

社団法人日本栄養・食糧学会研究業績

<奨励賞>

研究題目: (和)	クロマチンリモデリング因子による小腸吸収細胞遺伝子発現誘導機構		
(英)	The regulation of small intestinal gene expression by chromatin remodeling factors		
氏名: (和)	望月 和樹		
(英)	Kazuki Mochizuki		
所属機関: (和)	静岡県立大学 食品栄養科学部 助教		
(英)	Research associate, School of Food and Nutritional Sciences, The University of Shizuoka		
学位:	博士(食品栄養学)	最終学歴:	静岡県立大学生生活健康科学科 博士 後期後期過程修了(2002年3月)
会員番号:	0097935381	入会年度:	1998年

研究業績要旨(1,000字以内)

申請者は、これまでに、小腸における消化吸收関連遺伝子の栄養素・ホルモンによる転写調節機構の研究をしてきた。特に、ビミタン A の転送タンパク質である細胞性レチノール結合タンパク質タイプ II (CRBPII)、脂肪酸の転送に關与する脂肪酸結合タンパク質 (L-FABP)、デンプン・ショ糖の分解に關与する二糖類水解酵素スクラーゼ・イソマルターゼ複合体 (SI)、乳糖の分解に關与するラクターゼ(LPH)、ならびにフルクトースの輸送担体(GLUT5)をモデルとしてもちい、それらの遺伝子発現制御の分子機構を解明してきた。

CRBPII と L-FABP の遺伝子発現は、出生後の発達過程ならびに脂肪摂取によって誘導されるが、申請者はこれらが脂肪酸を直接リガンドとする核内受容体 PPAR α による正の調節と、PPAR δ による負の調節によって起こることを明らかにした (研究業績 1, 7, 14, 18-20)。SI, LPH の遺伝子発現制御には、核内転写因子 Cdx-2, HNF-1 が關与することも示している (研究業績 5, 15, *Life Sci.* 80, 795-799, 2006)。GLUT5 の遺伝子発現誘導には、甲状腺ホルモン受容体 TR α およびグルココルチコイドホルモン受容体 GR が、それぞれのリガンドと結合することによる活性化だけではなく、受容体の N 末端にあるリン酸基の脱リン酸化による活性化が重要な役割を果たすことを発見した (研究業績 3, 4, 10, 12, 13)。さらに、申請者は、アメリカの NIH で行なったアセチル化ヒストン結合タンパク質 bromodomain の研究を生かし (研究業績 6, 16)、栄養素ならびにホルモンのシグナルがこれら小腸消化吸收関連遺伝子の上流域・転写領域に結合するヒストンタンパク質のアセチル化を誘導し、bromodomain タンパク質ならびに転写複合体を迎え入れることにより、標的遺伝子の発現増大をもたらすという新規の作用機構を明らかにした (研究業績 1, 3-5, 8, 9, 11, 17)。これらの知見は、栄養素およびホルモンが、核内転写因子のリガンドとして、あるいは翻訳後修飾変化をもたらす活性化因子として作用するだけではなく、クロマチン構造を劇的に変動させる鍵因子として、小腸消化吸收関連遺伝子の転写を調節することを示したものである。

(1) 論文等(20 編以内)

