

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		エネルギー代謝調節機構としてのヒストンメチル化制御の分子基盤			
研究テーマ (欧文) AZ		Significance of the histone methylation for energy homeostasis			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓)タテイシ	名)ケイスケ	研究期間 B	2009 ~ 2010年
	漢字 CB	立石	敬介	報告年度 YR	2011年
	ローマ字 CZ	TATEISHI	KEISUKE	研究機関名	東京大学医学部
研究代表者 CD 所属機関・職名		立石敬介 東京大学医学部附属病院 消化器内科・助教			
<p>概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)</p> <p>メタボリックシンドロームの各種病態においては、SNP 解析も含めて、関与する鍵遺伝子が同定されてきた。ただしそれらの遺伝子群のエピジェネティックな転写制御が病態にどう関わるか、あるいは正常においていかにコントロールされているかは、まだ不明な点が多い。2009年に申請者は、ヒストン脱メチル化酵素をコードする Jhdm2a 遺伝子のノックアウトマウスがヒトのメタボリックシンドロームと同様の表現型を示すことを報告した。脂質代謝に伴う病態とヒストンメチル化制御の関係を検討するため、申請者らが作成した PIK3CA トランスジェニックマウスを解析した。このマウスは早期より脂肪肝を示し、その後肝腫瘍を発症する。このマウスの腫瘍では <i>Pten</i>, <i>Xpo4</i>, <i>Dlc1</i> などの腫瘍抑制遺伝子の発現低下が認められ、また腫瘍部で一価不飽和脂肪酸群の一部が増加していた。<i>In vitro</i> での検討により、オレイン酸の投与にて腫瘍抑制遺伝子群の発現低下が誘導されていた。またそのがん抑制遺伝子群の発現低下は、ヒストン H3K9 のメチル化酵素 G9a の阻害剤 BIX01294 の投与で減弱した。これらの解析結果から、PI3K シグナルの異常亢進に伴う脂肪肝からの腫瘍形成に脂肪酸組成という二次的な要因が重要であることを見出し、その二次要因にはヒストンメチル化を介した腫瘍抑制遺伝子の発現異常が関わっている可能性を示した。このことはヒストン修飾が生体内でのエネルギー代謝の制御のみならず、腫瘍発生のような病態にも関与することを示していた。今回の研究成果は論文として報告された。</p> <p>Altered composition of fatty acids exacerbates hepatotumorigenesis during activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. J Hepatol. 2011 May 19</p>					
キーワード FA	メタボリックシンドローム	脂質代謝	ヒストンメチル化	PIK3CA	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい）									
雑誌	論文標題 GB	Altered composition of fatty acids exacerbates hepatotumorigenesis during activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway.							
	著者名GA	Kudo Y, Tateishi K	雑誌名GC	Journal of Hepatology.					
	ページGF	~	発行年GE	2	0	1	1	巻号GD	
雑誌	論文標題 GB								
	著者名GA		雑誌名GC						
	ページGF	~	発行年GE					巻号GD	
雑誌	論文標題 GB								
	著者名GA		雑誌名GC						
	ページGF	~	発行年GE					巻号GD	
図書	著者名HA								
	書名HC								
	出版者HB		発行年HD					総ページHE	
図書	著者名HA								
	書名HC								
	出版者HB		発行年HD					総ページHE	

欧文概要EZ（ワープロ作成原稿の切り貼りで結構です。）

BACKGROUND & AIMS:

Some clinical findings have suggested that systemic metabolic disorders accelerate in vivo tumor progression. Deregulation of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt pathway is implicated in both metabolic dysfunction and carcinogenesis in humans; however, it remains unknown whether the altered metabolic status caused by abnormal activation of the pathway is linked to the protumorigenic effect.

METHODS:

We established hepatocyte-specific Pik3ca transgenic (Tg) mice harboring N1068fs*4 mutation.

RESULTS:

The Tg mice exhibited hepatic steatosis and tumor development. PPAR γ -dependent lipogenesis was accelerated in the Tg liver, and the abnormal profile of accumulated fatty acid (FA) composition was observed in the tumors of Tg livers. In addition, the Akt/mTOR pathway was highly activated in the tumors, and in turn, the expression of tumor suppressor genes including Pten, Xpo4, and Dlc1 decreased. Interestingly, we found that the suppression of those genes and the enhanced in vitro colony formation were induced in the immortalized hepatocytes by the treatment with oleic acid (OA), which is one of the FAs that accumulated in tumors.

CONCLUSIONS:

Our data suggest that the unusual FA accumulation has a possible role in promoting in vivo hepato-tumorigenesis under constitutive activation of the PI3K pathway. The Pik3ca Tg mice might help to elucidate molecular mechanisms by which metabolic dysfunction contributes to in vivo tumor progression.