

発生制御部門
Division of Developmental Regulation

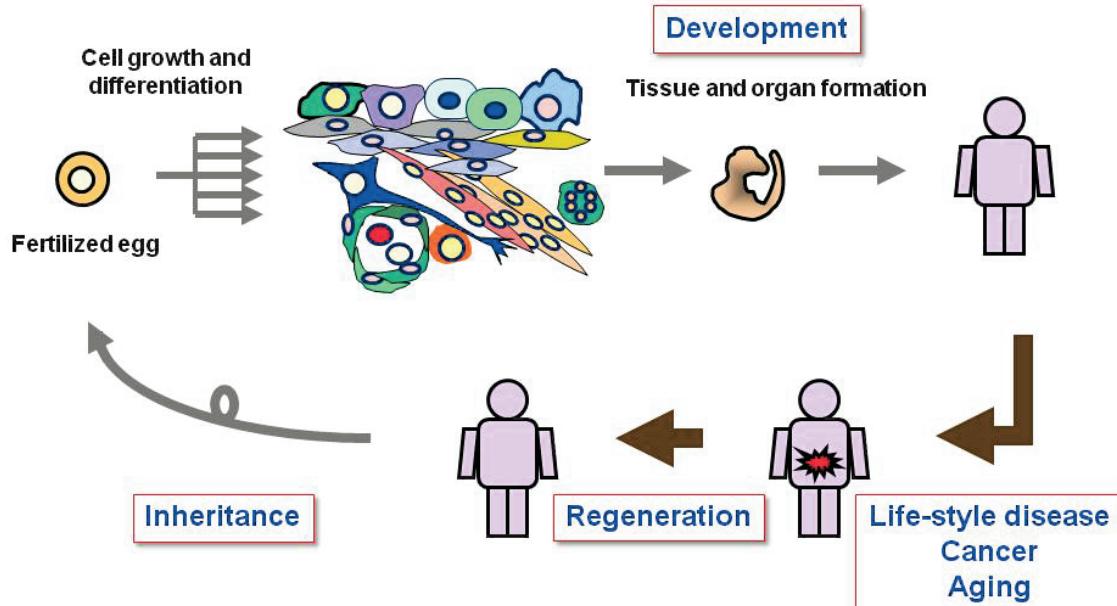
細胞医学分野

Department of Medical Cell Biology

エピジェネティクス機構はゲノム DNA に内含する生命情報の発現を調節する仕組みであり、遺伝子の選択的な活用と細胞個性を創出するものである。DNA のメチル化、ヒストンの修飾、クロマチン形成で印付けられたゲノムをエピゲノムと呼ぶ。さらに、エピゲノムの境界（インスレーター）、核内構造で高次に調節されている。幹細胞、分化細胞、老化細胞、癌細胞は、それぞれに特有のエピゲノムを有しており、生殖細胞や iPS 細胞ではエピゲノムがリプログラムされている。環境因子の影響を受けてエピゲノムは変化し記憶される。エピジェネティクスの観点から、生命現象とヒト疾患の解明を目指した研究教育活動を推進している。

Our laboratory is studying the molecular basis of epigenetic cell regulation in development and human diseases. The term epigenetic is defined as “heritable changes in gene expression that occur without a change in DNA sequence”. Epigenetic regulation may include cytosine methylation, histone modification, chromatin formation, and nuclear structure. We are studying how these epigenetic factors control gene expression and genome function; 1) investigating the gene regulation by DNA methylation and methylated DNA binding proteins; 2) studying the role of histone modifying enzymes and chromatin proteins in cell regulation; 3) identifying the mechanism involving in chromatin insulators that have enhancer blocking and/or loop forming activities; 4) studying nuclear structure, function and dynamics; and 5) testing epigenetic factors useful for medical diagnosis and therapy.

Epigenetic biological phenomena



Cells having identical genome can be changed to different types of cells.

エピジェネティックな生命現象

構成員 Staff (2012.3)

名前	職名	Name and Position
中尾 光善	教授	Mitsuyoshi Nakao, Professor
斎藤 典子	助教	Noriko Saitoh, Assistant Professor
日野 信次朗	助教	Shinjiro Hino, Assistant Professor
笹井 信広	研究員	Nobuhiro Sasai, Research Fellow
徳永 和明	研究員	Kazuaki Tokunaga, Research Fellow
習 陽	研究員	Yang Xi, Research Fellow
渡邊 丈久	大学院生	Takehisa Watanabe, Graduate Student
坂元 顕久	大学院生	Akihisa Sakamoto, Graduate Student
富田 さおり	大学院生	Saori Tomita, Graduate Student
長岡 克弥	大学院生	Katsuya Nagaoka, Graduate Student
Mohamed Osama Abdalla	大学院生	Mohamed Osama Abdalla, Graduate Student
阿南 浩太郎	大学院生	Kotaro Anan, Graduate Student
中元 雅史	大学院生	Masafumi Nakamoto, Graduate Student
松森 はるか	大学院生	Haruka Matsumori, Graduate Student
田辺 やよい	技能補佐員	Yayoi Tanabe, Secretary Assistant
日野 裕子	技術支援者	Yuko Hino, Technical Assistant
坂本 智代美	技術支援者	Chiyomi Sakamoto, Technical Assistant
中津 有子	技術支援者	Yuko Nakatsu, Technical Assistant

元在籍者 Staff in the past (2008.4～2012.3)

名前	Name	在籍期間	在籍時職名	転出先
石原 宏	Ko Ishihara	2002.4.1 -2007.11.30	研究員	熊本大学
赤星 慎一	Shin-ichi Akaboshi	2005.4.1 -2009.2.28	大学院生	熊本大学
三代 剛	Tsuyoshi Mishiro	2005.7.1 -2009.3.31	大学院生	島根大学
劉 立峰	Leu Lifeng	2004.10.1 -2009.3.31	大学院生	中国・大連医科大学
船原 徹士	Tetsushi Funahara	2007.4.1 -2009.3.31	大学院生	
渡邊 すぎ子	Sugiko Watanabe	2004.4.1 -2006.3.31 2006.4.1-2009.5.31	学術研究員 助手・助教	Institute of Cancer Biology, Denmark
木下 佳世	Kayo Kinoshita	2007.9.1 -2009.12.31	技術支援者	
廣末 晃之	Akiyuki Hirosue	2007.4. 1 -2011.3.31	大学院生	熊本大学



