

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 25 年 3 月 31 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 東京医科歯科大学医歯学総合研究科
職名 特任教授
研究代表者 亀井 康富
勤務先所在地 〒 113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

電話番号 03-5803-4933
ファックス番号 03-5803-4933
E-メール kamei.mem@tmd.ac.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号 10011)

1. 研究プロジェクト名と共同研究課題名	プロジェクト名:代謝シグナル機能研究プロジェクト 共同研究課題名:骨格筋における転写調節因子FOXO1の標的遺伝子の同定と医学応用			
2. 共同研究目的	骨格筋委縮を促進することが知られている転写調節因子FOXO1に関する複数の遺伝子操作マウスを組み合わせて、骨格筋におけるFOXO1の新しい標的遺伝子を同定し、骨格筋委縮における病態生理的意義と新しい創薬ターゲットとしての可能性を検証する。			
3. 共同研究期間	平成 24 年 4 月 1 日 ~ 平成 25 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) 亀井 康富	46	東京医科歯科大学 医歯学総合研究科	特任教授	研究の総括・立案、FOXO1 遺伝子改変マウスを用いた検討
(分担研究者) 小川 佳宏	50	同上	教授	FOXO1と相互作用する因子に関する解析
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 忠弘教授

※ 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

骨格筋は人体で最大の組織であり、エネルギー代謝や糖取り込み、運動において重要な役割を果たす。我々は既に、骨格筋において FOXO1 を過剰発現するトランスジェニックマウス(FOXO1 マウス)と優位抑制型 FOXO1 を過剰発現するトランスジェニックマウス(DN-FOXO1 マウス)を用いて、骨格筋委縮における FOXO1 の病態生理的意義を明らかにした。一方、生体調節研究所の北村教授らは既に、骨格筋特異的 FOXO1 欠損マウス(Myog-Foxo1 マウス)を用いて、骨格筋分化における FOXO1 の機能的意義を報告している(J. Clin. Invest. 117:2477-2485, 2007)。本共同研究では、栄養障害や廃用性により誘導される骨格筋の萎縮や代謝変化における FOXO1 の新しい標的遺伝子を解析し、骨格筋委縮における病態生理的意義と新しい創薬ターゲットとしての可能性を検証するものである。

7. 共同研究の成果

FOXO1マウスおよびFOXO1を骨格筋特異的に欠損させたマウスを使用し、それぞれの野生型同腹仔の骨格筋と比較して、タンパク質・アミノ酸代謝に関する遺伝子発現および代謝産物を測定した。その結果、FOXO1はグルタミン合成酵素遺伝子を発現制御し、骨格筋内のグルタミン量が変動することが判明した。さらに、C2C12筋芽細胞を用いたin vitroの解析(ルシフェラーゼアッセイおよびクロマチン免疫沈降実験)により、FOXO1はグルタミン合成酵素遺伝子プロモーターを転写活性化する事が明らかになった。FOXO1が骨格筋で顕著に増加している飢餓状態においては、骨格筋は萎縮が生じ、構成タンパク質を分解し糖新生に利用される。グルタミンは、糖新生の基質として利用されると共に、アミノ酸分解時に生成されるアンモニアの消去にも役割を果たすことが知られる。すなわちFOXO1によるグルタミン合成は生体の飢餓適応の一序である可能性がある。実際、FOXO1 KOマウスへのアンモニア投与では、野生型マウスと比較し、血中アンモニア濃度が有意に増加した。一方、FOXO1は、骨格筋アミノ酸代謝に重要な分岐鎖アミノ酸代謝酵素(BCAT, BCKDH)、アラニンアミノ基転移酵素などの遺伝子発現は活性化せず、骨格筋アミノ酸代謝における他の転写因子との役割分担があることが示唆される。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

研究論文

総説

1. 亀井康富、田中都、菅波孝祥、小川佳宏: 飢餓応答の分子機構と中枢性摂食異常症: 最新医学 67:2020-2024,2012.

学会発表

2. 亀井康富、笠原知美、金井紗綾香、岡淳一郎、三浦進司、江崎治、菅波孝祥、北村忠弘、小川佳宏: 飢餓時の骨格筋で転写因子 FOXO1 はグルタミン代謝を調節する: 第6回日本アミノ酸学会大会 千葉 (2012.9)
3. 亀井康富、服部真季、笠原知美、杉田聡、金井紗綾香、岡淳一郎、三浦進司、江崎浩、菅波孝祥、北村忠弘、小川佳宏: 飢餓時の骨格筋でフォークヘッド型転写因子 FOXO1 はアミノ酸代謝を調節する: 第33回日本肥満学会 京都 (2012.10)