

GKRPアセチル化制御による肝糖取り込みメカニズムの解明

Research Project

All

Project/Area Number

19K18004

Research Category

Grant-in-Aid for Early-Career Scientists

Allocation Type

Multi-year Fund

Review Section

Basic Section 54040:Metabolism and endocrinology-related

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

渡邊 一史 金沢大学, 新学術創成研究機構, 特任助教 (50721495)

Project Period (FY)

2019-04-01 - 2020-03-31

Project Status

Completed (Fiscal Year 2019)

Budget Amount *help

¥4,290,000 (Direct Cost: ¥3,300,000、Indirect Cost: ¥990,000)

Fiscal Year 2020: ¥1,300,000 (Direct Cost: ¥1,000,000、Indirect Cost: ¥300,000)

Fiscal Year 2019: ¥2,990,000 (Direct Cost: ¥2,300,000、Indirect Cost: ¥690,000)

Keywords

肝臓 / 糖取り込み

Outline of Research at the Start

肝糖取り込み障害は、2型糖尿病における食後高血糖の誘因となっている。肝糖取り込みは、糖取り込み酵素グルコキナーゼ(GK)の活性に依存的である。GK活性は、GK調節タンパク質であるGKRPから解離することで活性化する。代表者は、2型糖尿病肝臓ではGKRPがアセチル化修飾されており、このことによりGKはGKRPから解離することができず、肝糖取り込み障害が起こることを明らかにした。しかし、GKRPがどのようなメカニズムでアセチル化修飾を受けるかについては十分な解明はできていない。そこで本研究ではGKRPアセチル化制御の個体糖脂質代謝における役割と、その調節メカニズムの解明を行う。

Outline of Annual Research Achievements

本研究では、GKRPのアセチル化制御による肝糖取り込み調節作用の解明を目的とする。GKRPは、肝糖取り込み酵素グルコキナーゼ(GK)活性を調節するタンパク質である。代表者は、2型糖尿病の肝糖取り込み障害にGKRPのアセチル化修飾が関与していることを明らかにしている。一方で、GKRPアセチル化酵素は同定されておらず、GKRPアセチル化制御の肝糖取り込みにおける役割とその調節メカニズムは十分に解明されていない。本研究では、GKRPアセチル化変異/GKRP脱アセチル変異ノックインマウスの糖脂質代謝の解明およびGKRPアセチル化酵素の同定を実施し、GKRPアセチル化制御による肝糖取り込み調節作用を解明する。

本年度は、GKRPアセチル化変異ノックインマウスおよびGKRP脱アセチル変異ノックインマウスの耐糖能、肝糖取り込みを検討した。8週齢時においてGKRPアセチル化変異ノックインマウスは、野生型マウスに比し、肝糖取り込みが低下し、糖負荷試験では高血糖を示した。一方、8週齢GKRP脱アセチル化変異ノックインマウスでは、野生型に比べて肝糖取り込みおよび耐糖能に変化はなかった。野生型マウスでは、12週間の高脂肪食負荷を行うことにより、GKRPをアセチル化することができる。そこでGKRP脱アセチル化変異ノックインマウスに12週間の高脂肪食負荷を行い、同様の検討を行った。高脂肪食負荷12週後において、GKRP脱アセチル化変異ノックインマウスは野生型マウスに比べて肝糖取り込みおよび耐糖能異常が改善した。今後、これらノックインマウスにおける脂質代謝の解明およびGKRPアセチル化酵素の同定を行う。

Report (1 results)

2019 Annual Research Report

Research Products (1 results)

All 2019

All Journal Article (1 results) (of which Peer Reviewed: 1 results, Open Access: 1 results)

[Journal Article] Nicotinic alpha-7 acetylcholine receptor deficiency exacerbates hepatic inflammation and fibrosis in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis

2019 ▼

URL: <http://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-19K18004/>

Published: 2019-04-18 Modified: 2021-01-27