

トピック

## Keystone Symposia, Genetic and Molecular Basis of Obesity and Body Weight Regulation (J7), Pathogenesis of Diabetes (J8) に参加して

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 脂肪細胞機能制御学

脇 裕典

### はじめに

2012年1月29日~2月3日にKeystone Symposia, Genetic and Molecular Basis of Obesity and Body Weight Regulation (J7), Pathogenesis of Diabetes (J8)<sup>1)</sup>のジョイントセッションが、米国ニューメキシコ州サンタフェのSanta Fe Community Convention Centerで開催された(図1)。サンタフェはニューメキシコ州の州都であり、1607年に創設された、アメリカ合衆国の中でも最も古い歴史を持つ街の一つである。Santa Fe trailやRoute 66などが通っており古くからの交通の要衝であった。アルバカーキー空港からの途上は延々と続く土漠で(図2)、この様な土地柄からか、付近には原爆の研究で有名なロスアラモス研究所もあるようだ。一方、会場の建物を含めて、サンタフェの街は漆喰造りのプエブロ(Pueblo, 中南部のネイティブアメリカン)風の建築で特徴づけられ、アメリカ合衆国の都市部には見られない独特の雰囲気である。玄関であるアルバカーキー空港にもいかにもインディアンと思われる顔立ちの職員が目立った。今回は肥満と糖尿病のジョイントセッションということもあり、合わせて800人を超える参加者が集い、今年のKeystone Symposiaで最大のミーティングだった。今回のセッションは、ジェネティクス、白色脂肪細胞の褐色化(Browning, BRITening, Beiging)、脂肪細胞の起源としての血

管内皮細胞、オミクスからエピジェネティクスまで幅広いテーマで新しく今話題のトピックスが討議された。



図1 会場のSanta Fe Community Convention Center



図2 アルバカーキー空港からの途上

### ジェネティクス

今回のミーティングはKeynoteスピーカーとして、University of PennsylvaniaのDr. Daniel J. Raderと、University of California, Los AngelesのDr. Aldons J. Lusisのお二人によるジェネティクスの講義でスタートした。Dr. Raderは、ゲノムワイド関連解析(Genome-wide association study: GWAS)が、病態の形成メカニズムの解明に結びついた成功例の一つとして、コレステロールを指標としたGWASで原因SNP/遺伝子として同定されたSortilin (*Sort1*) について発表した。コレステロールGWASで同定さ

れたSNP rs646776のリスクアリルとノンリスクアリの比較では、15 mg/dlの血清Low Density Lipoprotein (LDL) コレステロール値の差が認められ、近傍の遺伝子である*Sort1*の発現レベルに約4倍の差がみられた。AAVウイルスとsiRNAを用いたスクリーニングで、肝臓におけるSortilinの過剰発現、ノックダウンにより、血清LDLコレステロール値の大きな変化を認め、転写解析により原因SNPも同定された。その後の生化学的な解析からSortilinがapoBのレセプターとしてLow Density Lipoprotein (LDL) の代謝を制御する重要な因子であることが解明されたという報告を行った<sup>2,3)</sup>。

一方、Dr. Lusisはマウスジェネティクスとシステム生物学の専門家であるが、現在のGWASの課題について「Common-disease common-variant仮説」の限界に加えて、遺伝子-遺伝子相互作用、遺伝子-環境因子相互作用、遺伝子-性別相互作用などを考慮する重要性を述べた。また現在のGWASは糖尿病における空腹時血糖値や肥満における体重(BMI)などの単純な指標による解析であるが、糖尿病や肥満などのheterogeneityを持つ疾患に対する将来の方向性として、サブ表現型やOmics解析、臓器間相互作用などを指標とする「多」対「多」による解析の組み合わせの必要性を指摘した<sup>4)</sup>。

