

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06390

研究課題名(和文) 環境因子とエピゲノム記憶による生活習慣病発症の解明

研究課題名(英文) Elucidation of lifestyle-related diseases development due to environmental factors and epigenetic memory

研究代表者

酒井 寿郎 (SAKAI, Juro)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80323020

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 142,200,000円

研究成果の概要(和文)：エピゲノムは塩基配列によらずDNAやヒストンの化学修飾による遺伝子の発現制御機構であり、生活習慣病発症に深く関与することが示唆されている。我々は、環境変化にエピゲノム修飾酵素への翻訳後修飾とこれにより特異的に誘導されるタンパク質複合体形成が、初期応答(1st step)とこれに続くエピゲノム変化(2nd step)のステップワイズなメカニズムが環境にตอบสนองする持続的な遺伝子発現を制御する機構を解明した。そしてこの機構を標的とした体質改善、生活習慣病の治療法の可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病を始め、肥満に起因した生活習慣病の発症進展に脂肪組織は重要な役割を持つ。脂肪組織は個体がおかれた環境に応じて動的に量と質を変化させる。余剰な栄養環境下では白色脂肪細胞は脂肪として蓄え肥大化する一方、寒冷刺激下で脂肪を燃焼する熱を産生する脂肪細胞が脂肪組織に集簇してくるなど、個体の生活環境の適応に大きく関与する。この適応がうまくなされないと生活習慣病の原因となる。本研究では脂肪細胞の質を制御する環境を感知するエピゲノム酵素がどのようにして細胞運命を決定するのかを解明し、新規治療標的の可能性を提示した。

研究成果の概要(英文)：Adipose tissue plays an important role in the development of obesity and lifestyle-related diseases. Adipose tissue plays a major role in the adaptation of individuals to their living environment: white adipocytes store fat and become hypertrophied under nutritional surpluses, while they turn browning and develop heat-producing capacity in cold environments. Failure of this adaptation can lead to lifestyle-related diseases. Epigenomics is a mechanism to control gene expression by chemical modification of histones and DNA. We have elucidated a stepwise mechanism by which epigenomic modification enzymes undergo post-translational modification in response to environmental stimuli to form specific protein complexes (1st step) and continuously induce heat-producing gene expression via histone demethylation (2nd step) to adapt to cold environment. We also demonstrated the possibility of targeting this mechanism for the treatment of lifestyle-related diseases.

研究分野：内分泌・代謝学

キーワード：肥満 生活習慣病 脂肪細胞 エピゲノム 翻訳後修飾 適応熱産生

1. 研究開始当初の背景

肥満や2型糖尿病などの生活習慣病の発症進展には遺伝とともに環境要因の関与も重要である。DNAやヒストンへのエピゲノム修飾は、塩基配列を変えず、クロマチン構造を変化させることで遺伝子の発現機構を担う。環境によって変化することからエピゲノムは「環境への適応機構」を担い、生活習慣病の発症に深く関与していると考えられている。我々は転写を抑制するヒストンH3の9番目のリジンのメチル化が脂肪細胞の分化や褐色脂肪細胞の熱産生と肥満・インスリン抵抗性に関与することを解明してきた。しかし、個体が環境に適応していくために環境からの刺激をどのように感知し、クロマチン構造を変化させ、細胞の運命や性質を決定するのかという本質的命題は未解決だった。我々はこれまで、ヒストン修飾酵素が足場タンパク質として環境刺激と細胞内シグナル伝達下流で翻訳後修飾を受け、これによる特異的タンパク質複合体形成がクロマチン構造変化の初期応答(1st step)の鍵となることを解明してきた。

2. 研究の目的

本研究ではエピゲノム因子が、どのようにして翻訳後修飾によって環境からの刺激を感知し、特異的な遺伝子群を標的として選択し、これらのクロマチン構造を変化させ、遺伝子発現を制御し、細胞の運命決定や機能を制御するのかを解明する。具体的には、環境刺激による初期応答(1st step)からエピゲノム変化をとともなう持続的遺伝子発現(2nd step)のステップワイズなメカニズムを解明する。そして環境刺激応答性に機能するエピゲノム因子による環境への適応、体質改善、生活習慣病の新規治療標的分子の可能性を提示する。

3. 研究の方法

細胞外刺激にとともなうエピゲノム酵素(H3K9の脱メチル化酵素JMJD1A、メチル化酵素SETDB1や候補タンパク質SETD5)の翻訳後修飾とプロテオーム解析を行った。これに加えてトランスクリプトーム、メチローム解析と3CやHiC解析などクロマチン相互作用解析などを加えた統合的なオミクス解析から、エピゲノム酵素が受ける翻訳後修飾によるエピゲノム機能の特異性を解明した。これらの解析から、脂肪細胞の熱産生ベージュ化脂肪細胞への関与について、モデル不死化細胞を作製し解析するとともに、点変異体ノックインマウス作製からin vivoでの検証を行った。また環境刺激や、栄養(グルコース)依存性の翻訳後修飾(リン酸化)と、この修飾によって特異的な標的遺伝子やエピゲノム解析を行った。以上により、翻訳後修飾と代謝物によるエピゲノム酵素活性制御メカニズムと脂肪細胞での生理的役割を解明した。

4. 研究成果

(1) 課題 1. 寒冷刺激に適応したエピゲノム変化を安定化させることで「脂肪を燃焼しやすい体質」になるかの解析: JMJD1AのS265は寒冷刺激(βアドレナリン受容体刺激)下流、プロテインキナーゼA(PKA)によりリン酸化される。これが寒冷依存性のJMJD1Aの機能を特異的にする(Abe Y et al, Nat Commun 2015)(図1左)。このリン酸化がされないようにセリンをアラニンに変異(S265A)させたマウス(Jmjd1a-

