

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 4年 4月28日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 岐阜大学大学院医学系総合診療・総合内科学
職 名 准教授
研究代表者 森 一郎

下記のとおり令和 年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:)

1. 共同研究課題名	白色脂肪細胞のミトコンドリア機能と肥満の関係解明			
2. 共同研究目的	申請者らは Rest を欠損させたマウス(Rest-KO)を作出し、2018 年から 2020 年度の共同研究において、このマウスは肥満となり、白色脂肪(WAT)のミトコンドリア機能の低下が示された。しかしこの機能低下が Rest の欠損によってもたらされ肥満となったものか、別の機序で肥満となった結果として WAT のミトコンドリア機能低下がもたらされたものかが解明されていない。今回の研究はこの点を解明することを目的とする。			
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	所属等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 森 一郎	岐阜大学大学院医学系 研究科 総合診療科・総 合内科学	職名:准教授 学位:博士(医学) 取得年月日:2013.3.31	研究の総括	
(分担研究者) 不破 雅之	岐阜大学医学部附属病院	助教	脂肪細胞に関わる実験・解析	
浅野 元尋	岐阜大学医学部附属病院	助教	動物の飼育や実験	
梶田 和男	岐阜女子大学	教授	脂肪細胞の解析や動物実験の指導	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝エピジェネティッ ク分野	氏 名	稲垣 毅

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

(課題番号:)

6. 共同研究計画

申請者はこれまでの共同研究の過程で、Rest-KOにおいて肥満が認められ、白色脂肪組織(WAT)ではミトコンドリア蛋白の翻訳に関与する遺伝子群(クラスター)の低下、cytochrome C 蛋白発現の低下、ミトコンドリア機能の低下傾向を見出した。しかしミトコンドリア機能低下が Rest の直接作用によるものか、Rest 欠損によりもたらされた肥満によるものかが不明である。そこで培養脂肪細胞の Rest を shRNA で欠失させ、ミトコンドリア機能への影響をみる。更に WAT におけるミトコンドリアの役割を明らかにする目的で、ミトコンドリア生成を調節する Tfam、電子伝達系の Cox10 を shRNA により培養脂肪細胞で欠失させて、脂肪滴、糖・脂肪代謝、アディポカイン産生への影響を検討する。これらと並行して、将来的に白色脂肪細胞特異的な Tfam、Cox10 欠損マウスを作出する目的で resistin (Retn)プロモーター下に Cre を発現する Retn-Cre マウスの作出を試みる。この過程において実験結果の解釈、Retn-Cre のベクター構築につき、共同で行う。

7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

申請者は REST-KO と対照マウスの脂肪組織より得た初代培養脂肪細胞におけるミトコンドリア機能を MitoTracker Red 染色で評価することを試みた。すると脂肪細胞の油滴に一致した MitoTracker Red の集積が認められた。この意義を解明する目的で、培養白色脂肪細胞、マウス脂肪組織からコラゲナーゼ処理で得られた遊離白色脂肪細胞を用いて検討した。以前から褐色脂肪細胞(BA)では Cytoplasmic Mitochondria (CM)と、Peridroplet Mitochondria (PDM)が存在することが知られていた。申請者は白色脂肪細胞(WA)においても、BA の CM/PDM に相当するミトコンドリア分画(CMw/PDMw)が存在することを確認した。更に PDMw ではミトコンドリア外膜にある MIGA2 が perilipin1/3 と結合しており、更に中性脂肪合成を担う DGAT2 がやはり PDMw に存在し、perilipin1/3 と結合していることを見出した。また pioglitazone 刺激により、培養細胞における PDMw/CMw が増大することを見出した。

以上の結果は、共同研究の主要なテーマである白色脂肪細胞のミトコンドリア機能の評価のやり方に、大きな予定変更が必要であることを示すものであり、REST-KO の評価は中断している。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・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できる限り記載してください。なお、論文の場合は、PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係 e-mail : kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp

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)

第64回日本糖尿病学会総会, 2021年5/20-22、Repressor element-1 silencing transcription factor (REST)が白色脂肪細胞のミトコンドリアに与える影響

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)

メールによる情報交換