

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 31 年 4 月 15 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 徳島大学 大学院医歯薬学研究部
職 名 特任助教
研究代表者 黒田 雅士

下記のとおり平成30年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:18019)

1. 共同研究課題名	エネルギー代謝における転写因子 IRF7 の役割				
2. 共同研究目的	申請者らは新規の肥満関連遺伝子の探索のため、3T3-L1 脂肪細胞において DNA マイクロアレイ解析を実施した。その結果、長期培養によって肥大化した脂肪細胞ではウイルス感染時の自然免疫を制御する転写因子 IRF7 (Interferon Regulatory Factor 7)が誘導され、それと同時にインターフェロン(IFN)応答遺伝子が活性化していることを見出した。脂肪細胞に対する 1 型 IFN 刺激はエネルギー消費型である第三の脂肪細胞、ベージュ脂肪細胞のマーカー遺伝子を減少させることが報告される。申請者らは IRF7 欠損マウスにおいてエネルギー消費が増大し、高脂肪食負荷による体重増加が抑制されるという結果を確認している。一方、肥満では脂肪組織中ベージュ脂肪細胞の低下が報告されており肥満形成への関与が想定されるが、詳細な分子機構は明らかでない。本研究では IRF7 のベージュ脂肪細胞機能への意義を明らかにし、IRF7 によるエネルギー代謝制御機構を解明することを目的とする。				
3. 共同研究期間	平成30年 4月 1日 ~ 平成31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)	黒田 雅士	医歯薬学研究部・代謝栄養学分野	特任助教	研究総括、メタボローム解析	
(分担研究者)	阪上 浩	医歯薬学研究部・代謝栄養学分野	教授	研究の立案、助言	
	宮武 由実子	医歯薬学研究部・代謝栄養学分野	大学院生	細胞培養、動物実験	
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

① **ベージュ脂肪細胞機能に対する IRF7 の関与:** IRF7 欠損マウスの脂肪組織においてベージュ脂肪細胞関連遺伝子発現を実施する。また、寒冷負荷や β アドレナリン受容体アゴニスト投与時の UCP1 等 熱産生遺伝子や糖脂質代謝産物の変化を測定することで IRF7 欠損によるベージュ脂肪細胞の活性化への影響を検討する。

IRF7 のベージュ脂肪細胞機能に対する直接の影響を検討するため CRISPR/Cas9 システムにより IRF7 欠損あるいはレトロウイルスにより IRF7 を過剰発現させた 3T3-L1 細胞を作製し、インスリンやロシグリタゾン、トリヨードサイロニン等を用いて 3T3-L1 ベージュ脂肪細胞へ分化誘導させる。この細胞で遺伝子発現解析および酸素消費速度をフラックスアナライザーを用いて測定する。状況に応じ、IRF7 欠損マウスより単離した脂肪前駆細胞の使用も考慮する。

② **IRF7 による白色脂肪細胞のベージュ化制御分子メカニズムの解析:** IRF7 によるベージュ脂肪細胞機能制御に関する分子メカニズムを解明するため、IRF7 欠損あるいは過剰発現 3T3-L1 細胞における PRDM16 などのベージュ化制御因子について発現解析する。さらに、ミトコンドリア増生に重要な転写共役因子 PGC-1 α とその機能制御に係る結合タンパクとの関連を免疫沈降法及び質量分析から明らかにし、IRF7 によるベージュ化制御に関連する因子を探索する。状況に応じ、IRF7 欠損マウスより単離した脂肪前駆細胞の使用も考慮する。

③ **肥満した際に IRF7 誘導する因子の探索:** 抗ウイルス応答を担う IRF7 の誘導には TLR や IFN α / β 受容体、炎症性サイトカインなどによる活性化が考えられる。各受容体に対する活性化・阻害因子の培養細胞及びマウスへの投与実験を行うことにより IRF7 の誘導因子を明らかにする。

7. 共同研究の成果

エネルギー消費型の褐色あるいはベージュ脂肪細胞のエネルギー代謝における機能はミトコンドリア内膜に存在する脱共役タンパク質 (UCP1) が担い、寒冷環境下では内膜間のプロトン濃度勾配を産熱に利用することで個体の体温保持に役立つ。さらに褐色・ベージュ脂肪細胞の活性化は多食により個体が過剰のエネルギーを摂取した場合にも認められ、エネルギー消費のバッファーとしての機能を持つと考えられる。一方、肥満患者ではその機能が抑制されていることから、肥満病態への関与が疑われる。

申請者らは高脂肪食を給餌したマウスにおいても皮下脂肪組織でベージュ脂肪細胞関連遺伝子 (UCP1 等) が減弱する一方、IRF7 欠損マウスでは野生型マウスで見られたベージュ脂肪細胞関連遺伝子の抑制が生じないことを見出した。さらに IRF7 欠損マウスではベージュ化誘導因子に対する応答も高く、 β アドレナリン受容体アゴニスト (CL316243) 投与に対して IRF7 欠損マウスでは皮下脂肪組織における UCP1 遺伝子発現の誘導がより活性化されていた。また、IRF7 過剰発現 3T3-L1 ベージュ脂肪細胞では UCP1 遺伝子発現は低下していることを見出した。

以上より、転写因子 IRF7 はベージュ脂肪細胞の機能へ影響することによりエネルギー代謝及び肥満形成に関与する可能性が示された。

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のある論文、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。)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

投稿準備中

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

投稿準備中