(左端から)

中元 松森 徳永 阿南 坂元 笹井 渡邊

富田 坂本 長岡 日野(裕) 廣末 Mohamed

中津 田辺 斎藤 中尾 日野(信) 石原 習 斎藤(寿仁)
(大学院
先導機構・
特任助教)

(自然科学
研究科・教授)

研究概略 Projects

エピジェネティックな生命現象には、発生、再生、老化、遺伝、そして疾患が挙げられ、いずれも複雑な成り立ちではあるが、同一ゲノムをもつ細胞が異なる細胞に質的に変化するリプログラミング（reprogramming）および記憶（memory）を基礎としている。細胞の個性は遺伝子発現のパターンで概ね決まり、DNAのメチル化、ヒストンの修飾、クロマチンの形成で印付けられたエピゲノム（epigenome）が重要な役割を果たしている。エピゲノムは確立・維持・消去されることから、また印付けの組み合わせが多岐にあることから、細胞の恒常性と多様性を生み出すことができる。

さらに、エピゲノムの高次の制御機構には、3次元のクロマチン・ループの形成、細胞核内のドメイン形成（染色体テリトリー、転写ファクトリー、ヘテロクロマチンなど）がある。私達は、エピジェネティクス機構の観点から、遺伝子の選択的活用、ゲノム機能の調節、エピジェネティックな細胞制御、そして、生命現象とヒト疾患の解明を目指している。

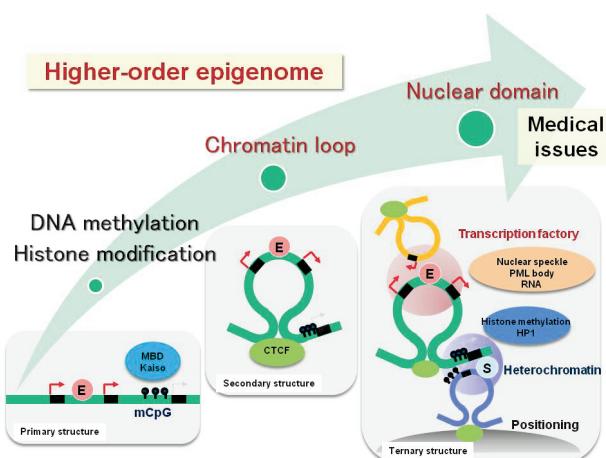


図1 高次エピゲノムの機構

近年、疾患の大半は、ゲノムの遺伝因子および育成環境・生活習慣などの環境因子が相互作用する多因子疾患であり、健康な状態から発症、病期進行まで段階的な経過を呈している。エピゲノム制御が、遺伝子ON/OFFの単なるスイッチではなく、多様な修飾基を用いることで、その発現の強度や時間幅というボリュームを段階

的に調節できることに似ている。環境因子とエピゲノムの相関解析が始まり、環境因子がエピゲノムを変化させて、それが記憶されることが示唆されてきた。また、生殖期の親が環境因子に暴露されると、世代を超えて子孫に影響を与える可能性も示されている。身近な環境因子として、栄養素、代謝物が挙げられるが、注目すべきは、これらがエピゲノムの修飾基や修飾酵素の補酵素になっている点である。代謝調節とエピゲノム制御が密接につながることを示唆しており、代謝エピジェネティクスとして解析している。

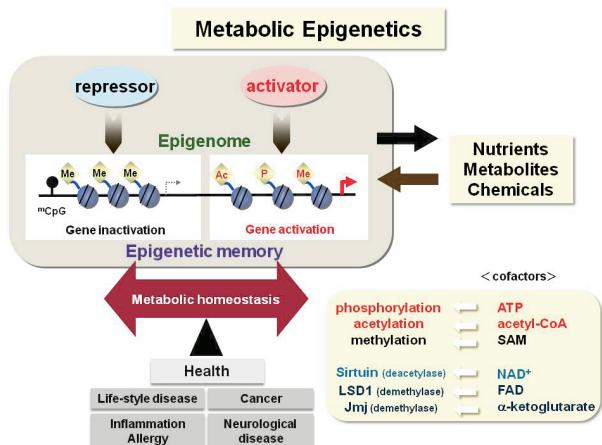


図2 代謝エピジェネティクスの機構

1. DNAメチル化によるクロマチン制御
メチル化DNA結合タンパク質MBD1に相互作用し、ヒストンH3の9番目リジン（H3K9）のメチル化酵素SETDB1のトリメチル化活性に必要な因子MCAF1/AM/ATF7IPの新しい機能を明らかにした。MCAF1は癌細胞で高発現し、転写因子Sp1によるテロメラーゼ遺伝子の発現維持に働くことが判明した（Liu et al., 2009）。

メチル化DNA結合因子には3つのファミリーがあり、メチル化DNA結合ドメイン（MBD）をもつタンパク質群、C2H2型zinc fingerドメインをもつタンパク質群はフルメチル化CpGに結合する。他方、SRAドメインをもつUHRFタンパク質群はDNA複製後に生じるヘミメチル化CpGに結合する（Fournier et al., 2012）。C2H2型zinc fingerタンパク質群がCp^mCpG/mCpGpGの配列に結合することを、パ

リ大学のPierre Defosse博士との共同で明らかにした (Sasai et al., 2010)。

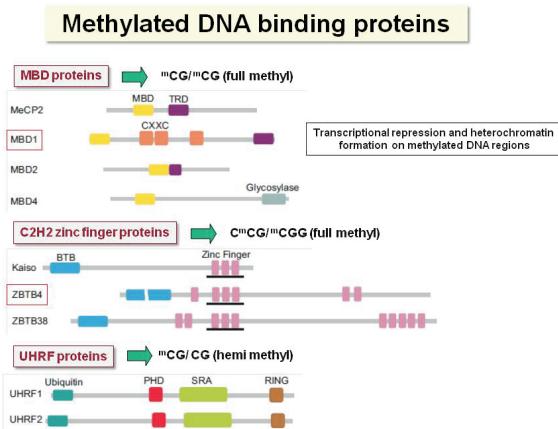


図3 メチル化DNA結合タンパク質ファミリー

2. ヒストン修飾酵素とクロマチン因子の重要性

リジン特異的脱メチル化酵素 LSD1 の役割：栄養摂取の状態がエネルギー代謝調節に関わる遺伝子発現に重要な影響を与えると考えられるが、栄養飢餓（カロリー制限）の場合の NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide) 依存性の脱アセチル化酵素 Sirt1 の役割が唯一知られている。エネルギー代謝恒常性の機構に、FAD (flavin adenine dinucleotide) 依存性のリジン特異的脱メチル化酵素 LSD1 が不可欠な役割を果たすことを見出した。脂肪細胞および高脂肪食で誘導した肥満マウスにおいて、LSD1 複合体がエネルギー消費遺伝子群の発現を抑制することを解明し、LSD1 阻害によるエネルギー代謝の向上が期待できることを報告した (Hino et al., 2012)。

