

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 3 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 九州大学大学院医学研究院
職 名 特任助教
研究代表者 井上 智彰

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: 20003)

1. 共同研究課題名	GLP-1 の臓器間ネットワークを介した代謝調節機構の解明		
2. 共同研究目的	申請者らが作出した GLP-1(glucagon like peptide-1)受容体神経特異的及び単球特異的欠損マウスを用いて、GLP-1 の糖代謝、脂質代謝、摂食、消化管運動といった代謝調節機構を臓器間ネットワークといった観点から検証する。		
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) 井上 智彰	九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野	職名:特任助教 学位:博士(医学) 取得年月日:2013.3.26	研究デザイン発案、研究実施、論文執筆
(分担研究者) 小川 佳宏	九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野	教授	研究の総括
横溝 久	九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科	特任助教	研究実施
加来 真理子	九州大学大学院医学系学府 病態制御内科学分野	大学院生	研究実施
梶谷 祐介	九州大学大学院医学系学府 病態制御内科学分野	大学院生	研究実施
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。

6. 共同研究計画

本研究では、遺伝子改変群(神経系特異的 GLP-1R 欠損マウスと単球特異的 GLP-1R 欠損マウス)と対照群に高脂肪食とストレプトゾトシン(STZ)負荷による高血糖状態を誘導する(糖尿病モデル動物)。遺伝子改変群と対照群の高血糖・高脂肪酸血症による代謝負荷による変化を下記の方法で比較することで、神経組織と単球における GLP-1R を介する臓器間ネットワークと臓器保護作用の分子機構を検討する。

- ① 心腎肝臓の末梢主要臓器の基本的な生理機能と代謝における表現型を観察する
- ② マイクロアレイ、プロテオソーム、メタボローム解析などによる網羅的な遺伝子、タンパク発現変化の比較を行う
- ③ 北村教授らとの共同研究にて膵島ホルモン分泌動態の観察を行う
- ④ 得られた知見に基づいた新規治療の標的や各組織の GLP-1R を活性化する低分子化合物、効率的な薬剤の探索的研究を計画する。

7. 共同研究の成果

申請者らが作出した loxP 配列で glp1r 遺伝子のエクソン 4、5 を挟む、floxed マウス (GLP-1r floxed mice) と、神経特異的に発現する Nestin-Cre マウス及び単球系細胞特異的に発現する LysM(lysozyme M)-Cre マウスとの交配によって生まれた仔の GLP-1 受容体の発現を RT-PCR 法で確認を行った。GLP-1R floxed floxed LysM-Cre マウスでは単球特異的に GLP-1 受容体が欠損していること、GLP-1R floxed floxed Nestin-Cre マウスでは神経系特異的に GLP-1 受容体が欠損していることを確認した。コントロールマウス及び組織特異的 GLP-1 受容体欠損マウスを 18 週齢まで飼育し血糖値、食事摂取量、体重の変化について評価したが、両群に有意な変化は認めなかった。尿中アルブミンでの腎症の評価、ヘマトキシリン染色で心肥大の評価を行い、両群に差を認めなかったが、心エコーで単球特異的 GLP-1R 欠損マウスで拡張機能障害を認めた。

さらにコントロールマウス及び単球特異的 GLP-1 受容体欠損マウスに 8 週間高脂肪食負荷を行い、18 週齢の時点で、尿中アルブミンでの腎症の評価、ヘマトキシリン染色で心肥大の評価を行ったが、両群に差を認めなかった。また脂肪肝や ALT についても評価したが有意な変化は認めなかった。心エコーでの評価では通常食での結果と同様に単球特異的 GLP-1R 欠損マウスで拡張機能障害を認めた。

単球 GLP-1 受容体が心臓拡張能に関与する可能性が示唆された。

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
なし

② この共同研究に基づくとの記載のある論文
なし

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)
なし

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)
・組織特異的 GLP-1R 欠損マウスの作出・系統維持の成功
・単球特異的 GLP-1R 欠損マウスの心臓の表現型の変化の情報共有
・膵島ホルモン分泌動態の観察の調整