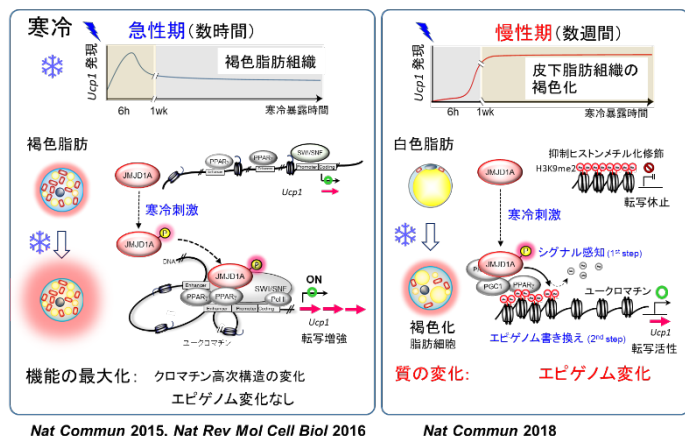


図1 「シグナル感知」と「エピゲノム書換え」による環境への適応

S265A^{KI/KI}) を作製した。①このシグナル感知 (1st step) の変異マウスは、急性の寒冷暴露で低体温となり、褐色脂肪組織における熱産生遺伝子の発現応答が低下していることを *in vivo* で証明した。更に興味深いことに、②このマウスでは、慢性寒冷刺激に対する適応機構である白色脂肪組織のページュ化が顕著に抑制された。JMJD1A 欠損マウス (*Jmjd1a*-KO) も同様の抑制が認められた。③白色脂肪細胞では熱産生 *Ucp1* 遺伝子領域は転写抑制ヒストン修飾 (H3K9me2、ジメチル化) がなされ、閉じたヘテロクロマチン構造になっており、転写が抑制されている。しかし、JMJD1A は脱メチル化により転写可能なほどけたユークロマチン構造とし、*Ucp1* 発現を上昇させる。この中で S265 のリン酸化 (シグナル感知: 1st step) が、2nd step の脱メチル化 (エピゲノム書き換え: 2nd step) に必要であることを示した (課題 1-1 寒冷環境を感知 (1st step) できない JMJD1A-S265A マウスの解析) (図 1 右)。リガンドによる核内受容体 PPAR γ 活性化と JMJD1A が、寒冷刺激を感知してヒストン脱メチル化することによるクロマチン構造変化が寒冷刺激依存的に相乗的に機能することも示した (課題 1-4 PPAR γ アゴニストによるページュ化における JMJD1A 役割の解明) (*Nat Commun* 2018)。以上の一連の発見により、*Nature* 誌からエピゲノムと脂肪細胞の総説 (*Nat Rev Mol Cell Biol* 2016) を依頼され、米国 ABC ニュースなど多数の海外メディアにも取り上げられた。2018 年にはアメリカ糖尿病学会で招待講演を行った。

(2) 課題 1-2、1-3. S265 リン酸化 JMJD1A のホスファターゼ複合体の解明と調節サブユニット欠損による熱産生: 脱メチル化活性の阻害剤は開発されているが、活性を亢進させる薬剤などの報告はない。我々が見出したステップワイズな仕組みを応用し、1st step (シグナル感知) を介した機構でヒストン脱メチル化能を亢進させられないかを探求した。そこで、リン酸化 JMJD1A の脱リン酸化酵素を特定することを試みた。

JMJD1A の質量分析の結果、ミオシンホスファターゼ標的サブユニット 1 およびプロテインホスファターゼ 1 触媒サブユニットベータ (MYPT1-PP1 β ホスファターゼ) 複合体を同定した。この複合体は S265-JMJD1A のホスファターゼとして機能した。これをノックダウンすると皮下脂肪組織由来の間質血管細胞 (SVF) を *in vivo* でページュ細胞に分化誘導する系では熱産生能が亢進された。さらに、遺伝子改変マウス解析では前駆脂肪細胞の段階で MYPT1 をヘテロ欠損させたマウス (*Pdgfra*-Cre: *Mypt1*-flox) でも *Ucp1* 遺伝子発現上昇を伴いページュ化が亢進し、さらに寒冷に対してより体温維持能が亢進していた。

また、MYPT1 ホスファターゼを介したページュ化制御には、調節ミオシン軽鎖キナーゼのリン酸化を調節することでアクトミオシン張力を誘導し、メカニカルストレス感受性 転写共活性化因子 YAP/TAZ による転写制御による協奏的な 2 つのメカニズムの関与も明らかにした。重要なことに、YAP/TAZ の働きは先行する β アドレナリン刺激-リン酸化 JMJD1A によるクロマチン構造変化が必須である。JMJD1A の脱メチル化能を欠損させた前駆脂肪細胞では MYPT1 ホスファターゼを欠損させても *Ucp1* が誘導されないことから、アクトミオシン張力感受性の YAP/TAZ コアクチベーター上流に JMJD1A によるクロマチン構造変化が必要であることが示された。それでは、寒冷刺激によってどのように MYPT1 は調節をうけるのか? 我々はリン酸化

プロテオミクスから、 β -AR 刺激によって MYPT1 が PKA によって 694 番目のスレオニン残基がリン酸化されると、触媒サブユニット PP1 β のホスファターゼ活性を阻害され、JMJD1A のリン酸化が亢進することを見出した。以上寒冷 β -AR 刺激は PKA を介し、MYPT1 ホスファターゼ機能を抑制することで JMJD1A によるエピゲノムの書き換え (2nd step) と、アクトミオシン張力活性化によるコアクチベーターのエンハンサーへの動員の協奏作用によってページュ化を誘導することを見出した (図 2)。

