

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 3年 4月30日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 京都大学大学院医学研究科
職 名 教授
研究代表者 竹内 理

下記のとおり令和2年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:20001)

1. 共同研究課題名	転写後調節による脂肪細胞制御機構の解明			
2. 共同研究目的	mRNA 分解酵素 Regnase-1 を脂肪細胞特異的に欠損するマウスでの代謝の変化を、群馬大学の保有する小動物代謝モニタリングシステム(Oxymax)を用いて共同で解析し、生体の脂肪分化・糖脂質代謝における Regnase-1 の役割を明らかにする。			
3. 共同研究期間	令和 2年 4月 1日 ~ 令和 3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) 竹内 理	大学院医学研究科	教授	研究の総括	
(分担研究者) 吉永 正憲	大学院医学研究科	助教	研究の計画、実験の実施および解析	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	分子糖代謝制御	氏 名	藤谷 与士夫

※ 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) 個体レベルのエネルギー代謝における Regnase-1 の機能解析

予備的な解析から、Regnase-1 欠損マウスの脂肪ではベージュ脂肪細胞のマーカーの発現が亢進していることを見出している。そこで、Regnase-1 欠損下においてベージュ脂肪細胞によるエネルギー代謝の亢進がみとめられるか検討するため、間接熱量測定法により脂肪細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスを解析する。また、ベージュ脂肪細胞は寒冷暴露などの外的因子によって誘導される。このプロセスに Regnase-1 が関与しているか検討するため、脂肪細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスに寒冷暴露を行い、ベージュ脂肪細胞の誘導の程度を多角的に検討する。

(2) 脂肪細胞における Regnase-1 の標的遺伝子の探索

脂肪細胞における Regnase-1 の標的を探索するため、脂肪細胞特異的 Regnase-1 欠損マウス由来の脂肪細胞を培養し、mRNA を回収してトランスクリプトーム解析を行い、Regnase-1 欠損下で発現の上昇している遺伝子を同定する。さらにルシフェラーゼを用いたレポーターアッセイを行うことで、Regnase-1 強制発現により標的候補遺伝子のレポーターの発現が低下するか検討する。

7. 共同研究の成果

(1) 個体レベルのエネルギー代謝における Regnase-1 の機能解析

本年度は脂肪細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスに通常食および高脂肪食を与え、複数の週令において間接熱量測定法による代謝解析の予備的検討を加えた。この結果、通常食を与えた20週令の脂肪細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスにおいて、酸素摂取量および二酸化炭素排出量が増加する傾向にあることを見出した。また、CT 撮像により脂肪細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスの脂肪量を測定したところ、脂肪量が減少する傾向にあり、また除脂肪体重が有意に増加することが見出された。したがって、Regnase-1 は脂肪量の調節、およびエネルギー代謝の制御に関与する可能性が示唆された。今後はより匹数を増やしたマウスのコホートを用いて本結果の再実験を行うとともに、除脂肪体重変動の原因についても解析を加える。

(2) 脂肪細胞における Regnase-1 の標的遺伝子の探索

脂肪細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスの白色脂肪のトランスクリプトーム解析を行い、Regnase-1 欠損下で発現が増加していた複数のベージュ脂肪細胞マーカー遺伝子を標的候補遺伝子として同定した。これらについてレポーターアッセイを実施したところ、Regnase-1 の強制発現によりこれらのレポーター活性が低下することを見出した。この結果は、Regnase-1 がこれらの遺伝子の mRNA を直接分解する可能性を示唆している。今後さらにこれらの遺伝子の mRNA の中で Regnase-1 が標的とする領域の同定を進める。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換 (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学会発表を行った主なもの3件以内(学会名、開催日、演題)

1. 竹内理, RNA 代謝による自然免疫応答の惹起と制御, 日本臨床免疫学会, 2020年10月15-17日.
2. Takeuchi, O., Regulatory mechanisms of innate immune responses, FIMSA Immunology course-2020, India, October 8, 2020.
3. Takeuchi, O., Immune regulation by translation-dependent mRNA decay, MBSJ2020, December 2-4, 2020.

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

・令和2年10月、12月および令和3年2月にオンラインにてミーティングを実施し、共同研究に関して得られたデータと今後の方針について議論を行った。