

## 第12回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名		助成金額
金森 岳広	金沢大学附属病院内分泌・代謝内科 助教		500,000 円
研究課題名	新規転写因子 KLF16 による糖尿病関連ヘパトカイン発現機構の解明		
研究の概要	<p>〔研究開始当初の背景, 研究の目的, 研究の方法等について記入〕</p> <p>肝臓は様々な分泌タンパク“ヘパトカイン”を血中に放出することで全身の代謝を制御している。ヘパトカインセレノプロテインP・LECT2は肥満・2型糖尿病状態の肝臓で過剰産生され、全身にインスリン抵抗性を含む多様な病態を惹起する。一方で、過栄養からセレノプロテインP・LECT2の分泌異常が起きる分子機序は不明である。申請者は、その鍵分子候補として新規転写因子 KLF16 に着目した。本研究では、KLF16 が肝細胞においてセレノプロテインP・LECT2 遺伝子を発現させ、全身の代謝を調節することを明らかにする。本研究によって、抗セレノプロテインP・LECT2 作用薬創出の基盤がつけられる。</p>		
研究の成果	<p>〔成果の具体的内容、意義、重要性及び今後の展望等について記入〕</p> <p>1. ヒトセレノプロテイン P 遺伝子の転写開始点上流-200~-14 に KLF コンセンサス配列 CACCC を発見した。同配列を含む小領域を削除することで KLF16 発現によるプロモーター活性化が消失した。</p> <p>2. HaloTag 融合 KLF16 発現プラスミドベクターを作出した。培養肝細胞株 AML12 に HaloTag 融合 KLF16 を発現させ、Pull-down assay を行った結果、転写共役因子として X、Y を同定した。AML12 に X 阻害剤を処置したところ、濃度依存的にセレノプロテインP・LECT2 両遺伝子発現の減少を認めた。</p> <p>3. KLF16 遺伝子標的 shRNA 発現アデノ随伴ウイルスベクター (AAV8-shKlf16) を作出した。これを食餌誘導性肥満マウスに尾静注し、2 週間後から表現型の解析を行った。インスリン負荷試験において、AAV8-shKlf16 投与マウスでは対照マウスに比してインスリン抵抗性の低下を認めた。</p> <p>以上より、ヒトセレノプロテイン遺伝子プロモーター上の KLF16 結合領域の一つが明らかになった。KLF16 は X と共役することでセレノプロテインP・LECT2 両遺伝子を調節する可能性が示された。また、肝臓 KLF16 は全身のインスリン感受性を制御する可能性が示された。今後は AAV8-shKlf16 投与マウスの肝臓の網羅的遺伝子発現解析などを行い、KLF16 が肝臓を介して全身の代謝に影響を与える機構を解明していきたい。</p>		
研究成果発表状況	<p>〔雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成したWeb ページ等について記入〕</p> <p>学会発表</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・2019年5月19日 第92回日本内分泌学会学術集会「ヘパトカイン発現を制御する鍵転写因子 KLF16 の同定」</li> <li>・2020年10月5日~16日 第63回日本糖尿病学会年次学術集会「糖尿病関連ヘパトカイン発現を制御する鍵転写因子の解明」</li> </ul>		
経費の執行状況	費目	事項 (主な使用事項を記載)	執行額(円) (費目毎総額を記入)
	物品費	遺伝子発現解析試薬などの消耗品	500,000 円
	旅費		
	人件費・謝金		
	その他		