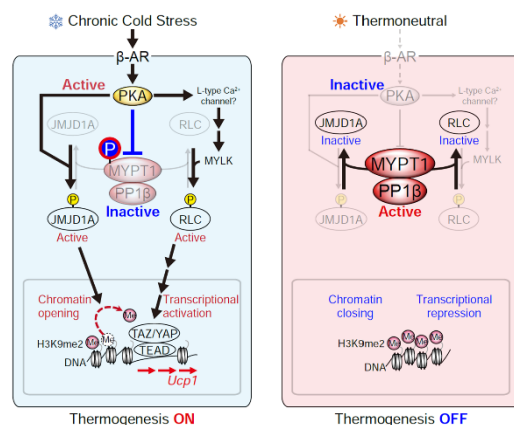


図 2

MYPT1 が PKA によって 694 番目のスレオニン残基がリン酸化されると、触媒サブユニット PP1 β のホスファターゼ活性を阻害され、JMJD1A のリン酸化が亢進することを見出した。以上寒冷 β -AR 刺激は PKA を介し、MYPT1 ホスファターゼ機能を抑制することで JMJD1A によるエピゲノムの書き換え (2nd step) と、アクトミオシン張力活性化によるコアクチベーターのエンハンサーへの動員の協奏作用によってページュ化を誘導することを見出した (図 2)。“MYPT1-PP1 β Phosphatase Negatively Regulates both Chromatin Landscape and Co-Activator Recruitment to Influence Thermogenic

Gene Expression During Beige Adipogenesis” (投稿中)

(3) 課題 2. 脂肪細胞分化で誘導される代謝物による解糖系遺伝子発現機構の解析 (課題 4-1) : 脂肪細胞はグルコース依存性に解糖系の遺伝子発現を制御する。このメカニズムとしてグルコースが TCA 回路の代謝物 α ケトグルタル酸 (α KG) を介して脱メチル化制御されることを見出した。 α KG は JMJD1A の JMJD ドメインを有するヒストン脱メチル化酵素の補酵素として必須である。分化に伴い α KG が上昇すると、解糖系遺伝子 (HK2 など) 上で H3K9me2 の脱メチル化が亢進し、遺伝子発現が誘導される。

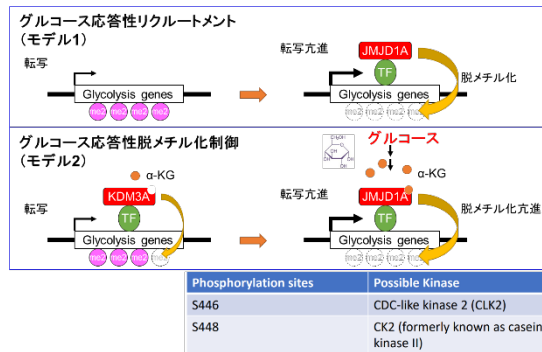
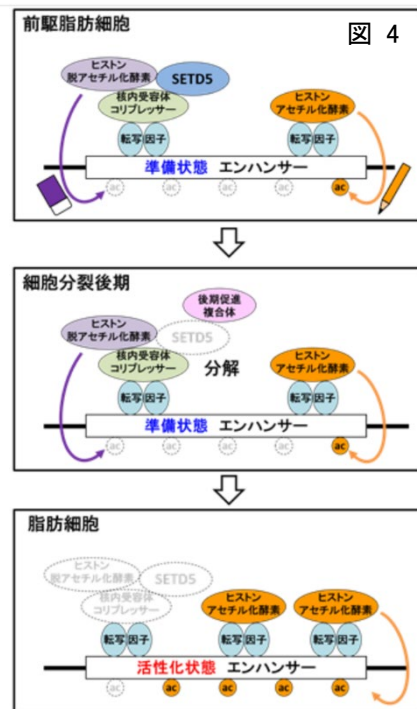


図 3 グルコース感受性脱メチル化酵素 JMJD1A

α KG 合成酵素 IDH3 β の発現を抑制すると、分化誘導時に α KG は上昇せず、解糖系遺伝子上の H3K9me2 の脱メチル化と遺伝子発現誘導が抑制された。 α KG を補酵素とする 6 種類すべての H3K9me2 の脱メチル化酵素を各々発現抑制したところ、脱メチル化酵素 JMJD1A が解糖系遺伝子の脱メチル化を担うことを見出した。栄養 (グルコースの有無) がエピゲノムを介して転写を制御することを見出した (エピゲノム書き換え: 2nd step)。現段階ではグルコース応答性の JMJD1A のリクルートメントとグルコース応答性の JMJD1A リン酸化 (シグナル感知: 1st step) の双方の可能性があり、その候補酵素 (CDC-like kinase2, casein kinase II) とリン酸化部位 (S446 と S448) を見出した (図 3)。

(4) 課題 3-1. SETDB1 のユビキチン修飾による脂肪細胞分化抑制機構の解析: H3K9 メチル化転移酵素 SETDB1 はヘテロクロマチンを誘導し転写を抑制する。この酵素はユビキチン化されることで酵素活性が發揮される。3T3-L1 前駆脂肪細胞においても SET ドメインの 885 番目のリジンがユビキチン化されていた。非ユビキチン化体ではヒストンメチル化活性は消失した (in vitro アッセイ)。しかし、予想に反して野生型 SETDB1 同様に Cebpa と Pparg 遺伝子発現と脂肪細胞分化を抑制した。別のメチル化酵素 Suv39H1/H2 によって Cebpa 遺伝子の H3K9 メチル化制御が代償されるメカニズムを見出した (Genes Cells 2021)。