主要な 5 編に○印を付すこと。

1. ○※Mochizuki, K., Suzuki, T., Goda, T.: PPAR α and PPAR δ transactivity and p300 binding activity induced by arachidonic acid in colorectal cancer cell line Caco-2. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 54: 298-302, 2008.
2. ※Ogura, Y., Yasutake, H., Mochizuki, K., Yoshikawa, S., Suruga, K., Sugiyama, H., Takase, S., Goda, T.: Distribution and dietary induction of cellular retinol-binding protein type II along the villus-crypt axis of the rat jejunum. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 54: 130-135, 2008.
3. Mochizuki, K., Takabe, S., Goda, T.: Changes on histone H3 modifications on the GLUT5 gene and its expression in Caco-2 cells co-treated with a p44/42 MAPK inhibitor and glucocorticoid hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 371: 324-327, 2008.
4. ○Takabe, S., Mochizuki, K., Goda, T.: De-phosphorylation of GR at Ser203 in nuclei associates with GR nuclear translocation and GLUT5 gene expression in Caco-2 cells. *Arch. Biochem. Biophys.* (2008) 475: 1-6.
5. Suzuki, T., Mochizuki, K., Goda, T.: Histone H3 modifications and Cdx-2 binding to the sucrase-isomaltase (SI) gene is involved in induction of the gene in the transition from the crypt to villus in the small intestine of rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 369: 788-793, 2008.
6. Mochizuki, K., Nishiyama, A., Jang, MK., Dey, A., Ghosh A, Tamura T., Natsume, H., Yao, H., Ozato, K.: The bromodomain protein Brd4 stimulates G1 gene transcription and promotes progression to S phase. *J Biol Chem.* 283: 9040-9048, 2008.
7. ○※Mochizuki, K., Mochizuki, H., Kawai, H., Ogura, Y., Takase, S., Shimada, M. and Goda, T.: Possible role of fatty acids in milk as the regulator of the expression of cytosolic binding proteins for fatty acid and vitamin A through PPAR α in developing rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*.53:515-521, 2008.
8. Mochizuki, K., Kawai, H., Mochizuki, H., Shimada, M., Takase, S. and Goda, T.: Fatty acids in component of milk enhance the expression of the CBP/p300 gene in developing rats. *Br. J. Nutr.* 99: 481-486, 2008.
9. Ogura, Y., Mochizuki K and Goda, T.: Induction of histone acetylation on the CRBP II gene in perinatal rat small intestine. *Biochim. Biophys. Acta* , 1770:1289-1296, 2007.
10. ○Mochizuki, K., Sakaguchi, N., Takabe, S. and Goda, T.: De-phosphorylation of TR α -1 by p44/42 MAPK inhibition enhances T3-mediated GLUT5 gene expression in the intestinal cell line Caco-2 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commu.* 359: 979-984, 2007.
11. ○Honma, K., Mochizuki, K., Goda, T.: Carbohydrate/fat ratio in the diet alters histone acetylation on the sucrase-isomaltase gene and its expression in mouse small intestine. *Biochem. Biophys. Res. Commu.* 357: 1124-1129, 2007.
12. Mochizuki, K., Sakaguchi, N., Goda, T.: Triiodothyronine (T₃) and fructose coordinately enhance the expression of GLUT5 gene in the small intestine of the weaning rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 71: 1345-1347, 2007.
13. Mochizuki, K., Yagi, R., Sakaguchi, N., Mochizuki, H., Takabe, S., Kuranuki, S., Suzuki, T., Shimada, M., Goda, T.: The critical period for thyroid hormone responsiveness through thyroid hormone receptor isoform α -1 in the postnatal small intestine. *Biochim. Biophys. Acta.* 1770: 609-616, 2007.
14. Mochizuki, K., Suruga, K., Fukami, H., Kiso, Y., Takase, S., Goda, T.: Selectivity of fatty acid ligands for PPAR α which correlates both with binding to cis-element and DNA binding-independent transactivity in Caco-2 cells. *Life Sci.* 80: 140-145, 2006.

15. ※Kuranuki, S., Mochizuki, K., Goda, T.: The dietary sucrose enhances intestinal lactase gene expression in euthyroid rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 52: 347-351, 2006.
16. Jang, MK., Mochizuki, K., Zhou, M., Jeong, HS., Brady, JN., Ozato K.: The bromodomain protein Brd4 is a positive regulatory component of P-TEFb and stimulates RNA polymerase II-dependent transcription. *Mol Cell*. 19:523-534, 2005.
17. Mochizuki, K., Suruga, K., Takase, S. and Goda, T.: Evidence for p300-dependent activation of peroxisome proliferator-activated receptors in the small intestine. *Gene*. 291: 271-277, 2002.
18. Mochizuki, K., Suruga, K., Kitagawa, M., Goda, T., and Takase, S.: Modulation of the expression of PPAR-dependent genes through disproportional expression of two PPAR subtypes in the small intestine. *Arch. Biochem. Biophys*. 389: 41-48, 2001.
19. Mochizuki, K., Suruga, K., Yagi, E., Takase, S., and Goda, T.: The Expression of PPAR-associated genes is modulated through postnatal development of PPAR subtypes in the small intestine. *Biochim. Biophys. Acta*. 1531: 68-76, 2001.
20. Suruga, K., Mochizuki, K., Kitagawa, M., Goda, T., Horie, N., Takeishi, K., and Takase, S.: Transcriptional regulation of cellular retinol-binding protein, type II gene expression in small intestine by dietary fat. *Arch. Biochem. Biophys*. 362: 159-166, 1999.

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

申請者は、1998年に学生会員として入会し、研究成果を卒業年度の2002年まで毎年報告してきた。卒業後、正会員として、現在まで所属している。卒業後は、アメリカの **National Institutes of Health** において、ポスドクフェローとして、勤務した3年間においては、共同研究者として、数回報告したのみである。そのため、過去5年間における活動は、帰国後(2005年9月)からが中心である。2006年の第60回大会においては、指導学生の研究成果を7演題報告した。また、病態栄養・糖尿病のセッションにおいて、座長を務めた。61回大会においては、指導学生の研究成果を7演題報告し、62回大会においては、2演題報告した。

(3) 特記事項

特になし。