

令和 5 年 5 月 1 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04108

研究課題名（和文）栄養環境に応じた表現型形成におけるフラビン依存性エピゲノムの重要性

研究課題名（英文）Study on flavin-dependent epigenome that links nutritional environment to phenotype

研究代表者

日野 信次郎（Hino, Shinjiro）

熊本大学・発生医学研究所・准教授

研究者番号：00448523

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：リボフラビン（Rf）は必須栄養素であるが、長期的な多寡が組織・細胞レベルでどのような影響を及ぼすかはわかっていない。本研究では、Rf代謝物がヒストン脱メチル化酵素LSD1及びLSD2やその他のエピジェネティクス因子と相互作用することにより細胞制御や組織恒常性に関わる可能性を検討した。本課題の期間中に、Rf代謝が組織形成や機能に重要な役割を果たすこと、LSD1が細胞の代謝表現型や環境応答性を制御すること、Rf代謝の場であるミトコンドリアの機能と核エピゲノム制御が密接に関わることを明らかにした。これらの研究を通して、栄養素代謝とエピゲノム制御の関係やその生理的意義を解明することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、Rf代謝や様々な環境ストレスが細胞内代謝やシグナル伝達を介して転写・エピゲノム制御に作用する仕組みやその環境適応や組織恒常性における役割を明らかにすることができた。また、Rf依存的活性を持つLSD1が筋肉の加齢性変化に関わる可能性を報告した。これらの成果は、Rf摂取の多寡が健康寿命に影響を及ぼす可能性を示唆しており、今後の応用展開が期待できる。また、本研究で構築した研究アプローチは、後続の栄養エピジェネティクス研究に幅広く活用できるものである。

研究成果の概要（英文）：Riboflavin (Rf) is an essential micronutrient. However, its long-term effects on tissue development and homeostasis remain unknown. In this project, we explored how Rf contributes to cellular functions and tissue homeostasis through the modulation of epigenetic and transcriptional factors such as histone demethylases LSD1 and LSD2. Within the duration of this project, we revealed the contribution of Rf metabolism in tissue homeostasis, the regulation of metabolic phenotypes and environmental responses by LSD1, and the mechanisms of mitochondria-to-nucleus signaling. Overall, we succeeded in elucidating the intimate relationship between nutrient metabolism and epigenetic gene regulation.

研究分野：エピジェネティクス

キーワード：リボフラビン エピゲノム LSD1 栄養素代謝 ミトコンドリア

## 1. 研究開始当初の背景

表現型 (=長期的な体質) 形成には、DNA メチル化やヒストン修飾などのエピゲノムを介した遺伝子発現制御が密接に関わる。様々な栄養素がシグナル伝達や代謝物生成を介してエピゲノム形成に直接寄与するため、栄養環境と表現型を繋ぐ仕組みとしてエピゲノム制御機構が注目を浴びている。

リボフラビン (Rf, ビタミン B2) は、哺乳動物体内では合成できない必須栄養素である。Rf は、体内でフラビンモノヌクレオチド (FMN) やフラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) に代謝される (図 1)。FAD は、脂肪酸β酸化酵素やコハク酸脱水素酵素に代表されるフラビン結合タンパク質 (フラボタンパク質) による栄養素代謝の補因子として働く。加えて、核内ではヒストン脱メチル化酵素 LSD1 と LSD2 の補酵素として働く。他にもいくつかのフラボタンパク質が核内で働くことが報告されている。例えば、転写調節因子 Cry は細胞内 FAD 量の日内変動に呼応して安定化・不安定化することで、概日時計を制御する (Hirano et al. Cell Rep. 2017)。また、MICAL-2 や AIF など、細胞分化や維持に重要なフラボタンパク質が存在する (Lundquist et al. Cell 2014, Ye et al. Nat Struct Biol. 2002)。さらに、多くのフラボタンパク質が仲介する代謝反応により、エピゲノム制御性代謝物が大きく変動する可能性がある。したがって、フラビン代謝は様々な代謝・シグナル伝達経路を介してエピゲノム制御に寄与すると予想される。細胞内に取り込まれた Rf の多くはミトコンドリアに運ばれた後、代謝・消費される。ミトコンドリアは、脂肪酸酸化酵素群やアミノ酸酸化酵素など多種のフラボタンパク質が集積する場である。つまり、Rf 量の増減はミトコンドリア機能に直接反映されるが、その結果としてエピゲノム制御がどのような影響を受けるかはわかっていない。

