

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03729

研究課題名（和文）代謝環境による統合的エピゲノム制御機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the Integrated Epigenomic Control Mechanisms by Metabolic Environment

研究代表者

稲垣 毅（Inagaki, Takeshi）

群馬大学・生体調節研究所・教授

研究者番号：10507825

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：エピゲノムは、代謝環境を感知して細胞の分化制御にかかわる。鉄は、ヒストン脱メチル化酵素とDNA脱メチル化酵素の活性に必須であるが、脂肪細胞分化過程において、細胞内の貯蔵鉄がフェリチノファジーにより供給されることを発見した。また、鉄輸送タンパクPCBPが核に移行することを見出し、これが脂肪細胞分化に重要であることを発見した。さらに、脂肪細胞分化誘導後にヒストン脱メチル化酵素JMJD1AやDNA脱メチル化酵素TET2の活性が鉄依存性に制御されてエピゲノムが書き換わり、その結果、脂肪細胞分化関連遺伝子の発現が誘導されることで脂肪細胞が分化するという一連の機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満症や糖尿病の発症機序を理解するうえで、脂肪細胞の分化制御機構を解明することは重要である。今回、脂肪細胞分化にかかわるDNAメチル化やヒストンメチル化修飾といったエピゲノムの書き換えにおいて、鉄が重要な役割を果たすことを見出した。この新たな脂肪細胞分化の制御機構の提示は、肥満症や糖尿病の新しい治療戦略に寄与する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The epigenome, which senses metabolic environment, is involved in the control of cellular differentiation. Iron is essential for the activity of histone demethylase and DNA demethylase. In the process of adipocyte differentiation, we discovered that stored iron in cells is supplied by ferritinophagy. We also found that the iron chaperone PCBP migrates to the nucleus, and this plays a crucial role in adipocyte differentiation. Furthermore, after the induction of adipocyte differentiation, the activity of the histone demethylase JMJD1A and the DNA demethylase TET2 is regulated in an iron-dependent manner, leading to the rewriting of the epigenome. As a result, the expression of genes related to adipocyte differentiation is induced, and we elucidated the mechanism of adipocyte differentiation through this series of events.

研究分野：代謝エピジェネティクス

キーワード：エピゲノム

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

エピゲノムは DNA の塩基配列によらない遺伝子発現の調節機構であり、ヒストンの翻訳後修飾や DNA のメチル化、RNA のメチル化を含む概念である。そのため、エピゲノムは可塑性が高く環境適応に適した分子機構であり、細胞内の代謝やエネルギー環境を感知して細胞の分化や性質が制御される分子機構として適していると考えられている。しかしながら、その詳細については不明な点が多い。

エネルギー代謝に重要な役割を果たす TCA 回路の中間代謝産物である α ケトグルタル酸と細胞内の微量代謝物である鉄は、ヒストン脱メチル化酵素群 (JMJD 型) と DNA 脱メチル化酵素群 (TETs)、さらには RNA 脱メチル化酵素群 (ALKBHs) に共通する必須の補酵素である¹。そのため、細胞内代謝物は、ヒストンや DNA、RNA のメチル化制御を介して mRNA レベルの制御に関わるといえる。しかしながら、細胞内の代謝物がヒストンや DNA、RNA のメチル化といった広汎なエピゲノム修飾変化に影響を与えて mRNA レベルを制御する機構については未解明な点が多かった。

我々は、脂肪細胞分化モデルを用いてヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A の機能について研究を行った結果、JMJD1A の機能が「標的遺伝子領域へのリクルートメント」と「酵素活性調節」の二段階で制御されることを発見して報告した^{2,3}。しかしながら、この二段階目のステップである JMJD1A の酵素活性調節の分子機構については不明なままであった。

われわれは、鉄と α ケトグルタル酸が JMJD1A の活性に必須であることに着目し、鉄と α ケトグルタル酸の供給や濃度変化が JMJD1A をはじめとするエピゲノム酵素の活性を調節して転写を制御する可能性を考え、本研究を立案した。

