

## 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 4 年 4 月 4 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 神戸学院大学 薬学部  
職 名 助教  
研究代表者 平岡 義範

下記のとおり令和3年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 20011 )

1. 共同研究課題名	適応熱産生機構におけるインスリン分解酵素の役割		
2. 共同研究目的	申請者は M16 ファミリーに属するメタロペプチダーゼであるナルディライジン(NRDC)が、細胞局在に依存した多機能性を有し、核内では転写調節因子として働き、褐色脂肪組織での適応熱産生機構において重要な働きをしていることを明らかにしている。M16 ファミリーに属するメタロペプチダーゼの中で、哺乳動物で NRDC と相同性の高い唯一の分子がインスリン分解酵素(IDE)である。そこで、本研究は適応熱産生機構における IDE の役割の解明を目的とする。		
3. 共同研究期間	令和3年 4月 1日 ~ 令和4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) 平岡 義範	神戸学院大学薬学部	助教	研究の総括
(分担研究者) 村瀬 満政 安田 智巳 藤本 明日香 藤岡 晃輔	神戸学院大学薬学部 神戸学院大学薬学部 神戸学院大学薬学部 神戸学院大学薬学部	学部生 学部生 学部生 学部生	糖・脂質代謝解析 糖・脂質代謝解析 組織学的解析 組織学的解析
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	分子糖代謝制御分野 分子糖代謝制御分野 ゲノム科学リソース分野 ゲノム科学リソース分野	氏 名 藤谷 与士夫 福中 彩子 畑田 出穂 堀居 拓郎

※ 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

適応熱産生には寒冷誘発性熱産生と食事誘発性熱産生があるが、今年度は主に「食事誘発性熱産生における IDE の役割の解明」を目的とし、以下の項目を検討する。

**1) IDE 欠損マウスを用いた解析:** ①基礎代謝: 8 週齢の野生型マウスおよび IDE 欠損マウス(IDE-KO)に普通食または高脂肪食を 12 週間負荷後、それぞれの体温、体重あたりの食餌摂取量、酸素消費量、運動量を測定する。②組織学的解析: 褐色脂肪組織、白色脂肪組織、肝臓を採取し、H&E 染色、抗体(UCP1、PGC-1 $\alpha$ など)を用いた免疫染色などの組織学的解析を行う。③糖代謝: 糖負荷・インスリン負荷試験を行い、耐糖能およびインスリン感受性を検討する。④血清脂質: 血清中のコレステロール、中性脂肪、遊離脂肪酸およびリポタンパク質を測定する。

**2) 脂肪細胞特異的 IDE 欠損マウスを用いた解析:** IDE floxed マウスと Adiponectin-Cre マウスを交配して、脂肪細胞特異的 IDE 欠損マウス(IDE-Adipo-KO)を作製し、IDE floxed マウスを対象とする。8 週齢のこれらのマウスに普通食または高脂肪食を 12 週間負荷後、IDE-KO と同様、上記①～④の項目を検討する。

**3) 酵素活性のない IDE のコンディショナルノックインマウスの作製:** WT の IDE 遺伝子を loxP で挟み、その後ろに変異の入った IDE(E111Q)の cDNA を繋ぎ、Cre により WT が欠損して変異 cDNA が発現するターゲティングベクターを構築し、酵素活性のない IDE のコンディショナルノックインマウス(IDE-E111Q-KI)を作製する。

## 7. 共同研究の成果

**1) IDE 欠損マウスを用いた解析:** IDE-KO は WT と比べて、高脂肪食負荷後はより顕著な体重増加が認められ、耐糖能異常およびインスリン抵抗性が増悪する傾向がみられているが、まだ十分な数の n が揃っていないため、今後も引き続き上記①～④の項目を検討する。

**2) 脂肪細胞特異的 IDE 欠損マウスを用いた解析:** IDE floxed マウスと Adiponectin-Cre マウスを交配しているが目的の IDE-Adipo-KO がなかなか生まれなため、今後は交配数を大幅に増やして目的のマウスを得た後、上記①～④の項目を検討する。

**3) 酵素活性のない IDE のコンディショナルノックインマウスの作製:** 酵素活性のない IDE のコンディショナルノックインマウス作製のターゲティングベクターの構築を試みているが、いまだ成功には至っていないため、今後も引き続きベクターの構築を試みる。

**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  
該当なし

②この共同研究に基づくとの記載のある論文  
該当なし

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)  
該当なし

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)  
・E-mail および Zoom による情報交換