

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 7 日現在

機関番号：17401

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：23116009

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）Molecular basis of metabolic reprogramming by chromatin conversion

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） 94,100,000円

研究成果の概要（和文）：LSD1ファミリーは、ヒストンH3のリジン脱メチル化酵素であり、フラビン（FAD）がその酵素活性に不可欠である。本研究において、LSD1が脂肪細胞でエネルギー消費を抑制し、脂肪蓄積を促進するエネルギー代謝調節を明らかにした。また、癌細胞においてLSD1が好氣的解糖と低酸素誘導性の転写因子HIFの安定化をもたらすことを示した。さらに、LSD2が肝細胞の脂肪毒性に対する防御に働くことが判明した。生命素子と転写環境の観点から、DNAおよびリジン残基のメチル化・脱メチル化によるクロマチン変換に着目した研究を行い、代謝のリプログラミングの分子基盤を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Epigenetic marks such as methylation of DNA and histones are stably maintained or dynamically changed for gene regulation. The epigenetic states may be reprogrammed by environmental stimuli and inherited as the cellular memory. In fact, epigenetic alteration of disease-related genes is implicated in metabolic diseases and cancer. This study showed that the lysine demethylase LSD1, a nuclear enzyme which utilizes the flavin adenosine dinucleotide (FAD) as a cofactor, regulates energy metabolism in mouse adipocytes. Our data suggest that FAD-dependent demethylation by LSD1 suppresses energy expenditure genes under obese condition. Further, we found that overexpressed LSD1 changes the balance of oxidative phosphorylation and glycolysis in cancer cells, and that LSD2, another family member, works for protecting lipotoxicity in hepatic cells. These indicate that the LSD1 family proteins have an essential role in metabolic reprogramming in various cell types.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：代謝調節 クロマチン 遺伝子発現 リジン脱メチル化 フラビン 脂肪細胞 癌細胞

1. 研究開始当初の背景

エピジェネティクス機構は、細胞が刺激を受容した時の短期応答、そして、刺激が消失した後にも刺激を受容したという記憶を維持する長期応答を通して、遺伝子制御に働いている。他方、転写不活性なクロマチンに位置する遺伝子は、刺激に対して不応になり得る。この転写環境としてのエピゲノム制御には、DNAメチル化とクロマチンの形成が関わり、代謝恒常性の維持と破綻に重要な役割を果たしていると考えられる。このため、生命素子と転写環境の観点から、DNAおよびリジン残基のメチル化・脱メチル化によるクロマチン変換に着目して、代謝のリプログラミングの分子基盤を明らかにすることを構想した。

2. 研究の目的

本研究では、フラビン(FAD: flavin adenine dinucleotide)依存性のリジン脱メチル化酵素LSD1 (lysine specific demethylase-1)のエネルギー代謝調節における意義、DNAとタンパク質のメチル化・脱メチル化による遺伝子制御について明らかにすることを目的とした。生命素子と転写環境の観点から、クロマチン変換および代謝のリプログラミングの重要な分子基盤を理解することを目指した。

3. 研究の方法

(1) 各種の細胞・組織におけるLSD1の発現状況に関する解析 [1] 各種細胞におけるLSD1の発現解析: RNAおよびタンパク質、免疫染色法で確認した。また分化誘導や栄養状態を変化させて検討した。[2] マウス代謝組織におけるLSD1の発現解析: マウスの各種組織での発現状況を検討した。[3] LSD1の細胞内局在の解析: 特異的な抗体を用いて、免疫沈降および免疫染色を行い、細胞内や組織内の局在を検討した。

(2) LSD1阻害による遺伝子発現および代謝機能の解析 [1] LSD1のRNA干渉法、トラニルシプロミンによる阻害: LSD1の特異的ノックダウン、トラニルシプロミンまたは阻害化合物を用いた。[2] LSD1阻害における遺伝子発現の網羅的解析: 定量RT-PCRおよびマイクロアレイで検討した。[3] LSD1のクロマチン免疫沈降-リアルタイムPCR解析: 特異抗体を用いたクロマチン免疫沈降を行い、標的遺伝子プロモーターにおける局在を検討した。[4] LSD1阻害におけるミトコンドリア機能の解析: 蛍光色素JC-1の細胞染色、細胞外フラックスアナライザーを用いて、細胞の代謝能を検討した。