2. 研究の目的

鉄と TCA 回路の中間代謝産物である α ケトグルタル酸は、ヒストン脱メチル化酵素や DNA 脱メチル化酵素、さらには RNA 脱メチル化酵素にまで共通する必須の補酵素である。本研究は、この事実に着目し、鉄と α ケトグルタル酸が細胞内のエネルギー環境センサーとして働き、エピゲノムを書き換えて転写を制御する機構の解明を目的として実施した。

予備検討の結果、鉄キレート剤であるデフェロキサミン (DFO) の処理によって、白色脂肪細胞分化が完全に抑制されるという興味深い事実を見出した。具体的には、分化誘導期間中 (8 日) の最初の 2 日間の DFO 処理によって脂肪細胞分化が抑制され、同時に転写抑制型のヒストンメチル化修飾 (H3K9me2、H3K9me3、H3K27me3) の脱メチル化抑制を認めた。この結果は、時期特異的な鉄濃度変化が脂肪細胞分化過程のエピゲノム変化に影響を与える可能性を示唆する結果であった。

以上を根拠として、脂肪細胞分化過程における鉄と α ケトグルタル酸によるエピゲノム制御機構を解明しようと考えた。

3. 研究の方法

(1) 脂肪細胞分化を抑制する DFO 処理条件の詳細を検討するため、分化誘導後 0 日目から 2 日目、2 日目から 4 日目、4 日目から 6 日目のそれぞれ 2 日間の期間を設定し、細胞培養液中に 100 μ M の DFO を添加した。分化誘導後 8 日目に Oil Red O 染色を行い、脂肪細胞分化への影響を評価した。

(2) DFO 処理の有無によって変化する脂肪細胞分化過程の遺伝子発現を検討するため、DFO 処理の有無の条件下に脂肪細胞分化を誘導し、分化誘導後 0 日、2 日、4 日、8 日後の細胞から RNA を抽出し、その RNA を次世代シーケンサーにかけて RNA-seq 解析を実施した。パスウェイ解析は Ingenuity Pathway Analysis (QIAGEN 社) を用いて実施した。

(3) クロマチン免疫沈降後の次世代シーケンス (ChIP-seq) 解析を実施し、H3K4me3、H3K9me3、H3K9me2、H3K27me3 の程度をゲノムワイドに検討した。DFO 処理の有無の条件下で脂肪前駆細胞を分化誘導し、分化誘導後 0 日もしくは 2 日後に 0.5%ホルムアルデヒドで固定し回収して核を抽出した。つぎにソニケーションを行って DNA を 200-300 bp に断片化し、特異的抗体 (東工大・木村宏先生から供与) を用いて免疫沈降を行った後、脱クロスリンクを行って DNA を回収し、次世代シーケンサーを用いて解析した。遺伝子オントロジーエンリッチメント解析については、転写開始点 (TSS) を中心とする前後 5 kb の領域におけるメチル化程度 (Z スコア) に基づいて 7 つのクラスターに分けて行った。

(4) DNA メチル化修飾が変化した遺伝子領域を網羅的に解析するため、DFO 有無の条件下に脂肪細胞分化を誘導した細胞において全ゲノムバイサルファイトシーケンス解析 (WGBS) を行った。実施に当たっては、バイサルファイト処理後にアダプタータグを付加して二段階のランダムプライマーによる伸長を行う変法 (PBAT 法) を採用した (九大・伊藤隆司教授の支援を得て実施)。

(5) RNA 免疫沈降後のシーケンス解析 (RIP-seq) については、脂肪細胞分化を DFO 有無の条件下に誘導し、分化誘導後 0 日、2 日、8 日後の細胞を用いて実施した。mRNA を精製して断片化したのち、抗 N6 メチルアデニン抗体 (α -m6A) で免疫沈降し、次世代シーケンサーにかけて解析した。

(6) 鉄依存性に変化する抑制性のヒストンメチル化修飾を制御する責任酵素を同定するため、

抑制性のヒストンメチル化修飾の脱メチル化酵素として過去に報告された酵素をコードする遺伝子 (Jmjd1a, Jmjd2b, Jhdmd1d, Jmjd2c, Jmjd2d, Utx, Phf2, Phf8, Jmjd2a, Jmjd3) について、それぞれの mRNA に対する shRNA 配列を準備し、発現レトロウィルスを作製して感染させたうえで抗生物質スクリーニングを実施し、安定的なノックダウン細胞株を樹立した。さらに、レスキュー実験を実施するため、それぞれの酵素の d 細胞に、レトロウィルス系を用いて野生型もしくは鉄配位部位 (IBD) の変異体を強制発現させ、抗生物質スクリーニングを実施して安定発現細胞株を樹立した。樹立したすべての細胞について、脂肪細胞分化誘導後 2 日後の細胞から RNA を抽出して逆転写し、qPCR 法を用いてノックダウン効率を検証するとともに *Pparg* 遺伝子発現を検討した。

