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 3 月 26 日

群馬大学生体調節研究所長　殿

所属機関名	福岡大学
職名	医学部　内分泌・糖尿病内科　教授
研究代表者	柳瀬　敏彦
勤務先所在地	〒 814-0180 福岡市城南区七隈7丁目 45―1
電話番号	092-801-1011（内線 3640）
ファックス番号	092-865-5163
E-メール	tyanase@fukuoka-u.acjp

下記により共同研究成果を報告します。

記

（課題番号　　11014　）

1. 研究プロジェクト名と共同研究課題名	代謝疾患ゲノム研究プロジェクト」、 「男性メタボリックシンドロームにおける男性ホルモン受容体(AR)の役割とそのメカニズムの解析」
2. 共同研究目的	男性のメタボリック症候群において認められる様々な病態の病因解析をエピゲノム解析を中心に行うこと
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） 柳瀬　敏彦	58	福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科	教授	研究計画の立案、討議と総括
（分担研究者） 田中　智子	41	福岡大学医学部再生・移植医学講座	助教	マイクロアレイ解析によるメタボ関連アンドロゲン標的遺伝子の探索

5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	核内情報制御分野	氏名	北川　浩史

※　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。

（課題番号　　11014　）

6．共同研究計画

男性におけるメタボリックシンドロームの発症機構のメカニズムに関する基盤的研究を行う。

1）アンドロゲン受容体と小胞体ストレスに関する研究

以下の研究が北川研究室との共同研究として行われた。雄アンドロゲン受容体（AR）ノックアウトマウス（ARKO）では、晩発性肥満を呈する(Sato T et al. BBRC 2003)が、肥満発症以前からレプチン抵抗性の病態を認める(Fan W, Yanase T et al. Diabetes 2008)。近年、代謝異常の成因の一つとして小胞体ストレスが注目されており、興味深いことに視床下部における小胞体ストレスの増加がレプチン抵抗性を引き起こすことが報告された（Ozcan L et al. Cell Metab 2009）。今回、雄 ARKO のレプチン抵抗性メカニズムとして小胞体ストレスの関与について検討した。

2）脂肪組織における SARM, S42 標的遺伝子の探索

我々は、アンドロゲン受容体選択的修飾剤(selective androgen receptor modulator, SARM), S42 を同定し、前立腺刺激作用を有さず、精巣摘出高脂肪食負荷マウスの血中中性脂肪値を低下させることを報告した(Min L, Yanase T et al. Endocrinology 2009)。S42 には抗肥満作用もあり（未発表）、そのメカニズムを解明する一環として、精巣摘出B6マウスに高脂肪食負荷し、S42 投与、非投与群間における脂肪組織の代謝関連遺伝子発現プロフィールを whole genome oligo DNA Array を用いて検討した。

7．共同研究の成果

1）アンドロゲン受容体と小胞体ストレスに関する研究

小胞体ストレスを軽減する薬剤（ケミカルシャペロン）を雄ARKOに投与し、摂食抑制とエネルギー消費の亢進を認め、同マウスの表現型である肥満とレプチン抵抗性を改善した。雄ARKOでは小胞体ストレスシグナルの増加と同修復系のシャペロン分子群の発現低下を認めた。さらに n vitro の系で AR はストレス応答制御因子とリガンド依存的に相互作用し、小胞体ストレス修復に関わるシャペロン分子群の転写を協調的に制御することが明らかとなった。雄 ARKO マウスの肥満メカニズムの一つとして小胞体ストレスの関与が明らかとなった。

2）脂肪組織における SARM, S42 標的遺伝子の探索

S42 投与群の脂肪組織では、種々の代謝遺伝子群の発現亢進を認めたが、その中の一例としてカテコラミン合成系酵素群の発現亢進を認めた。その発現亢進と抗肥満作用との関連性について、今後、検討予定である。

8．共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

（本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。）

（学会発表）

佐藤　隆史、沢津橋　俊、溝端　健亮、三宅　由花、斎田　佳織、佐々木　努、北村　忠弘、柳瀬　敏彦、森　和俊、加藤　茂明、北川　浩史

雄性個体の代謝機能制御におけるアンドロゲン新規作用機序　アンドロゲン受容体と小胞体ストレス応答転写因子のクロストーク　第 2 回テストステロン研究会　2011. 11. 27（福岡）

（論文発表）

本共同研究の範囲で平成 23 年度に発表した論文はなし。