(3) FAD合成経路の解析 [1] リボフラビンキナーゼ(RFK)およびFAD合成酵素(FADS)のRNA干渉法による阻害: 細胞内のFAD濃度の変化について検討した。[2] RFK阻害における遺伝子発現の網羅的解析: マイクロアレイで

検討した。[3] 細胞状態の解析: RNAおよびタンパク質について定量RT-PCR、ウエスタンブロット、細胞染色などで解析した。

4. 研究成果

(1) LSD1とその補酵素FADの合成系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)。マウスの脂肪細胞・組織において、LSD1を機能阻害すると、エネルギー消費遺伝子群(脂肪酸代謝とミトコンドリア代謝)の発現が誘導されて、蓄積した脂肪の分解とミトコンドリアの酸化的リン酸化が著しく増加することが分かった。高脂肪食による肥満モデルマウスで、LSD1を阻害すると、*PGC-1*などのエネルギー消費遺伝子群の誘導とともに、肥満の病態が明らかに改善した。このLSD1活性に細胞内FADとその合成経路が不可欠であることを実証した。

(2) ヒトの癌細胞代謝におけるLSD1の関与について、癌細胞で高発現するLSD1を機能阻害すると、亢進していた解糖系の活性が低下する一方、ミトコンドリアの酸化的リン酸化が増強することが分かった。低酸素応答性の転写因子HIF1のタンパク質量が低下し、不安定化を認めた。つまり、多くの癌細胞に共通に見られる好氣的解糖と乳酸産生という、Warburg効果がLSD1阻害によって逆転することが分かった(*Cancer Res.*, 2015)。

(3) もうひとつのLSD1ファミリー分子であるLSD2が、肝細胞で脂肪代謝に重要な役割を果たすことが判明した。LSD2を機能阻害すると、脂肪の細胞内取込みが増強して、脂肪毒性を生じることが分かった。つまり、LSD2は肝細胞の脂肪毒性を防御していることが判明した(*Mol. Cell. Biol.*, 2015)。

このように、LSD1ファミリータンパク質によるエネルギー代謝のエピジェネティックな制御機構を明らかにすることで、基礎研究の知見は元より、治療・予防的なポテンシャルにつながる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23件、全て査読あり)

1. 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.

2. 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.
3. Y. Xi, W. Shen, L. Ma, M. Zhao, J. Zheng, S. Bu, S. Hino, and M. Nakao. HMGA2 promotes adipogenesis by activating C/EBP β -mediated expression of PPAR γ . **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 472: 617-623, 2016.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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 signaling pathway and promotes hepatocellular injury. **J. Biol. Chem.** 290: 30366-30374, 2015.
10. 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.
11. S. Kanda, T. Ohmori, A. Taguchi, K. Kudo, T. Horiuchi, Y. Sato, S. Hino, Y. Suzuki, M. Sander, S. Sugano, M. Nakao, and R. Nishinakamura. Sall1 co-operates with Six2 to actively maintain nephron progenitors. **J. Am. Soc. Nephrol.** 2014.
12. T. Baba, H. Otake, T. Sato, K. Miyabayashi, Y. Shishido, C-Y. Wang, Y. Shima, H. Kimura, M. Yagi, Y. Ishihara, S. Hino, H. Ogawa, M. Nakao, T. Yamazaki, D. Kang, Y. Ohkawa, M. Suyama, B-C. Chung, and K. Morohashi. Glycolytic genes as the targets of a nuclear receptor Ad4BP/SF-1. **Nature Commun.** 5: 3634, 2014.
13. A. Murata, Y. Baba, M. Watanabe, H. Shigaki, K. Miyake, T. Ishimoto, M. Iwatsuki, S. Iwagami, N. Yoshida, E. Oki, M. Morita, M. Nakao, and H. Baba. IGF2 DMR0 methylation, loss of imprinting, and patient prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. **Ann. Surg. Oncol.** 21: 1166-1174, 2014.
14. Y. Baba, M. Watanabe, A. Murata, H. Shigaki, K. Miyake, T. Ishimoto, M. Iwatsuki, S. Iwagami, N. Yoshida, E. Oki, K. Sakamaki, M. Nakao, and H. Baba. LINE-1 hypomethylation, DNA copy number alterations, and CDK6 amplification in esophageal squamous cell carcinoma. **Clin. Cancer Res.** 20: 1114-1124, 2014.
15. N. Sasai, N. Saitoh, H. Saitoh, and M. Nakao. The transcriptional cofactor MCAF1/ATF7IP is involved in histone gene expression and cellular senescence. **PLoS One** 8: e68478, 2013.
16. S. Hino, K. Nagaoka, and M. Nakao. Metabolism-epigenome crosstalk in physiology and diseases. **J. Hum. Genet.** (Reviews, Special Section on Epigenomics: biological understanding and clinical application) 58: 410-415, 2013.

