

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4月22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
 申請代表者 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	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 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
(申請代表者) 小川 渉	53	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
(分担研究者) 野村和弘	40	神戸大学医学部附属病院	医員	マウス実験の実施
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2型糖尿病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、申請者が作成したPGC1 α の新規アイソフォーム遺伝子改変マウスのエネルギー代謝変化について小動物呼吸代謝測定器などを用いて北村教授が解析する。また、本マウスに様々な薬理的介入を行った際の代謝変化や、自発運動増強条件下飼育や強制運動負荷時の代謝変化について解析を行う。北村教授の解析結果に基づいて、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さらに検討を加え、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する。本年度は、特に慢性的な自発運動の増加の効果及び肥満モデル動物における各 PGC1 α アイソフォームの病態的意義を中心に検討を加えた。

7. 共同研究の成果

昨年までの検討では PGC1 α 新規アイソフォーム遺伝子欠損マウスでは急性運動による代謝適応に大きな障害があることを見出していたが、本年度の共同研究では慢性の自発運動下での骨格筋の変化について検討した。慢性運動によるトレーニング効果によって、野生型マウスでは骨格筋のミトコンドリア量が増加し、遅筋型筋線維の発現増加がみられた。また、骨格筋の間質の血管も慢性運動により増加した。このような運動による骨格筋の形質転換は PGC1 α 新規アイソフォーム遺伝子欠損マウスでも同様に認められた。PGC1 α の各アイソフォームの中では急性運動では新規アイソフォームの発現が顕著に増加したが、慢性運動では既知アイソフォームの発現増加がより大きく、既知アイソフォーム、新規アイソフォームの両者を加えた総 PGC1 α 量を検討すると、慢性運動による増加は野生型マウス、新規アイソフォーム遺伝子欠損マウス間で差はなかった。すなわち、PGC1 α 新規アイソフォームが急性運動による代謝適応に重要な機能を果たすのに対して、既知アイソフォームは慢性運動による筋肉の形質転換に重要な機能を果たすと考えられた。

また、肥満モデル動物での PGC1 α 新規アイソフォームの発現についても検討した。遺伝的肥満モデル動物の骨格筋では安静時にも PGC1 α 新規アイソフォームの発現量は低下していたが、運動や骨格筋において運動を模倣する刺激と考えられる β アドレナリン刺激による PGC1 α 新規アイソフォームの発現増強が著しく低下していた。また、野生型マウスに β アドレナリン刺激を加えるとエネルギー消費の亢進が生じるが、肥満モデル動物では β アドレナリン刺激によるエネルギー消費の亢進が減弱していた。これらの結果から、肥満による PGC1 α 新規アイソフォームの発現亢進不全がエネルギー消費不全の原因の一つとなると考えられた。

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、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49日本臨床分子医学会学術集会、2012年4月、京都
- 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55回日本糖尿病学会年次学術総会、2012年5月、横浜
- 3) 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. PGC-1 α 新規アイソフォームの肥満病態形成における関与の検討. 第24回分子糖尿病学シンポジウム、2012年12月、東京