

平成22年度科学研究費補助金実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号
- 14603
2. 研究機関名
- 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名
- 基盤研究 (C)
4. 研究期間
- 平成22年度～平成24年度
5. 課題番号
- 22590982
6. 研究課題名
- グルコース応答性 MafA キナーゼの制御系からβ細胞の血糖感知システムの理解へ

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
20262074	かたおか こうすけ 片岡 浩介	バイオサイエンス研究科	准教授

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

本研究では、インスリンの発現に必須な転写制御因子MafAの制御系を解明することを通じて、膵島β細胞の血中グルコース濃度（血糖値）の感知システムを理解することを目的としている。本年度はまず、MafAをリン酸化するキナーゼとして同定したMaCK（仮称）の各種変異体を作成して解析を行い、以下の知見を得た。MaCKはそのC末端領域を介して、MafAと比較的安定な複合体を形成する。この複合体形成には、MafAのリン酸化状態や、MaCKのキナーゼ活性には依存しないことも明らかにした。また、MaCKは、インスリンの発現制御においてMafAと共同して働く転写因子Pdx1およびBeta2もリン酸化することを発見した。これらの事実は、MaCKがインスリン遺伝子発現を調節する鍵シグナル分子であることを示唆しており、その意義と制御機構の解明に継続して取り組んでいるところである。

また、インスリン遺伝子のプロモーター上で、MafAは、同族の転写因子グループに属するATF2との複合体として存在していることを発見した。いくつかの機能阻害実験を行い、この複合体形成はインスリン遺伝子の転写に必須であることを証明した。さらに、ATF2はPdx1およびBeta2とも相互作用することを免疫共沈降実験により明らかにし、MafA-ATF2-Pdx1-Beta2からなるβ細胞特異的な転写複合体がインスリン遺伝子の効率的な発現を司っていることを解明した。

以上のように、インスリン遺伝子の発現調節機構に注目することによって、β細胞機能の維持に必須な転写制御因子の構成要素とその制御に関わる分子の同定に成功した。これらの成果により、グルコース濃度の変化、β細胞の発生・分化過程、糖尿病の進行などに伴ったβ細胞機能不全などの状況において、この転写複合体の機能や組成がどのように変換されるかを調べるのが可能となった。

10. キーワード

- (1) 糖尿病
- (2) 遺伝子発現制御
- (3) インスリン
- (4) 転写調節因子複合体
- (5) リン酸化
- (6)
- (7)
- (8)
- (裏面に続く)

11. 研究発表（平成22年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（ 3 ）件 うち査読付論文 計（ 3 ）件

著 者 名	論 文 標 題				
K. Kanai	SUMOylation negatively regulates transcriptional and oncogenic activities of MafA.				
雑 誌 名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁	
Genes to Cells.	有	15	2010	971-982	

著 者 名	論 文 標 題				
S. Noso	Insulin transactivator MafA regulates intra-thymic expression of insulin and affects susceptibility to type I diabetes.				
雑 誌 名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁	
Diabetes	有	59	2010	2579-2587	

著 者 名	論 文 標 題				
S.-i. Han	ATF2 interacts with beta-cell-enriched transcription factors, MafA, Pdx1, and Beta2, and activates insulin gene transcription.				
雑 誌 名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁	
Journal of Biological Chemistry	有	286	2011	10449-10456	

〔学会発表〕 計（ 2 ）件 うち招待講演 計（ 0 ）件

発 表 者 名	発 表 標 題		
金井賢一	リン酸化によるMafAの転写活性化能および新規の活性の制御機構の解明		
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所	
第62回日本細胞生物学会大会	2010. 5. 20.	大阪	

発 表 者 名	発 表 標 題		
K. Kanai	Phosphorylations regulate transcriptional and non-transcriptional activity of MafA in oncogenic transformation.		
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所	
9 th EMBL Conference Transcription and Chromatin	2010. 8. 29.	Heidelberg, Germany	

〔図 書〕 計（ 0 ）件

著 者 名	出 版 社		
書 名			総ページ数

12. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出 願〕 計（ 0 ）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取 得〕 計（ 0 ）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別

13. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するwebページがある場合は、URLを記載すること。

--