17. Y. Xi, S. Watanabe, Y. Hino, C. Sakamoto, Y. Nakatsu, S. Okada, and M. Nakao. Hmga1 is differentially expressed and mediates silencing of the Cd4/Cd8 loci in T cell lineages and leukemic cells. **Cancer Sci.** 103: 439-447, 2012.

18. A. Fournier, N. Sasai, M. Nakao and P.A. Defossez. The role of methyl-binding proteins in chromatin organization and epigenome maintenance. **Brief Funct. Genomics** 11: 251-264, 2012.

19. N. Saitoh, C. Sakamoto, M. Hagiwara, L.T. Agredano-Moreno, L.F. Jiménez-García, and M. Nakao. The distribution of phosphorylated SR proteins and alternative splicing are regulated by RANBP2. **Mol. Biol. Cell** 23: 1115-1128, 2012.

20. M. Taura, M.A. Suico, K. Koyama, K. Komatsu, R. Miyakita, C. Matsumoto, E. Kudo, R. Kariya, H. Goto, S. Kitajima, C. Takahashi, T. Shuto, M. Nakao, S. Okada, and H. Kai. Rb/E2F1 regulate innate immune receptor Toll-like receptor 3 in epithelial cells. **Mol. Cell. Biol.** 32: 1581-1590, 2012.

21. A. Hirose, K. Ishihara, K. Tokunaga, T. Watanabe, N. Saitoh, T. Chandra, M. Narita, M. Shinohara, and M. Nakao. Quantitative assessment of higher-order chromatin structure of the INK4/ARF locus in human senescent cells. **Aging Cell** 11: 553-556, 2012.

22. T. Watanabe, K. Ishihara, A. Hirose, S. Watanabe, S. Hino, H. Ojima, Y. Kanai, Y. Sasaki, and M. Nakao. 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.

23. S. Hino, A. Sakamoto, K. Nagaoka, K. Anan, Y. Wang, S. Mimasu, T. Umehara, S. Yokoyama, K. Kosai, and M. Nakao. FAD-dependent lysine demethylase LSD1 regulates cellular energy expenditure. **Nature Commun.** 3: 758, 2012.