University of CambridgeのDr. Sadaf Farooqiは肥満の分野でRare variant

(マイナーアレル頻度MAFが0.001未満)ではあるが、エフェクトの大きい遺伝子変異を中心に進めている研究について紹介した。この分野では高速シーケンサーの発達に伴い、エキソームシーケンシングが非常に有用なツールとして用いられるようになってきている<sup>5)</sup>。稀な変異であるがエフェクトの大きい遺伝子変異はより高頻度で遺伝子のコーディング配列に変異があると考えられ、様々な単一遺伝子疾患においてエキソーム(コーディング配列)の網羅的な解析で効率的に変異が同定されている。彼らはUK10Kと呼ばれる単一遺伝子によると考えられる稀な高度肥満家系を含む疾患ゲノムコホートを用いて、エキソーム解析によりPOMCやPC1/3, レプチンやレプチン受容体, SIM1, MC4Rなどの変異が同定されていること、また症例として、成長障害、便秘、発達障害を見せる6歳児の家系において、*de novo*の甲状腺ホルモン受容体 $\alpha$  (THRA)の変異を同定した研究を紹介した<sup>6)</sup>。エキソームシーケンスで同定されてくる数万という数多くの候補変異のなかから正しく原因となる変異を見出すために、大きいMAFを持つSNPの除外、アミノ酸配列への影響の予測、良質な家系の情報が重要であり、より効率的な戦略が求められている<sup>5)</sup>。

### **Browning, BRITening, Beiging**

褐色脂肪組織は寒冷時の熱産生・エネルギー消費に重要な臓器である。ヒト(成人)においても機能的な褐色脂肪組織が存在することが明らかにされたこと<sup>7-10)</sup>、また褐色脂肪細胞の起源がリニエージトレーシング法を用いて骨格筋細胞と共通した幹細胞に由来していることや、BMPシグナルの重要性が明らかにされてきたことから<sup>11,12)</sup>、近年盛んに研究が行われている。一方白色

脂肪細胞においても寒冷刺激など一定の刺激により部位特異的に褐色脂肪細胞様の形質を獲得することが知られており、最近ではその様な細胞を、Beige (ベージュ) cells, BRITE (brown in white) cellsなどと呼び、白色脂肪細胞が「褐色化」することはBrowning, BRITening, Beigingなどと呼ばれている。今回のKeystone Symposiaにおいて様々な演題で白色脂肪細胞の「褐色化」が取り上げられ、現在の研究の焦点の中心の一つであることを物語った。

Dr. Bruce M Spiegelman (Dana-Farber Cancer Institute) は、骨格筋特異的なPGC1 $\alpha$ マウスの解析から、運動によって誘導される骨格筋由来の新たな分泌タンパクとしてIrisinを同定した<sup>13)</sup>。興味深いことに、慢性的にIrisinを投与すると白色脂肪組織にUCP1の増加などの褐色脂肪組織様の変化(browning)を起こさせ、体重減少やインスリン抵抗性の改善作用を有することを見出した。ヒトにおいても運動時に血中Irisin値が増加するデータも示しており、今後肥満や糖尿病治療につながる可能性が期待される。

FGF21は主に肝臓において絶食時にPPAR $\alpha$ の標的遺伝子として誘導される因子で、ケトン体新生、糖新生、Torper(冬眠様状態)など全身代謝の制御因子として治療の側面からも注目されている<sup>14)</sup>。寒冷刺激や $\beta$ アドレナリン受容体刺激によって褐色脂肪組織ではFGF21が誘導されることが報告されていた<sup>15,16)</sup>。Beth Israel Deaconess Medical CenterのDr. Eleftheria Maratos-Flierらの検討では、寒冷刺激では肝臓での発現や血清FGF21値の変化は認められないが、褐色のみならず白色脂肪組織(皮下脂肪、腎周囲脂肪)でFGF21の発現が上昇することを示した。FGF21を投与すると白色脂肪組織(皮下脂肪、腎