(7) 鉄依存性の JMJD1A の酵素活性を検討する目的で、Fluorescence resonance energy transfer (FRET) を基盤とする HTRF システムを用いた²。免疫組織化学染色法においては、HA タグを付加した JMJD1A の発現プラスミドをエレクトロポレーション法で導入した細胞を用いた。細胞を固定、透過処理したうえで、抗 H3K9me2 抗体および抗 HA 抗体と反応させたのち、Alexa Fluor 標識抗体を用いて可視化した。細胞から精製した JMJD1A タンパク質のヒストン脱メチル化活性を *in vitro* 検討するため、Flag-Twin-Strep タグ付き JMJD1A 配列 (shRNA 耐性型) をレトロウィルス系により細胞に導入し、抗生物質スクリーニングを実施して安定発現細胞株を樹立した。樹立した細胞の抽出液をもとに StrepTactin ビーズ (IBA Lifesciences 社) を用いて JMJD1A を精製し、人工合成 H3K9me2 ペプチド (Epigentek 社) と反応させ、SDS-PAGE ゲルに展開してイムノブロットに供した (抗 H3K9me2 抗体)。

(8) 脂肪細胞分化過程における DNA 脱メチル化制御の責任酵素スクリーニングは、ヒストン脱メチル化酵素のスクリーニングと同様の手法を用いて実施した。一方、TET2 による 1 細胞レベルでの 5-メチルシトシン (5mC) 程度に与える影響の検討は、HA タグ付き TET2 配列をエレクトロポレーション法で導入した細胞を用いて行った。細胞を固定し透過処理した後、4 規定の HCl で 10 分間処理をおこなって洗浄した後に抗 5mC 抗体と反応させ、Alexa Fluor 標識抗体を用いて可視化した。

(9) 細胞内鉄輸送シャペロンである poly(rC)-binding proteins (PCBP) について、PCBP 1 および PCBP2 の細胞内局在を検討するため、市販の抗体 (Cell Signaling 社) を用いて免疫細胞化学染色を実施した。

(10) 脂肪細胞分化過程に於ける核特異的な α ケトグルタル酸濃度の測定は、新規に開発した特異的プローブを用いて実施した⁴。

(11) リソソームフラックスとフェリチン分解の程度は、イムノブロッティング法を用いて評価した。リソソームフラックスの解析においては、細胞を 100 nM のバフィロマイシン A1 で 24 時間処理したのちに回収した。フェリチン分解程度の評価は、200 μ M の 2,2'-bipyridyl で 0、3、6、9 時間処理したうえで回収して実施した。さらにリソソーム分解の影響を調べるため、200 μ M の 2,2'-bipyridyl と 100 nM の bafilomycin A1 で同時に 3 時間の処理を行った。

4. 研究成果

(1) 脂肪細胞の分化過程における 2 日間の DFO 処理が脂肪細胞分化に与える影響を検討するため、分化誘導後 8 日目に Oil Red O 染色を実施した。その結果、分化誘導後最初の 2 日間に DFO を処理した場合のみ、顕著に脂肪細胞分化が抑制された。分化誘導後最初の 2 日間でさらに短時間、すなわち 12 時間もしくは 24 時間の DFO 処理を実施したところ、最終分化への顕著な影響は観察されなかった。これらの結果は、脂肪細胞の最終分化の初期段階における鉄の重要性を示唆する結果であった。また、細胞内への鉄取り込みや貯蔵鉄からの鉄供給によって、短期間の DFO 処理に対応することができる可能性が示唆された。

