

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 23 年 4 月18日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 東京薬科大学生命科学部
職名 教授
研究代表者 深見希代子
勤務先所在地 〒192-0392
八王子市堀之内 1432-1
電話番号 042-676-7214
ファックス番号 042-676-7214
E-メール kfukami@ls.toyaku.ac.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

1. 研究プロジェクト名と共同研究課題名	(1)「代謝疾患ゲノム研究プロジェクト」、 (○で表示) ○(2)「代謝シグナル機能研究プロジェクト」 (3) その他、((1)と(2)のいずれにも関連し区分できない場合等) 共同研究課題名: PLC δ の代謝調節における役割の解明			
2. 共同研究目的	申請者はこれまでに PLC δ の生理的役割について研究してきた。今回の共同研究に於いては、申請者が既に作製している PLC δ ノックアウトマウスを用いて、代謝機能を解析し、PLC δ の代謝調節における役割を明らかにする。			
3. 共同研究期間	平成 22年 4月 1日 ~ 平成 23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) 深見希代子 (分担研究者)	55	東京薬科大学 生命科学部	教授	PLC δ ノックアウトマウスの代謝機能解析
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

共同研究者はこれまでに PLC δ 1 ノックアウトマウスを用いて PLC δ 1 の生理的役割を明らかにしてきている。PLC δ 1 ノックアウトマウスは野生型マウスと比較して痩せ形を示すことから、今回の共同研究に於いては、第一に PLC δ 1 ノックアウトマウスを用いて、PLC δ 1 の代謝調節作用を明らかにする。具体的には、生体調節研究所が所有する呼吸代謝システム (Oxymax) を活用し、酸素消費量、二酸化炭素排出量、呼吸商などを経時的に測定する。また、このマウスに高脂肪食を与えた際の代謝パラメーター (体重、血糖値、耐糖能、血清脂質など) の変化を検討する。摂餌量の測定は生体調節研究所が所有する小動物摂餌量測定システムを利用する。PLC δ 1 ノックアウトマウスの摂餌量、体重に変化がある場合は、視床下部における摂食調節因子を分子レベルで解析し、その原因を明らかにすることで、PLC δ 1 の代謝調節における役割を分子レベルで解明する。

7. 共同研究の成果

PLC δ 1 ノックアウトマウスを通常食、高脂肪食下で飼育し、体重測定をした所、いずれの摂食下においても野生型マウスと比べて有為に体重が減少している事が判明した。また高脂肪食下で飼育した野生型マウスでは白色脂肪の増大と脂肪肝が観察されるのに対し、PLC δ 1 ノックアウトマウスでは白色脂肪量が顕著に減少し、肝臓での脂肪蓄積量が少ないことが明らかになった。摂餌量には大きな違いは見られなかった。次に高脂肪食下で飼育したマウスのインスリン感受性、耐糖能を検討した所、PLC δ 1 ノックアウトマウスは血中グルコース濃度が上がりにくく、インスリン感受性が良好である事が判明した。こうした結果から、PLC δ 1 が肥満形成とそれに伴うインスリン感受性の変化に何らかの役割を担うことが示唆された。

そこで PLC δ 1 ノックアウトマウスが肥満になりにくい原因として、代謝亢進が生じている可能性を検討した。呼吸代謝システム (Oxymax) により、酸素消費量、熱産生量、呼吸商を測定した所、PLC δ 1 ノックアウトマウスではこうしたパラメーターが有為に高かった。パラメーターの増加は昼夜共に観察されることから、PLC δ 1 ノックアウトマウスでは運動量が多いのではなく、代謝が亢進していると考えられた。

代謝に関与する組織として、白色脂肪や肝臓の他、熱産生に関与する褐色脂肪や筋肉が重要な役割を担っている。こうした組織での PLC δ 1 の発現量を検討した所、白色脂肪と褐色脂肪に多く発現し、脂肪細胞での役割が示唆された。そこで高脂肪食下で飼育したマウスの代謝関連の遺伝子発現を定量的 PCR により測定した。PLC δ 1 ノックアウトマウスの白色脂肪では、PPAR γ , GLUT4, KLF15 などの糖代謝に関与する遺伝子の発現が高いのに対し、脂肪の肥大化に関与する p21, TNF α , HB-EGF の発現量の顕著な低下が観察された。一方褐色脂肪では、熱産生に関与する Uncoupling protein 1 (UCP1) や PPAR γ co-activator 1 alpha (PGC1 α) などの発現量の増加が見られた。こうした結果は、高脂肪食下においても PLC δ 1 ノックアウトマウスの白色脂肪は肥大化しにくく、褐色脂肪の機能が維持された結果、代謝が亢進し、肥満しにくくなると考えられる。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

1. 鈴木睦実、平田真之、石井里佳、中村由和、深見希代子. 肥満におけるホスホリパーゼ C δ 1 の生理機能解析、第 52 回日本脂質生化学会、2010/6、群馬
2. 鈴木睦実、平田真之、石井里佳、中村由和、深見希代子. 肥満形成におけるホスホリパーゼ C δ 1 の生理的役割、2010 Biochemistry and Molecular Biology、2010/12、神戸
3. M. Hirata, M. Suzuki, R. Ishii, R. Satow, T. Uchida, T. Kitazumi, T. Sasaki, T. Kitamura, H. Yamaguchi, Y. Nakamura, K. Fukami 「A genetic defect in phospholipase C δ 1 protects mice from obesity by regulating thermogenesis and adipogenesis」 論文投稿中