

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

令和 2 年 3 月 11 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所 属 機 関 名 岐阜大学大学院医学系研究科
職 名 准教授
研 究 代 表 者 梶田和男

下記のとおり令和元年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 18016)

1. 共同研究課題名	褐色脂肪細胞における RE1-Silencing Transcription Factor (REST)発現の意義			
2. 共同研究目的	脂肪細胞における RE1-Silencing Transcription Factor (REST)の意義を検討する目的で、脂肪細胞特異的に REST を欠損させたマウス(REST-KO)を作出した。このマウスは肥満、軽度の耐糖能低下を示したが、摂食量は変化なかった。今回は REST-KO マウスにおける基礎代謝、褐色脂肪の遺伝子発現、細胞分化の特徴を解明することを目的とする。			
3. 共同研究期間	平成31年 4 月 1 日 ~ 令和 2 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) 梶田 和男	岐阜大学大学院医学系研究科	准教授	研究総括	
(分担研究者) 不破 雅之 梶田淑子 青木仁美	岐阜大学大学院医学系研究科 岐阜大学大学院医学系研究科 岐阜大学大学院医学系研究科	大学院生 技術補佐員 講師	遺伝子発現解析 動物飼育 Rest flox マウス作出、供給	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝エピジェネティクス分野	氏 名	稲垣毅

※ 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: 18016)

9. 共同研究計画

REST-KO の褐色脂肪の形成/機能不全が肥満形成の原因であることを検証するために以下の検討を行う。

- ① REST-KO マウスの基礎代謝の測定: 代謝シグナル解析分野に測定を依頼する。
- ② REST-KO マウスの beige 細胞形成能の評価: $\beta 3$ -adrenoreceptor agonist (CL316243) による白色脂肪(皮下脂肪)の beige 化を対照と比較する。
- ③ REST-KO マウスの褐色脂肪細胞前駆細胞の分化能の評価: REST-KO、および対照マウスの褐色脂肪前駆細胞を採取し、褐色脂肪への分化能を評価し、分化のどの段階に REST が関与しているかを解明する。REST はエピジェネティックな機序で作用を伝達することが明らかとなっているため、代謝エピジェネティック分野と共同でこれを行う。
- ④ REST の beige 細胞形成の調整機序の解明: ②で REST-KO の beige 細胞形成に低下が認められた場合、③で解明された褐色脂肪分化能低下と同一の機序によるのかを、皮下脂肪前駆細胞を用いて解明する。

7. 共同研究の成果

共同研究の結果、以上の事実が明らかになった。

- ① REST-KO マウスでは対照の Adipoq-Cre マウスに比べ、基礎代謝が減少していた。
- ② REST-KO の白色脂肪において cytochrome C の蛋白発現が減少していたが、ミトコンドリア DNA の変化はなかった。また褐色脂肪については、cytochrome C の蛋白発現に差はなかった。
- ③ 寒冷刺激、 $\beta 3$ -adrenoreceptor agonist (CL316243) による白色脂肪の beige 化は REST-KO において対照と差がなかった。

以上より REST-KO に見られる肥満は白色脂肪のミトコンドリアの電子伝達系の障害が原因であることが示唆された。

なお小島至前教授の指導、助言を受けながら研究を続け、2018 年度に J Endocrinology に投稿した論文が採択された。この論文を主論文として、当教室の田口皓一郎が学位の申請中である。

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

Taguchi K, Kajita K, Kitada Y, Fuwa M, Asano M, Ikeda T, Kajita T, Ishizuka T, Kojima I, Hiroyuki M, Role of proliferative adipocytes: possible beige cell progenitors. J Endocrinol 2020, 245: 65-78

②この共同研究に基づくとの記載のある論文