

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 26 年 5 月 7 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 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 - 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. 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やその他の病態モデル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 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26 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	55	神戸大学大学院医学研究科	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	41	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

申請者が作成する骨格筋特異的 $\beta 2$ アドレナリン受容体欠損マウスを始めとした遺伝子改変マウスや肥満モデル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、これらの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や肥満モデル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、骨格筋のアドレナリンシグナルの減弱が PGC1 α 新規アイソフォームの発現誘導不全を介して、代謝制御にどのような影響を及ぼすかについて明らかとする。

7. 共同研究の成果

北村教授の解析に基づいて、我々の初期の予想通り、遺伝的肥満マウスでは $\beta 2$ アドレナリン刺激によるエネルギー消費の増大が顕著に抑制されていることが、小動物呼吸代謝測定器を用いた解析により確認された。またこの結果を基に、申請者らの研究室にて検討を加えたところ、遺伝的肥満マウスや高脂肪食飼育による肥満マウスのいずれにおいても、PGC1 α 新規アイソフォームの非刺激時の発現量が低下しているばかりでなく、 $\beta 2$ アドレナリン刺激による発現増強も顕著に抑制されていることが明らかとなり、骨格筋のアドレナリン抵抗性による PGC1 α 新規アイソフォームの誘導不全が、肥満におけるエネルギー消費抑制の一因であることが明らかとなった。また、この原因を追究のために各種の検討を行ったところ、多くの肥満モデル動物では mRNA レベルで骨格筋の $\beta 2$ アドレナリン受容体の発現量が低下していることが見出された。また培養筋肉細胞にパルミチン等の脂肪酸を作用させると、 $\beta 2$ アドレナリン受容体の mRNA の発現が低下し、逆にニコチン酸誘導体を投与することにより、肥満マウスの血中遊離脂肪酸濃度を低下させると、骨格筋の $\beta 2$ アドレナリン受容体の発現量が増加するとともに、 $\beta 2$ 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誘導も回復した。このことから、肥満におけるアドレナリン抵抗性発症には、脂肪酸過剰による $\beta 2$ アドレナリン受容体の mRNA の減少が重要な機能を果たす可能性が示唆された。このような知見に元好き、初期の計画通り、骨格筋特異的 $\beta 2$ アドレナリン受容体欠損マウスの作成に着手したが、マウスの作成に遅れが生じており、本年度中には本マウスの表現形解析には至っていない。

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. Nomura K, Hosooka T, Mizusaki N, Sasaki T, Kitamura T, Sakaue H, Kasuga M, Ogawa W. Role of novel variants of PGC-1 α in the regulation of energy metabolism. Asia-pacific diabetes and obesity study group symposium 2013. Tokyo, 2013.
2. 野村和弘,水崎奈央,細岡哲也,佐々木努,北村忠弘,阪上浩,春日雅人,小川渉. 肥満病態形成における PGC-1 α 新規アイソフォームの役割. 第 34 回日本肥満学会. 東京. 2013.