

研究助成 2015—生活習慣病領域—  
研究成果報告書(最終) <概要>

所属	筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科
氏名	武内 謙憲
研究テーマ	KLF15 の新機能-糖代謝と脂質代謝の新たな接点-ならびに発現制御メカニズムの解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【研究目的】

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 (Fig1)。(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。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。そこで、本研究では栄養状態の変化が KLF15 の発現調節に与える影響を解明することを目的とした。

【研究手法】

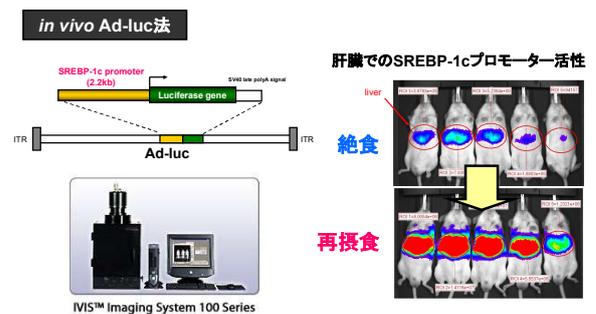
KLF15 遺伝子には、肝臓で主に高発現している KLF15-1a と、様々な臓器で発現がみられる KLF15-1c という exon1 のみが異なる 2 つの isoform が確認されている。そこで、KLF15-1a プロモーターにルシフェラーゼレポーター遺伝子を繋げたアデノウィルス(Ad-KLF15-1a-luc)を作製し、肝臓での絶食における発現調節に重要なプロモーター領域の同定を *in vivo* Ad-luc 法を用いて行った。さらにその領域の活性を調節する転写因子を、TFEL 等を用いて探索を行った。

【研究成果】

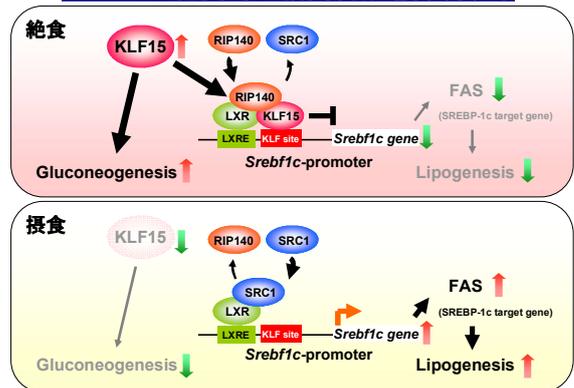
絶食時の肝臓において Ad-KLF15-1a-luc の活性が上昇することを *in vivo* Ad-luc 法にて確認後、さらなる解析によりマウス生体において絶食時に重要な働きを担うゲノム領域の絞り込みに成功し、さらにその領域の活性を調節する候補転写因子をいくつか同定した。

また KLF15 が絶食時において脂質代謝と糖代謝を制御する重要な因子であることを学術論文として報告した(Fig2)。(Takeuchi Y et al. *Cell Reports* 16: 1-14, 2016.)

