

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 1 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 神戸大学大学院医学研究科
 職名 准教授
 研究代表者 小川 渉
 勤務先所在地 〒 650-0017
 神戸市中央区楠町 7-5-1
 電話番号 078-382-5861
 ファックス番号 078-382-2080
 E-メール ogawa@med.kobe-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 11017)

1. 研究プロジェクト名と共同研究課題名	共同研究課題名:PGC1 α 新規アイソフォーム遺伝子欠損マウスの機能解析				
2. 共同研究目的	転写コアクチベーターである PGC1 α の新規アイソフォームの遺伝子を欠損したマウスの代謝変化について解析することにより、本遺伝子の代謝制御における生理機能や病態的な意義について検討する。				
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)	小川 渉 (分担研究者) 野村和弘	52	神戸大学大学院医学研究科	准教授	実験計画の立案とデータの解析
		39	神戸大学医学部附属病院	医員	
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

PGC1 α は糖質や脂質の代謝制御に重要な機能を果たすと考えられている転写コアクチベーターであり、その発現の低下や機能の障害が肥満やインスリン抵抗性の発症に関与する可能性に注目が集まっている。申請者は骨格筋や褐色脂肪組織など、エネルギー消費の活発な臓器に局限して発現する PGC1 α の新規アイソフォームを同定し、その特異的遺伝子欠損マウスを作成した。本共同研究計画では、PGC1 α の新規アイソフォーム遺伝子欠損マウスについて、通常飼育や自発運動増強条件下飼育、また強制運動負荷や各種薬剤負荷時の代謝変化を小動物呼吸代謝測定器などを用いて解析した。また、その解析結果に基づき、申請者が遺伝子改変マウスの骨格筋や脂肪組織での遺伝子発現変化や生化学的変化について検討を加えることにより、PGC1 α 新規アイソフォームの代謝制御における生理機能や病態的な意義について検討した。

7. 共同研究の成果

PGC1 α の新規アイソフォームは骨格筋では運動により、褐色脂肪組織では寒冷刺激によりその発現が著明に増加した。PGC1 α の新規アイソフォーム遺伝子欠損マウス(PGC1 α b/cKO マウス)は出生時に異常はなかったが、加齢に伴い肥満とインスリン抵抗性を呈した。PGC1 α b/cKO マウスの摂餌量や行動量、行動の概日パターンに異常はなかったが、エネルギー消費は運動量が增大する暗期にのみ低下していた。回転かご存在下で自発運動量を増加させると酸素消費の低下はより顕著となった。また、トレッドミルにて強制運動を負荷した際には、健常マウスでは骨格筋の脂肪酸酸化能が増大するが、PGC1 α b/cKO マウスは脂肪酸酸化能の増大が抑制され、また、運動による脂肪重量の減少も軽微であった。野生型マウスに β アドレナリン受容体拮抗薬を投与すると運動による骨格筋の PGC1 α b/c の発現増加が抑制され、 β 2アドレナリン受容体刺激薬を投与すると骨格筋で PGC1 α b/c の発現が誘導された。さらに、PGC1 α b/c 欠損マウスでは β 2アドレナリン受容体刺激薬によるエネルギー消費の増加が抑制されていた。即ち PGC1 α b/c は運動時に交感神経の活性化を通じて骨格筋で発現が増加し、脂肪酸酸化系遺伝子の発現誘導を介してエネルギー消費を活性化すると考えられた。

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:

- 1) 野村 和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、清野進、春日雅人、小川 渉. 転写コアクチベーターPGC1 α の新規アイソフォーム PGC1 α b/c は運動時のエネルギー消費を調節する. 第 32 回日本肥満学会. 2011 年 9 月 23 日(淡路市)
- 2) 野村和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川渉. PGC1 α 新規スプライシングバリエーションのエネルギー代謝制御における機能の検討. 第 26 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 2012 年 2 月 17 日(名古屋)