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 26 日

群馬大学生体調節研究所長　殿

所属機関名　京都大学医学部附属病院　循環器内科
職名　特任准教授
研究代表者　西　英一郎
勤務先所在地　〒606－8507
京都市左京区聖護院川原町５４
電話番号　075-751-3187
ファックス番号　075-751-3203
E-メール　nishi@kuhp.kyoto-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　11026　　）

１．研究プロジェクト名と共同研究課題名	「代謝シグナル機能研究プロジェクト」 新規転写調節因子 NRDc によるエネルギー代謝制御機構の解明
２．共同研究目的	メタロエンドペプチダーゼ nardilysin（NRDc）の核内機能を明らかにし、同分子の欠損マウスが呈した代謝系表現型発現の分子機構を明らかにすること
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） 西　英一郎	48	京都大学医学部附属病院	特任准教授	研究立案・企画・蛋白生化学的実験
（分担研究者） 平岡　義範	39	京都大学医学部附属病院	特任助教	細胞生物学的・生理学的実験

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	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　11026　　）

6. 共同研究計画

メタロエンドペプチダーゼ nardilysin（NRDc）はシグナル配列を有さず主に細胞質に存在するが，何らかの機序で細胞外および核内に運搬されることがわかっている。我々は，NRDc が細胞外で膜タンパク質の細胞外ドメインシェディング活性化を誘導することを明らかにしてきた。一方、NRDc 欠損マウスは“やせ“の表現型を呈し、NRDc がエネルギー代謝における重要な調節因子であることが示唆された（論文投稿中）。

本共同研究では、NRDc の核内における転写調節機能に注目し、その代謝系表現型発現における意義を解明する。野生型マウスと NRDc 欠損マウスにおける遺伝子発現比較において、顕著な差を認めた遺伝子を抽出し、これらの転写活性制御における NRDc の役割を ①クロマチン免疫沈降法（ChIP アッセイ）、②レポーターアッセイなどを用いて解析する。

7. 共同研究の成果

マウス個体レベルの酸素消費量を測定したところ、NRDc 欠損マウスは野生型マウスと比較して、酸素消費量が亢進していること、すなわちエネルギー消費量が亢進していることが明らかになった。褐色脂肪組織（BAT）における熱産生能を検討するために、まず BAT 組織を光学および電子顕微鏡にて観察したところ、野生型マウスと比較して明らかに脂肪蓄積が減少し、一定面積あたりのミトコンドリア量が増加した、代謝活性の亢進を示す像を認めた。一方、BAT における適応熱産生に重要な脱共役タンパク質（UCP1）、転写コアクチベーター PGC-1alpha の mRNA 発現レベルを検討したところ、NRDc 欠損マウスの BAT において、両遺伝子の発現は明らかに上昇していることがわかった。UCP1 の転写活性は、少なくとも部分的には、そのプロモーター領域に存在する PPAR responsive element (PPRE) に PGC-1alpha が結合することで活性化されることがわかっている。

我々は、生体調節研究所核内情報制御分野にて、クロマチン免疫沈降法（ChIP）の手技を習得し、UCP1 プロモーター上の PPRE に結合する PGC-1alpha の量が、NRDc のノックダウンにより増加することを見出した。これらの結果は、NRDc が PGC-1alpha の発現および機能制御に重要な働きをしていることを示唆した(論文投稿中)。

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。）

特になし

群馬大学生体調節研究所　グローバル COE セミナー（2011 年 5 月 26 日）にて発表
「シェディング活性化因子ナルディライジンの軸索・髄鞘形成における役割」