

**KLF 転写因子による生活習慣病・癌の
病態分子機構解明と治療応用**
KLF network in chronic diseases and cancer

永井 良三 (NAGAI RYOZO)
自治医科大学・学長



研究の概要

KLF ファミリー転写因子の機能解析により心血管病、代謝疾患、慢性腎臓病を中心とする生活習慣病と癌の発症・進展を司る分子メカニズムを明らかにする。特に、細胞間相互作用、臓器連関、慢性炎症に着目し、分子機構の解析を進めるとともに、新たな治療戦略開発のための基盤的研究を行う。

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：分子血管病態学

キーワード：KLF5、心不全、慢性腎臓病、メタボリックシンドローム

1. 研究開始当初の背景

Krüppel-like factor (KLF) ファミリーは zinc フィンガー型転写因子であり、現在 17 種類が知られている。我々はこれまでに KLF5 を心血管病とメタボリックシンドロームの発症進展に重要な鍵分子の一つであることを明らかとしてきた。

2. 研究の目的

KLF5 を含む KLF ファミリー転写因子に注目して、心血管・腎・代謝疾患と癌の分子機構を解析する。また、新規治療法開発に必要な基盤的研究を行う。

3. 研究の方法

本研究では、生活習慣病と癌における KLF の機能を組織特異的遺伝子改変マウス等を用いて明らかにするとともに、その背景に共通する分子機構を解明する。特に、心肥大・心不全、慢性腎臓病、代謝疾患と癌に注目して解析を進める。

4. これまでの成果

心臓において KLF5 や KLF6 が心筋細胞と線維芽細胞の相互作用を制御して、心肥大や線維化を調節していることを見いだした。また、慢性腎臓病において、集合管上皮細胞に発現する KLF5 が炎症を制御することを見いだした。KLF5 と KLF6 が脂肪細胞の分化や成熟に重要なこと、摂食の調節も行うことを見いだした。さらに KLF5 のプロモーター領域にあ

る SNP が高血圧と関連することを見いだした。

5. 今後の計画

さらに細胞間相互作用や臓器間連関に着目して、KLF による病態の制御機構を明らかにする。また、同定された分子への介入による治療法開発の基礎的検討を行う。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

Eguchi K, Manabe I (他 11 名) Nagai R. Saturated fatty acid and TLR signaling link beta cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab* 15:518-533, 2012.

Fujiu K, Manabe I, Nagai R. Renal collecting duct epithelial cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice. *J Clin Invest* 121:3425-3441, 2011.

Oishi Y, Manabe I, Imai Y, Hara K, Horikoshi M, Fujiu K, Tanaka T, Aizawa T, Kadowaki T, Nagai R. Regulatory polymorphism in transcription factor KLF5 at the MEF2 element alters the response to angiotensin II and is associated with human hypertension. *FASEB J* 24:1780-1788, 2010.

ホームページ等

<http://plaza.umin.ac.jp/nagai/>