(2) 脂肪細胞分化初期における DFO 処理による遺伝子発現の変化を検討するため、RNA-seq 解析を実施した。RNA-seq の結果、DFO 処理によって mRNA 発現が促進される遺伝子クラスターと抑制される遺伝子クラスターの間には、遺伝子数の大きな偏りは見られなかった。各遺伝子クラスターにおけるパスウェイ解析の結果、抑制される遺伝子クラスターでは PPAR シグナルパスウェイ関連遺伝子の濃縮が確認された。これは、脂肪細胞分化のマスター制御因子である PPAR γ に関係するシグナルパスウェイが、DFO によって抑制されることを示す結果であった。

(3) DFO 処理がヒストンメチル化修飾に与える影響をゲノムワイドに検討する目的で、転写抑制型のヒストンメチル化修飾 (H3K4me3、H3K9me3、H3K27me3) に対する抗体を用いて ChIP-seq 解析を実施した。TSS を中心とする前後 5 kb 領域におけるメチル化程度 (Z スコア) に基づき 7 つのクラスターに分類し、遺伝子オンロジーエンリッチメント解析を実施した。その結果、クラスター 6 では、脂肪細胞分化に伴う転写抑制型のヒストンメチル化程度の低下が DFO 未処理群でのみで起こる傾向を示した。さらに、このクラスターでは、脂肪細胞分化に関連する GO 項目の濃縮を認めた。これらの結果は、鉄依存性のヒストン修飾の脱メチル化が脂肪細胞分化関連遺伝子領域に特異的に起こっていることを示す。

(4) DFO が DNA メチル化に与える影響をゲノムワイドに検討するために WGBS を実施し、DFO 処理によって脂肪細胞分化過程における DNA メチル化程度が変化する領域 (DMR) を同定した。DMR においては、脂肪細胞分化に関連する転写調節因子 (PPAR、C/EBP、NF1、EBF2 など) の結合モチーフの濃縮を認めた。また、TSS 上流領域において鉄依存性に DNA メチル化が低下する遺伝子の制御因子として、PPAR γ 関連因子が同定された。転写抑制型のヒストンメチル化修飾に対する抗

体を用いた ChIP-seq の結果と WGBS の結果を統合的に解析した結果、脂肪細胞分化過程において、鉄依存性にヒストンメチル化が変化する遺伝子領域と DNA のメチル化が変化する領域同士の空間的一致性が高いことを見出した。この結果は、転写抑制型のヒストンメチル化修飾と DNA 脱メチル化の間に機能的な関係性が存在する可能性を示唆するものであった。

(5) DFO 処理による m6A のメチル化変化を解析する目的で RIP-seq 解析を実施した結果、DFO 処理の有無による顕著な変化を認めなかった。m6A 以外の RNA メチル化変化や特異的な領域変化については、今後の検討課題である。

(6) 鉄依存性に変化する抑制性ヒストンメチル化修飾を制御する責任酵素を同定する目的で、抑制性ヒストンメチル化修飾の脱メチル化酵素として報告のある各酵素遺伝子の mRNA に対する shRNA を強制発現させたノックダウン細胞を樹立し、*Pparg* 遺伝子発現を指標にして脂肪細胞分化への影響を検討した。その結果、JMJD2A と JMJD3 を除く遺伝子のノックダウン細胞で *Pparg* 遺伝子発現の低下を認めた。さらに、それぞれのノックダウン細胞に対するレスキュー実験を実施した。野生型もしくは IBD 欠損体を強制発現させた細胞における *Pparg* 発現の程度を比較した結果、JMJD1A、JMJD2B、JHDM1D、PHF2、PHF8 が鉄依存性に脂肪細胞分化に関与する可能性が見いだされた。また、最も顕著に鉄依存性の *Pparg* 遺伝子発現制御を示す因子として JMJD1A を同定した。野生型の JMJD1A もしくは IBD への鉄結合を阻害する変異を加えた JMJD1A 変異体を JMJD1A ノックダウン細胞に強制発現させた細胞を準備し、ChIP-qPCR 法、*Pparg* の mRNA 発現解析、O11-Red 0 染色を実施した。その結果、JMJD1A が IBD 依存性に *Pparg* 遺伝子領域のヒストン H3K9me2 の脱メチル化を制御することが見いだされ、さらに *Pparg* 発現と中性脂肪の蓄積への関与が確認された。これらの結果は、JMJD1A が、IBD 依存性に H3K9me2 を脱メチル化し、*Pparg* 発現を制御することにより脂肪細胞分化を調節する機構の存在を示唆する結果であった。