これまでに LSD1 と LSD2 がエネルギー代謝遺伝子のエピゲノム制御を介して、脂肪・筋細胞の代謝表現型形成に必須であることを明らかにし、この制御にフラビン代謝が必須であることを証明した。

これらの状況を踏まえて、「フラビン代謝が、LSD1/LSD2 を含む多様な機序により遺伝子発現及びエピゲノム形成を調節することで、体質や疾患発症に影響を及ぼす」可能性に着目し、本研究を立案した。

これらの状況を踏まえて、「フラビン代謝が、LSD1/LSD2 を含む多様な機序により遺伝子発現及びエピゲノム形成を調節することで、体質や疾患発症に影響を及ぼす」可能性に着目し、本研究を立案した。

## 2. 研究の目的

上記の状況を踏まえて、フラビン代謝物が関与する様々な代謝・シグナル経路を介した遺伝子発現及びエピゲノム制御機構を解明することで、栄養素としての Rf の働きを明確にすることを目指した。特に以下の項目に重点を置き研究を実施した。

- (1) フラビン代謝の組織恒常性における役割とその作用機序
- (2) FAD 依存性エピゲノム制御因子である LSD1 の健康維持及び疾患における役割
- (3) フラビン代謝・消費の場であるミトコンドリアと核のクロストーク機構

## 3. 研究の方法

- (1) フラビン代謝の組織恒常性における役割とその作用機序

これまでの研究から、脂肪細胞や脂肪組織においてフラビン代謝がダイナミックに変化することがわかっていた (Hino et al. Nat Commun. 2012)。そこで、脂肪組織特異的にフラビン代謝不全を来すマウスを作製し、表現型、遺伝子発現変化やフラビン代謝動態を検討した。

- (2) FAD 依存性エピゲノム制御因子である LSD1 の健康維持及び疾患における役割

これまでの研究で、LSD1 が骨格筋細胞の代謝型や線維型の制御に関わることを明らかにした

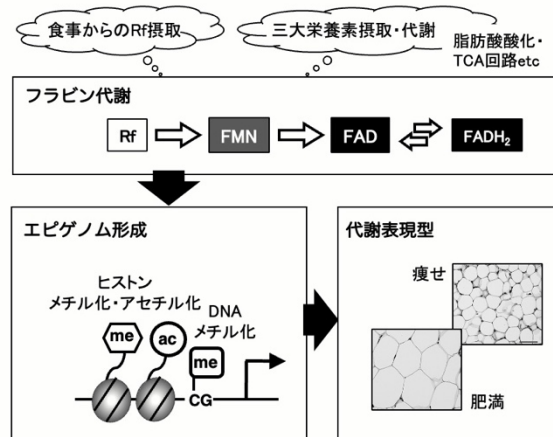


図1. 栄養環境に応じた代謝表現型におけるフラビン依存性エピゲノムの役割

Rf: リボフラビン, FMN: フラビンモノヌクレオチド, FAD: フラビンアデニンジヌクレオチド

(Anan et al. *Nucleic Acids Res.* 2018)。この知見を踏まえて、栄養やストレスに応じた骨格筋の質や量の変化に LSD1 がどのように貢献するかを検討した。骨格筋特異的に LSD1 を欠損するマウスを作製し、様々なストレス下における運動機能、組織性状、遺伝子発現を解析した。また、LSD1 機能の詳細なメカニズムの解明のために、C2C12 筋芽細胞等の培養細胞を用いた。

また、これまでに LSD1 ががん細胞の代謝表現型を規定することを報告している (Sakamoto et al. *Cancer Res.* 2015)。この点を踏まえて、LSD1 が白血病細胞の代謝制御に関わる可能性を検討した。様々な細胞系譜の異なるヒト急性骨髄性白血病 (AML) の細胞株を供試し、LSD1 阻害下で多層オミクス解析 (トランスクリプトーム、エピゲノム、メタボローム) を実施した。また、臨床検体データベースを活用して、LSD1 による代謝遺伝子制御の可能性を検討した。

