

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (医歯薬学Ⅱ)



## 研究課題名 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

東京大学・医学部附属病院・教授

ながい りょうぞう  
永井 良三

研究分野：医歯薬学

キーワード：分子血管病態学

### 【研究の背景・目的】

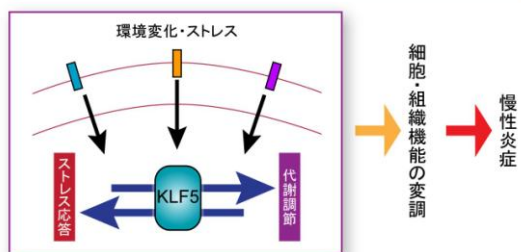
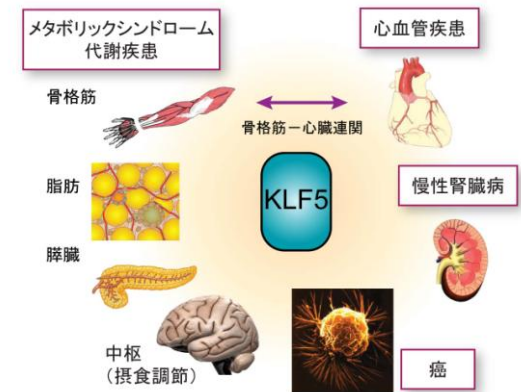
Krüppel-like factor (KLF)ファミリーは zinc フィンガー型転写因子であり、現在 17 種類が知られている。KLF は発生・分化や幹細胞機能の制御に重要なだけでなく、多様な疾患においても重大な機能を有することが次々と報告されている。また、KLF4 は iPS 細胞の誘導因子の一つである。

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にしてきた。さらに、KLF5 は慢性腎臓病にも重要であることを示唆する結果を得ている。一方、KLF 転写因子メンバーは相互に関連しながら細胞の機能を制御していることが示唆されている。

本研究計画では、転写因子 KLF5 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とともに、これら多様な疾患の背景にある共通した分子機構を明らかにすることを目的とする。また、新規治療法開発に必要な基盤的研究を行う。

### 【研究の方法】

本研究では、生活習慣病と癌における転写因子 KLF5 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。



### 【期待される成果と意義】

本研究は、KLF という転写因子ファミリー、中でも特に KLF5 に着目して、多様な生活習慣病と癌の分子メカニズムを解析することに大きな特徴がある。各々の生活習慣病や癌においては、一見全く異なるメカニズムが機能しているように見えるが、KLF5 はストレス応答と細胞内代謝を制御することにより、多様な細胞において病態の基盤となる分子機構を制御している可能性が高い。従って、KLF5 の解析を進めることによって、生活習慣病と癌に共通した分子機構を解明できると考えられる。さらに、病態の分子機構を直接的な標的とする新たな治療法の基盤を構築する。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takeda N, Manabe I, Uchino Y, Eguchi K, Matsumoto S, Nishimura S, Shindo T, Sano M, Otsu K, Snider P, Conway SJ, Nagai R. Cardiac fibroblasts are essential for the adaptive response of the murine heart to pressure overload. *J Clin Invest* 120:254-265, 2010.
- Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T, Nagai R. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 15:914-920, 2009.
- Oishi Y, Manabe I, Tobe K, Ohsugi M, Kubota T, Fujiu K, Maemura K, Kubota N, Kadowaki T, Nagai R. SUMOylation of Kruppel-like transcription factor 5 acts as a molecular switch in transcriptional programs of lipid metabolism involving PPAR- $\delta$ . *Nat Med* 14:656-666, 2008.

### 【研究期間と研究経費】

平成 22 年度 - 26 年度  
167,400 千円

### 【ホームページ等】

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