(Fig1) *in vivo*でのプロモーター解析方法の確立



(Fig2) KLF15は絶食時に脂質合成を抑制する



**研究助成 2015—生活習慣病領域—**  
**研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>**

所	属	筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科
氏	名	武内 謙憲

1. 論文発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>・ 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。</li> <li>・ 国内外雑誌を問わない。</li> <li>・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
1		Hui Zhao, Takashi Matsuzaka, Yuta Nakano, Kaori Motomura, Nie Tang, Tomotaka Yokoo, Yuka Okajima, Song-iee Han, <u>Yoshinori Takeuchi</u> , Yuichi Aita, Hitoshi Iwasaki, Shigeru Yatoh, Hiroaki Suzuki, Motohiro Sekiya, Naoya Yahagi, Yoshimi Nakagawa, Hirohito Sone, Nobuhiro Yamada, Hitoshi Shimano Elovl6 Deficiency Improves Glycemic Control in Diabetic db/db Mice by Expanding $\beta$ -Cell Mass and Increasing Insulin Secretory Capacity. <i>Diabetes</i> 66, 1833-1846, 2017 査読有
2		Makiko Nishi-Tatsumi, Naoya Yahagi, <u>Yoshinori Takeuchi</u> , Naoki Toya, Ayako Takarada, Yuki Murayama, Yuichi Aita, Yoshikazu Sawada, Xiaoying Piao, Yukari Oya, Akito Shikama, Yukari Masuda, Midori Kubota, Yoshihiko Izumida, Takashi Matsuzaka, Yoshimi Nakagawa, Motohiro Sekiya, Yoko Iizuka, Yasushi Kawakami, Takashi Kadowaki, Nobuhiro Yamada, Hitoshi Shimano A key role of nuclear factor Y in the refeeding response of fatty acid synthase in adipocytes. <i>FEBS Letters</i> 591, 965-978, 2017 査読有
3		Takuya Kikuchi, Kana Orihara, Fusaka Oikawa, Song-iee Han, Motoko Kuba, Kanako Okuda, Aoi Satoh, Yoshinori Osaki, <u>Yoshinori Takeuchi</u> , Yuichi Aita, Takashi Matsuzaka, Hitoshi Iwasaki, Shigeru Yatoh, Motohiro Sekiya, Naoya Yahagi, Hiroaki Suzuki, Hirohito Sone, Yoshimi Nakagawa, Nobuhiro Yamada, Hitoshi Shimano Intestinal CREBH overexpression prevents high-cholesterol diet-induced hypercholesterolemia by reducing Npc1l1 expression. <i>Molecular Metabolism</i> 5, 1092-1102, 2017 査読有
4		<u>Yoshinori Takeuchi</u> , 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, Ryozo Nagai, Takashi Kadowaki, Nobuhiro Yamada, Yuan Lu, Mukesh K. Jain, Hitoshi Shimano KLF15 enables rapid switching between lipogenesis and gluconeogenesis during fasting. <i>Cell Reports</i> 16, 2373-2386, 2016 査読有
5		Noriko Suzuki-Kemuriyama, Takashi Matsuzaka, Motoko Kuba, Hiroshi Ohno, Song-iee Han, <u>Yoshinori Takeuchi</u> , Masaaki Isaka, Kazuto Kobayashi, Hitoshi Iwasaki, Shigeru Yatoh, Hiroaki Suzuki, Katsuhiko Miyajima, Dai Nakae, Naoya Yahagi, Yoshimi Nakagawa, Hirohito Sone, Nobuhiro Yamada, Hitoshi Shimano Different Effects of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids on Atherogenic High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice. <i>PLoS One</i> 11, e0157580, 2016 査読有
6		Motoko Kuba, Takashi Matsuzaka, Rie Matsumori, Ryo Saito, Naoko Kaga, Hikari Taka, Kei Ikehata, Naduki Okada, Takuya Kikuchi, Hiroshi Ohno, Song-iee Han, <u>Yoshinori Takeuchi</u> , Kazuto Kobayashi, Hitoshi Iwasaki, Shigeru Yatoh, Hiroaki Suzuki, Hirohito Sone, Naoya Yahagi, Yoji Arakawa, Tsutomu Fujimura, Yoshimi Nakagawa, Nobuhiro Yamada, Hitoshi Shimano Absence of Elovl6 attenuates steatohepatitis but promotes gallstone formation in a lithogenic diet-fed Ldlr <sup>-/-</sup> mouse model. <i>Scientific Reports</i> 5, 17604, 2015 査読有

## 様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2017年10月13日	第39回日本臨床栄養学会総会・第38回日本臨床栄養協会総会 武内謙憲 KLF15は絶食時に中性脂肪合成から糖新生への速やかな切り替えを可能にする
2	2017年7月6日	第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会 武内謙憲 KLF15は絶食時において脂質代謝と糖代謝を制御する重要な因子である
3	2017年5月19日	第60回日本糖尿病学会年次学術集会 武内謙憲 KLF15は絶食時において脂質代謝と糖代謝を制御する重要な因子である
4	2017年4月14日	第54回日本臨床分子医学会学術集会 武内謙憲 KLF15は絶食時において脂質代謝と糖代謝を制御する重要な因子である
5	2016年12月1日	第39回日本分子生物学会年会 武内謙憲 KLF15は絶食時において脂質代謝と糖代謝を制御する重要な因子である
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		