### (3) フラビン代謝・消費の場であるミトコンドリアと核のクロストーク機構

ヒト肝臓由来培養細胞等を用いて、ミトコンドリアゲノム除去やミトコンドリア転写因子 TFAM の阻害を行うことで、ミトコンドリアゲノム機能低下状態を作った。これらの条件下で、遺伝子発現やエピゲノム変化を網羅的に解析し、ミトコンドリアストレスに応答する核ゲノム領域とその制御因子の同定を行った。また、ミトコンドリア機能障害を伴う疾患である非アルコール性脂肪性肝疾患のモデルマウスや患者データの解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) フラビン代謝の組織恒常性における役割とその作用機序

脂肪組織特異的フラビン代謝不全マウスを作製したところ、組織内 FAD 量が著しく低下することがわかった。このことから、本研究で作製したマウスはフラビン欠乏による組織恒常性への影響を調べる上で有用であると考えられた。このマウスでは、様々な代謝機能や遺伝子発現変化が認められたため、今後の研究では詳細なメカニズムを解析する必要がある。

### (2) FAD 依存性エピゲノム制御因子である LSD1 の健康維持及び疾患における役割

#### LSD1 による白血病代謝の制御

多くのがん細胞は、酸素供給の影響を受けずに細胞増殖に必要な ATP、核酸や脂質等を確保できる好氣的解糖 (Warburg 効果) と呼ばれる解糖系に特化した代謝特性を示す。急性骨髄性白血病 (AML) 細胞の生存・増殖も、解糖系に強く依存する。しかし、AML には細胞系譜や分化度、ゲノム変異の異なる多様なサブタイプが存在することから、代謝特性やその制御機構は様でないと予想される。我々は、これまでの研究で LSD1 が肝がんにおける好氣的解糖の統合的制御因子であることを明らかにしていたため (Sakamoto et al. *Cancer Res.* 2015)、AML の代謝表現型形成における LSD1 の役割を調べることにした。

我々は AML の中でも赤芽球系白血病細胞 (EL) において、LSD1 の発現と解糖活性が共に亢進していることを見出した。トランスクリプトーム、エピゲノム及びメタボロームに基づく統合オミクス解析の結果、解糖系その他、赤血球系の特徴的代謝経路であるヘム合成も LSD1 によって活性化されていることを突き止めた。そのメカニズムとして、LSD1 が赤血球系転写因子である GATA1 を安定化させることで、解糖及びヘム合成遺伝子発現を活性化させることがわかった。さらに、LSD1 機能阻害下では、顆粒球・単球系転写因子である C/EBP $\alpha$  の発現が劇的に上昇し、GATA1 による代謝制御を阻害することがわかった。これらの結果から、LSD1 が系譜制御転写因子のバランスを調節することにより、EL 固有の代謝表現型を生み出すことが明らかとなった (図 2, Kohrogi et al. *Blood Adv.* 2021)。LSD1 は「がん細胞らしさ」と「赤血球系らしさ」を合わせ持つ代謝個性を生み出すと考えられる。

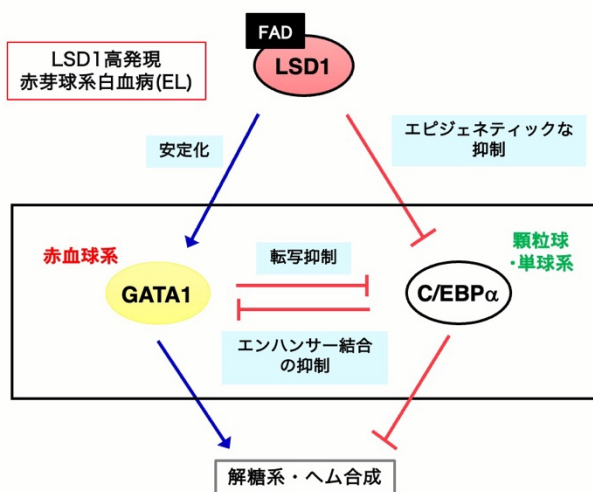


図2. LSD1は赤芽球性白血病細胞の代謝個性を生み出す

#### LSD1 は、骨格筋の環境に応じた代謝表現型可塑性を制御する

骨格筋には、姿勢や骨格の維持に関わる収縮の遅い線維 (遅筋) と力学負荷に強くダイナミッ

クな動きを支える収縮の速い線維（速筋）があり、それぞれ好気呼吸と解糖系にシフトした代謝特性をもつ。速筋・遅筋線維は、異なる環境応答性を示すことが知られている。例えば、ストレス応答ホルモンであるグルココルチコイド（GC）は速筋選択的な萎縮を引き起こすのに対し、自発運動は遅筋選択的な肥大を誘導する。しかし、このような環境因子と線維型選択的応答に関わるエピジェネティックな仕組みは知られていない。このような