(7) JMJD1A によるヒストン脱メチル化が鉄依存性であることを検証する目的で、HTRF-FRET システムを用いた酵素活性測定を行った。その結果、低鉄濃度条件下では JMJD1A のヒストン H3K9me1 および H3K9me2 の脱メチル化活性が低下し、鉄欠損条件下では認められなかった。さらに、免疫組織化学染色法を用いた 1 細胞レベル解析により、JMJD1A の強制発現細胞における H3K9me2 の脱メチル化が、DFO で処理した細胞では確認できなかった。この結果は、細胞内の JMJD1A 活性が鉄に大きく依存することを示す結果であった。つぎに、タグ付き JMJD1A の強制発現細胞から JMJD1A を精製して人工合成ヒストン H3k9me2 ペプチドと反応させたところ、脱メチル化活性が認められ、またこの活性は DFO 添加により阻害された。それに対し、JMJD1A の IBD 変異体を精製した場合には明瞭な脱メチル化反応は確認できなかった。さらに、DFO で処理したタグ付き JMJD1A 強制発現細胞から精製した JMJD1A1 と通常の培養条件の強制発現細胞から精製した JMJD1A を比較した。精製 JMJD1A と人工合成ヒストン H3k9me2 ペプチドを、鉄無添加の条件下で反応させた結果、DFO 未処理の細胞由来の JMJD1A は脱メチル化を示したが、DFO 処理細胞由来の JMJD1A は脱メチル化を示さなかった。これらの結果から、細胞内における JMJD1A の鉄の配位が H3K9me2 の脱メチル化活性に重要であることが示された。

(8) 鉄依存性に変化する DNA メチル化の制御にかかわる責任酵素を同定するため、TET1、TET2、TET3 について、各々のノックダウン細胞を構築したうえで、野生型もしくは IBD 変異体を強制発現させた安定発現株を作製し、レスキュー実験を行った。その結果、TET2、TET3 の野生型に特異的な *Pparg* 発現制御を認めた。また、鉄依存性の *Pparg* 遺伝子発現を最も明瞭に調節する因子として TET2 を同定した。次に、バイサルファイトシーケンス、*Pparg* の mRNA 発現解析、O11-Red 0 染色を実施した結果、TET2 が *Pparg2* 領域上流の DNA の脱メチル化を制御するとともに、*Pparg* 発現と中性脂肪の蓄積に関与することが見いだされた。さらに、TET2 による DNA 脱メチル化の鉄依存性を検証する目的で、免疫組織化学染色法を用いた 1 細胞レベルの検討を実施した。その結果、TET2 を強制発現した細胞で観察された 5mC の染色程度の低下が、DFO 処理した細胞では確認されなかった。この結果から、TET2 の活性制御における鉄の重要性が示唆された。

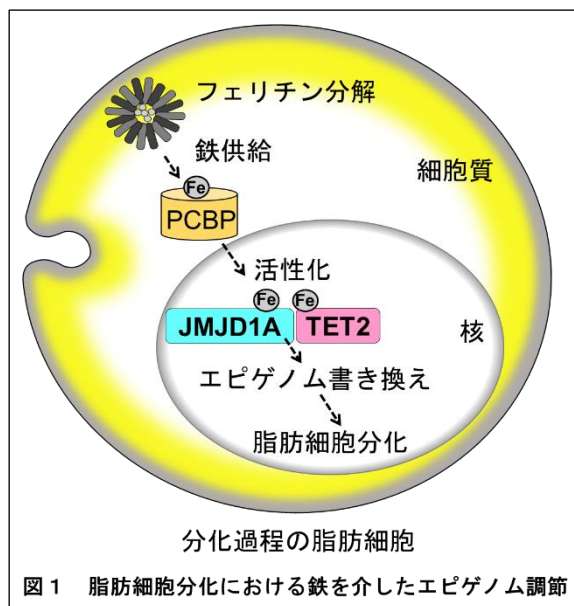
(9) 細胞内鉄輸送シャペロンである PCBP1 および PCBP2 が、脂肪細胞分化誘導後に核内に移行することを見出した。PCBP2 のノックダウン細胞においては、*Pparg* 領域の H2K9me2 の脱メチル化と *Pparg2* 領域の DNA 脱メチル化が抑制されており、さらに分化誘導過程における *Pparg* 発現と分化誘導後の中性脂肪の蓄積が抑制されていた。これらの結果は、核内への鉄輸送に PCBP が関与することを示唆する結果であった。