周囲脂肪)における熱産生関連遺伝子を誘導した。一方FGF21欠損マウスでは、寒冷刺激時のUCP1の増加が減弱していた。更にFGF21投与における白色脂肪組織の“browning”作用はPGC1 $\alpha$ 欠損マウスにおいて減弱していた。このことからFGF21の白色脂肪組織への“browning”作用はPGC1 $\alpha$ を介しており、そのメカニズムとしてFGF21がPGC1 $\alpha$ をタンパク質レベルで増加させることを報告した<sup>17)</sup>。

一方、引き続きFGF21の代謝作用を同定したUniversity of Texas Southwestern Medical CenterのDr. Steven A Kliverらのグループは肝臓におけるPPAR $\alpha$ による制御とは対照的に白色脂肪組織においてはPPAR $\gamma$ により制御されていることを報告した。PPAR $\gamma$ アゴニストによるFGF21の転写レベルの上昇は、血中FGF21レベルには反映されず、オートクライン・パラクライン的な作用が示唆された。興味深いことにFGF21欠損マウスではPPAR $\gamma$ アゴニストによる標的遺伝子の誘導が部分的に抑制されており、アゴニストによる抗糖尿病作用、及び副作用である体重増加や浮腫の双方ともが減弱していた。またその分子メカニズムとしてPPAR $\gamma$ により誘導されるFGF21がPPAR $\gamma$ のSUMO化による不活性化を抑制し、PPAR $\gamma$ の活性状態を維持する機構を示した<sup>18)</sup>。また最後に、FGF21の投与や過剰発現では骨量が減少し脂肪細胞が骨髄内で増加すること、FGF21の欠損細胞において骨量が増加し脂肪細胞が骨髄内で減少する現象を報告し<sup>19)</sup>、FGF21の薬理的な副作用となりうる点に注意を促した。

### **脂肪細胞の起源としての血管内皮細胞**

脂肪細胞の起源はStromal vascular fraction (SVF) 内に存在しており、中

でも血管周囲の壁細胞が脂肪細胞に分化する可能性<sup>20)</sup>が示唆されていた。今回のKeystone Symposiaでは血管内皮細胞が脂肪細胞の起源ではないかという興味深い発表があった。

Spiegelman 研究室のDr. Rana K. Gupta (Dana-Farber Cancer Institute) は、前駆脂肪細胞への運命決定を司る転写因子として*in vitro*のスクリーニングから同定してきたZfp423<sup>21)</sup>について、Green fluorescent protein (GFP)を代わりに挿入したBACトランスジェニックマウスを作成し、*in vivo*の脂肪組織におけるZfp423の発現をマーカーに脂肪前駆細胞の同定を試みた<sup>22)</sup>。脂肪組織内のStromal vascular fraction (SVF)内のZfp423陽性細胞は高頻度に脂肪細胞に分化し、*in vivo*の前駆細胞の分化マーカーとして機能していることが示された。但し、Scal<sup>+</sup>, CD24<sup>+</sup>などのこれまで提唱されている前駆細胞のマーカーの分布とは完全に一致せず、皮下と生殖器周囲でもその一致度が異なっており、部位による特異性があった。免疫組織化学において、Zfp423は成熟脂肪細胞と、血管周囲に位置する細胞に発現しているが、興味深いことに血管内皮細胞の一部にも発現していた。

この研究に引き続き、以前脂肪組織内の炎症細胞の集簇像であるCrown-like structureを電子顕微鏡で観察、報告<sup>23)</sup>したUniversity of AnconaのDr. Saverio Cintiらは、生後間もないマウスの白色脂肪組織の発生段階の電子顕微鏡像の解析に基づいて、血管内皮細胞が血管内腔から間質へ遊離して脂肪細胞へ分化しているという、分化系を跨いだ分化過程 (Endothelial mesenchymal transformation: EMT) を経ているという説を提唱した<sup>24)</sup>。更に彼らは遺伝子工学的な証明として、内皮細胞特異的なVEカドヘリンを用いたリニエージトレーシング実験を行い、

成熟脂肪細胞が分化過程で一度、内皮細胞特異的マーカーを発現していることを証明した。今後長い間明らかでなかった脂肪細胞の幹細胞の起源・由来についての研究に、新たな扉を開くものと考えられる。