(5) 課題 3-2. SETDB1 と協調的に脂肪細胞分化を抑制する SETD5 の機能解析 (中間審査時に追加): Cebpa と Pparg の 2 つの脂肪細胞分化のマスター転写因子遺伝子は、前駆脂肪細胞ではほとんど発現していないが、これらが分化誘導開始後にロバストに発現誘導されることによって分化がなされる。前駆脂肪細胞ではこれら遺伝子のエンハンサーは H3K4me1 修飾をうけた準備状態にあるため遺伝子は発現していない。活性化状態として機能するためにはこれにさらに H3K27 アセチル化が入る必要がある。では 3T3-L1 前駆脂肪細胞の分化時に、どのタイミングで、どのようにして準備状態が活性化状態にされて分化を完了させ、脂肪細胞の状態を維持されるのか?

エンハンサーは細胞分化の際に、準備状態から活性化状態へとステップワイズに成熟し細胞種特異的遺伝子の発現誘導を行う。不適切な分化を防ぐため未分化時には準備状態を維持する一方、活性化後は活性化状態を維持し、分化した細胞の性質を恒常的に維持する。しかし、エンハンサーの状態が厳密に制御されているメカニズムは実はよくわかっていなかった。我々は、細胞分裂周期という精密に時を刻む機構がユビキチンリガーゼを介して SETD5 を分解消失してスイッチ Off にする鍵を見出した (図 4、5)。SETD5 は自身が含まれる NCOR-HDAC3 制御モジュールのヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) がコリプレッサー機能を發揮するが、自身が分解消失し

空間構造的な変化が起こると、HDAC は動員されずヒストンアセチル化酵素 HAT だけを取り込む構造へと変化し、コリプレッサーからコアクチベーターへと恒常的な機能変化が起こり、エンハンサーを活性化し続ける。本研究は、細胞周期依存的に活性化されるユビキチンリガーゼとコアクチベーター APC/C-CDC20 タンパク質分解軸 (図 5) を介してエンハンサー活性と細胞運命 (質と機能) を決定するという新しい分子機構を提示した。また、本研究はエンハンサー制御の仕組みとして、ヒストン修飾酵素活性を単に酵素学的知見からのアプローチではなく、様々な機能をもつモジュール (システムを構成する要素であり、いくつかの部品の機能を集め、まとまりのある機能を持った部品) の時空間的インタープレイにより、環境刺激依存的にエンハンサーモジュール機能を負から恒常的な正に変えることで細胞の運命を決定し、分化後は恒常的に維持する新たなエピゲノム制御機構を示すものである (Nat Commun 2021)。

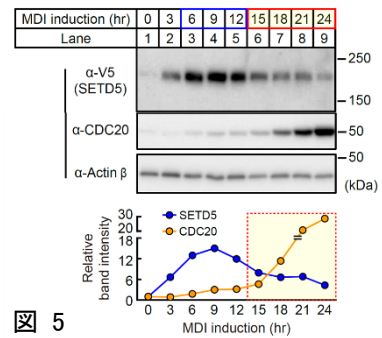
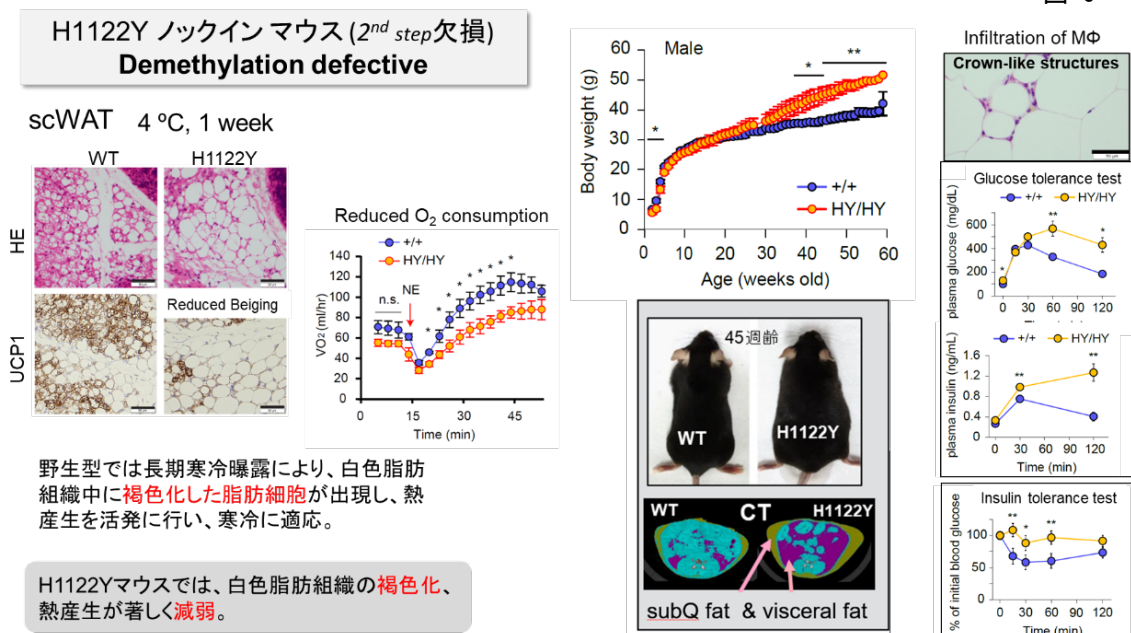