仕組みに **LSD1** が関わる可能性を検討する目的で、タモキシフェン誘導性に骨格筋特異的に **LSD1** を欠損する (**LSD1 mKO**) マウスを樹立し、環境刺激に対する応答性を検討した。GC 投与による速筋重量及び筋力の低下等、筋萎縮の症状は **LSD1** 欠損により増悪していた。**LSD1** 阻害下では、筋萎縮抑制性の転写因子である **Foxk1** の核内貯留が抑制され、その結果として筋萎縮及び遅筋関連遺伝子の発現が亢進していることがわかった。

また、自発運動トレーニングによる遅筋重量増加や持久力向上等の効果は、**LSD1 mKO** により促進されていた。自発運動と **LSD1** 欠損の組み合わせにより、好気代謝を活性化する転写因子 **ERR $\gamma$**  の発現量が顕著に増加しており、表現型に寄与することがわかった。以上の結果より、**LSD1** は環境ストレスを緩衝することで、骨格筋の環境適応の限界を規定していることが示唆された (図 3、Araki et al. eLife 2023)。

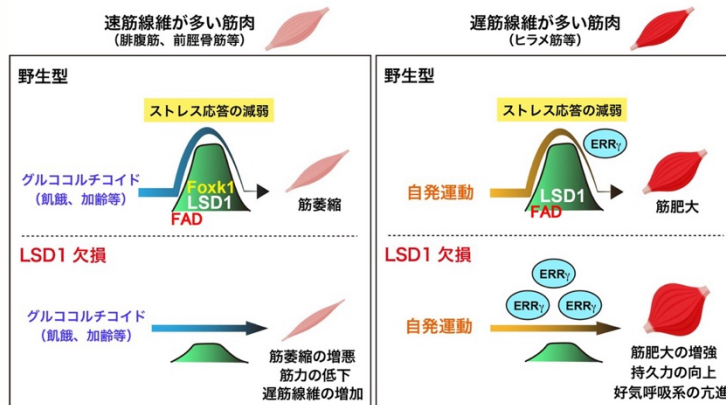


図3. LSD1は骨格筋の環境応答を調節する

### (3) フラビン代謝・消費の場であるミトコンドリアと核のクロストーク機構

核-ミトコンドリア間の連携は恒常性維持に必須である。核ゲノムの遺伝子発現を介してミトコンドリアの形成や機能が制御される仕組みはよく知られているが、ミトコンドリアから核への情報伝達の仕組みはあまりわかっていない。我々は、ミトコンドリア DNA の複製や転写を制御する転写因子 **TFAM** を阻害すると、**amphiregulin** (**AREG**) 等の炎症や組織修復に関わる分泌因子の発現が顕著に上昇することを明らかにした。ChIP-seq 解析を基盤としたデータベース横断解析により、**TFAM** 阻害下では転写調節因子である **c-JUN** と **YAP** が相乗的に **AREG** エンハンサーを活性化 (スーパーエンハンサー化) することがわかった。また、**AREG** 以外の多くのエンハンサーも同様の機序でミトコンドリア障害に応答することがわかった。さらに、非アルコール性脂肪肝炎のマウス肝臓やヒト検体において、ミトコンドリア機能不全とともに **TFAM** 発現低下と **AREG** 発現亢進が認められた。本成果は、ミトコンドリア機能不全に関わる生活習慣病や加齢性疾患のメカニズムの一端を明らかにするものであり、早期診断・制御法の開発につながる期待される (Hino Y. et al. Nucleic Acids Res.2022)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Araki Hirotaka, Hino Shinjiro, Anan Kotaro, Kuribayashi Kanji, Etoh Kan, Seko Daiki, Takase Ryuta, Kohrogi Kensaku, Hino Yuko, Ono Yusuke, Araki Eiichi, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 LSD1 defines the fiber type-selective responsiveness to environmental stress in skeletal muscle	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e84618
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.84618	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 Thamrongwarangoon Ubonrat, Kuribayashi Kanji, Araki Hirotaka, Hino Yuko, Koga Tomoaki, Seubwai Wunchana, Wongkham Sopit, Nakao Mitsuyoshi, Hino Shinjiro	4. 巻 114
2. 論文標題 Lactic acidosis induces metabolic and phenotypic reprogramming in cholangiocarcinoma cells via the upregulation of thrombospondin 1	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1541 ~ 1555
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15699	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 Hino Shinjiro, Sato Tetsuya, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 2577
2. 論文標題 Chromatin Immunoprecipitation Sequencing (ChIP-seq) for Detecting Histone Modifications and Modifiers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 55 ~ 64
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-1-0716-2724-2_4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hino Yuko, Nagaoka Katsuya, Oki Shinya, Etoh Kan, Hino Shinjiro, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 50
2. 論文標題 Mitochondrial stress induces AREG expression and epigenomic remodeling through c-JUN and YAP-mediated enhancer activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 9765 ~ 9779
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/nar/gkac735	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 Thamrongwarangoon Ubonrat, Detarya Marutpong, Seubwai Wunchana, Saengboonmee Charupong, Hino Shinjiro, Koga Tomoaki, Nakao Mitsuyoshi, Wongkham Sopit	4. 巻 302
2. 論文標題 Lactic acidosis promotes aggressive features of cholangiocarcinoma cells via upregulating ALDH1A3 expression through EGFR axis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 120648 ~ 120648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2022.120648	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hayashi Yoshiki, Kashio Soshiro, Murotomi Kazutoshi, Hino Shinjiro, Kang Woojin, Miyado Kenji, Nakao Mitsuyoshi, Miura Masayuki, Kobayashi Satoru, Namihira Masakazu	4. 巻 12
2. 論文標題 Biosynthesis of S-adenosyl-methionine enhances aging-related defects in Drosophila oogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-09424-1	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 日野信次	4. 巻 40
2. 論文標題 リボフラビンとフラボタンパク質による細胞制御	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学増刊 (栄養・代謝物シグナルと食品機能)	6. 最初と最後の頁 1161-1167
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hiromasa, Watanabe Hiroshi, Imafuku Tadashi, Arimura Nanaka, Fujita Issei, Noguchi Isamu, Tanaka Shoma, Nakano Takehiro, Tokumaru Kai, Enoki Yuki, Maeda Hitoshi, Hino Shinjiro, Tanaka Motoko, Matsushita Kazutaka, Fukagawa Masafumi, Maruyama Toru	4. 巻 12
