

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		インスリン伝達経路のエピジェネティクス制御メカニズムの解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Elucidation of epigenetic regulators of the insulin signaling pathway			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)オオタ	名)カズシゲ	研究期間 B	2016 ~ 2017 年
	漢字 CB	太田	一成	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	Ota	Kazushige	研究機関名	近畿大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		近畿大学医学部・生化学教室・助教			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>ヒストン修飾因子の機能障害によるエピゲノム制御異常が遺伝子発現ネットワークの破綻をきたし、代謝疾患を引き起こすことが分かってきた。本研究では、インスリンシグナル伝達経路のエピジェネティック制御に着目し、糖・脂質代謝疾患の病態解明を目指した。</p> <p>ヒストン脱メチル化酵素 Utx は転写抑制マークである H3K27 のトリメチル化を脱メチル化して転写を促進する。近年、われわれは Utx 欠損マウス胚性幹細胞 (ES 細胞) を用いて、Utx が脂肪細胞の分化段階に応じて脂肪分化に対して異なる機能を有することを報告した (Ota et al., Plos One 2017)。</p> <p>一方で、成熟した脂肪細胞の機能障害が糖・脂質代謝疾患には深く関与することから、本研究では成熟した脂肪細胞の Utx に着目して研究を進展させた。脂肪細胞特異的 Utx 欠損マウス (Utx cKO マウス) は高脂肪食負荷にて対照群に比べて体重が減少し、脂肪組織が縮小することを見出した。Utx cKO マウスは高脂肪食負荷後もインスリン感受性が保たれていることが分かった。</p> <p>Utx を介した分子メカニズムを明らかにするため、Utx cKO マウスの白色脂肪組織で変動する遺伝子群の解析を行った。5 週令より高脂肪食負荷を開始し、8 週後の 13 週令で内臓白色脂肪組織の RNA を抽出して次世代シーケンサーにより RNA シークエンスを行った。インスリンシグナル伝達経路やミトコンドリア制御に関連する経路など、複数の経路およびその関連遺伝子群が Utx により制御されているという結果が得られた。</p> <p>以上の結果より、脂肪組織における Utx がインスリンシグナル伝達経路に関連することを明らかにした。得られた知見は、肥満や糖・脂質代謝疾患の予防や診断、治療へとつながる分子基盤になると考えられる。</p>					
キーワード FA	Epigenetics	Utx	Insulin signaling	obesity	

(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ください。）									
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}	
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

Epigenome dysregulation by dysfunctions of histone modification factors induces metabolic diseases because of aberrant gene expressions. Here our purpose is to uncover pathological mechanisms of glucose and lipid metabolism disorders focusing on epigenetic regulation of the insulin signaling pathway.

Utx is an epigenetic regulator that functions as a histone demethylase for di- and tri-methylated H3 Lys27 (H3K27) repressive marks. Recently, we reported the paper in which we showed that Utx has multiple functions to adipogenesis dependent on development stages by using Utx-deficient mouse embryonic stem cells (Ota et al., Plos One 2017).

In this project, we investigated the functions of Utx in adipose tissue because mature adipocytes are mainly involved in glucose and lipid metabolism disorders. Adipocyte-specific Utx deficient mice (Utx cKO mice) displayed lower body weight and smaller adipose tissue volume than control mice on high fat diet (HFD). Utx cKO mice were protected against insulin resistance on HFD.

To clarify the molecular mechanism of Utx, we analyzed the gene expressions of white adipose tissues (WAT) of Utx cKO. We performed RNA sequence with a next generation sequencer about visceral WAT of 13 weeks of age after 8 weeks on HFD. Several pathways including the insulin signaling pathway and the mitochondria regulation pathways were speculated as the Utx-dependent pathways.

Thus, our results highlight Utx-mediated epigenetic regulation contributing to the insulin signaling pathway in adipose tissue and suggest Utx as a potential clinical application of obesity and metabolic disorders.