図 5

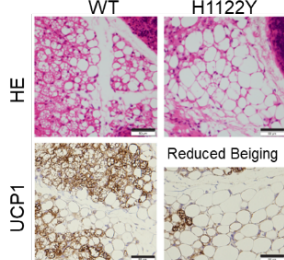
(6) 課題 4. 栄養・代謝物を介したエピゲノム変化 (2nd step) のメカニズムの解明 (ページュ化におけるヒストン脱メチル化酵素活性の役割、(図 6): 課題1の 1st step の機構に加え、さらに個体レベルでの 2nd step の重要性を明らかにするために、脱メチル化活性中心の 1122 番目のヒスチジンをチロシンに変えることで活性を失活させた H1122Y 点変異マウス (Jmjd1a-H1122Y^{KI/KI}、以下 JMJD1A-HY) を作製し、急性および慢性の寒冷環境への応答・適応を解析した。このマウスは、寒冷環境は感知可 (1st step)、エピゲノム書き換え (2nd step) は不可が想定される。JMJD1A-HY マウスは、急性寒冷暴露に、①野生型と同様の体温維持能を示し、褐色脂肪組織におけるノルエピネフリン誘導性の熱産生も、熱産生遺伝子群の発現応答も組織学的にも野生型群との間に差が認められなかった。以上より、JMJD1A の脱メチル化活性は褐色脂肪組織に寒冷誘導性熱産生の異常は認められず、ヒストン脱メチル化能そのものは BAT での熱産生誘導に必要としない、と結論づけた。この知見は我々の既報 (Nat Commun 2015, 2018) に一致するものであった。②一方、慢性寒冷暴露 (一週間) 下では、このマウスは皮下脂肪組織 (scWAT) のページュ化の低下が認められ、また室温飼育でも酸素消費量の低下、肥満、内臓脂肪組織の炎症、インスリン抵抗性、糖脂質代謝異常が認められた (図 6)。③ 遺伝子発現解析から慢性寒冷刺激下で JMJD1A-HY マウスの脂肪組織では、ミトコンドリアの酸化リン酸化経路のタンパク質の遺伝子群がほぼ全てに顕著な低下を認め、JMJD1A がこれらの遺伝子の発現を制御していることが明らかとなった。以上、エピゲノム書き換え能を失った JMJD1A は慢性適応寒冷に急性応答可能だが、寒冷環境にページュ化という慢性適応ができないことを明らかにした (投稿中)。

図 6

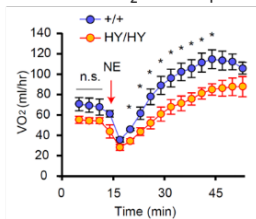


H1122Y ノックイン マウス (2nd step 欠損)
Demethylation defective

scWAT 4 °C, 1 week

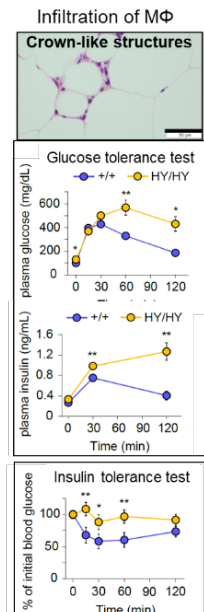
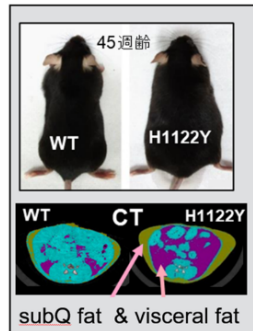
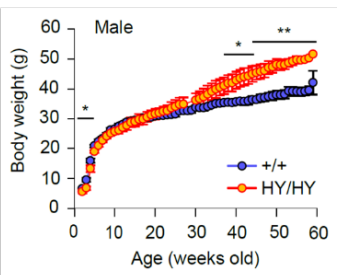


Reduced O₂ consumption



野生型では長期寒冷暴露により、白色脂肪組織中に褐色化した脂肪細胞が出現し、熱産生を活発に行い、寒冷に適応。

H1122Yマウスでは、白色脂肪組織の褐色化、熱産生が著しく減弱。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 27件）

