

審査の結果の要旨

氏名 エコフジアリヤント

エコフジアリヤント氏の学位請求論文“Histone Demethylase KDM4A Regulates Histone Demethylation during Adipogenesis”（脂肪細胞分化におけるヒストン脱メチル化酵素 KDM4A によるヒストン脱メチル化の制御に関する研究）は、後天的ゲノム修飾であるエピゲノム制御に関するもので、肥満を伴う生活習慣病の研究に役立つ脂肪細胞の分化に関する知見を得たものである。

第一章では、脂肪細胞分化とエピゲノムについて、脂肪細胞分化のマスターレギュレータである *Pparg* 遺伝子について、ヒストン H3 9 番目のリジンのジメチル化 (H3K9me2) について、ヒストン H3K9 脱メチル化酵素 KDM4 について序説を行った。これらの知見をふまえて

第二章では、脂肪細胞分化過程においてどのヒストン脱メチル化酵素が *Pparg* 遺伝子の H3K9me2 の脱メチル化が制御するかという疑問を提示し、ヒストン脱メチル化酵素 KDM4A がこれを制御するとの仮説に至った。

第三章では実験方法をまとめ、

第四章では、前駆白色脂肪細胞株である 3T3-L1 細胞を用いた実験から、(1) ヒストン脱メチル化酵素 KDM4A の発現抑制は *Pparg* の発現誘導と脂肪滴蓄積を抑制すること、(2) KDM4A の発現抑制は *Pparg* 遺伝子上の H3K9me2 の低下を抑制すること、(3) KDM4A の過剰発現は *Pparg* の発現誘導と脂肪細胞分化を促進すること、(4) KDM4A 活性変異体 H188A の過剰発現は *Pparg* の発現誘導と脂肪滴蓄積を抑制することを見出した。これらの知見から、学位請求者は、ヒストン脱メチル化酵素 KDM4A は脂肪細胞分化過程において H3K9me2 の脱メチル化を促進すると結論づけた。

第五章では KDM4A の局在化機構、ヒストン脱メチル化の制御機構、代謝による KDM4A の活性制御機構、活性変異体による KDM4A の機能抑制機構について考察を行っている。

予備審査において、KDM4A の先行研究について整理して序論に記載すること、それを踏まえ仮説を立て直すこと、KDM4A の発現抑制に用いた siRNA の特異性について解析すること、結果の統計処理を行うこと、結論を明確化すること、考察を改善することが要望された。これを踏まえ、学位請求者は、本審査までの期間に、追加実験を行い、新たな結果を得るとともに、論文の改訂を行い、仮説と結論をより明確化し、十分な考察を行った。本審査において、これらの改善すべき点が修正され学位論文が完成されたことが確認された。

よって本論文は博士（学術）の学位請求論文として合格と認められる。