

平成 27 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		エピジェネティクス制御によるインターフェロン遺伝子の発現パターン調節
新規・継続の別		新規・継続
研究代表者	所属	名古屋市立大学 大学院医学研究科 遺伝子制御学分野
	職名・氏名	教授 近藤 豊
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	
	職名・氏名	
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	分子生体防御分野 教授 高岡 晃教
研究目的 (300 字程度)		申請者らは疾患発症に関わる遺伝子の制御異常のうち、特にエピゲノム異常に焦点を絞り基礎研究を行うとともに、その異常を標的とした診断・治療法の開発を目指し研究を行っている。これまでがんや感染の制御に関わるエピゲノム機構の解明を証明するなど、エピジェネティクスの制御の生命現象における重要性を示す研究を行ってきた。一方で、細胞の種類によって、自然免疫における各種インターフェロン遺伝子の発現パターンが異なっていることが知られている。最近、遺伝子病制御研究所のグループが肝細胞において、RIG-I のリガンド刺激により、I 型 IFNs がほとんど誘導されなく III 型 IFNs が優先的に軽度誘導されることを見出した (Sato S. et al. Immunity 2015)。申請者らはこのメカニズムに内在する自然免疫におけるインターフェロン遺伝子の発現調節機構についてエピジェネティックな側面から解析を試みる。特にこの自然免疫シグナルの研究を行っている遺伝子病制御研究所のグループと共同研究を行うことにより、自然免疫系パターン認識機構に関わるエピジェネティクスやそれを制御する因子を明らかとし、自然免疫応答制御の可能性を解析することを目的とする。
研究内容・成果 (1000 字程度)		インターフェロン遺伝子発現誘導に着目し、そのエピジェネティックな抑制を追究し、そのメカニズムについて追究した。特に白血病細胞等のがん細胞を用いて、TAM (tumor-associated macrophage) の誘導に関わるサイトカインの発現とエピゲノム修飾の関連を解析した。その結果ヒストンアセチル化を認識する BRD4 の活性化が TAM 関連サイトカインの発現状態を変化させることを見出した。今後は肝細胞や小腸上皮細胞における I 型 IFN 産生誘導抑制メカニズムの解析とその応用として RIG-I のリガンド刺激により、I 型 IFNs がほとんど誘導されない現象について、ゲノムワイドな次世代シーケンクスにより ChIP-Seq 解析や DNA メチル化解析を始めとする

	エピジェネティックな制御を解析することを予定している。
成果	【学会報告】 Core symposium - (遺伝子プログラム異常による発がん機構と治療標的としての活用) Gene dysprogramming as cancer driver and therapeutic target- 「Epigenetic Dysregulation in Gliomagenesis」 Yutaka Kondo 第74回日本癌学会学術総会 名古屋 2015年10月8日 【論文発表】 1. Nohara K, Okamura K, Suzuki T, Murai H, Ito T, Shinjo K, Takumi S, Michikawa T, Kondo Y, Hata K. Augmenting effects of gestational arsenite exposure of C3H mice on the hepatic tumors of the F2 male offspring via the F1 male offspring. J Appl Toxicol. 2015 ; jat.3149 . IF 2.982. 2. Ishikawa K, Tsunekawa S, Ikeniwa M, Izumoto T, Iida A, Ogata H, Uenishi E, Seino Y, Ozaki N, Sugimura Y, Hamada Y, Kuroda A, Shinjo K, Kondo Y, Oiso Y. Long-Term Pancreatic Beta Cell Exposure to High Levels of Glucose but Not Palmitate Induces DNA Methylation within the Insulin Gene Promoter and Represses Transcriptional Activity. PLoS One. 2015 ; 10 : e0115350 . IF 3.234. 3. Gao W, Gu Y, Li Z, Cai H, Peng Q, Tu M, Kondo Y, Shinjo K, Zhu Y, Zhang J, Sekido Y, Han B, Qian Z, Miao Y. miR-615-5p is epigenetically inactivated and functions as a tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma. Oncogene. 2015 ; 34 : 1629-40 . IF 8.459. 4. Ichimura N, Shinjo K, An B, Shimizu Y, Yamao K, Ohka F, Katsushima K, Hatanaka A, Tojo M, Yamamoto E, Suzuki H, Ueda M, Kondo Y. Aberrant TET1 Methylation Closely Associated with CpG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer. Cancer Prev Res. 2015 Aug;8(8):702-11, IF 4.444. 5. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, Natsume A, Ogawa S. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. Nat Genet. 2015 ; 47 : 458-68 . IF 29.352. Fujii S, Srivastava V, Hegde A, Kondo Y, Shen L, Hoshino K, Gonzalez Y, Wang J, Sasai K, Ma X, Katayama H, Estecio MR,

	Hamilton SR, Wistuba I, Issa JP, Sen S. Regulation of AURKC expression by CpG island methylation in human cancer cells. Tumour Biol. 2015 ; [Epub ahead of print]. IF 3.611.
	【新聞報道】