

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 24 年 5 月 15日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 東京薬科大学生命科学部  
職名 教授  
研究代表者 深見希代子  
勤務先所在地 〒192-0392  
八王子市堀之内 1432-1  
電話番号 042-676-7214  
ファックス番号 042-676-7214  
E-メール kfukami@ls.toyaku.ac.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号 10002 )

1. 研究プロジェクト名と共同研究課題名	(1)「代謝疾患ゲノム研究プロジェクト」、 (○で表示) ○(2)「代謝シグナル機能研究プロジェクト」 (3) その他、((1)と(2)のいずれにも関連し区分できない場合等) 共同研究課題名: PLC $\delta$ 1の代謝調節における役割の解明			
2. 共同研究目的	申請者はこれまでに Phospholipase C (PLC) $\delta$ 1の生理的役割について研究してきた。共同研究に於いては、申請者が既に作製している PLC $\delta$ 1ノックアウトマウスを用いて、代謝機能を解析し、PLC $\delta$ 1の代謝調節における役割を明らかにする。			
3. 共同研究期間	平成 23年 4月 1日 ~ 平成 24年 3月 31日			
4. 共同研究組織				
氏名	年齢	所属部局等	職名等	役割分担
(研究代表者) 深見希代子 (分担研究者)	56	東京薬科大学 生命科学部	教授	PLC $\delta$ 1ノックアウトマウスの代謝機能解析
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	代謝シグナル 解析分野	氏名	北村忠弘

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

## 6. 共同研究計画

共同研究者はこれまでにPLC $\delta$ 1ノックアウトマウスを用いてPLC $\delta$ 1の生理的役割を明らかにしてきている。PLC $\delta$ 1ノックアウトマウスは野生型マウスと比較して痩せ形を示すことから、共同研究に於いては、PLC $\delta$ 1ノックアウトマウスおよび関連する他の遺伝子変異マウスを用いて、PLC $\delta$ 1の代謝調節作用と代謝に及ぼす環境因子を明らかにする。具体的には、生体調節研究所が所有する呼吸代謝システム(Oxymax)を活用し、酸素消費量、二酸化炭素排出量、呼吸商などを経時的に測定する。また、これらのマウスに高脂肪食を与えた際の代謝パラメーター(体重、血糖値、耐糖能、血清脂質など)の変化を検討する。摂餌量の測定は生体調節研究所が所有する小動物摂餌量測定システムを利用する。PLC $\delta$ 1ノックアウトマウスの代謝機能に変化がある場合は、代謝に関与する白色・褐色脂肪細胞、筋肉等におけるPLC $\delta$ 1の役割を分子レベルで解明する。

## 7. 共同研究の成果

PLC $\delta$ 1ノックアウトマウスが肥満になりにくい原因として、以下の項目を検討した。まず、呼吸代謝システム(Oxymax)により、酸素消費量、熱産生量、呼吸商を測定した所、PLC $\delta$ 1ノックアウトマウスではこうしたパラメーターが有為に高かった。パラメーターの増加は昼夜共に観察されることから、PLC $\delta$ 1ノックアウトマウスでは運動量が多いのではなく、代謝が亢進していると考えられた。23年度はこのことをさらに確認すべく、PLC $\delta$ 1ノックアウトマウスの行動量解析をACTIMOを用いて行った所、行動量には変化がない事を確認できた。次に、高脂肪食下で飼育したPLC $\delta$ 1ノックアウトマウスの代謝関連の遺伝子発現を定量RT-PCRにより測定した。PLC $\delta$ 1ノックアウトマウスの白色脂肪では、PPAR $\gamma$ 、GLUT4、KLF15などの糖代謝に関与する遺伝子の発現が高いのに対し、脂肪の肥大化に関与するp21、TNF $\alpha$ 、HB-EGFの発現量の顕著な低下が観察された。一方褐色脂肪では、熱産生に関与するUncoupling protein 1 (UCP1)やPPAR $\gamma$  co-activator 1 alpha (PGC1 $\alpha$ )などの発現量の増加が見られた。23年度はこれらの結果をマウスの数を増やして再検討し、確認をした。

また3T3L1脂肪前駆細胞や白色脂肪組織から単離した幹細胞を含むStromal Vascular Fractionを脂肪細胞に分化誘導すると、PLC $\delta$ 1の発現抑制や欠損した細胞での分化が抑制された。またPLC $\delta$ 1ノックアウトマウスの褐色脂肪を単離し、不死化細胞を作製し熱産生能を検討した所、熱産生マーカーの発現量が増加したことから、PLC $\delta$ 1は褐色脂肪の熱産生を負に制御している事が判明した。

## 8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

1. 鈴木睦実、平田真之、石井里佳、内田崇史、吉野芙実子、中村由和、深見希代子. 褐色脂肪におけるホスホリパーゼC $\delta$ 1の生理機能解析、第53回日本脂質生化学会、2011/5、東京
2. 鈴木睦実、平田真之、石井里佳、内田崇史、吉野芙実子、佐藤礼子、肥満形成におけるホスホリパーゼC $\delta$ 1の生理的役割、日本生化学会、2011/9、京都
3. Mutsumi Suzuki, Masayuki Hirata, Rika Ishii, Kiyoko Fukami. Physiological functions of Phospholipase C $\delta$ 1 in adipogenesis and thermogenesis. The 7th KOREA-JAPAN Conference on Cellular Signaling for Young Scientists. 2012/2, Ulsan, Korea
4. M. Hirata, M. Suzuki, R. Ishii, R. Satow, T. Uchida, T. Kitazumi, T. Sasaki, T. Kitamura, H. Yamaguchi, Y. Nakamura, K. Fukami. A genetic defect in phospholipase C $\delta$ 1 protects mice from obesity by regulating thermogenesis and adipogenesis. **Diabetes** 60, 1926-37 (2011)