

1. ヒストン脱メチル化酵素による白血病発症機構と分子治療標的の可能性

上田 健 古室 暁義 太田 一成 岡田 斉
医学部 生化学教室

Fbx110 (F-box and leucine-rich repeat protein 10) は、ヒストン H3 の36番目のリジン残基 (H3 K36) のジメチル化をモノメチル化し、転写制御に機能するとされるヒストン脱メチル化酵素である。臨床的には急性骨髄性、リンパ性白血病で Fbx110 遺伝子の高発現が認められる。Fbx110 の白血病発症への関与を個体レベルで検討する目的で、Sca-1 プロモーターを用いて造血幹細胞で Fbx110 が高発現するトランスジェニック (Tg) マウスを作製し解析を行った。その結果 Fbx110 Tg マウスは造血幹細胞の増殖能亢進を伴い、生後約1年半までに全例が骨髄性白血病またはB細胞性白血病を発症して致死となる

ことを見出だした。一方、Fbx110 のヒストン脱メチル化酵素ドメインを欠失した変異マウス由来の細胞に白血病がん遺伝子 MLL-AF9 を導入し、放射線照射マウスに移植したところ、移植マウスでは白血病の発症が遅延するという結果が得られた。以上のことは、Fbx110 が白血病原因遺伝子であるとともに、Fbx110 のヒストン脱メチル化酵素活性がヒストン修飾を介して白血病の病態に促進的に機能することを示す。Fbx110 が白血病の治療標的となる可能性が示唆される。造血器腫瘍における Fbx110 の役割に関する知見について紹介したい。

2. ヒストン脱メチル化酵素 UTX による脂肪細胞制御メカニズムの解明

太田 一成 古室 暁義 上田 健 岡田 斉
生化学教室

肥満、糖尿病の罹患率は増加をたどる一方であり、その病態解明および治療が求められている。DNA 配列に加えて、DNA のメチル化やヒストン翻訳後修飾といったエピジェネティクスによる肥満、糖尿病への関与が指摘されているが、その詳細なメカニズムは不明である。

ヒストン脱メチル化酵素 UTX は、ヒストン H3 の27番目のリジンのメチル基を取り除き、転写を活性化する。近年、線虫において UTX はインスリン伝達経路を活性化することで、寿命を負に制御すると示された (Jin C, Li J et al, Cell Metab. 2011)。

インスリン伝達経路は糖、脂質代謝、加齢を司る経路であることより、ヒトやマウスにおいても、UTX は代謝疾患に関連することが推測される。そこで、UTX による脂肪細胞の制御メカニズムに着目し、肥満や糖尿病の未知のメカニズムを明らかにすることを目指す。

これまでに胚性幹細胞 (ES 細胞)、脂肪前駆細胞 (3T3L1 細胞)、マウスを用いて UTX の機能解析を行った。UTX は分化段階により機能が異なるという結果をもとに、UTX の脂肪細胞における役割、代謝疾患への関連性について検証し、議論する。