

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 28 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 静岡県立大学
職 名 准教授
研究代表者 細岡 哲也

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: 21001)

1. 共同研究課題名	褐色脂肪組織熱産生における PDK1-FoxO1 経路の意義と分子機構の解明			
2. 共同研究目的	褐色脂肪組織は、寒冷や摂食などの環境変化に応じて熱産生を担う特異的部位であり、体温やエネルギー代謝の調節に重要な役割を担う。本研究では、インスリンによる代謝作用の発現に中心的な役割を担うキナーゼ PDK1 と下流の転写因子 FoxO1 の褐色脂肪組織特異的欠損マウスを用いて褐色脂肪組織による熱産生における PDK1-FoxO1 経路の意義と分子機構の解明を目指す。本計画は褐色脂肪組織のエネルギー基質利用を標的とした代謝異常に対する新規治療戦略の基盤構築に資する可能性があり、学術的な意義に加え臨床的にも有意義な成果が期待される。			
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) 細岡 哲也	静岡県立大学	准教授	研究統括	
(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。

(課題番号:)

6. 共同研究計画

本共同研究では、褐色脂肪細胞特異的 PDK1 欠損マウスを用いて褐色脂肪組織熱産生における PDK1 経路の意義を検証する。

1. 褐色脂肪細胞特異的 PDK1 欠損マウス (B-PDK1KO マウス) の褐色脂肪組織機能に関連する表現型解析
B-PDK1KO マウスにおける寒冷誘導性熱産生能を評価する。また、B-PDK1KO マウスを通常食環境や高脂肪食環境において飼育した際の体重や糖脂質パラメーターの変化を測定し、褐色脂肪組織機能の変化が全身の代謝変化に及ぼす影響を検証する。

2. オミックス解析を用いたエネルギー基質利用・選択性のメカニズムの解明

褐色脂肪組織熱産生のエネルギー基質利用制御における PDK1 経路の意義を検証するために、寒冷環境の B-PDK1KO マウスの褐色脂肪組織を用いて、メタボローム、トランスクリプトームなどのオミックス解析を行う。

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。

B-PDK1KO マウスは、ミトコンドリアの量や形態とは独立したメカニズムにより寒冷誘導性熱産生能が顕著に低下する。研究代表者は、褐色脂肪組織を用いたメタボローム解析を行い、B-PDK1KO マウスはコントロールマウスと比較し、TCA 回路の代謝物 X の濃度が著しく低下することを明らかとした。さらに、リアルタイム PCR を用いた遺伝子発現解析により、代謝物 X の生成に関わる酵素の発現が B-PDK1KO マウスにおいて著しく低下することも見出した。代謝物 X は褐色脂肪組織の熱産生活性を制御することが示されており、褐色脂肪組織の PDK1 経路は、代謝物 X の生成酵素の発現誘導を介する代謝物 X 生成により褐色脂肪組織の熱産生に関与することが明らかとなった。PDK1 の下流経路に関して、転写因子 FoxO1 の関与を検証するために、褐色脂肪組織特異的 PDK1/FoxO1 ダブル欠損 (B-PDK1/FoxO1DKO) マウスを作成した。B-PDK1KO マウスにおける寒冷耐性の低下は、B-PDK1/FoxO1DKO マウスにおいて部分的に改善することから、PDK1 経路による褐色脂肪組織熱産生制御に FoxO1 が関与することが明らかとなった。現在、このマウスのエネルギー消費量や呼吸商をはじめとする代謝解析を北村忠弘博士との共同研究により進めている。また同時に、褐色脂肪組織を用いたメタボローム・トランスクリプトーム解析を実施し、褐色脂肪組織 PDK1-FoxO1 経路による熱産生制御のメカニズムについて検証する。

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

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 96 回日本糖尿病学会中部地方会、2022 年 11 月 20 日、脂肪組織インスリン抵抗性と代謝疾患
- ・第 77 回日本栄養・食糧学会、2023 年 5 月 12-14 日(発表予定)、褐色脂肪組織におけるインスリンシグナル鍵キナーゼ PDK1 の生理的役割とメカニズムの解明

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)

- ・褐色脂肪細胞特異的 PDK1-FoxO1 ダブル欠損マウスの代謝解析を進める。
- ・次年度も共同研究を継続するとともに、本研究成果を論文化する。