2. 論文標題 Advanced oxidation protein products contribute to chronic kidney disease induced muscle atrophy by inducing oxidative stress via CD36/NADPH oxidase pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle	6. 最初と最後の頁 1832 ~ 1847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.12786	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kajioka Daiki, Suzuki Kentaro, Matsushita Shoko, Hino Shinjiro, Sato Tetsuya, Takada Shuji, Isono Kyoichi, Takeo Toru, Kajimoto Mizuki, Nakagata Naomi, Nakao Mitsuyoshi, Suyama Mikita, DeFalco Tony, Miyagawa Shinichi, Yamada Gen	4. 巻 118
2. 論文標題 Sexual fate of murine external genitalia development: Conserved transcriptional competency for male-biased genes in both sexes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2024067118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2024067118	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 Ohguchi H., (12 authors), Hino S., (16 authors)	4. 巻 2
2. 論文標題 Lysine Demethylase 5A Is Required for MYC-Driven Transcription in Multiple Myeloma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 370 ~ 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2643-3230.BCD-20-0108	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kohrogi Kensaku, Hino Shinjiro, Sakamoto Akihisa, Anan Kotaro, Takase Ryuta, Araki Hirotaka, Hino Yuko, Araki Kazutaka, Sato Tetsuya, Nakamura Kimitoshi, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 5
2. 論文標題 LSD1 defines erythroleukemia metabolism by controlling the lineage-specific transcription factors GATA1 and C/EBP	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2305 ~ 2318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020003521	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 日野信次朗	4. 巻 45
2. 論文標題 栄養環境適応におけるエピジェネティクス制御機構	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 基礎老化研究	6. 最初と最後の頁 19-24
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 日野信次朗, 荒木裕貴, 中尾光善	4. 巻 39
2. 論文標題 環境応答性エピゲノム形成と肥満の個人差	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学増刊 (個人差の理解へ向かう肥満症研究)	6. 最初と最後の頁 761-766
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arima Y., Nakagawa Y., Takeo T., Ishida T., Yamada T., Hino S., et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 196 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-021-00342-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Thonsri Unchalee, Wongkham Sopit, Wongkham Chaisiri, Hino Shinjiro, Nakao Mitsuyoshi, Roytrakul Sittiruk, Koga Tomoaki, Seubwai Wunchana	4. 巻 112
2. 論文標題 High glucose ROS conditions enhance the progression in cholangiocarcinoma via upregulation of MAN2A2 and CHD8	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 254 ~ 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14719	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tamaoki Junya, Takeuchi Miki, Abe Ryo, Kaneko Hiroshi, Wada Taeko, Hino Shinjiro, Nakao Mitsuyoshi, Furukawa Yusuke, Kobayashi Makoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Splicing- and demethylase-independent functions of LSD1 in zebrafish primitive hematopoiesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65428-9	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 Horii Takuro, Morita Sumiyo, Hino Shinjiro, Kimura Mika, Hino Yuko, Kogo Hiroshi, Nakao Mitsuyoshi, Hatada Izuho	4. 巻 21
2. 論文標題 Successful generation of epigenetic disease model mice by targeted demethylation of the epigenome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genome Biology	6. 最初と最後の頁 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13059-020-01991-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 荒木裕貴、日野信次朗、中尾光善	4. 巻 51
2. 論文標題 エピゲノムを介した栄養センシングと代謝恒常性の維持・調節	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 315-322
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 日野信次朗
2. 発表標題 環境因子とエピジェネティクス因子の相互作用による骨格筋の「質」と「量」の調節
3. 学会等名 日本基礎老化学会第43回シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shinjiro Hino
2. 発表標題 Epigenetic regulation of energy metabolism in health and diseases
3. 学会等名 Center of Translational Medicine Seminar, Khon Kaen University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 日野信次朗
2. 発表標題 栄養シグナルによる代謝型可塑性の制御
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会関東支部 第108回シンポジウム(栄養シグナルによる生体の代謝制御)(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 日野信次朗、荒木裕貴、栗林寛至、中尾光善
2. 発表標題 栄養シグナルとエピゲノムの連携による代謝表現型の形成
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会(シンポジウム:栄養素代謝による細胞制御とその破綻)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日野信次朗
2. 発表標題 白血病細胞の代謝個性を生み出すエピジェネティクス機構 -多層オミクス解析の基礎と応用-
3. 学会等名 WAKO Web受託セミナー -NGSの基礎から最新トピックスまで-(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日野信次朗、荒木裕貴、興昶健作、中尾光善
2. 発表標題 Control of metabolic phenotypes by flavin-dependent histone demethylases
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