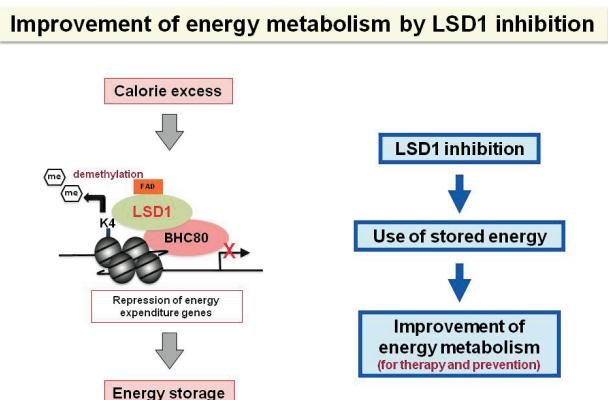


図4 LSD1によるエネルギー代謝調節

構造的クロマチン因子 HMGA の役割：構造的クロマチン因子 HMGA タンパク質 (HMGA1, HMGA2) の機能解析を行い、HMGA1 が Wnt/β-catenin 経路で発現誘導されて胃癌細胞の増殖維持に関わること (Akaboshi et al., 2009)、Hmga1 が T リンパ球とその白血病化で分化特異的に発現し、Cd4/Cd8 遺伝子座の転写抑制に関わること (Xi et al., 2012) を明らかにした。また、HMGA2 が膀胱細胞で RAS 誘導性の上皮間葉転換を維持することを報告した (Watanabe et al., 2009)。

3. クロマチンインスレーターによる制御 インスレーター結合因子 CTCF の役割：

哺乳類ゲノムにおいて、高次クロマチンレベルの制御機構が、組織特異的、発生段階特異的、状況特異的に特定の遺伝子群を選択的に発現することを可能にしている。この超ゲノム的とも表現できる機構には未知の点が多いが、遺伝子のプロモーター、エンハンサー、クロマチンインスレーターの時空間的な相互作用が重要な役割を果たすと考えられる。インスレーター結合因子 CTCF (CCCTC結合因子) が染色体連結に関わるコヒーレンス（その主要な構成因子 RAD21）とヒトゲノム上の～14,000箇所で共集積することを Research Institute of Molecular Pathology の Jan M. Peters 博士との共同研究で明らかにした (Wendt et al., 2008)。

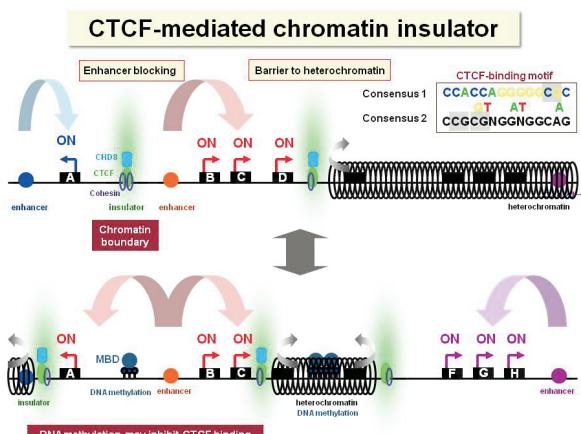


図5 CTCFによるインスレーター形成

クロマチン・ループの形成機構：

Job Dekker 博士らが開発した染色体コンフォメーションキャプチャー (chromosome

conformation capture : 3C) 解析を用いて、細胞核内における特定のゲノム部位間の相互作用（相対的な距離）を検出できる。この 3C 解析を用いて、ヒト遺伝子座（アポリポタンパク質 *APOA1/C3/A4/A5*、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 *INK4/ARF*、炎症性サイトカイン *TNF/LT*）の高次エピゲノム解析を行い、これらの遺伝子座のエンハンサー（E）、プロモーター（P）、インスレーター（I）等の相互作用を明らかにした。

これらのエレメントの相互作用を E-P-I インターアクションと呼んでいる。*APO* 遺伝子群は肝細胞で恒常的に発現し、*INK4/ARF* 遺伝子群は老化状態で選択的に発現が誘導され、*TNF/LT* 遺伝子群は炎症刺激で発現が誘導されるが、これらの発現制御に CTCF 依存性のクロマチン・ループの形成が必要であることが判明した（Mishiro et al., 2009; Hirosue et al., 2012; Watanabe et al., 2012）。

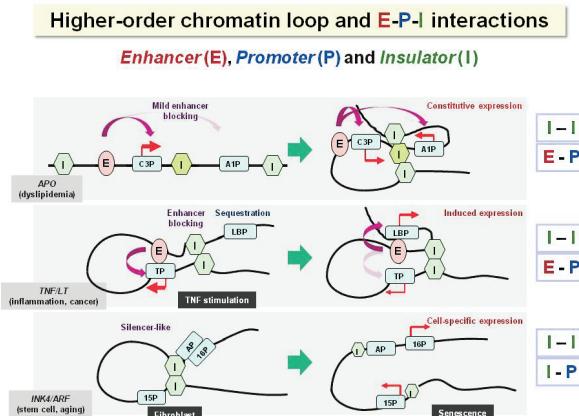


図6 クロマチン・ループの形成

4. 細胞核の構造・機能とその動態

細胞核内には多種多様な核内ドメインが存在しており、これらのドメインは時空間・状況に応じてダイナミックに集合・離散する分子集合体である。大きくは、染色体領域と染色体間領域に分けられ、さらに、転写の場である転写ファクター、転写が不活性化されるヘテロクロマチン、核小体、核スペックル（クロマチン間顆粒群）、PML ボディ、ポリコームボディなどが挙げられる。ポリコームによるヘテロクロマチンが細胞周期の G1 期に形成されて S 期の進行に必要であること（Aoto et al., 2008）、核スペックルに集積する SR タンパク質の細胞内分布と選択的スプライシングにおける役割（Saitoh et al., 2012）、などについて明らかにした。