(10) DFO 処理の有無の条件下に脂肪細胞分化を誘導し、核内の α ケトグルタル酸濃度変化を測定した。核内の α ケトグルタル酸濃度は脂肪細胞分化に伴って上昇するのにに対し、DFO 処理群では α ケトグルタル酸濃度の上昇はほとんど見られなかった。鉄は、TCA 回路を構成するアコニターゼの活性においても必須の補酵素であることから、鉄によるエピゲノム酵素活性の制御には、 α ケトグルタル酸産生制御が寄与する可能性が示された。

(11) 細胞内の余剰鉄はフェリチンの形で隔離されており、鉄需要が増大するとフェリチノファジーというオートファジー機構を介して鉄が動員される。フェリチン量の変化程度を検討したところ、脂肪細胞分化に伴って分解が亢進することを見出した。また、フェリチノファジーに特異的な輸送タンパクである NCOA4 やオートライソソームへのリクルートにかかわる LC3-II の変化程度を検討した結果、分化に伴って亢進することが示された。これらの結果から、脂肪細胞分化初期に鉄の需要が増大し、フェリチノファジーを介した鉄の供給が増大する可能性が示された。

上記の結果から、脂肪細胞分化初期に鉄の需要が増大し、それに伴ってフェリチノファジーを介した貯蔵鉄の供給が起こるという流れが見えてきた。分化初期の DFO 処理によって鉄供給を阻害すると、脂肪細胞分化が強く抑制された。また、脂肪細胞分化関連遺伝子領域におけるヒストンの脱メチル化は、DFO によって阻害されることが見いだされた。さらに、脂肪細胞分化過程におけるマスター制御因子である PPAR γ のコード遺伝子である *Pparg* の発現において、転写抑制型のヒストンメチル化修飾と DNA メチル化の脱メチル化が協調的に関与する可能性が見いだされ、その責任酵素として JMJD1A と TET2 を同定した。JMJD1A や TET2 に鉄が配位する機構については不明なままであるが、脂肪細胞分化初期に核内に移行する鉄輸送シャペロンタンパク PCBP が脂肪細胞分化におけるヒストンと DNA の脱メチル化に重要な役割を果たすことが見いだされたことから、PCBP の関与が示唆された。

以上のことをまとめて考えるとき、脂肪細胞の分化が誘導されると細胞質に貯蔵されたフェリチンが分解されて鉄が供給され、PCBP によって核に運ばれたのち、核内の DNA 脱メチル化酵素やヒストン脱メチル化酵素の活性を制御してエピゲノムを書き換えることで、*Pparg* をはじめとする脂肪細胞分化関連遺伝子の発現を誘導し、分化が進むという機構が存在する可能性が示された(図 1)。上記の成果については、主要な部分を *Nucleic Acids Research* 誌⁵、一部を *Endocrine Journal* 誌⁴に論文の形で発表した。