1. 著者名 Matsumura Y, Osborne T.F, Ito R, Takahashi H, Sakai J.	4. 巻 -
2. 論文標題 -Adrenergic signal and epigenomic regulatory process for adaptive thermogenesis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Thermal Biology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Matsumura Yoshihiro, Osborne Timothy F, Sakai Juro	4. 巻 -
2. 論文標題 Epigenetic and environmental regulation of adipocyte function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Murakami K, Sasaki Y, Asahiyama M, Yano W, Takizawa T, Kamiya W, Matsumura Y, Anai M, Osawa T, Fruchart JC, Fruchart-Najib J, Aburatani H, Sakai J, Kodama T, Tanaka T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Selective PPAR Modulator Pemafibrate and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Tofogliflozin Combination Treatment Improved Histopathology in Experimental Mice Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 720 ~ 720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11040720	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Matsumura Y, Ito R, Yajima Y, Yamaguchi R, Tanaka T, Kawamura T, Magoori K, Abe Y, Uchida A, Yoneshiro T, Hirakawa H, Zhang J, Arai M, Yang C, Yang G, Takahashi H, Fujihashi H,	4. 巻 12
2. 論文標題 Spatiotemporal dynamics of SETD5-containing NCoR-HDAC3 complex determines enhancer activation for adipogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Commun	6. 最初と最後の頁 7045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21203/rs.3.rs-250361/v1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sugiyama T, Murao N, Kadowaki H, Takao K, Miyakawa T, Matsushita Y, Katagiri T, Futatsugi A, Shinmyo Y, Kawasaki H, Sakai J, Shiomi K, Nakazato M, Takeda K, Mikoshiba K, Ploegh HL, Ichijo H, Nishitoh H.	4. 巻 24
2. 論文標題 ERAD components Derlin-1 and Derlin-2 are essential for postnatal brain development and motor function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102758 ~ 102758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102758	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki T, Hayashi M, Komatsu T, Tanioka A, Nagasawa M, Tanimura-Inagaki K, Rahman MS, Masuda S, Yusa K, Sakai J, Shibata H, Inagaki T.	4. 巻 68
2. 論文標題 Measurement of the nuclear concentration of α -ketoglutarate during adipocyte differentiation by using a fluorescence resonance energy transfer-based biosensor with nuclear localization signals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1429 ~ 1438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0255	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhang J, Matsumura Y, Kano Y, Yoshida A, Kawamura T, Hirakawa H, Inagaki T, Tanaka T, Kimura H, Yanagi S, Fukami K, Doi T, Osborne TF, Kodama T, Aburatani H, Sakai J.	4. 巻 26
2. 論文標題 Ubiquitination dependent and independent repression of target genes by SETDB1 reveal a context dependent role for its methyltransferase activity during adipogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 513 ~ 529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12868	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoneshiro T, Kataoka N, Walejko JM, Ikeda K, Brown Z, Yoneshiro M, Crown SB, Osawa T, Sakai J, McGarrah RW, White PJ, Nakamura K, Kajimura S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Metabolic flexibility via mitochondrial BCAA carrier SLC25A44 is required for optimal fever	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e66865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.66865	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Muramatsu M, Osawa T, Miyamura Y, Nakagawa S, Tanaka T, Kodama T, Aburatani H, Sakai J, Ryeom S, Minami T.	4. 巻 296
2. 論文標題 Loss of Down syndrome critical region-1 leads to cholesterol metabolic dysfunction that exaggerates hypercholesterolemia in ApoE-null background	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100697 ~ 100697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100697	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shiono A, Sasaki H, Sekine R, Abe Y, Matsumura Y, Inagaki T, Tanaka T, Kodama T, Aburatani H, Sakai J, Takagi H.	4. 巻 10
2. 論文標題 PPAR activation directly upregulates thrombomodulin in the diabetic retina	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-67579-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Y, Asahiyama M, Tanaka T, Yamamoto S, Murakami K, Kamiya W1, Matsumura Y, Osawa T, Anai M, Fruchart JC, Aburatani H, Sakai J, Kodama T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Pemafibrate, a selective PPAR modulator, prevents non-alcoholic steatohepatitis development without reducing the hepatic triglyceride content	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-64902-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sasaki Y, Raza-Iqbal S, Tanaka T, Murakami K, Anai M, Osawa T, Matsumura Y, Sakai J, Kodama T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Gene Expression Profiles Induced by a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Modulator (SPPARM) Pemafibrate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5682 ~ 5682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20225682	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Osawa T, Shimamura T, Saito K, Hasegawa Y, Ishii N, Nishida M, Ando R, Kondo A, Anwar M, Tsuchida R, Hino S, Sakamoto A, Igarashi K, Saitoh K, Kato K, Endo K, Yamano S, Kanki Y.	4. 巻 29
2. 論文標題 Phosphoethanolamine Accumulation Protects Cancer Cells under Glutamine Starvation through Downregulation of PCYT2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 89 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.08.087	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagai N, Ohguchi H, Nakaki R, Matsumura Y, Kanki Y, Sakai J, Aburatani H, Minami T.	4. 巻 14
2. 論文標題 Downregulation of ERG and FLI1 expression in endothelial cells triggers endothelial-to-mesenchymal transition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1007826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1007826	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tachibana K, Yuzuriha T, Tabata R, Fukuda S, Maegawa T, Takahashi R, Tanimoto K, Tsujino H, Nunomura K, Lin B, Matsuura Y, Tanaka T, Hamakubo T, Sakai J, Kodama T, Kobayashi T, Ishimoto K, Miyachi H, Doi T.	4. 巻 293