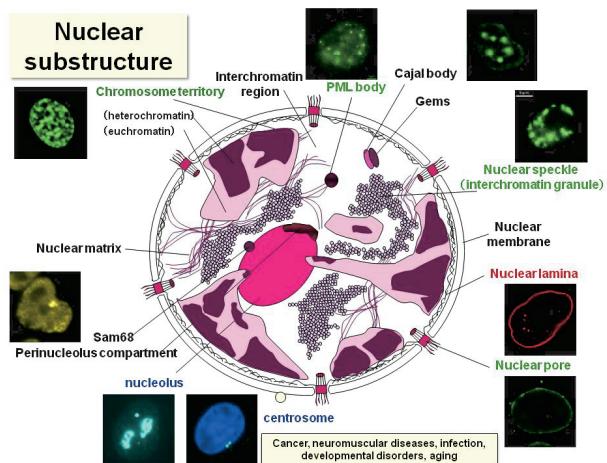


図7 細胞核内構造体の形成

5. ヒト疾患の診断・治療等への応用

以上の研究成果を社会に還元するために、下記のような特許出願を行った。

発明の名称： Therapeutic agent for cancer

出願番号 特願 2008-311403

発明者 中尾光善、劉立峰、石原宏

出願人 熊本大学、Link Genomics, Inc.

出願日 2008年12月5日

発明の名称： Therapeutic agent for cancer

出願番号 PCT/JP2009/070791 (国際出願)

発明者 中尾光善、劉立峰、石原宏

出願人 Link Genomics, Inc.

出願日 2009年7月12日

発明の名称： ミトコンドリア機能向上剤

出願番号 特願 2009-095544

発明者 中尾光善、日野信次郎

出願人 熊本大学

出願日 2009年4月10日

発明の名称： 細胞核を構成する構造体の解析方法、及び細胞核の形態の解析方法

出願番号 特願 2009-223587

発明者 村瀬八重子、小林民代、天川玄太、

中尾光善、齊藤典子、徳永和明

出願人 オリンパス株式会社、熊本大学

出願日 2009年9月29日

発明の名称： ミトコンドリア機能向上剤

出願番号 PCT/JP2010/002271 (国際出願)

発明者 中尾光善、日野信次郎

出願人 熊本大学

出願日 2010年3月29日

発明の名称：誘導多能性幹細胞の識別方法
出願番号 特願 2011-091405
発明者 中尾光善、斎藤典子、徳永和明、
小林民代
出願人 オリンパス株式会社、熊本大学
出願日 2011年4月15日

高次エピゲノムについて、各階層の解析方法を組み合わせて、定量的な診断（橋渡し研究）が可能になるように工夫を重ねている。

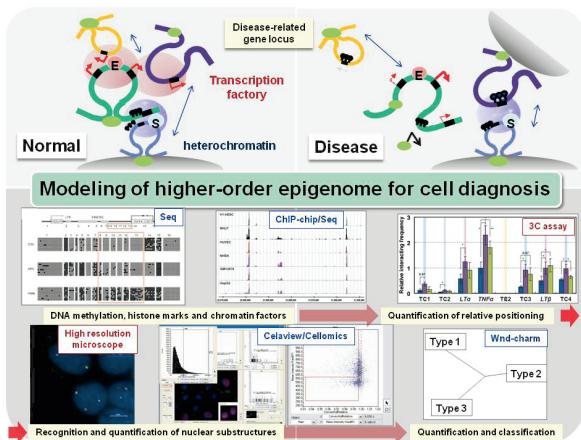


図8 高次エピゲノムの解析手法

Basically, variously differentiated somatic cells in our body have identical genome, but each of these cells has a distinct morphology and function, probably due to different use of gene information. The term epigenetic is defined as “heritable changes in gene expression that occur without a change in DNA sequence”. Epigenetic regulation is the mechanism by which gene function is selectively activated or inactivated in the cells. It provides higher-ordered and more specified genetic information, compared with the primary genome sequence itself. Recently, a variety of proteins including DNA methyltransferases, methylated DNA-binding proteins, histone-modifying enzymes, chromatin remodeling factors, and their multimolecular complexes have been identified and characterized. These findings facilitate our understanding of molecular details for wide variety of biological activities including development, regeneration, senescence and tumorigenesis. Studies on epigenetics will lead a new era for life science and become the major research area for emerging biological and medical discoveries.

1. Gene regulation by DNA methylation and methylated DNA binding proteins

Methylated DNA is specifically recognized by a set of proteins called methylated DNA-binding proteins, which belong to three different families in mammals: the MBD proteins, the zinc finger (Kaiso) proteins, and the SRA (UHRF) domain proteins. Once bound to methylated DNA, these proteins translate the DNA methylation signal into appropriate functional states, through interactions with various partners (Sasai et al., 2010; Fournier et al., 2012).

MBD1-containing chromatin-associated factor 1 (MCAF1), also known as ATFa-associated modulator (AM) and activating transcription factor 7-interacting protein (ATF7IP), mediates gene regulation. We reported that MCAF1 is involved in Sp1-dependent maintenance of telomerase activity in cancer cells. MCAF1 is found to be frequently overexpressed in naturally occurring cancers that originate in different tissues. Our data suggest that transcriptional function of MCAF1 facilitates telomerase expression by Sp1 in cancer cells (Liu et al., 2009).

2. The role of histone modifying enzymes and chromatin proteins in cell regulation

Environmental factors such as nutritional state may act on the epigenome which consequently contributes to the metabolic adaptation of cells and the organisms. The lysine demethylase LSD1 is a unique nuclear protein that utilizes flavin adenine dinucleotide (FAD) as a cofactor. We showed that LSD1 epigenetically regulates energy expenditure genes in adipocytes depending on the cellular FAD availability (Hino et al., 2012). Our data shed light on an essential mechanism of energy utilization which might explain how cells determine their energy strategy depending on nutritional availability.