## オミックス

オミックスと題したセッションでは、Dr. Christopher K. Glass (University of California, San Diego) が発表したリポミックスを用いた核内受容体Liver X receptor (LXR) の内因性のリガンドの新たな知見の報告が興味深かった。LXRはコレステロール過剰の状態では活性化され、ABCA1などの排出系の促進、またIdolの活性化によるLDL受容体の分解により、細胞内のコレステロールのホメオスタシスを保つ。従来はLXRの内因性アゴニストとしてOxysterolが想定されていた。LDL受容体欠損マウスの肝臓のトランスクリプトーム解析では、SREBPの標的遺伝子が強く抑制、LXRの標的遺伝子が強く誘導されていた。LDL受容体欠損マウス(高脂肪食・高コレステロール食)でのリポミックス解析を行ったところ、コレステロール経路では、4S OH-, 25 OH-, 27 OH-の各Oxysterolの量は変化しないのに対して、コレステロールの前駆体の一つであるDesmosterolが著明に増加していた。Desmosterolにはこれまで弱いLXRアゴニスト活性が報告されている。彼らはコレステロール過剰状態でDesmosterolからCholesterolへの変換酵素であるDhcr24の発現が著明に減少することを見出し、それに伴いDesmosterolが上昇、そしてLXRの標的遺伝子であるAbca1の発現が増加していた。これらのLXRの活性化メカニズムは、Oxysterolをコレステロールから合成する3つのhydroxylaseのトリプル欠損細胞でも消失しないことか

ら、コレステロール負荷時にLXRの内因性アゴニストとして働いているのはOxysterolよりもDesmosterolであることが示唆された。

## エピジェネティクス

エピジェネティクスのセッションでは、今回のオーガナイザーの一人でもあるDr. Evan D. Rosen (Beth Israel Deaconess Medical Center), Dr. Mitchell A. Lazar (University of Pennsylvania), Dr. Susanne Mandrup (University of Southern Denmark)に加えて、私共が最近施行した脂肪細胞におけるFAIRE-seqを用いたオープンクロマチン解析<sup>25)</sup>が採択され、ショートトークとして発表した。いずれも近年進歩している高速シーケンシング技術を用いて、転写因子結合やヒストン、クロマチンの修飾状態をゲノムワイドに解析する手法を用いて代謝臓器での分化・病態の解明を試みている。

Dr. Rosenはマウスとヒトの脂肪細胞で分化のマスターレギュレーターであるPPAR $\gamma$ の結合領域のゲノムワイドな比較解析を行い、PPAR $\gamma$ は標的遺伝子から遠位領域に多数結合しており、標的遺伝子の近傍に存在する個々の結合領域は予想外に保存されていないということを報告した<sup>26)</sup>。またレプチン遺伝子の転写制御領域を多数のBACトランスジェニックマウスを用いて絞り込み同定し、エンハンサーマークとなるヒストンのアセチル化のChIP-seqによるゲノムワイド解析との組み合わせで責任領域を数百bpレベルまで絞り、DNA配列によるアフィニティー精製による結合蛋白を質量分析器で同定する手法で、脂肪細胞分化や肥満動物の脂肪組織で増加している転写因子Fosl2がレプチン遺伝子の転写を制御していることを示した<sup>27)</sup>。ヒト肥満状態におけるエピゲノム変化を解析するため

に、肥満・正常ヒト脂肪組織由来幹細胞を用いて、20以上継代してもインスリン抵抗性が維持されていることに着目し、これらの細胞を用いて現在ヒストンアセチル化などのChIP-seq解析に着手している進行中のプロジェクトを紹介した。