[学会発表](計27件)

1. 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、神戸市)

2. 日野信次朗、坂元顕久、長岡克弥、阿南浩太郎、高瀬隆太、興梠健作、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、神戸市)

3. 阿南浩太郎、日野信次朗、坂元顕久、長岡克弥、高瀬隆太、興梠健作、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、神戸市)

4. 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、広島市)

5. 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)

6. 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、松江市)

7. 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)

8. 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、熊本市)

9. 中尾光善、坂元顕久、長岡克弥、日野信次朗。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)

10. 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．癌細胞内代謝の細胞外微小環境への適応におけるヒストン脱メチル化酵素 LSD1 の役割．第 37 回日本分子生物学会年会（ワークショップ：がんの代謝の分子メカニズム）平成 26 年 11 月 26 日（パシフィコ横浜、横浜市）

11. K. Anan, S. Hino, A. Sakamoto, K. Nagaoka, R. Takase, and M. Nakao. Histone demethylase LSD1 regulates metabolism in skeletal muscle cells. 第 37 回日本分子生物学会年会（ワークショップ：Crosstalks between transcription regulation and chromatin regulation in eukaryotic cell nucleus）平成 26 年 11 月 25 日（パシフィコ横浜、横浜市）

12. M. Nakao, A. Sakamoto, K. Nagaoka, and S. Hino. Epigenetic cell regulation in energy metabolism and cancer. 第 87 回日本生化学会大会（シンポジウム：The role of epigenome in response to environmental cues）平成 26 年 10 月 18 日（京都国際会館、京都）

13. M. Nakao. Epigenetic cell regulation in energy metabolism and cancer. Epigenetics in development and diseases. 9th Asian Epigenomics Meeting. August 26, 2014 (国立シンガポール大学、シンガポール)

14. 中尾光善．エピジェネティクス機構によるエネルギー代謝調節と病態．第 34 回日本肥満学会（シンポジウム：白色・褐色脂肪細胞研究の最前線）平成 25 年 10 月 11 日、（東京国際フォーラム、東京）

15. 中尾光善．エピジェネティクス機構によるエネルギー代謝調節と病態．第 21 回日本血管生物医学学会学術集会（シンポジウム：細胞代謝が制御する動的恒常性と破綻～心血管疾患の制圧に向けて～）平成 25 年 9 月 27 日（千里阪急ホテル、大阪）

16. 中尾光善．エピジェネティクス機構によるエネルギー代謝調節と病態．第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会（シンポジウム：糖尿病とエピジェネティクス）平成 25 年 5 月 18 日（ホテル日航熊本、熊本）

17. 中尾光善、石原宏、斉藤典子．高次エピゲノム機構による細胞プログラムの制御．第 85 回日本生化学会大会（シンポジウム：生命活動における高次エピゲノム制御の分子基盤）平成 24 年 12 月 15 日（福岡国際会議場・マリンメッセ福岡、福岡）

18. 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．ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 による癌代謝制御．第 85 回

日本生化学会大会（シンポジウム：ミトコンドリア応答性から見る細胞機能解析：ミトコンドリア研究の新しい視点）平成 24 年 12 月 15 日（福岡国際会議場・マリンメッセ福岡、福岡）

19. 日野信次朗、坂元顕久、長岡克弥、阿南浩太郎、高瀬隆太、中尾光善．Epigenetic regulation of cellular energy flow by FAD-dependent LSD1. 第 85 回日本生化学会大会（シンポジウム：Networks of transcription and metabolism: physiology, diseases, and structural basis）平成 24 年 12 月 15 日（福岡国際会議場・マリンメッセ福岡、福岡）

20. 笹井信広、中尾光善．MCAF1/SETDB1 リジンメチル化酵素複合体の細胞老化における役割．第 35 回日本分子生物学会年会（ワークショップ：分子修飾による転写とエピジェネティック制御のクロストーク）平成 24 年 12 月 13 日（福岡国際会議場・マリンメッセ福岡、福岡）

21. 日野信次朗、坂元顕久、長岡克弥、阿南浩太郎、高瀬隆太、中尾光善．細胞のエネルギー戦略とエピジェネティクス．第 35 回日本分子生物学会年会（ワークショップ：生命現象をエネルギー代謝から理解する）平成 24 年 12 月 12 日（福岡国際会議場・マリンメッセ福岡、福岡）

22. M. Nakao. Gene regulation and cell function mediated by epigenetic factors. 8th 3R Symposium (International Symposium on DNA Replication, Recombination and Repair. November 27, 2012 (淡路夢舞台国際会議場、淡路)