The high-mobility group A proteins (HMGA1 and HMGA2, formerly HMGI/Y and HMGI/C, respectively) are abundant nonhistone, chromatin architectural factors which participate in many biological processes, including cell growth and differentiation. We reported that HMGA1 is induced by the Wnt/β-catenin pathway and maintains proliferation in gastric cancer cells (Akaboshi et al., 2009), Hmgal has a role in transcriptional silencing of the Cd4/Cd8 loci in T cell lineages and leukemic cells (Xi et al., 2012), and that HMGA2 is involved in maintenance of epithelial-mesenchymal transition in human pancreatic cancer cells (Watanabe et al., 2009).

3. The mechanism involving in chromatin insulators

via enhancer blocking and/or loop forming activities

Long-range regulatory elements and higher-order chromatin structure coordinate the expression of multiple genes in cluster, and CTCF/cohesin-mediated chromatin insulator may be a key in this regulation (Wendt et al., 2008). The human *apolipoprotein (APO) A1/C3/A4/A5* gene region, whose alterations increase the risk of dyslipidemia and atherosclerosis, is partitioned at least by three CTCF-enriched sites and three cohesin protein RAD21-enriched sites, resulting in formation of two transcribed chromatin loops by interactions between insulators (Mishiro et al. 2009).

The *INK4/ARF* locus encodes *p15^{INK4b}*, *ARF*, and *p16^{INK4a}* genes in human chromosome 9p21, the products of which are known as common key reprogramming regulators. Compared with growing fibroblasts, CTCF is remarkably up-regulated in iPS cells with silencing of the three genes in the locus and is reversely down-regulated in oncogene-induced senescent cells with high expression of *p15^{INK4b}* and *p16^{INK4a}* genes. There are at least three CTCF-enriched sites in the *INK4/ARF* locus, which possess chromatin loop-forming activities. These results suggest that senescent cells have distinct higher-order chromatin signature in the *INK4/ARF* locus (Hirosue et al. 2012).

We further investigated the effects of tumor necrosis factor (TNF) signaling on spatiotemporal enhancer-promoter interactions in the human *tumor necrosis factor (TNF)/lymphotoxin (LT)* gene locus, mediated by CTCF-dependent chromatin insulators (Watanabe et al. 2012). The cytokine genes *LT α* , *TNF*, and *LT β* are differentially regulated by NF- κ B signaling in inflammatory and oncogenic responses. We identified at least four CTCF-enriched sites with enhancer-blocking activities and a TNF-responsive TE2 enhancer in the *TNF/LT* locus. These results suggest that insulators mediate the spatiotemporal control of enhancer-promoter associations in the *TNF/LT* gene cluster.

4. Nuclear structure, function and dynamics

The nucleus is the origin of cellular function, because it can govern biological information within it. Transcription, RNA dynamics, DNA replication, DNA damage responses, and recombination can be regulated by accumulation of key molecules and their complexes at the respective unique domains in the nucleus. The nuclear domains are actively formed and dispersed in response to the cell environments. During the cell division, the nuclear

architectures and domains are broken up and then re-established. Because many of the etiologies in cancer, autoimmune diseases and neurological disorders target the components of the nucleus, we investigated the dynamic structure and function of the nucleus, from the physiological and pathological aspects (Aoto et al., 2008; Saitoh et al., 2012).

5. Test of epigenetic factors useful for medical diagnosis and therapy

Based on our recent progresses, MCAF1 can be used for diagnostic and therapeutic agents in human cancers, since this protein is highly expressed in a variety of cancers.

We then found that the loss of LSD1 function either by siRNAs or by selective inhibitors in adipocytes induces a number of regulators of energy expenditure and mitochondrial metabolism resulting in the activation of mitochondrial respiration. In the adipose tissues from high fat diet-fed mice, expression of LSD1-target genes was reduced compared with that in normal-diet mice, which can be reverted by suppressing LSD1 function.

Further, we established the methods to quantitatively assess the imaging data of nuclear domains or substructures such as PML bodies and nuclear speckle.

