

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 27日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 国立大学法人群馬大学 大学院保健学研究科
職 名 准教授
研究代表者 小澤厚志

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: 20027)

1. 共同研究課題名	エネルギー代謝調節機構における TRH の機能解明:PVN 特異的 TRH ノックアウトマウスの作製と解析		
2. 共同研究目的	甲状腺機能制御の最上位中枢は視床下部であるが、視床下部における Thyrotropin-releasing hormone(TRH) の責任領域は不明である。私達は最近、室傍核(paraventricular Nucleus:PVN)の TRH ニューロンに着目し、PVN 特異的 TRH 欠損マウスを作製し解析した。このマウスは、全身の TRH が欠損した conventional TRH 欠損マウスと比較して、耐糖能や体重増加といったエネルギー代謝調節の表現型に差があることが判明した。TRH そのものがエネルギー代謝系に及ぼす影響について詳細に解析することを研究目的とし、研究成果によってメタボリック症候群や肥満症の成因解明、治療法の開発につながることを期待される。		
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) 小澤 厚志	群馬大学大学院保健学研究科看護学講座 基礎看護学	職名:准教授 学位:博士(医学) 取得年月日:2002.3.31	研究の立案、実行、総括
(分担研究者) 近藤 友里	群馬大学大学院医学系研究科内科学講座 内分泌代謝内科学	大学院生	代謝機構に係る実験・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 河野大輔

※ 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) 2種類のノックアウトマウスにおける摂食量、飲水量、行動量の精密測定:

同程度の甲状腺機能低下症を呈する PVN-TRH^{-/-}と、全身の TRH が欠損した conventional TRH 欠損マウス(TRH^{-/-})において 15週齢以降で体重に有意差が生じる要因を解析するため、生体調節研究所内の摂食飲水行動量測定装置を用いて、PVN-TRH^{-/-}群、TRH^{-/-}群、野生型群の3群間の比較検討を行う。PVN-TRH^{-/-}群が野生型群、TRH^{-/-}と群と体重の有意差を生じる15週齢以降のマウスを用いた。

(2) コンピューター断層撮影装置を用いて、15 週齢以降の3群のマウスを撮影し、体重差が生じる誘引が皮下脂肪、内臓脂肪の量に起因するか否かを検討した。

(3) 3 群のマウスを4°Cの寒冷環境に暴露し、経時的に直腸温を測定し、種々の時点で安楽死させて褐色脂肪組織、白色脂肪組織、肝臓を単離した。TRH の熱産生における機能を解析するため、脂肪組織における UCP1 蛋白および mRNA 発現量をウエスタンブロット法、qPCR 法にて解析し、Pgc1 α や Fgf21 などの熱産生関連因子についても解析した。

7. 共同研究の成果

(1) 2種類のノックアウトマウスにおける摂食量、飲水量、行動量の精密測定:

同程度の甲状腺機能低下症を呈する PVN-TRH^{-/-}と、TRH^{-/-}においては、15週齢以降で体重に有意差が生じ、PVN-TRH^{-/-}群は TRH^{-/-}群に比較して優位に体重が減少していた。1日の摂食量は2群間で有意差を認めなかったが、体脂肪量が PVN-TRH^{-/-}群で有意に低かった。また除脂肪体重あたりの酸素消費量についても、PVN-TRH^{-/-}群で低かった。熱産生量理論値についても、群で低いことが示された。以上から TRH^{-/-}群に比較した PVN-TRH^{-/-}群の低体重は、食事摂取量の低下や熱産生量の増大でなく、脂肪量の減少によるものが示唆された。

(2) コンピューター断層撮影装置を用いて、15 週齢以降の3群のマウスを撮影したが、皮下脂肪、内臓脂肪に CT 画像では明らかな差を認めなかった。

(3)3群のマウスを4°Cに寒冷暴露後、褐色脂肪組織における UCP1 蛋白および mRNA 発現量をウエスタンブロット法、qPCR 法にて解析したところ、野生型に比較して PVN-TRH^{-/-}群、TRH^{-/-}群とも UCP1 の発現量は低下していた。また Pgc1 α や Fgf21 などの熱産生関連因子も同様に低下していた。

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

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)

第 62 回日本甲状腺学会学術集会、2019.10.10-12, 視床下部室傍核特異的 TRH ノックアウトマウスの作成と解析
第 93 回日本内分泌学会学術集会 2019.7.20-8.31, TRH-TSH-甲状腺系制御機構の視床下部 TRH ニューロンの責任領域は視床下部室傍核である～PVN 特異的 TRH ノックアウトマウスの解析

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)