

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 17日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所 属 機 関 名 金沢医科大学 総合医学研究所
職 名 教授
研 究 代 表 者 岩脇 隆夫

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: 19016)

1. 共同研究課題名	小胞体ストレス応答反応の解析から挑む「過食」の分子メカニズム			
2. 共同研究目的	申請代表者は細胞小器官のひとつである小胞体への小胞体ストレス負荷実験を行っていた際、「マウスに過食行動が引き起こされる」という意外なことに気が付いた。本研究では小胞体ストレス応答分子が果たしているであろう摂食行動制御への新たな役割を見つけ出すことを目指す。			
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) 岩脇 隆夫	金沢医科大学 総合医学研究所	教授	小胞体ストレス関連分子機能の解析および研究の統括	
(分担研究者) 赤井 良子	金沢医科大学 総合医学研究所	助手	摂食中枢ニューロン特異的に小胞体ストレス応答分子を欠損させたマウスの解析	
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

※ 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。

群馬大学生体調節研究所

6. 共同研究計画

(1) ストレス剤依存性過食モデルマウスの摂食中枢における小胞体ストレス関連分子の動態調査

本研究の目的に近づくためには小胞体ストレス応答と摂食行動との間にある関連性を分子レベルで突き止めなければならず、それには摂食行動中枢における小胞体ストレス応答関連分子の動態調査が必要不可欠である。まず行うべきは、小胞体ストレス応答で重要な機能を担う分子の活性化を過食モデルマウスと通常マウスの間で比較することである。基本的にはオーソドックスに摂食行動中枢を含む脳の切片と特異的抗体(自己作製または購入済み)を用いて組織学的解析を行う。また申請代表者は2種類の小胞体ストレス可視化モデルマウスを開発しており、生体イメージング解析も利用しながら、この課題にアプローチしていく。

同時に摂食中枢特異的に小胞体ストレス応答分子を欠損させたマウスでストレス誘導剤依存性の過食も調査したい。これによって過食を引き起こしている責任分子が同定できるはずである。なお、この調査の初期段階で必要となるマウスは既に自己作製または海外ラボからの入手が済んでおり、右図で示すように「摂食中枢特異的にCre組換え酵素を発現する4種類のマウス」と「Cre組換え酵素依存的に小胞体ストレス応答分子を欠損する3種類のマウス」との12通りの交配から生まれる子孫マウスを実験で使用する。

摂食中枢特異的Cre発現マウス

Cre依存的遺伝子欠損マウス

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{AgRP-Creマウス} \\ \text{POMC-Creマウス} \\ \text{SF1-Creマウス} \\ \text{Sim1-Creマウス} \end{array} \right\} \times \left\{ \begin{array}{l} \text{ATF6}^{\text{flox/flox}}\text{マウス} \\ \text{IRE1}^{\text{flox/flox}}\text{マウス} \\ \text{PERK}^{\text{flox/flox}}\text{マウス} \end{array} \right\}$$

(2) ストレス剤依存性過食モデルマウスの摂食行動関連ニューロンおよびホルモンの活性調査

課題(1)の実験で見通しが立てば、摂食行動に関連するニューロンおよびホルモンなどの活性化状態をストレス誘導剤依存性過食モデルマウスにおいて河野助教の協力を得ながら調査したい。具体的には視床下部の室傍核および弓状核にあるニューロンの働き、そしてレプチンやグレリンの動態を過食モデルマウスと通常マウスの間で比較することである。またレプチン自身やレプチン作動性のPOMCニューロンへの刺激でストレス誘導剤を投与したモデルマウスの過食行動が抑制できるかどうかを調査し、その過食が引き起こされたメカニズムに迫る。

7. 共同研究の成果

これまでに申請者はツニカマイシンとよばれる小胞体ストレス誘導剤をマウスへ投与すると過食行動が引き起こされることを掴んでいる。そこで上記の解析を行い、その結果からPERKを欠損させたマウスでは摂食量の増え方(つまりストレス剤依存的な過食の誘導レベル)が他に比べて小さいことが分かった。

また視床下部の摂食中枢に由来する細胞株を用いた実験からはGADD34が摂食制御ホルモンのシグナル経路に影響するデータも得られた。これらの結果はPERK-eIF2 α -ATF4-GADD34経路が少なくとも部分的に摂食中枢で過食行動を制御する機能を持つ可能性を示唆しており、小胞体ストレス応答に関する新たな機能の発見に繋がると考えている。

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

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

③学会発表

岩脇隆夫、赤井良子「小胞体ストレス応答分子により制御される過食行動の分子メカニズム」第14回臨床ストレス応答学会大会 一般口頭発表(2019年11月3日;大阪市大)