

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 28 年 4 月 20 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所 属 機 関 名 九州大学 生体防御医学研究所・ゲノム腫瘍学
職 名 助教
研 究 代 表 者 西尾 美希

下記のとおり平成26年度の共同研究成果を報告します。
記

(課題番号:14017)

1. 共同研究課題名	Hippo 経路による肥満の制御			
2. 共同研究目的	近年日本では、飽食と欧米風ライフスタイルの変化によって、肥満が増加している。また肥満はヒト主要疾患である糖尿病、高血圧・脳卒中・心血管疾患、がんなどの罹患リスクが上昇する、いわゆるメタボリックシンドローム発症の基盤となることがわかってきた。それ故肥満の分子機構の全貌解明が急務である。 細胞内シグナル経路の1つである Hippo 経路は、細胞外力などによってその活性が制御されるシグナルであることが近年示された。肥満状態では各脂肪細胞サイズが増大して外力変化を来とし、Hippo シグナル経路が変化することが予想される。それ故本研究では、脂肪細胞における Hippo シグナル経路の鍵分子である MOB1 に注目し、その機能解析研究を行うことを、本研究の目的とする。			
3. 共同研究期間	平成 27 年 4 月 1 日 ~ 平成 28 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 西尾 美希	生体防御医学研究所・ゲノム腫瘍学	助教	研究の立案・施行	
(分担研究者) 宮田 典之	生体防御医学研究所・ゲノム腫瘍学	大学院生(博士)	研究の施行	
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

脂肪細胞特異的 MOB1 欠損マウスを用いて、下記の項目を検討する。

(1) **摂食量・活動量の変化**：正常食や高脂肪食下における食餌摂取量、エネルギーホメオスタシスパラメーター、自発活動性、酸素消費量を解析する。

(2) **肥満・体重変化**：正常食、高脂肪食摂取下における体重推移、白色脂肪細胞、褐色脂肪細胞の重量変化、組織学的な平均各脂肪細胞のサイズを解析する。

(3) **糖脂質代謝変化**：空腹時血糖・中性脂肪・遊離脂肪酸、糖負荷試験、インスリン負荷試験などを検討する。

(4) **ホルモン・サイトカインの変化**：血中インスリン、レプチン量の他に、白色脂肪細胞における自律神経活性 (SNA) 変化、MOB1 欠損マウス表現型の Leptin 依存性 (Ob/Ob バックグラウンドにする)、Resistin・Adiponectin・TNF・IL6・Angiotensinogen・PAI-1 などのアディポサイトカイン量定量などを解析する。

(5) **脂肪細胞の分化変化**：Mob1欠損脂肪組織の野生型マウスへの移植による脂肪細胞以外の関与の否定と、脂肪細胞の *in vitro* 分化変化の検討を行う。

(6) **Hippo 経路下流の活性変化と YAP1/TAZ 依存性**：このマウスにおける LATS や NDR キナーゼ活性の変化と、YAP1 や TAZ の活性変化を検討する。また YAP1 または TAZ もさらに欠損させることによってマウス表現型の YAP1 や TAZ への依存性を明示する。

その他マイクロアレイなどの解析によって YAP/TAZ 下流の転写標的分子も解明する。

以上のアプローチにより、脂肪細胞における Hippo 経路の役割が解明される。

7. 共同研究の成果

Adiponectin-Cre Tg を用いて、Hippo 経路のコアコンポーネントの 1 つである MOB1 の脂肪細胞特異的欠損マウス作製したところ、通常食摂取時において軽度の脂肪組織重量増加障害と低体重を認めた。これらの表現型は高脂肪食を与えることで早期から差が顕著となった。通常食および高脂肪食投与時のマウスを用いて、摂食量・行動量・基礎代謝量検討したところ、MOB1 欠損マウスではやや低下傾向にあった。また MOB1 欠損マウスでは、高脂肪食投与時の野生型にみられる脂肪組織以外への異所性の脂肪蓄積は見られず、血中コレステロール値も低下しており、糖負荷試験では耐糖能の改善、インスリン負荷試験ではインスリン感受性が亢進していた。また、血中のホルモンを検討したところ、血中インスリン値の低下、血中レプチン値の低下を認め、野生型でみられる肥満（体重増加）に伴う血中 adiponectin 値の低下はみられず、高脂肪食投与時の MOB1 欠損マウス脂肪細胞では Adiponectin の mRNA の発現が増加していた。これらのことから、脂肪特異的 MOB1 欠損マウスにみられる脂肪組織重量増加障害と低体重は adiponectin の発現亢進による可能性が示唆された。また野生型マウスでは高脂肪食投与による肥満に伴って MOB1 の発現亢進と YAP の発現低下が観察された。ここまでのことから、Hippo 経路は肥満によって活性化され、肥満を更に増悪させる経路である可能性が考えられる。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(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を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)