2. 論文標題 Discovery of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) activators with a ligand-screening system using a human PPAR-expressing cell line	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 10333 ~ 10343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.002077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abe Y, Fujiwara Y, Takahashi H, Matsumura Y, Sawada T, Jiang S, Nakaki R, Uchida A, Nagao N, Naito M, Kajimura S, Kimura H, Osborne TF, Aburatani H, Kodama T, Inagaki T, Sakai J.	4. 巻 9
2. 論文標題 Histone demethylase JMJD1A coordinates acute and chronic adaptation to cold stress via thermogenic phospho-switch	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-03868-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto R, Osawa T, Sasaki Y, Yamamoto S, Anai M, Izumi K, Matsumura Y, Sakai J, Aburatani H, Mizokami A, Kodama T, Tanaka T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Overexpression of p54(nrb)/NONO induces differential EPHA6 splicing and contributes to castration-resistant prostate cancer growth	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 10510 ~ 10524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24063	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakatsuka T, Tateishi K, Kudo Y, Yamamoto K, Nakagawa H, Fujiwara H, Takahashi R, Miyabayashi K, Asaoka Y, Tanaka Y, Ijichi H, Hirata Y, Otsuka M, Kato M, Sakai J, Tachibana M, Aburatani H, Shinkai Y, Koike K.	4. 巻 36
2. 論文標題 Impact of histone demethylase KDM3A-dependent AP-1 transactivity on hepatotumorigenesis induced by PI3K activation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 6262 ~ 6271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/onc.2017.222	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishimoto K, Hayase A, Kumagai F, Kawai M, Okuno H, Hino N, Okada Y, Kawamura T, Tanaka T, Hamakubo T, Sakai J, Kodama T, Tachibana K, Doi T.	4. 巻 488
2. 論文標題 Degradation of human Lipin-1 by BTRC E3 ubiquitin ligase	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 159 ~ 164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.04.159	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yeyati PL, Schiller R, Mali G, Kasioulis I, Kawamura A, Adams IR, Playfoot C, Gilbert N, van Heyningen V, Wills J, von Kriegsheim A, Finch A, Sakai J, Schofield CJ, Jackson IJ, Mill P.	4. 巻 216
2. 論文標題 KDM3A coordinates actin dynamics with intraflagellar transport to regulate cilia stability	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 999 ~ 1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201607032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kondo A, Yamamoto S, Nakaki R, Shimamura T, Hamakubo T, Sakai J, Kodama T, Yoshida T, Aburatani H, Osawa T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Extracellular Acidic pH Activates the Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2 to Promote Tumor Progression	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2228 ~ 2242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.02.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Asano L, Watanabe M, Ryoden Y, Usuda K, Yamaguchi T, Khambu B, Takashima M, Sato SI, Sakai J, Nagasawa K, Uesugi M.	4. 巻 24
2. 論文標題 Vitamin D Metabolite, 25-Hydroxyvitamin D, Regulates Lipid Metabolism by Inducing Degradation of SREBP/SCAP	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 207 ~ 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chembiol.2016.12.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okamoto K, Yamasaki M, Takao K, Soya S, Iwasaki M, Sasaki K, Magoori K, Sakakibara I, Miyakawa T, Mieda M, Watanabe M, Sakai J, Yanagisawa M, Sakurai T.	4. 巻 11
2. 論文標題 QRFP-Deficient Mice Are Hypophagic, Lean, Hypoactive and Exhibit Increased Anxiety-Like Behavior	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0164716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0164716	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishimoto K, Kawamata N, Uchihara Y, Okubo M, Fujimoto R, Gotoh E, Kakinouchi K, Mizohata E, Hino N, Okada Y, Mochizuki Y, Tanaka T, Hamakubo T, Sakai J, Kodama T, Inoue T, Tachibana K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Ubiquitination of Lysine 867 of the Human SETDB1 Protein Upregulates Its Histone H3 Lysine 9 (H3K9) Methyltransferase Activity	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0165766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0165766	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hachiya R, Shiihashi T, Shirakawa I, Iwasaki Y, Matsumura Y, Oishi Y, Nakayama Y, Miyamoto Y, Manabe I, Ochi K, Tanaka M, Goda N, Sakai J, Suganami T, Ogawa Y.	4. 巻 6
2. 論文標題 The H3K9 methyltransferase Setdb1 regulates TLR4-mediated inflammatory responses in macrophages	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 288445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep28845	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inagaki T, Sakai J, Kajimura S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipose cell fate and function	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature Reviews Molecular Cell Biology	6. 最初と最後の頁 480 ~ 495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nrm.2016.62	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohguchi H, Hideshima T, Bhasin MK, Gorgun GT, Santo L, Cea M, Mimura N, Suzuki R, Tai Y-T, Carrasco RD, Raje N, Richardson PG, Harigae H, Sanda T, Sakai J, Anderson KC.	4. 巻 7
2. 論文標題 The KDM3A-KLF2-IRF4 axis maintains myeloma cell survival	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 10258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms10258	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計36件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 伊藤 亮, 謝詩雨, ミグマル トゥメンジャルガル, 楊超然, 米代武司, 松村欣宏, 酒井寿郎
2. 発表標題 褐色脂肪組織と白色脂肪組織で異なるヒストン脱メチル化酵素JMJD1Aの寒冷適応に対する役割