熊本大学発生医学研究所HP <a href="http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp">http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp</a> プレスリリース「白血病の代謝の個性を生み出す仕組みを解明」 <a href="https://www.kumamoto-u.ac.jp/whatsnew/seimei-sentankenkyu/20210507">https://www.kumamoto-u.ac.jp/whatsnew/seimei-sentankenkyu/20210507</a> 熊本大学発生医学研究所HP <a href="http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp">http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp</a> ニュース：熊本医学会奨励賞受賞 <a href="http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/hino2021mar/">http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/hino2021mar/</a> プレスリリース「筋肉の過剰な環境適応を抑える仕組みを解明」 <a href="https://www.kumamoto-u.ac.jp/whatsnew/seimei-sentankenkyu/20230209">https://www.kumamoto-u.ac.jp/whatsnew/seimei-sentankenkyu/20230209</a> プレスリリース「ミトコンドリアから細胞核への逆行性シグナリングと標的遺伝子の解明」 <a href="https://www.kumamoto-u.ac.jp/whatsnew/seimei-sentankenkyu/20220913">https://www.kumamoto-u.ac.jp/whatsnew/seimei-sentankenkyu/20220913</a>
--

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	興侶 健作  (Kohrogi Kensaku)		
研究協力者	荒木 裕貴  (Araki Hirotaka)		
研究協力者	栗林 寛至  (Kuribayashi Kanji)		
研究協力者	日野 裕子  (Hino Yuko)		
研究協力者	中尾 光善  (Nakao Mitsuyoshi)		

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			
タイ	コーンケン大学			
ドイツ	ケルン大学			
米国	Broad Institute			