニックス・シーガイア・リゾート、宮崎)

7. 中尾光善、齊藤典子、田中宏. クロマチンと核内構造体による細胞制御とがん関連性.

第76回日本癌学会学術総会(シンポジウム:高次クロマチン・核内構造とがん)、平成29年9月30日(パシフィコ横浜、横浜)

8. 中尾光善、日野信次朗. エピジェネティクスとエネルギー代謝. 第39回日本分子生物学会年会(シンポジウム:エピゲノム制御:疾患発症における意義)平成28年12月1日(パシフィコ横浜、横浜)

9. 中尾光善. エピジェネティクスと現代人の体質学. 第56回リンパ網内系学会総会・第26回日本樹状細胞研究会(合同特別講演)、平成28年9月2日(ホテル日航熊本、熊本)

10. 中尾光善. 細胞老化に関わるエピゲノム因子の探索と解析. 第43回日本毒性学会学術年会(シンポジウム:エピジェネティック毒性評価に向けたバイオマーカー探索とその関連研究の動向)平成28年6月30日(ウインクあいち、名古屋)

11. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 第23回肝細胞研究会(特別講演)平成28年7月7日(大阪大学、大阪)

12. 中尾光善. エピジェネティクスとエネルギー代謝. 第10回日本エピジェネティクス研究会年会、平成28年5月19日(千里ライフサイエンスセンター、大阪)

13. 坂元顕久、日野信次朗、長岡克弥、阿南浩太郎、高瀬隆太、中尾光善. 細胞外環境への細胞内代謝の適応におけるリジン脱メチル化酵素 LSD1 の役割. 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会(ワークショップ:栄養・メタボライトと遺伝子発現調節~ニュートリゲノミクスの最前線)平成27年12月3日(ポートアイランド、神戸)

14. 日野信次朗、坂元顕久、長岡克弥、阿南浩太郎、高瀬隆太、興相健作、中尾光善. マルチオミックス解析技術を用いた代謝-エピゲノムクロストークの解明. 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会(ワークショップ:マルチオミックス統合解析の新機軸)平成27年12月2日(ポートアイランド、神戸)

15. 阿南浩太郎、日野信次朗、坂元顕久、長岡克弥、高瀬隆太、興相健作、中尾光善. FAD依存性ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 による骨格筋代謝制御. 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会(ワークショップ:NADとFADの分子生物学:水溶性ビタミンの多面的理解に向けて)平成27年12月1日(ポートアイランド、神戸)

16. M. Nakao. Epigenetic reprogramming in physiology and cancer. The 6th Hiroshima Conference and 50th Anniversary Commemoration. October 24, 2015 (広島国際会議場、広島)

17. 中尾光善. 環境エピゲノムによるエネルギー代謝調節と病態. 日本人類遺伝学会第60回大会(シンポジウム: 疾患発症に関わる環境エピゲノム変化)平成27年10月15日(京王プラザホテル、東京)

18. 中尾光善. エピジェネティクスと現代人の体質学. 第33回日本眼腫瘍学会、平成27年10月3日(くにびきメッセ国際会議場、松江)

19. 中尾光善. エピジェネティクスと現代人の体質学. 第4回 DoHad 研究会・学術集会、2015年8月2日(昭和大学、東京)

20. 中尾光善. エピジェネティクス: 生命のプログラムを解く. 第13回日本プロテオーム学会 JHUP02015年大会(シンポジウム: エピゲノミクス~エピゲノム、RNA、タンパク質の協調的な相互作用~)平成27年7月24日(くまもと森都心プラザ、熊本)

21. 中尾光善、坂元顕久、長岡克弥、日野信次郎. エピジェネティクス機構による代謝制御と病態. 第88回日本内分泌学会学術集会(シンポジウム: エネルギー代謝のエピジェネティクス)平成27年4月25日(ホテルニューオータニ東京、東京)

〔図書〕(計11件)

1. 中尾光善. 環境とエピゲノム からだは環境によって変わるのか? . 丸善出版、2018. (192頁)

2. 中尾光善. 総論「DOHaD 学説を科学する」. エピジェネティクスと臨床 DOHaD 学説のインパクト(中尾光善 編纂) Medical Science Digest、ニューサイエンス、43: 601-603, 2017.

3. 中尾光善. 序論、エピジェネティクスと環境科学(中尾光善 企画) 最新医学(最新医学社)、72: 649-650, 2017.

4. 山本達郎、中尾光善、斉藤典子. クロマチンを制御するノンコーディング RNA、生体の科学(特集核内イベントの時空間制御) 医学書院、68: 215-219, 2017.

5. 石原宏、中尾光善. 3C・4C 法によるクロマチン高次構造解析、エピジェネティクス実験スタンダード、実験医学別冊、羊土社、335-344/全394頁、2017.

6. 山本達郎、中尾光善、斉藤典子. クロマチ

ンから核構造へ、遺伝子発現制御機構 - クロマチン、転写制御、エピジェネティクス - (田村隆明・浦聖恵 編) 東京化学同人、231-242/全250頁、2017.

7. 日野信次郎、阿南浩太郎、高瀬隆太、興相健作、中尾光善. FAD 依存性ヒストン脱メチル化酵素による遺伝子制御、実験医学増刊(栄養シグナル)、羊土社、34: 88-94, 2016.

8. 興相健作、日野信次郎、中尾光善. 環境エピゲノムと疾患、Bio Clinica (エピゲノムの遺伝)、北隆館、31: 23-27, 2016.

9. 中尾光善. 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、2015.

10. 田中宏、坂元顕久、中尾光善. エピジェネティック調節(ヒストン修飾) 生体の科学(細胞シグナル操作法) 金原一郎医学医療振興財団/医学書院、66: 476-477, 2015.

11. 日野信次郎、中尾光善. エネルギー代謝とエピジェネティクス、The Lipid、メディカルレビュー社、26: 181-184, 2015.

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称: 神経変性疾患治療剤

発明者: 谷原秀信; 岩尾圭一郎; 中尾光善;

林秀樹; 日野信次郎; 堤孝之

権利者: 熊本大学

種類: 特許

番号: 特許願 2016-011705 号

出願年月日: 2016年1月25日

国内外の別: 国内

○取得状況(計0件)

なし

〔その他〕

ホームページ

<http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp>

http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/divisions/medical_cell_biology/

6. 研究組織

(1)研究代表者

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