23. 中尾光善、坂元顕久、日野信次朗．エピジェネティクス機構によるエネルギー代謝調節と病態．日本人類遺伝学会第 57 回大会（シンポジウム：エピジェネティクス研究の新展開）平成 24 年 10 月 25 日（京王プラザホテル、東京）

24. 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 35 回日本基礎老化学会（特別講演）平成 24 年 7 月 26 日（東邦大学習志野キャンパス、千葉）

25. 中尾光善．エピジェネティクス機構による細胞病態と治療．第 18 回日本遺伝子治療学会学術集会（シンポジウム）平成 24 年 6 月 29 日（ホテル熊本テルサ、熊本）

26. 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 55 回日本腎臓学会（教育講演）平成 24 年 6 月 2 日（パシフィコ横浜、横浜市）

27. 中尾光善、日野信次朗、石原宏．クロマチン因子によるエピジェネティックな細胞制御と病態．第 34 回日本分子生物学会年会（シンポジウム：エピゲノムの静と動 - 維持、形成、リプログラミング）平成 23 年 12 月 15 日（パシフィコ横浜、横浜市）

〔図書〕(計 13 件)

1. 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.

2. 中尾光善．驚異のエピジェネティクス - 遺伝子がすべてではない!? 生命のプログラムの秘密．羊土社、2014.

3. 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.

4. 日野信次朗、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.

5. 高瀬隆太、日野信次朗、中尾光善．エネルギー代謝のエピジェネティック制御と疾患、エピジェネティクス 基礎研究から産業応用への展望、シーエムシー出版、189-197, 2014.

6. 阿南浩太郎、中尾光善、日野信次朗．エネルギー代謝病、遺伝子医学 MOOK25 号（エピジェネティクスと病気）（佐々木裕之、中尾光善、中島欽一 編）、メディカル・ドゥ、106-111, 2013.

7. 富田さおり、笹井信広、日野信次朗、中尾光善．エピゲノム修飾を標的とした癌治療ポテンシャル、日本臨床、70: 91-97, 2012.

8. 中尾光善．基礎の基礎、3D-エピゲノムが生む新たな生命情報（中尾光善 監修）、細胞工学、31: 858-862, 2012.

9. 日野信次朗、中尾光善．エピジェネティック制御、シグナル伝達キーワード事典（山本雅、仙波憲太郎、山梨裕司 編集）、羊土社、327-334, 2012.

10. 中尾光善、日野信次朗．エピジェネティクス機構による代謝制御と病態、栄養とエピジェネティクス 食による身体変化と生活習慣病の分子機構（ネスレ栄養科学会議監修）、建帛社、63-73, 2012.

11. 木下 聡、渡邊智佳子、中尾光善．遺伝

子調節とヒト疾患（12 章翻訳）、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（David S. Latchman 原著、五十嵐和彦、深水昭吉、山本雅之 監訳）、メディカル・サイエンス・インターナショナル、365-385, 2012.

12. 中尾光善．概論 エピジェネティック遺伝：生命情報のメモリーに迫る、代謝エピジェネティクス（中尾光善 編）、実験医学、29: 2204-2210, 2011.

13. 坂元顕久、長岡克弥、阿南浩太郎、中尾光善、日野信次朗．癌代謝とエピジェネティクス、代謝エピジェネティクス（中尾光善 編）、実験医学、29: 2231-2235, 2011.

〔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；日野信次朗；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 2 件）

名称：ミトコンドリア機能向上剤
発明者：中尾光善、日野信次朗
権利者：熊本大学
種類：特許
番号：特許第 5685764 号
出願年月日：2014 年 1 月 28 日
取得年月日：2009 年 4 月 10 日
国内外の別：国内

名称：ミトコンドリア機能向上剤
発明者：中尾光善；日野信次朗
権利者：熊本大学
種類：特許
番号：US8,637,480
出願年月日：2010 年 3 月 29 日
取得年月日：2014 年 1 月 28 日
国内外の別：外国

〔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