Dr. Lazarは、Cistromes and the Tissue-Specific Physiology of HDAC3と題して、サーカディアンリズムを司る核内受容体Rev-erb $\alpha$ のChIP-seq解析の結果を示した。Rev-erb $\alpha$ は発現レベルで大きな日内変動を繰り返しており、Rev-erb $\alpha$ に結合するコリプレッサー HDAC3のChIP-seqの解析から、この領域でヒストンのアセチル化が大きく日内変動を起こしていること、また、これらの結合領域の遺伝子が、Gene ontology解析から脂質代謝系のプロセスにリンクしていることを見出し、実際に肝臓におけるHDAC3組織特異的欠損マウスの解析で強力な脂肪肝を呈することから、Rev-erb $\alpha$ がHDAC3の肝臓の脂質代謝の日内変動に重要な役割を果たすことを示した<sup>28)</sup>。

Dr. Mandrupは、脂肪細胞分化において、エンハンサーなどゲノム上の制御領域となりうるオープンクロマチン構造を検出するDNase hypersensitivity assayを行い、分化刺激4時間という早期の時期にオープンクロマチン領域が急増することを見出した。これらの領域は、分化刺激として用いられるDexamethasone, IBMX, Insulin (DMI)刺激の下流にあり、分化早期の制御因子である、グルココルチコイド受容体(GR), Stat5a, C/EBP $\beta, \delta$ が結合していること、特にこれらの複数の因子が同じ領域に集合して結合する“hot spot”と呼ぶ領域が存在し、そのうちの一部は分化後期に重要な転写因子PPAR $\gamma$ やC/EBP $\alpha$ に置き換わるというモデルを示した<sup>29)</sup>。

私共は、脂肪細胞分化においてエンハンサーなどゲノム上の制御領域となりうるオープンクロマチン領域を検出するFAIRE-seqを行い、非プロモーターFAIRE領域はプロモーターFAIRE領域と比較して分化や細胞種により非常にダイナミックに変化しており、分化・細胞特異的な転写制御に重要な役割を果たすことを示した<sup>25)</sup>。これらの領域はコンベンショナルなレポーター解析の対象となる近位プロモーターには10%以下しか存在せず、大部分の分化・細胞特異的なオープンクロマチン領域はイントロンや遺伝子間など多様な領域に存在していた。C/EBP $\alpha$ やAdipoR2などこれまで脂肪細胞分化・PPAR $\gamma$ により転写制御を受けるものの既存の方法では検出できなかった転写制御領域を、転写開始点下流のイントロンに複数同定した。特定のDNA配列にどのような転写因子の結合モチーフが濃縮しているか検出するモチーフ解析と、既存の転写因子の知識を必要としないFAIRE-seq解析との組合せは、脂肪細胞分化に特異的な転写制御因子のunbiasedな解析および新規制御因子の同定に有効である。既知因子であるPPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ やZfp423などの結合モチーフが上位を占める中、これまで脂肪細胞分化でその機能が知られていない転写因子NFIの結合モチーフが脂肪細胞特異的オープンクロマチン領域に濃縮していた。NFIAの過剰発現細胞では脂肪細胞分化誘導前からPPAR $\gamma$ やC/EBP $\alpha$ , 下流のaP2の著明な発現上昇、および顕微鏡下での脂肪滴蓄積を認めた。一方、NFIAやNFIBのノックダウンでは脂肪細胞分化が有意に抑制されることから生理的な役割が示唆され<sup>25)</sup>、このアプローチが新たな制御因子の同定に有用であることを報告した。

## 終わりに

以上、Keystone Symposiaにおけるハイライトをまとめた。興味深い知見や新しい技術や概念が数多く報告されたミーティングであった。今回はKeystone Symposiaで初めての口演となり、会場では下村伊一郎先生、細田公則先生、篁俊成先生をはじめとして多くの日本人の先生方、またUCLAの元同僚にサポートいただいて無事に発表を済ませる事が出来ました。東京大学の門脇孝先生、油谷浩幸先生、山内敏正先生、酒井寿郎先生、植木浩二郎先生にはご指導を賜り、中村正裕先生、若林賢一先生ほか多数の先生方には共同実験者としてご協力頂きました。この場をかりて深く御礼申し上げます。