論文目録 Publications

1. Wendt, K.S., Yoshida, K., Itoh, T., Bando, M., Koch, B., Schirghuber, E., Tsutsumi, S., Nagae, G., Ishihara, K., Mishiro, T., Yahata, K., Imamoto, F., Aburatani, H., Nakao, M., Imamoto, N., Maeshima, K., Shirahige, K., and Peters, J.M. Cohesin mediates transcriptional insulation by CCCTC-binding factor. *Nature* 451, 796-803, 2008.
2. Aoto, T., Saitoh, N., Sakamoto, Y., Watanabe, S., and Nakao, M. Polycomb group protein-associated chromatin is reproduced in post-mitotic G1 phase and required for S phase progression. *J. Biol. Chem.* 283, 18905-18915, 2008.
3. Liu, L., Ishihara, K., Ichimura, T., Fujita, N., Hino, S., Tomita, S., Watanabe, S., Saitoh, N., Ito, T., and Nakao, M. MCAF1/AM is involved in Sp1-mediated maintenance of cancer-associated telomerase activity. *J. Biol. Chem.* 284, 5165-5174, 2009.
4. Kuwayama, K., Matsuzaki, K., Mizobuchi, Y., Mure, H., Kitazato, K., Kageji, T., Nakao, M., and Nagahiro, S. Promyelocytic leukemia protein induces apoptosis due to caspase-8 activation via the repression of NF- κ B activation in glioblastoma. *Neuro-Oncol.* 11, 132-141, 2009.
5. Zhao, T., Yasunaga, J., Nakao, M., Fujii, M., and Matsuoka, M. Human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor selectively suppresses the classical pathway of NF- κ B. *Blood* 113, 2755-2764, 2009.
6. Watanabe, S., Ueda, Y., Akaboshi, S., Hino, Y., Sekita, Y., and Nakao, M. HMGA2 maintains oncogenic RAS-induced epithelial-mesenchymal transition in human pancreatic cancer cells. *Am. J. Pathol.* 174, 854-868, 2009.
7. Mishiro, T., Ishihara, K., Hino, S., Tsutsumi, S., Aburatani, H., Shirahige, K., Kinoshita, Y., and Nakao, M. Architectural roles of multiple chromatin insulators at the human apolipoprotein gene cluster. *EMBO J.* 28, 1234-1245, 2009.
8. Tei, S., Saitoh, N., Funahara, T., Iida, S., Nakatsu, Y., Kinoshita, Y., Kinoshita, K., Saya, H., and Nakao, M. Simian virus 40 large T antigen targets the microtubule-stabilizing protein TACC2. *J. Cell Sci.* 122, 3190-3198, 2009.
9. Akaboshi, S., Watanabe, S., Hino, Y., Sekita, Y., Xi, Y., Araki, K., Yamamura, K., Oshima, M., Ito, T., Baba, H., and Nakao, M. HMGA1 is induced by Wnt/b-catenin pathway and maintains cell proliferation in gastric cancer. *Am. J. Pathol.* 175, 1675-1685, 2009.
10. Uwada, J., Tanaka, N., Yamaguchi, Y., Uchimura, Y., Shibahara, K., Nakao, M., and Saitoh, H. The p150 subunit of CAF-1 causes association of SUMO2/3 with the DNA replication foci. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391, 407-413, 2010.
11. Chang, L-K., Chuang, J-Y., Nakao, M., and Liu, S-T. MCAF1 and Synergistic activation of the transcription of Epstein-Barr virus lytic genes by Rta and Zta. *Nucleic Acids Res.* 38, 4687-4700, 2010.
12. Sasai, N., Nakao, M., and Defossez, P.A. Sequence-specific recognition of methylated DNA by human zinc-finger proteins. *Nucleic Acids Res.* 38, 5015-5022, 2010.
13. Nagashima, S., Fukuda, T., Kubota, Y., Sugiura, A., Nakao, M., Inatome, R., and Yanagi, S. CRAG protects neuronal cells against cytotoxicity of expanded polyglutamine protein partially via c-Fos-dependent AP-1 activation. *J. Biol. Chem.* 286, 33879-33889, 2011.
14. Xi, Y., Watanabe, S., Hino, Y., Sakamoto, C., Nakatsu, Y., Okada, S., and Nakao, M. Hmgal is differentially expressed and mediates silencing of the Cd4/Cd8 loci in T cell lineages and leukemic cells. *Cancer Sci.* 103, 439-447, 2012.

15. Fournier, A., Sasai, N., Nakao M., and Defossez, P.A. The role of methyl-binding proteins in chromatin organization and epigenome maintenance. *Brief Funct Genomics* (in press).
16. Saitoh, N., Sakamoto, C., Hagiwara, M., Agredano-Moreno, L.T., Jiménez-García, L.F., and Nakao, M. The distribution of phosphorylated SR proteins and alternative splicing are regulated by RANBP2. *Mol. Biol. Cell* 23, 1115-1128, 2012.
17. Taura, M., Suico, M.A., Koyama, K., Komatsu, K., Miyakita, R., Matsumoto, C., Kudo, E., Kariya, R., Goto, H., Kitajima, S., Takahashi, C., Shuto, T., Nakao, M., Okada, S., and Kai, H. Rb/E2F1 regulate innate immune receptor Toll-like receptor 3 in epithelial cells. *Mol. Cell. Biol.* (in press).
18. Hirosue, A., Ishihara, K., Tokunaga, K., Watanabe, T., Saitoh, N., Chandra, T., Narita, M., Shinohara, M., and Nakao, M. Quantitative assessment of higher-order chromatin structure of the INK4/ARF locus in human senescent cells. *Aging Cell* (in press).
19. Watanabe, T., Ishihara, K., Hirosue, A., Watanabe, S., Hino, S., Ojima, H., Kanai, Y., Sasaki, Y., and Nakao, M. Higher-order chromatin regulation and differential gene expression in human tumor necrosis factor/lymphotoxin locus in hepatocellular carcinoma cells. *Mol. Cell. Biol.* 32, 1529-1541, 2012.
20. Hino, S., Sakamoto, A., Nagaoka, K., Anan, K., Wang, Y., Mimasu, S., Umehara, T., Yokoyama, S., Kosai, K., and Nakao, M. FAD-dependent lysine demethylase LSD1 regulates cellular energy expenditure. *Nature Commun.* 3, Article number 758, 2012.
21. 渡邊すぎ子, 赤星慎一, 渡邊丈久, 中尾光善. miRNA とエピジェネティクス、実験医学（増刊号）、26: 104-110, 2008.
22. 石原宏, 斎藤典子, 船原徹士, 中尾光善. エピジェネティクスの制御システム、臨床検査（エピジェネティクスと臨床検査）52: 613-621, 2008.
23. 宇和田淳介, 斎藤典子, 中尾光善, 斎藤寿仁. SUMO 修飾による核構造モジュレーションと細胞のがん化、生体の科学、59: 352-353, 2008.
24. 日野信次朗, 中尾光善. DNA メチル化と転写制御機構、転写制御とエピジェネティクス (The Frontiers in Medical Sciences, 加藤茂明 編)、南山堂、91-98, 2008.
25. 三代 剛, 廣末晃之, 渡邊丈久, 石原 宏, 中尾光善. 高脂血症・脂肪肝とエピジェネティクス、分子消化器病、5: 351-357, 2008.
26. 中尾光善. エピジェネティクスと疾患、小児内科増刊号（小児疾患診療のための病態生理1、第4版）、東京医学社、30-35, 2008.
27. 中尾光善. エピジェネティクス、分子生物学イラストレイテッド改訂第3版（田村隆明、山本雅編：羊土社）105-111, 2008（分担）.
28. 日野信次朗, 坂元顕久, 中尾光善. エネルギー代謝病のエピジェネティクス、疾患エピジェネティクスの新展開（中尾光善 編）、細胞工学、28: 535-540, 2009.
29. 中尾光善. 基礎の基礎、疾患エピジェネティクスの新展開（中尾光善 編）、細胞工学、28: 522-527, 2009.
30. 斎藤典子, 徳永和明, 富田さおり, 中尾光善. 核異型の背景にあるエピジェネティクス、病理と臨床、27: 653-658, 2009.
31. 徳永和明, 斎藤典子, 習 陽, 中尾光善. 組織幹細胞のエピジェネティック制御機構、最新医学、64: 1286-1297, 2009.
32. 小椋光, 中尾光善, 斎昭苑, 西中村隆一.「発生医学の共同研究拠点」の船出、再生医療、8: 17-22, 2009.
33. 笹井信広, 中尾光善. DNA メチル化を介した転写制御機構、エピジェネティクスと疾患（牛島俊和、塩田邦郎、田嶋正二、吉田稔 編）、実験医学、28: 53-59, 2010.