<引用文献>

- 1 Inagaki, T., Sakai, J. & Kajimura, S. Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipose cell fate and function. *Nature reviews. Molecular cell biology* **17**, 480-495 (2016).
- 2 Abe, Y. *et al.* JMJD1A is a signal-sensing scaffold that regulates acute chromatin dynamics via SWI/SNF association for thermogenesis. *Nature Communications* **6**, 1-14 (2015).
- 3 Abe, Y. *et al.* Histone demethylase JMJD1A coordinates acute and chronic adaptation to cold stress via thermogenic phospho-switch. *Nature Communications* **9**, 1566, (2018).
- 4 Suzuki, T. *et al.* Measurement of the nuclear concentration of α -ketoglutarate during adipocyte differentiation by using a fluorescence resonance energy transfer-based biosensor with nuclear localization signals. *Endocrine Journal* **68**, 1429-1438 (2021).
- 5 Suzuki, T. *et al.* Crucial role of iron in epigenetic rewriting during adipocyte differentiation mediated by JMJD1A and TET2 activity. *Nucleic Acids Research*, gkad342 (2023).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Suzuki T, Komatsu T, Shibata H, Tanioka A, Vargas D, Kawabata-Iwakawa R, Miura F, Masuda S, Hayashi M, Tanimura-Inagaki K, Morita S, Kohmaru J, Adachi K, Tobo M, Obinata H, Hirayama T, Kimura H, Sakai J, Nagasawa H, Itabashi H, Hatada I, Ito T, Inagaki T	4. 巻 -
2. 論文標題 Crucial role of iron in epigenetic rewriting during adipocyte differentiation mediated by JMJD1A and TET2 activity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/nar/gkad342	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 Takahashi H, Yang G, Yoneshiro T, Abe Y, Ito R, Yang C, Nakazono, Okamoto-Katsuyama, Uchida, Arai, Jin, Choi, Tumenjargal, Xie, Zhang, Sagae, Zhao, Yamaguchi, Nomura, Shimizu, Yamada, Yasuda, Kimura H, Tanaka T, Wada Y, Kodama T, Aburatani H, Zhu MS, Inagaki T, Osborne TF, Kawamura T, Ishihama Y, Matsumura Y, Sakai J	4. 巻 13
2. 論文標題 MYPT1-PP1 phosphatase negatively regulates both chromatin landscape and co-activator recruitment for beige adipogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5715
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-33363-0	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 Suzuki Tomohiro, Hayashi Mayuko, Komatsu Tetsuro, Tanioka Akiko, Nagasawa Masahiro, Tanimura-Inagaki Kyoko, Rahman Mohammad Sharifur, Masuda Shinnosuke, Yusa Kosuke, Sakai Juro, Shibata Hiroshi, Inagaki Takeshi	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 Masubuchi Yosuke, Ma Jinhui, Suzuki Tomohiro, Kojima Itaru, Inagaki Takeshi, Shibata Hiroshi	4. 巻 69
2. 論文標題 T1R3 homomeric sweet taste receptor negatively regulates insulin-induced glucose transport through G _s -mediated microtubules disassembly in 3T3-L1 adipocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 487 ~ 493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0661	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 Yoshida Naofumi, Yamashita Tomoya, Osone Tatsunori, Hosooka Tetsuya, Shinohara Masakazu, Kitahama Seiichi, Sasaki Kengo, Sasaki Daisuke, Yoneshiro Takeshi, Suzuki Tomohiro, [7名略], Saito Masayuki, Kondo Akihiko, Kajimura Shingo, Inagaki Takeshi, Ogawa Wataru, Yamada Takuji, Hirata Ken-ichi	4. 巻 24
2. 論文標題 Bacteroides spp. promotes branched-chain amino acid catabolism in brown fat and inhibits obesity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103342 ~ 103342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103342	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 Matsumura Yoshihiro, Ito Ryo, Yajima Ayumu, Yamaguchi Rei, Tanaka Toshiya, Kawamura Takeshi, Magoori Kenta, Abe Yohei, Uchida Aoi, Yoneshiro Takeshi, Hirakawa Hiroyuki, Zhang Ji, Arai Makoto, [11名略], Kodama Tatsuhiko, Inagaki Takeshi, Osborne Timothy F., Aburatani Hiroyuki, Node Koichi, Sakai Juro	4. 巻 12
2. 論文標題 Spatiotemporal dynamics of SETD5-containing NCoR ² HDAC3 complex determines enhancer activation for adipogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27321-5	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 Zhang Ji, Matsumura Yoshihiro, Kano Yuka, Yoshida Ayano, Kawamura Takeshi, Hirakawa Hiroyuki, Inagaki Takeshi, Tanaka Toshiya, Kimura Hiroshi, Yanagi Shigeru, Fukami Kiyoko, Doi Takefumi, Osborne Timothy F., Kodama Tatsuhiko, Aburatani Hiroyuki, Sakai Juro	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 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 Sci. Rep.	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 -

