

メタボリックシンドローム発症遺伝因子:新しい食事誘導性蛋白の同定とその機能解析

その他（別言語等）の研究課題名	Elucidation of the mechanism for the activation of transcription factors and gene response in the aorta of the postprandial state of rta
研究代表者	柏木 厚典, 前川 聡, 西尾 善彦
発行年	2008-06
URL	http://hdl.handle.net/10422/4157

メタボリックシンドローム発症遺伝因子：
新しい食事誘導性蛋白の同定とその機能解析

17390262

平成17年度 ～ 平成19年度科学研究費
補助金（基盤研究（B））研究成果報告書

平成20年 6月

研究代表者 柏木厚典
滋賀医科大学医学部教授

滋賀医科大学附属図書館



2007015814

はしがき

我々はSREBP-1c遺伝子のプロモーター-468番塩基を中心とした塩基配列を認識する未知の転写調節因子が食事誘導性の肝SREBP-1発現に重要な役割を果たしている可能性を見だし、この-468番塩基を認識する蛋白の同定を試みた。SREBP-1c遺伝子のプロモーター-468番塩基を中心とした20塩基の2本鎖DNAに結合する核蛋白を抽出しMALDI-TOF MASS解析を行ない、RNA-binding protein chromosome X(RBMX)を同定した(添付論文 Takemoto T 他)。

RBMXはSREBP-1cプロモーター活性は5-7倍増加させるが、Yeast one-hybrid systemを用いたDNA結合能の解析では、RBMXそのものはDNA結合能を認めなかった。そこで、RBMXに結合しうる蛋白をYeast two-hybrid systemを用いて検索し、LOC673353およびSAFB1を同定した。SAFB1はSREBP1cプロモーターへの直接の結合活性を持たなかったが、siRNAによる発現抑制により、RBMX依存性のSREBP1cプロモーター活性を抑制することが明らかになり、RBMXと複合体を形成することによりSREBP1cプロモーター活性を増加させることが明らかになった。一方、LOC673353はSREBP-1cプロモーター領域に結合する活性があり、-468番塩基の変異によりその結合活性が異なることが明らかになった(添付論文: Sekine O 他: 投稿中)。

以上から、RBMXはLOC673353を介してSREBP-1cプロモーターに結合し、SAFB1と結合することによりSREBP-1c遺伝子の転写活性を亢進させることが明らかになった。

研究組織

研究代表者: 柏木厚典 (滋賀医科大学医学部、教授)

分担研究者: 前川聡 (滋賀医科大学医学部、准教授)

: 西尾善彦 (滋賀医科大学医学部、講師)

: 前田士郎 (理化学研究所遺伝子多型研究センター、チームリーダー)

交付決定額 (配分額)

	直接経費	間接経費	合計
平成17年度	7,700,000	0	7,700,000
平成18年度	3,800,000	0	3,800,000
平成19年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
総計	15,400,000	1,170,000	16,570,000

研究発表

(1) 学会誌: Takemoto T, Nishio Y, Sekine O et al. RBMX is a novel hepatic transcriptional regulator of SREBP-1c gene response to high-fructose diet. FEBS Lett. 581:218-22, 2007

Shi K, Ugi S, Shimizu S, et al. Membrane localization of protein-tyrosine phosphatase 1B is essential for its activation of sterol regulatory element-binding protein-1 gene expression. Biochem Biophys Res Commun. 363:626-32, 2007.

Sato Y, Nishio Y, Sekine O et al. Increased expression of CCAAT/enhancer binding protein-beta and -delta and monocyte chemoattractant protein-1 genes in aortas from hyperinsulinaemic rats. **Diabetologia** 50:481-489, 2007

Ikeda K, Maegawa H, Ugi S, et al. Transcription factor activating enhancer-binding protein-2beta. A negative regulator of adiponectin gene expression. *J Biol Chem* 281:31245-53, 2006.

Tao Y, Maegawa H, Ugi S et al. The transcription factor AP-2beta causes cell enlargement and insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 147:1685-96, 2006.

(2) 口頭発表 : Ikeuchi C, Nishio Y, Sekine O, et al. A Newly Identified RNA Binding Motif Protein Controls Transcription of SREBP-1c Gene in the Liver of High-Fructose Fed Mice. 66th Scientific Sessions of American Diabetes Association, June 9-13, 2006

Sekine O, Nishio Y, Sekine O, et al. Increased Expression of CCAAT/Enhancer Binding Protein- β and - δ and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Genes in Aortas from Hyperinsulinemic Rats. 66th Scientific Sessions of American Diabetes Association, June 9-13, 2006

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

なし