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松村欣宏, エコ フジ アリヤント, 楊超然, 張吉, 曾我朋義, 酒井寿郎
2. 発表標題 エネルギー感知ヒストン脱メチル化酵素は脂肪細胞分化において脂肪蓄積のための糖代謝を促進する
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 酒井寿郎, 高橋宙大, 楊歌, 米代武司, 楊超然, 伊藤亮, 松村欣宏
2. 発表標題 エピゲノム変化とアクトミオシン緊張を制御する脱リン酸化酵素同定と同酵素によるベージュ化制御の解明
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Juro Sakai
2. 発表標題 A Phosphatase Protein Complex Orchestrates Uncoupled Respiration via a Histone Demethylase and YAP/TAZ Mediated Actomyosin Pathway in White Adipose Tissue
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒井寿郎
2. 発表標題 生活習慣病におけるエピゲノムの役割
3. 学会等名 日本スポーツ栄養学会第7回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Juro Sakai
2. 発表標題 A Concerted Thermogenic Response via A Phosphor-switch of An Epigenetic Modifier
3. 学会等名 第1回健康長寿代謝制御研究センター国際シンポジウム(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲垣毅, 酒井寿郎
2. 発表標題 熱産生性脂肪のエピジェネティクス
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒井寿郎
2. 発表標題 肥満発症に関与するエピゲノム酵素のシグナル感知とヒストン脱メチル化機構の解明
3. 学会等名 第41回日本肥満学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒井寿郎
2. 発表標題 ヒストン脱メチル化酵素JMJD1Aによる2つの独立した機構による2つの異なる脂肪組織における熱産生遺伝子発現機構
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松村欣宏, Eko Fuji Ariyanto, 曾我朋義, 酒井寿郎
2. 発表標題 脂肪細胞分化を制御するヒストンメチル化・脱メチル化反応
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 張吉, 松村欣宏, 鹿野優佳, 吉田文乃, 川村猛, 平川弘幸, 油谷浩幸, 酒井 寿郎
2. 発表標題 SETDB1 represses H3K4/H3K9me3 bivalent genes by ubiquitination-dependent and -independent mechanisms.
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松村欣宏, Eko Fuji Ariyanto, 曾我朋義, 酒井寿郎
2. 発表標題 脂肪細胞の運命を決定する代謝物質群
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井寿郎
2. 発表標題 脂肪細胞の機能制御に関わるヒストン修飾とクロマチン構造の変化
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Juro Sakai
2. 発表標題 “Histone demethylase-mediated adaptive thermogenesis”
3. 学会等名 71th Annual Korean Physiological Society Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松村欣宏, Eko Fuji Ariyanto, 曾我朋義, 酒井寿郎
2. 発表標題 脂肪細胞における栄養環境の感知とエピゲノムによる代謝制御
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井寿郎
2. 発表標題 内分泌機構におけるエピゲノム
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Juro Sakai
2. 発表標題 JMJD1A mediates acute and chronic thermogenic responses through complementary mechanisms
3. 学会等名 The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Juro Sakai
2. 発表標題 A histone demethylase JMJD1A mediates acute and chronic thermogenic responses through complementary Mechanisms
3. 学会等名 The 4th IMCR Symposium on Endocrine and Metabolism: At the Cutting Edge of Metabolic Regulation Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Juro Sakai
2. 発表標題 JMJD1A Mediates Acute and Chronic Thermogenic Responses through Complementary Mechanisms
3. 学会等名 THE 15TH NIKKO INTERNATIONAL SYMPOSIUM 2018 Genomic Approach for Non-communicable Diseases (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Juro Sakai
2. 発表標題 JMJD1A Mediates Acute and Chronic Thermogenic Responses through Complementary Mechanisms
3. 学会等名 The 5th Bandung International Biomoleculara Medicine Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井寿郎
2. 発表標題 Histone demethylates JMJD1A coordinates acute and chronic adaptation to cold stress via thermogenic phosphor-switch.
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Juro Sakai
2. 発表標題 Beta-Adrenergic Signaling Regulates a Concerted Thrmogenic Tesponse in Brown Adipose Tissue and subcutaneous White Adipose Tissue
3. 学会等名 American Diabetes Association 78th Scientific Sessions (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井寿郎
2. 発表標題 ヒストン脱メチル化酵素による寒冷環境への適応機構
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井寿郎
2. 発表標題 ヒストン脱メチル化酵素による脂肪細胞の熱産生機構と糖代謝制御機構
3. 学会等名 第52回糖尿病学の進歩 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井寿郎, 阿部陽平, 藤原庸右, 高橋宙大, 児玉龍彦, 油谷浩幸, 松村欣宏, 稲垣毅
2. 発表標題 寒冷刺激による翻訳後修飾とエピゲノム変化による脂肪細胞のベージュ化機構
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松村欣宏, Eko Fuji Ariyanto, 曾我朋義, 酒井寿郎
2. 発表標題 脂肪細胞を特徴づける代謝によるエピゲノム制御
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松村欣宏, 仲木竜, 稲垣毅, 油谷浩幸, 酒井寿郎
2. 発表標題 エピゲノムを介した白色脂肪細胞分化の制御機構
3. 学会等名 第35回内分泌学代謝学サマーセミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲垣毅, 酒井寿郎
2. 発表標題 ヒストン脱メチル化酵素JMJD1Aの肥満、糖尿病における機能解析
3. 学会等名 第31回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Eko F. Ariyanto, 松村欣宏, 曾我朋義, 稲垣毅, 酒井寿郎
2. 発表標題 脂肪細胞における代謝産物とエピゲノムによるエネルギー代謝調節
3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会 第12回トランスレーショナルリサーチワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Juro Sakai
2. 発表標題 Environmental cues and Epigenetic Regulation of Adipogenesis and Obesity
3. 学会等名 第24回血管生物医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 酒井寿郎
2. 発表標題 生活習慣病、遺伝子からエピゲノムへ
3. 学会等名 第24回日本ステロイドホルモン学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 稲垣毅, 阿部陽平, Rozqie Royhan, 松村欣宏, 仲木竜, 川村猛, 梶村真吾, 児玉龍彦, 油谷浩幸, 酒井寿郎
2. 発表標題 JMJD1A複合体による熱産生のエピゲノム制御機構
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Juro Sakai
2. 発表標題 Nutritin, metabolic state, and Epigenomic Regulation of Adipogenesis and Obesity
3. 学会等名 第37回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Eko F. Ariyanto, Yoshihiro Matsumura, Tomoyoshi Soga, Takeshi Inagaki, Juro Sakai
2. 発表標題 Metabolic Regulation of Histone Demethylase KDM4A and Glycolytic Gene Expression by Isocitrate Dehydrogenase 3 during Adipogenesis
3. 学会等名 第89回日本生化学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Juro Sakai
2. 発表標題 Nuclear receptor PPAR epigenomic modifier complexes that control adipocyte differentiation and metabolic phenotype
3. 学会等名 第48回日本動脈硬化学会総会・学術総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 酒井寿郎
2. 発表標題 絶食でのケトン体産生のメカニズム
3. 学会等名 第16回日本抗加齢医学会総会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学大学院医学系研究科細胞生物学講座分子代謝生理学分野/Publications
<http://http://www.metab.med.tohoku.ac.jp/publications/>

東京大学先端科学技術研究センター酒井研究室/原著論文
<http://www.mm.rcast.u-tokyo.ac.jp/publications/pubs.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松村 欣宏 (Matsumura Yoshihiro) (20375257)	東京大学・先端科学技術研究センター・准教授 (12601)	
研究分担者	川村 猛 (Kawamura Takeshi) (70306835)	東京大学・アイソトープ総合センター・准教授 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関