

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 5 年 4 月 21 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 公益財団法人 神戸医療産業都市推進機構  
職 名 上席研究員  
研究代表者 稲田明理

下記のとおり令和4年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:20017)

1. 共同研究課題名	小腸・膵臓細胞におけるインクレチン産生調節機構の解明			
2. 共同研究目的	近年、糖尿病人口が急増し深刻な社会問題となっている。小腸から分泌される消化管ホルモンは、膵臓細胞から分泌されるインスリンやグルカゴンと共に食後の血糖値の上昇を抑制する重要な役割を担っているが、生体内における消化管ホルモンの産生や分泌の分子機構については、未解明な部分が多い。そこで、本共同研究では、遺伝子改変マウスを用いてこれらの消化管ホルモンを産生する仕組みを解明することを目的とする。			
3. 共同研究期間	令和 4 年 4 月 1 日 ~ 令和 5 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) 稲田明理	先端医療研究センター	上席研究員	代表	
(分担研究者)				
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝シグナル解析分野	氏 名	北村忠弘

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。

## 6. 共同研究計画

Cre-LoxP システムを用いて小腸 L,K 細胞、膵臓  $\alpha$  細胞特異的に遺伝子を欠損するマウス 2 種類を新たに作製する。これらのマウスにおいて、上記細胞に特異的に発現しているタンパク質に対する抗体を用いて FACS 解析を行い、細胞を採取する。この方法を用いれば、単離した細胞から、細胞数や一細胞当たりの消化管ホルモンの産生能の変化、関連遺伝子の発現量の変化について直接解析することが可能である。また、マウスの生化学的・組織学的解析を進め、糖負荷試験、分泌反応試験等を行い、耐糖能と糖代謝の変容を明らかにする。

## 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。

これまで、Cre-LoxP システムを用いて小腸 L,K 細胞、膵臓  $\alpha$  細胞特異的に遺伝子を欠損するマウス 2 種類を新たに作製し、ヘテロマウスどうしを掛け合わせて欠損マウスを作出した。これらの欠損マウスについて生化学的解析および組織学的解析を進め、コントロールと有意な差がないことを確認した。また、糖負荷試験により、欠損マウスには耐糖能異常があり、糖負荷後の関連ホルモン分泌量は大きく減少していることが明らかになった。さらに、小腸の L,K 細胞に特異的に発現しているタンパク質に対する抗体を用いて FACS 解析を行い、細胞を採取して解析したところ、細胞数(%)は変化していなかったが、消化管ホルモンおよび関連遺伝子の発現量が大きく減少し変化していることが明らかになった。別の糖代謝異常モデルマウスに同様の解析を行ない、欠損マウスとは対照的に通常時も糖負荷後にも関連因子が過剰に産生・分泌されていることが判明し(生体調節研究所との共同研究で正確に測定することができた)、これらが糖代謝に大きく関わっていることが示唆された。

過剰に分泌された関連因子の糖代謝への影響を解明するため、マウスの骨格筋 2 種類を単離し、骨格筋における糖取り込みを検討したところ、関連因子存在下では糖取り込み(ex vivo)が亢進することが判明した。

以上より、消化管ホルモンの産生機構と消化管ホルモンおよび関連因子の糖代謝への寄与が明らかになった。

## 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  
執筆中

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)

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)

- ・ホルモン測定方法
- ・結果について discussion を行ない、論文執筆。