34. 城圭一郎, 副島英伸, 中尾光善. エピジェネティクスとヒト疾患 (23 章翻訳) 、エピジェネティクス (C. David Allis, Thomas Jenuwein, Danny Reinberg 編、堀越正美 監訳) 、培風館、269-290, 2010.
35. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態、日本体質医学会雑誌、73: 47-49, 2011.
36. 坂元顕久, 長岡克弥, 阿南浩太郎, 中尾光善, 日野信次朗. 癌代謝とエピジェネティクス、代謝エピジェネティクス (中尾光善 編) 、実験医学、29: 2231-2235, 2011.
37. 中尾光善. 概論—エピジェネティック遺伝: 生命情報のメモリーに迫る、代謝エピジェネティクス (中尾光善 編) 、実験医学、29: 2204-2210, 2011.
38. 木下 聰, 渡邊智佳子, 中尾光善. 遺伝子調節とヒト疾患 (12 章翻訳) 、遺伝情報の発現制御—転写機構からエピジェネティクスまで (David S. Latchman 原著、五十嵐和彦、深水昭吉、山本雅之 監訳) 、メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2012.
39. 斎藤典子, 徳永和明, 松森はるか, 中尾光善. 核内ボディー、染色体と細胞核のダイナミクス (平岡泰・原口徳子 編) 、バイオサイエンスシリーズ、化学同人 (印刷中)
40. 中尾光善, 日野信次朗. エピジェネティクス機構による代謝制御と病態、栄養とエピジェネティクス—食による身体変化と生活習慣病の分子機構— (ネスレ栄養科学会議監修) 、建帛社, 2012.
41. 日野信次朗, 中尾光善. エピジェネティック制御、シグナル伝達イラストマップ改定版 (山本雅、仙波憲太郎、山梨裕司 編集) 、羊土社 (印刷中)
42. 斎藤典子, 中尾光善. 細胞核内構造の計測・分類、高次エピゲノム機構による3次元制御 (中尾光善 編) 、細胞工学 (印刷中)
43. 中尾光善. 基礎の基礎. 高次エピゲノム機構による3次元制御 (中尾光善 編) 、細胞工学 (印刷中)

学会発表目録 Meeting Presentations

- Nakao, M. Epigenetic gene and cell regulation by chromatin factors. The 21th Naito Conference on Nuclear dynamics and RNA [I], June 27, 2008, Yamanashi, Japan.
- Nakao, M. Epigenetic regulation and deregulation in cancer. Northeastern Asian Symposium on Cancer Epigenetics, November 7, 2008, Jeju, Korea.
- Saitoh, N., and Nakao, M. Nuclear architectures involved in gene expression and RNA regulation. Decoding Epigenetic Code, December 15, 2008, Tokyo, Japan.
- Nakao, M. Epigenetic cell regulation by DNA methylation and chromatin factors. The Kumamoto University Global COE International Joint Symposium on Cell Fate Regulation Research: Molecular Basis and Therapeutic Potentials, April 9, 2009, Kumamoto, Japan.
- Nakao, M. Epigenetic cell regulation by DNA methylation and chromatin factors. DNA methylation & chromatin remodeling in cancer. The 18th CRI Cancer Symposium, June 5, 2009, Seoul.

6. Nakao, M. Epigenetic cell regulation by DNA methylation and chromatin factors. DNA methylation & chromatin remodeling in cancer. Epigenetics in radiation effects among A-bomb survivors and their children, March 17, 2010, Hiroshima, Japan.
7. Nakao, M. Epigenetic cell regulation and deregulation by chromatin factors. Academia Sinica-Kumamoto University Joint conference on Organogenesis, April 8, 2010, Taipei, Taiwan.
8. Saitoh, N., and Nakao, M. Novel link between nuclear speckles formation and Ran-RanBP2 system. Nuclear Organization and Function. Cold Spring Harbor Laboratory, June 2-7, 2010, USA.
9. Nakao, M. Epigenetic cell regulation and deregulation by chromatin factors. KEY forum in Developmental Biology and Regenerative Medicine, September 8, 2011, Kumamoto, Japan.
10. Saitoh, N., Tokunaga, K., Tomita, S., Sakamoto, C., and Nakao, M. Regulation of alternative RNA splicing through unclear architecture. EMBO Conference Series Nuclear structure and dynamics, October 1, 2011, L la Sorgue, France.
11. 石原宏、中尾光善. CTCF による HOX 遺伝子群の発現調節機構. 第 2 回日本エピジェネティクス研究会年会、5 月 9 日、2008, 三島.
12. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 日本人類遺伝学会第 53 回大会 (シンポジウム : エピジェネティクス研究の新展開) 、9 月 29 日、2008, 横浜.
13. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 久留米大学薬理学・高次脳疾患研究所セミナー、10 月 14 日、2008, 久留米.
14. 中尾光善. Active involvement of chromatin factors in cancer epigenome. 第65回日本癌学会総会 (International Session: Basic and clinical frontiers in epigenetics) 10月29日、2008, 名古屋.
15. 中尾光善、石原 宏、三代 剛、日野信次朗、渡邊すぎ子、斎藤典子. クロマチン因子による遺伝子・細胞制御機構. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本化学会大会合同大会 (シンポジウム : 生命現象と疾患におけるエピゲノムのプログラミング機構) 、12 月 12 日、2008, 神戸.
16. 斎藤典子、中津有子、木下佳代、日野裕子、船原徹士、中尾光善. 核膜孔タンパク質 RanBP2 が関わる核内構造体形成. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本化学会大会合同大会 (シンポジウム : 細胞核内ドメインとその生物学的役割) 、12 月 12 日、2008, 神戸.
17. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 熊本分子消化器研究会、7 月 9 日、2009, 熊本.
18. 中尾光善. エピジェネティック制御による遺伝現象と病態. 日本人類遺伝学会第 54 回大会 (シンポジウム : 多因子疾患のジエネティクスとエピジェネティクス) 、9 月 24 日、2009, 東京.
19. 日野信次朗、坂元顕久、長岡克弥、中尾光善. ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 によるエネルギー代謝調節機構. 第 82 回日本化学会大会 (シンポジウム : 低分子物質によるエピゲノム制御) 、10 月 23 日、2009, 神戸.
20. 中尾光善. 癌のエピジェネティクスと細胞異型の分子基盤. 第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会 (主題シンポジウム : がんの細胞形態を科学する – multi-disciplinary approach –) 、10 月 30 日、2009, 福岡.
21. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 第 28 回がん治療セミナー (東京医科大学) 、12 月 3 日、2009, 東京.
22. 斎藤典子、徳永和明、富田さおり、木下佳世、中尾光善. 遺伝子の発現制御に関わる染色体間ドメインの形成機序. 第 32 回日本分子生物学会年会 (ワークショップ : 染色体テリトリー・核内ドメインの構造機能研究の新展開) 、12 月 10 日、2009, 横浜.
23. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 創薬研究所講演会 (武田薬品工業) 、1 月 21 日、2010, 大阪.

24. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 先端医学セミナー(佐賀大学医学部)、2月16日、2010, 佐賀.
25. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 第22回熊本遺伝カウンセリング研究会、5月12日、2010, 熊本.
26. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 第4回日本エピジェネティクス研究会年会、5月29日、2010, 米子.
27. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. ABC Summit 2010(第18回日本乳癌学会学術総会)、6月25日、2010, 札幌.
28. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 医学研究講義(鹿児島大学医学部)、7月6日、2010, 鹿児島.
29. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 大塚製薬株式会社セミナー、10月6日、2010, 徳島.
30. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 第60回体质医学会総会、10月16日、2010, 東京.
31. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. ヒューマン・サイエンス財団WGヒアリング、10月26日、2010, 東京.
32. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 第15回分子代謝医学セミナー(東京医科歯科大学)、11月11日、2010, 東京.
33. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 第21回フォーラム・イン・ドージン、11月26日、2010, 熊本.
34. 斎藤典子、徳永和明、村瀬八重子、小林民代、坂内誠、中尾光善. 細胞形態の定量解析と分類. 定量生物学の会(第三回年会)、11月28日、2010, 東京.
35. 日野信次朗、坂元顕久、長岡克弥、中尾光善. リジン脱メチル化酵素LSD1によるエネルギー恒常性の調節. 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会(ワークショップ:疾患エピジェネティクスの最前線)、12月10日、2010, 神戸.
36. Saitoh, N., Tokunaga, K., Tomita, S., Sakamoto, C., and Nakao, M. Nuclear substructure formation that is regulated by the Ran-RanBP2 system. 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会(シンポジウム:細胞核ダイナミクス研究と病態学研究の融合)、12月10日、2010, 神戸.
37. 中尾光善. 疾患エピジェネティクスの最前線. 第2回熊本がん化学療法・放射線療法セミナー、2月19日、2011, 熊本.
38. 日野信次朗、坂元顕久、長岡克弥、中尾光善. 肥満におけるエネルギー代謝のエピジェネティック制御機構. 第84回日本内分泌学会学術集会(ミニシンポジウム:内分泌学におけるエピジェネティクス)、4月21日、2011, 神戸.
39. 中尾光善、坂元顕久、長岡克弥、日野信次朗. 肥満におけるエネルギー代謝のエピジェネティック制御機構. 第84回日本内分泌学会学術集会(シンポジウム:肝臓の糖代謝制御と転写調節)、4月21日、2011, 神戸.
40. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 第65回日本栄養・食糧学会大会サテライトシンポジウム(ネスレ栄養科学会議「栄養とエピジェネティクス」)、5月14日、2011, 東京.
41. 山本格、中尾光善、中山敬一、高浜洋介. ヒトプロテオゲノミクスネットワーク. 日本学術会議シンポジウム(生命科学の未来に向けたマスタープラン)、5月19日、2011, 東京.
42. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と老化. 第11回日本抗加齢医学学会総会(シンポジウム:加齢疾患とエピジェネティクス)、5月27日、2011, 京都.
43. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 第8回がん・エピゲノム研究会(東北大学)、7月21日、2011, 仙台.
44. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. シオノギ創薬イノベーションセンター、8月24日、2011, 札幌.

45. 中尾光善、石原宏、日野信次朗. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 第 84 回日本生化学会大会 (シンポジウム : クロマチンダイナミクスによるエピジェネティクスの分子機構)、9 月 22 日、2011, 京都.
46. 日野信次朗、坂元頤久、長岡克弥、阿南浩太郎、中尾光善. 脂肪細胞のエネルギー戦略に関わるエピジェネティクス機構. 第 32 回日本肥満学会 (シンポジウム : 脂肪細胞生物学の最前線)、9 月 23 日、2011, 淡路.
47. 中尾光善. クロマチン変換による代謝リプログラミングの分子基盤. 転写代謝システム・キックオフミーティング、10 月 19 日、2011, 東京.
48. 日野信次朗. FAD 依存性ヒストン脱メチル化酵素によるエネルギー代謝制御. 第 12 回 Wako つくばフォーラム (転写と代謝のクロストーク)、11 月 29 日、2011, つくば.
49. 中尾光善、日野信次朗、石原宏. クロマチン因子によるエピジェネティックな細胞制御と病態. 第 34 回日本分子生物学会年会 (シンポジウム : エピゲノムの静と動 - 維持、形成、リプログラミング)、12 月 15 日、2011, 横浜.
50. 中尾光善. 高次エピゲノム機構の作動原理と医学的意義の解明. CREST エピゲノム・H23 年採択課題キックオフミーティング、1 月 8 日、2012, 東京.
51. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 肥満・糖尿病クラスターミニリトリート (徳島大学)、1 月 20-21 日、2012, 淡路.
52. 中尾光善. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態. 宮崎サイエンスキャンプ、2 月 18 日、2012, 宮崎.