

論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名 藤木 克則

ひとつの個体を形成する数百種類の細胞はそれぞれに異なった特徴的な形質をもっているが、一方でどれも基本的には同じ配列のゲノムを有している。この共通なゲノムからの遺伝子発現を様々に調節し、それぞれの細胞における遺伝子発現パターンを決定しているメカニズムのひとつが、エピジェネティクスと呼ばれるクロマチン制御システムである。本研究では **PPAR γ** というタンパク質を通じ、そのエピジェネティックな調節機構における役割、さらに疾患との関連を明らかにした。

脂肪細胞の分化の過程において中心的な役割を果たすのが、配列依存的な転写因子として働く核内受容体・ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ (**PPAR γ**) である。**PPAR γ** は脂肪細胞分化の初期において数百に上る標的遺伝子の発現をリガンド依存的に誘導し、前駆脂肪細胞からの脂肪細胞分化を誘導する。本研究ではまず、この分化の過程において、**PPAR γ** 遺伝子のプロモーター領域に遺伝子の脱メチル化が見られることを明らかにした。さらに、下流の **PPAR γ** 遺伝子の発現がそのプロモーター領域の DNA メチル化によって制御を受けていることを実験的に示した。臨床研究から、メタボリックシンドロームでは **PPAR γ** の発現・活性の減少が見られ、それにより脂肪細胞の性質が変化し全身の代謝異常に作用していることが知られている。そこで本研究では、糖尿病モデルマウスの脂肪組織において **PPAR γ** の DNA メチル化状態に健常なマウスにはない何らかの変化が生じていないかを検証した。その結果、糖尿病マウスの内臓脂肪において **PPAR γ** の DNA メチル化が健常マウスよりも亢進しており、これを反映し **PPAR γ** の発現量が糖尿病マウスで減少していることを発見した。これにより本研究は初めて、2型糖尿病の病態形成の要因のひとつが脂肪細胞のエピジェネティックな遺伝子発現制御システムの変化であることを明らかにした。

本研究ではまた、脂肪細胞の分化時において、**PPAR γ** がその結合配列である **PPAR 応答因子 (PPRE)** に結合することによって、その周辺の DNA の脱メチ

ル化を誘導する能力を持つことを発見した。特定の遺伝子の DNA 脱メチル化時に、その脱メチル化領域の決定がどのようになされるのかはこれまでのところ不明であり、この発見は PPAR γ がその領域決定能力を持つ分子であることを初めて示した。本研究ではこの PPAR γ による領域限定的な DNA 脱メチル化現象を足がかりに、DNA 脱メチル化の領域決定機構を解析した。この PPAR γ による脱メチル化は、メチルシトシンヒドロキシ化酵素である Tet1 による、PPRE 周辺での局所的なヒドロキシメチルシトシン産生により媒介されることを示した。さらに、Tet1 がタンパク質修飾のひとつであるポリ ADP リボースに結合する能力を持っており、PPAR γ の活性化によるコアクチベーター形成によって PPRE 上の PPAR γ がポリ ADP リボシル化されることにより Tet1 を誘引し、PPRE 周辺の局所的な脱メチル化を引き起こしていることを明らかにした。これにより本研究は、DNA の脱メチル化領域の決定が、配列依存的な転写因子のポリ ADP リボシル化という翻訳後修飾によって誘導されることを初めて示した。

以上、本研究の明らかにしたところは極めて重要であり、本審査委員会は博士（学術）の学位を授与するにふさわしいものと認定する。