

課題番号: LS019  
助成額: 166百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成23年2月10日  
～平成26年3月31日

# 慢性炎症性疾患の運命決定を担う未知核内エピゲノム制御メカニズムの探索

北川 浩史 群馬大学生体調節研究所 教授  
Hirochika Kitagawa



専門分野  
分子生物学  
生化学

キーワード  
代謝学 / 内分泌学

WEBページ  
<http://kakunai.dept.showa.gunma-u.ac.jp/kitagawa/>

## 研究背景

近年、生活習慣病や癌などの様々疾患基礎にある「慢性炎症」(治らない 炎症)が注目されているが、未だにその特効薬は存在しない。また、環境要因によって変化する「エピゲノム」(ゲノム構造に対して後天的形成される修飾パターン)の解析は始まったばかりであり、未知の治療標的が潜在する可能性高い。

## 研究目的

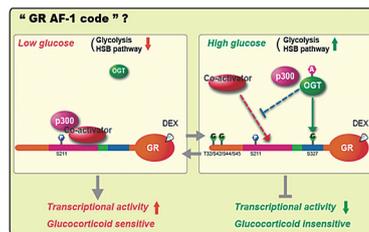
ステロイドホルモン受容体の機能解析を中心に、「慢性炎症」状態の様々な細胞の核内のエピゲノムを制御する未知因子やタンパク修飾などを同定することによって新しい治療法開発を目指している。細胞内における「炎症とエネルギー代謝のつながり」に注目し、その核内における制御の仕組み解明を目指しているのが特徴。

## 実績

## 研究成果

### グルココルチコイド受容体(GR)のグルコース濃度依存性の機能制御メカニズムの解明

炎症と代謝を制御する核内受容体GRの新規タンパク修飾として、O-グルコシル化を同定し、その転写制御への影響を明らかにした。目下その生理的な役割を疾患モデルマウスを用いて解析中であるが、本修飾制御の炎症と代謝の接点において機能している「エピゲノムスイッチ」としての役割の解明が期待される。

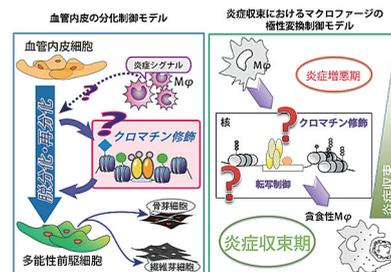


GRは栄養状態を感じて転写機能を制御する

炎症と代謝を制御する核内受容体GRは、グルコース濃度依存性に転写活性が制御され、それはGRに対するグリコシル化修飾のon-off制御によってなされる。

### 慢性炎症病態制御因子スクリーニング系の確立

近年詳細な現象解析が進んでいる慢性炎症における二つの現象を制御しているエピゲノム制御因子を探索するスクリーニング系を確立し、現在RNAiスクリーニングによって同定した責任転写因子、およびエピゲノム制御因子の探索を行っている。



*in vitro* 炎症モデルを用いたエピゲノム制御因子の探索  
血管内皮細胞およびマクロファージを用いた *in vitro* 炎症モデル構築により慢性炎症病態制御因子および制御化合物のスクリーニング系を確立した。

## 2020年の 応用展開

慢性炎症性疾患の個々の現象におけるエピゲノム制御機構の解明によって新規創薬につなげることを目指す。特にステロイドホルモンの疾患エピゲノムへの影響の解析は生活

習慣病への画期的な創薬につながると思われる。一方で、炎症収束機構および内臓間葉変換機構の解析が多くの病態の治療法開発につながることを期待している。