

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 27 年 4 月 2 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

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

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: 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更なる解明			
2. 共同研究目的	核内受容体 PPAR γ の転写共役因子 Helz2 KO 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 26 年 4 月 1 日 ~ 平成 27 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) 佐藤哲郎	医学部附属病院	講師	研究の総括を行う	
(分担研究者) 佐々木 努 登丸 琢也	生体調節研究所 医学部附属病院	准教授 医員	アデノウイルスベクターの構築 マウス表現型、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	氏 名	北村忠弘教授

※ 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

私達は高脂肪食誘導性脂肪肝抵抗性を示す Helz2 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結果、KO マウス肝臓において、レプチン受容体 B (Leprb)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、Leprb の下流に位置する AMP-stimulated 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β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 Leprb 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 Leprb や Helz2 が脂肪肝の新たな治療標的になりうるか検討を行う。更に Helz2 による Lepr 遺伝子発現制御機構を、Helz2 に対する short hairpin RNA を発現するアデノウイルスベクターなどを用いて、初代培養肝細胞を用いて検討する。

7. 共同研究の成果

高脂肪食負荷野生型マウスにおいて、アデノウイルスベクターを用いた肝臓特異的な Leprb の過剰発現により、肝臓 AMPK が活性化され、更に脂肪酸酸化が亢進する結果、摂食量に変化を及ぼさず、体重増加率が減少することが明らかとなった。更に、Helz2 によるマウス Lepr 遺伝子プロモーターの転写調節機構に関して、初代培養肝細胞においてアデノウイルスベクターを用いて Helz2 に対する short hairpin RNA を導入すると、内因性 Leprb 遺伝子発現が増加することを明らかとした。また私達が以前にクローニングした Lepr promoter construct を用いた in vitro の解析において、Lepr promoter 活性が Sp1 と GATA4 によって相乗的に増強し、Helz2 が GATA4 と interaction する事によって Lepr promoter 活性を抑制することを見いだした。

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。)

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**, Mori M. Protection against high-fat diet-induced obesity in Helz2-deficient male mice due to enhanced expression of hepatic leptin receptor. *Endocrinology*. 155:3459-72, 2014

Satoh T, Yoshino S, Yamada M, Hashimoto K, **Tomaru T**, Katano-Toki A, Okada S, Ozawa A, Ishii S, Horiguchi K, Shibusawa N, **Sasaki S**, **Kitamura T**, Mori M. Protection against high-fat diet induced obesity in Helz2-deficient mice due to enhanced expression of hepatic leptin receptor. The 16th International Congress of Endocrinology & The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo. 2014 June 20-24, Chicago, USA