

審査の結果の要旨

氏名 中村 正裕

本研究は脂肪細胞の分化過程において重要な役割を担っていると考えられる転写制御領域を明らかにするため、マウス NIH-3T3 線維芽細胞、および 3T3-L1 細胞の脂肪細胞分化刺激前後の状態における、ゲノムワイドにおけるオープンクロマチン解析、FAIRE-seq (formaldehyde-assisted isolation of regulatory elements coupled with high-throughput sequencing) を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. オープンクロマチン解析では、NIH-3T3 細胞で 36,111 ヶ所、3T3-L1 細胞では 37,781 ヶ所 (Day 0)、26,611 ヶ所 (Day 8) の領域がピークを示した。そのような領域のうち約 28%が転写開始点の近傍 (プロモーター領域、TSS± 500 bp) に存在していたが、72%は転写開始点よりも遠い位置にあった (非プロモーター領域)。

2. 各状態においてプロモーター領域におけるオープンクロマチンピークの相違は少なく、非プロモーター領域では大きく変化していた。非プロモーター領域におけるオープンクロマチン領域は、既報の H3K4me1 (+) 領域や H3K27ac (+) 領域とのオーバーラップがあり、エンハンサー領域を表していると考えられた。この中にはインスレーターとされる CTCF の結合領域が 20%程度含まれ、機能的な制御領域も同定できていることが示された。

3. 分化脂肪細胞における、複数の脂肪細胞特異的な制御領域はクラスターを形成していた。同時に行った PPAR $\gamma$ /RXR $\alpha$  の ChIP-seq でのピークと比較すると、脂肪細胞分化特異的なオープンクロマチン領域に、分化後における PPAR $\gamma$ /RXR $\alpha$  結合領域が濃縮していた。また既報の C/EBP $\alpha$  の ChIP-seq との比較においても同様に濃縮が認められた。

4. 脂肪細胞特異的な領域においてモチーフ解析を行ったところ、既知の PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$  の転写因子結合モチーフの他に、TTGGC (N5) GCCAA で代表される新規転写因子 NFI のモチーフを認めた。このうち、Nfia、Nfib は 3T3-L1 脂肪細胞の分化を制御することが示唆された。

以上、本論文はマウスの脂肪分化において、脂肪分化特異的に働くオープンクロマチン領域の解析から、分化特異的に働く転写因子 NFI の存在を明らかにした。本研究はこれまで未知であった、脂肪細胞分化関連遺伝子の転写制御領域の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。