

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 4 月 3 日

群馬大学生体調節研究所長 殿 3

所属機関名 群馬大学医学部附属病院  
職 名 講師  
研究代表者 佐藤 哲郎  
勤務先所在地 〒371-8511  
前橋市昭和町 3-39-15  
電 話 番 号 (027)220-8122  
ファックス番号 (027)220-8136  
E - メ - ル tsato@gunma-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:13015 )

1. 共同研究課題名	Helz2 ノックアウト(KO)マウスにおける高脂肪食誘導性脂肪肝抵抗性の分子機構の解明			
2. 共同研究目的	PPAR $\gamma$ の転写共役因子として単離した Helz2 の欠損マウスにおける高脂肪食誘導性脂肪肝抵抗性の機序を分子レベルで解明し、脂肪肝の新たな治療標的を探索する。			
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) 佐藤 哲郎	51	医学部附属病院	講師	研究の総括を行う
(分担研究者) 吉野 聡		医学部附属病院	研修登録医	マウスの表現型、遺伝子発現・蛋白解析
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

近年私達は核内受容体 PPAR $\gamma$  の新規転写共役因子 HELZ2 を単離し、HELZ2 が PPAR $\gamma$  を初めとする核内受容体の転写活性型共役因子として機能することを報告した。この HELZ2 の生体内における機能を解析する目的で Helz2KOマウスを樹立し、その代謝学的表現型解析を行った。その結果 KO マウスが高脂肪食負荷誘導性肥満と脂肪肝形成に対して抵抗性を示すことが判明した。更に Helz2 KO マウスの高脂肪食誘導性脂肪肝抵抗性の機序を解明する目的で、高脂肪食負荷野生型マウスおよび KOマウス肝臓における遺伝子発現の変化をマイクロアレイにて解析した。その結果、KO マウス肝臓において、レプチン受容体 B(Ob-Rb)が高発現していることを見出した。実際に、KO マウス肝臓において、Ob-Rb の下流に位置する AMP-stimulated protein kinase (AMPK)が活性化されていること、ならびにKOマウス由来初代培養肝細胞において脂肪酸 $\beta$ 酸化が亢進していることを確認した。本研究では、高脂肪食負荷野生型マウス肝臓にアデノウイルスベクターを用いて Ob-Rb を高発現させ、高脂肪食誘導性肥満や脂肪肝形成が減弱するかどうか検討し、肝臓 Ob-Rb や Helz2 が脂肪肝治療の新たな標的になりうるか検討を行うことを目的とした。

## 7. 共同研究の成果

Ob-Rb を発現するアデノウイルスは、AdEasy recombinant adenoviral system を用いて構築した。マウス尾静脈にアデノウイルスを静注後、初代培養肝細胞を単離し、Ob-Rb 蛋白発現をウエスタンブロットにて確認した。高脂肪食負荷野生型マウスにおいて、アデノウイルスによる肝臓特異的な Ob-Rb の過剰発現により、肝臓 AMPK が活性化されることを確認し、摂食量に変化を及ぼさずに体重増加率が減少し、さらに血清脂質も改善した。これまでの研究成果に加えて、肝臓 Ob-Rb の過剰発現による AMPK 活性化による肝臓脂肪酸酸化の亢進と中性脂肪合成低下によって、高脂肪食誘導性肥満および脂肪肝抵抗性が惹起されることが明らかとなった。

## 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。)

Yoshino S, Satoh T, Yamada M, Tomaru T, Ishizauka T, Katano-Toki A, Kakizaki S, Ikota H, Mori M, Hashimoto K, Ozawa A, Okada S, Nakazato Y, Matozaki T, Sasaki T, Kitamura T, Mori M.  
Protection against high-fat induced obesity in Helz2-deficient mice by enhancing hepatic leptin sensitivity, despite central leptin resistance. *Metabolic Signals & Disease. From Cell to Organism*. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY 2013.7

Yoshino S, Satoh T, Yamada M, Hashimoto K, Tomaru T, Katano-Toki A, Kakizaki S, Okada S, Shimizu H, Ozawa A, Tuchiya T, Ikota H, Nakazato Y, Mori M, Matozaki T, Sasaki T, Kitamura T and Masatomo Mori  
Protection against High-fat Diet-induced Obesity in *Helz2*-deficient Male Mice due to Enhanced Expression of Hepatic Leptin Receptor (*Endocrinology*, submitted)