図3 会場にて。  
向かって左よりSusanne Mandrup先生、著者、Mitchell Lazar先生。

## 参 照

- 1) <https://www.keystonesymposia.org/Meetings/ViewMeetings.cfm?MeetingID=1171>.
- 2) Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, et al.: From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature* 2010, **466**: 714-719.
- 3) Kjolby M, Andersen OM, Breiderhoff T, et al.: Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export. *Cell Metab* 2010, **12**:

- 213-223.
- 4) Lusis AJ : Life after GWAS : functional genomics in vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012, **32** : 169.
  - 5) Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, et al. : Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet* 2011, **12** : 745-755.
  - 6) Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, et al. : A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med* 2012, **366** : 243-249.
  - 7) Cannon B, Nedergaard J : Yes, even human brown fat is on fire! *J Clin Invest* 2012, **122** : 486-489.
  - 8) Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. : Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009, **360** : 1518-1525.
  - 9) Van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, et al. : Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009, **360** : 1500-1508.
  - 10) Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, et al. : High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 2009, **58** : 1526-1531.
  - 11) Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, et al. : New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* 2008, **454** : 1000-1004.
  - 12) Seale P, Bjork B, Yang W, et al. : PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008, **454** : 961-967.
  - 13) Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. : A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012, **481** : 463-468.
  - 14) Potthoff MJ, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ : Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes Dev* 2012, **26** : 312-324.
  - 15) Hondares E, Iglesias R, Giralt A, et al. : Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue. *J Biol Chem* 2011, **286** : 12983-12990.
  - 16) Chartoumpakis DV, Habeos IG, Ziros PG, et al. : Brown adipose tissue responds to cold and adrenergic stimulation by induction of FGF21. *Mol Med* 2011, **17** : 736-740.
  - 17) Fisher FM, Kleiner S, Douris N, et al. : FGF21 regulates PGC-1 $\alpha$  and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev* 2012, **26** : 271-281.
  - 18) Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, et al. : Fibroblast growth factor-21 regulates PPAR $\gamma$  activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones. *Cell* 2012, **148** : 556-567.
  - 19) Wei W, Dutchak PA, Wang X, et al. : Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *Proc Natl Acad Sci USA* 2012, **109** : 3143-3148.
  - 20) Tang W, Zeve D, Suh JM, et al. : White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science* 2008, **322** : 583-586.
  - 21) Gupta RK, Arany Z, Seale P, et al. : Transcriptional control of preadipocyte determination by Zfp423. *Nature* 2010, **464** : 619-623.
  - 22) Gupta RK, Mepani RJ, Kleiner S, et al. : Zfp423 expression identifies committed preadipocytes and localizes to adipose endothelial and perivascular cells. *Cell Metab* 2012, **15** : 230-239.
  - 23) Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. : Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005, **46** : 2347-2355.
  - 24) Tran KV, Gealekman O, Frontini A, et al. : The vascular endothelium of the adipose tissue gives rise to both white and brown fat cells. *Cell Metab* 2012, **15** : 222-229.
  - 25) Waki H, Nakamura M, Yamauchi T, et al. : Global mapping of cell type-specific open chromatin by FAIRE-seq reveals the regulatory role of the NFI family in adipocyte differentiation. *PLoS Genet* 2011, **7** : e1002311.
  - 26) Mikkelsen TS, Xu Z, Zhang X, et al. : Comparative epigenomic analysis of murine and human adipogenesis. *Cell* 2010, **143** : 156-169.
  - 27) Wrann CD, Eguchi J, Bozec A, et al. : FOSL2 promotes leptin gene expression in human and mouse adipocytes. *J Clin Invest* 2012, **122** : 1010-1021.
  - 28) Sun Z, Feng D, Everett LJ, et al. : Circadian Epigenomic Remodeling and Hepatic Lipogenesis: Lessons from HDAC3. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011. Epub ahead of print (in press), PubMed ID 21900149.
  - 29) Siersbæk R, Nielsen R, John S, et al. : Extensive chromatin remodelling and establishment of transcription factor 'hotspots' during early adipogenesis. *Embo J* 2011, **30** : 1459-1472.