[学会発表] 計13件(うち招待講演 13件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 稲垣 毅
2. 発表標題 Iron is crucial for determining cell fate via epigenetic rewriting
3. 学会等名 The 8th IMCR symposium on endocrine and metabolism, Beyond the frontiers of endocrinology & metabolism (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲垣 毅
2. 発表標題 Adipose Tissue Engineering for Metabolic Disease Prevention
3. 学会等名 Jogja Cardiology Update 2022 in Conjunction with the 5th JINCARTOS (Jogja International Cardiovascular Topic Series) 2022 (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲垣 毅
2. 発表標題 代謝物によるエピゲノム調節を介した脂肪細胞分化制御
3. 学会等名 第36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 2023年

1. 発表者名 稲垣 毅
2. 発表標題 脂肪細胞分化を制御するエピゲノム書き換えにおける鉄の役割
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 稲垣 毅
2. 発表標題 Iron is crucial for determining cell fate via epigenetic rewriting
3. 学会等名 The 8th IMCR symposium on endocrine and metabolism, Beyond the frontiers of endocrinology & metabolism (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeshi Inagaki
2. 発表標題 Adipose Tissue Engineering for Metabolic Disease Prevention
3. 学会等名 Jogja Cardiology Update 2022 in Conjunction with the 5th JINCARTOS (Jogja International Cardiovascular Topic Series) 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 稲垣 毅
2. 発表標題 代謝物によるエピゲノム調節を介した脂肪細胞分化制御
3. 学会等名 第36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 2022年

1. 発表者名 稲垣 毅
2. 発表標題 脂肪細胞分化を制御するエピゲノム書き換えにおける鉄の役割
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会 (招待講演)
4. 発表年 2022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 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲垣 毅
2. 発表標題 Epigenetic Regulation of Adipose Cell Fate and Function
3. 学会等名 The 9th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism in conjunction with the 40th Annual Scientific Meeting of the Korean Endocrine Society (SICEM 2021) (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 アドレナリンシグナルと熱産生性脂肪のepigenetics
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲垣 毅
2. 発表標題 栄養と外部環境による脂肪のエピゲノム制御
3. 学会等名 第105回 日本栄養食糧学会関東支部大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲垣 毅
2. 発表標題 脂肪細胞の性質を制御する環境記憶のエピジェネティクス
3. 学会等名 第41回日本肥満学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

群馬大学生体調節研究所 https://www.imcr.gunma-u.ac.jp 群馬大学生体調節研究所代謝エピジェネティクス分野 https://epigenetics.imcr.gunma-u.ac.jp 群馬大学生体調節研究所 https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/ 群馬大学生体調節研究所代謝エピジェネティクス分野 https://epigenetics.imcr.gunma-u.ac.jp/
--

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
研究協力者	鈴木 智大 (Suzuki Tomohiro)	群馬大学	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	小松 哲郎 (Komatsu Tetsuro)		
研究協力者	柴田 宏 (Shibata Hiroshi)		
研究協力者	谷岡 安紀子 (Tanioka Akiko)		
研究協力者	バルガス ディアナ (Vargas Diana)		
研究協力者	川端 麗香 (Kawabata-Iwakawa Reika)		
研究協力者	三浦 史仁 (Miura Fumihito)		
研究協力者	増田 真之佑 (Masuda Shinnosuke)		
研究協力者	林 真友子 (Hayashi Mayuko)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	谷村 恭子 (Tanimura-Inagaki Kyoko)		
研究協力者	森田 純代 (Morita Sumiyo)		
研究協力者	幸丸 純貴 (Kohmaru Junki)		
研究協力者	安達 浩司 (Adachi Koji)		
研究協力者	当房 雅之 (Tobo Masayuki)		
研究協力者	大日方 英 (Obinata Hideru)		
研究協力者	平山 祐 (Hirayama Tasuku)		
研究協力者	木村 宏 (Kimura Hiroshi)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	酒井 寿郎 (Sakai Juro)		
研究協力者	永澤 秀子 (Nagasawa Hideko)		
研究協力者	板橋 英之 (Itabashi Hideyuki)		
研究協力者	畑田 出穂 (Hatada Izuhō)		
研究協力者	伊藤 隆司 (Ito Takashi)		

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