

in vivo イメージングによる糖・脂質代謝に重要な KLF15 発現制御機構の解析

武内謙憲

筑波大学 医学医療系

【研究の背景】

肝臓での脂質合成系調節は主に転写因子 SREBP-1c により調整されており、その発現量は絶食時には抑制され再摂食時には顕著な発現上昇が見られるが、摂食という生体特有の現象を in vitro の系で解析するのは難しく、その調節機構は未解明のままであった。そこで申請者は摂食での転写調節メカニズムを生きたマウスを用いて詳しく解析するため in vivo Ad-luc 法という画期的なプロモーター解析手法を確立し、生体における SREBP-1c の詳細な転写調節メカニズムを初めて解析可能にした ([Takeuchi Y et al. J. Biol. Chem. 285: 11681-91, 2010.](#))。さらに、この解析技術とマウスの転写因子発現プラスミドライブラリーTFEL (Transcription Factor Expression Library) を用いて研究を進めた結果、肝臓において絶食時に誘導される KLF15 がコリプレッサー RIP140 による LXR の抑制を介して SREBP-1c の発現を抑制することを見出した ([Takeuchi Y et al. Cell Reports 16: 2373-2386, 2016.](#))。KLF15 は糖代謝に関与し、絶食時に発現が亢進することは知られているが、その調節機構は未だ解明されていない。

【目 的】

本研究では栄養状態の変化が肝臓における KLF15 遺伝子の発現調節に与える影響を解明することを目的とした。

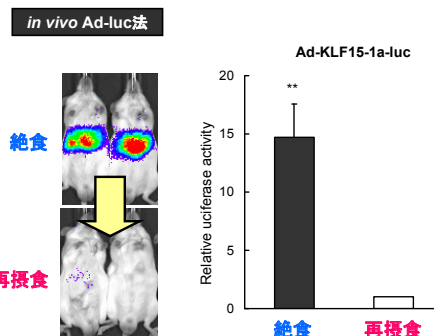
【方 法】

KLF15 遺伝子には、肝臓で主に高発現している KLF15-1a と、様々な臓器で発現がみられる KLF15-1c という exon1 のみが異なる 2 つの isoform が確認されている。そこで、KLF15-1a プロモーターにルシフェラーゼレポーター遺伝子を繋げたアデノウイルス (Ad-KLF15-1a-luc) を作製し、肝臓での絶食における発現調節に重要なプロモーター領域の同定を in vivo Ad-luc 法を用いて行った。さらにその領域の活性を調節する転写因子を、TFEL 等を用いて探索を行った。

【結 果】

絶食時の肝臓において Ad-KLF15-1a-luc の活性が上昇することを in vivo Ad-luc 法にて確認後、さらなる解析によりマウス生体において絶食時に重要な働きを担うゲノム領域の絞り込みに成功し、さらにその領域の活性を調節する候補転写因子をいくつか同定した。

絶食での KLF15 遺伝子プロモーター解析



【考 察】

本研究においては KLF15 遺伝子の発現調節メカニズムの解析に用いたことにより、絶食における発現調節に重要な領域の絞り込みとその領域の転写活性を調節する候補因子の選定が順調に進んでいる。この結果より、in vivo Ad-luc 法と TFEL による一連の解析手法は、栄養状態により発現の変動する様々な遺伝子の発現調節解析に効果的に用いることができると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

KLF15 は肝臓における糖代謝と脂質代謝を調節しており、生活習慣病での治療のターゲットとなりうることが示されている。その発現調節メカニズムを解析することで、生活習慣病の新たな治療法を確立できることを期待している。

【参考・引用文献】

KLF15 enables rapid switching between lipogenesis and gluconeogenesis during fasting.

Yoshinori Takeuchi, Naoya Yahagi, Yuichi Aita, Yuki Murayama, Yoshikazu Sawada, Xiaoying Piao, Naoki Toya, Yukari Oya, Akito Shikama, Ayako Takarada, Yukari Masuda, Makiko Nishi, Midori Kubota, Yoshihiko Izumida, Takashi Yamamoto, Takashi Matsuzaka, Yoshimi Nakagawa, Osamu Urayama, Yasushi Kawakami, Motohiro Sekiya, Yoko Iizuka, Takanari Gotoda, Keiji Itaka, Kazunori Kataoka, Ryoza Nagai, Takashi Kadowaki, Nobuhiro Yamada, Yuan Lu, Mukesh K. Jain, Hitoshi Shimano.

Cell Reports 16, 2373–2386, 2016

Polyunsaturated fatty acids selectively suppress sterol regulatory element-binding protein-1 through proteolytic processing and autoloop regulatory circuit.

Yoshinori Takeuchi, Naoya Yahagi, Yoshihiko Izumida, Makiko Nishi, Midori Kubota, Yuji Teraoka, Takashi Yamamoto, Takashi Matsuzaka, Yoshimi Nakagawa, Motohiro Sekiya, Yoko Iizuka, Ken Ohashi, Jun-ichi Osuga, Takanari Gotoda, Shun Ishibashi, Keiji Itaka, Kazunori Kataoka, Ryoza Nagai, Nobuhiro Yamada, Takashi Kadowaki, Hitoshi Shimano

Journal of Biological Chemistry 285, 11681–11691, 2010.