

## 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 29 年 4 月 28 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 神戸大学  
職 名 講師  
研究代表者 西尾 美希

下記のとおり平成28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。それゆえ肥満の分子機構解明は重要である。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。肥満状態では脂肪細胞のサイズが増大して外力変化を来し、Hippo シグナル経路が変化することが予想される。それゆえ本研究では、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 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 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	大学院医学研究科・分子細胞生物学	講師	研究の立案・施行	
(分担研究者)				
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。

(課題番号: 14017 )

#### 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)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。

(2)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(Lepr-Cre との交配)、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。

(3)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、脂肪細胞株を用いて *in vitro* 分化変化の検討を行う。

(4)白色脂肪細胞の Beige 細胞化の有無:Beige 細胞特異的な分子の発現変化の検討を行う。

(5)Hippo 経路下流の活性変化と YAP1/TAZ 依存性:野生型マウスでの正常食および高脂肪摂食時における Hippo 経路分子の活性変化を検討する。また MOB1 欠損マウスにおいても Hippo 経路分子の活性変化の検討と、このマウス表現型の YAP1 や TAZ への依存性を明示する。

(6) YAP/TAZ 下流転写標的分子の探索:マイクロアレイ解析から下流転写標的因子を推測し、Chip assay などによって同定する。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

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では、高脂肪食投与による肥満抵抗性を示した。

今回は比較的脂肪細胞に特異性の高い Adiponectin-Cre Tg マウスを使用したものの、他の臓器からの影響を除外するために、野生型マウスの皮下に野生型および MOB1 欠損マウス由来の脂肪組織を移植して高脂肪食を投与する実験も行った。その結果、MOB1 欠損脂肪組織片のみ重量増加障害をみたことから、肥満抵抗性は MOB1 欠損脂肪細胞に原因があることを確認した。

高脂肪食投与時のマウスの摂食量・行動量・基礎代謝量は MOB1 欠損マウスでは野生型に比べ有意差はなかった。

また MOB1 欠損マウスでは、インスリン感受性の亢進と耐糖能の改善、及び中性脂肪の低下をみた。また高脂肪食投与後の脂肪組織以外への異所性の脂肪蓄積も野生型と異なり観察されなかった。

MOB1 欠損マウスでは、るい瘦やインスリン感受性の亢進に伴って、血中インスリンやレプチン値の低下を認めるものの、脂肪量の低下に伴う adiponectin 値の低下はみられず、むしろ Adiponectin 値は野生型に比し、2~5倍増加していた。

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、今後 MOB1 欠損による adiponectin 産生亢進のメカニズムと MOB1 欠損マウス表現型の Adiponectin 依存性を検討予定である。

#### 8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究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部提出して下さい。)