

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 4月 17日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 大阪大学 蛋白質研究所 神経発生制御研究室

職名 教授

研究代表者 吉川 和明

勤務先所在地 〒565-0871

大阪府吹田市山田丘 3-2

電話番号 06-6879-8621

ファックス番号 06-6879-8623

Eメール yoshikaw@protein.osaka-u.ac.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号 11016)

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: 視床下部 Foxo1-Sirt1-Neurodin 複合体によるエネルギー代謝の制御機構			
2. 共同研究目的	Foxo1-Sirt1 を介した視床下部における食欲やエネルギー代謝の制御機構に関して、Sirt1 の正の調節因子である neurodin の生理的役割について共同で研究する。			
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) 吉川和明	60	蛋白質研究所	教授	総括
(分担研究者) 長谷川孝一 藤原一志郎 白石千夏	31 28 23	蛋白質研究所 蛋白質研究所 蛋白質研究所	助教 博士3年 修士2年	代謝機能活性測定 代謝機能活性測定 代謝機能活性測定
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	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

ニューロンの安定性に関する necdin は、寿命に深く関与する NAD 依存性脱アセチル化酵素 Sirt1 と結合し、その活性を増強する事を見いだしている。両者はカロリー制限や老化などエネルギー代謝変化に応じて発現量が協調的に制御されている事が示唆されている。Sirt1 の基質であるフォークヘッド型転写因子 Foxo1 は視床下部において摂食を正に調節する。申請者らは先行研究によって、necdin-Sirt1 複合体が Foxo1 の脱アセチル化を制御し、necdin 欠損マウスにおいて時期特異的な摂食の亢進、肥満、及び、低体温症を引き起こす事を見いだした。本共同研究においては、necdin 欠損マウスにおける各種代謝調節機能を測定し、エネルギー代謝調節における necdin の役割に関する研究を発展させる。

7. 共同研究の成果

本共同研究に先立ち、上述の necdin 欠損マウスにおける視床下部、特に弓状核において、アセチル化 Foxo1 の増加、それに伴う食欲促進因子 Agrp、Npy の発現上昇がみられた。経時的な摂食量の測定を行ったところ、3週令の necdin 欠損マウスにおいて過食がみられたが、4週令以降の変化はみられなかったことから、Agrp、Npy の下流で制御されている TRH (thyrotropin-releasing hormone)、TSH (thyroid stimulating hormone)に着目した。これらのホルモンは甲状腺ホルモンである T4、T3 を介して熱産生に関与する。一連のホルモン量を Western blot 法、ELISA 法で検討したところ、いずれも necdin 欠損マウスにおいて有意に減少していた。次に、Necdin 欠損マウスにおけるエネルギー代謝調節異常の可能性を検討するために、4週令、及び、12週令における Oxymax を用いた呼吸代謝モニタリングで酸素消費量、二酸化炭素排出量、呼吸商、及び、熱産生量を測定したところ、野生型と比較して有意な差はみられなかった。また、赤外線を用いた自発運動量にも変化はみられなかった。しかし、4週令の necdin 欠損マウスの直腸温を測定したところ、約2度有意に低いことが分かった。測定方法の差異はあるものの、necdin 欠損マウスは運動量には差がなく、低体温症となっていたことから、necdin は Sirt1 の脱アセチル化活性を介して視床下部 Foxo1 の活性を制御し、甲状腺経路を介した熱産生の亢進に寄与することが明らかになった。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

研究論文

Koichi Hasegawa, Tomohiro Kawahara, Kazushiro Fujiwara, Mayumi Shimpuku, Tsutomu Sasaki, Tadahiro Kitamura, and Kazuaki Yoshikawa: Necdin Controls Foxo1 Acetylation in Hypothalamic Arcuate Neurons to Modulate the Thyroid Axis. The Journal of Neuroscience 32(16): 5562-5572, 2012