

## 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 13 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 九州大学病院  
職 名 講師  
研究代表者 宮澤 崇

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:21009)

1. 共同研究課題名	GLP-1 の炎症細胞を介する抗メタボリックシンドローム作用の解明			
2. 共同研究目的	炎症細胞特異的 GLP-1(glucagon like peptide-1)受容体欠損マウスを用いてメタボリックシンドロームモデルを作成し、GLP-1 の炎症細胞に対する作用を解析し、GLP-1 の臓器保護作用を慢性炎症の観点から検証する。その生理学的、病理病態学的役割を明らかにすることは代謝性疾患のみならず様々な慢性炎症の関与が示唆される広範囲の疾患の理解・治療に応用できるものと考えられる。共同研究者の群馬大学生体調節研究所の北村忠弘教授らが開発した膵島ホルモンアッセイ系は GLP-1 による膵島制御を解析する上で重要な基幹技術になるものと考えている。			
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) 宮澤 崇	九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科	講師	研究デザイン発案、 研究実施、論文執筆	
(分担研究者) 小川 佳宏	九州大学大学院医学系学府 病態制御内科学分野	教授	研究の総括	
内田 啓一郎	九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科	特任助教	研究実施	
梶谷 祐介	九州大学大学院医学系学府 病態制御内科学分野	大学院生	研究実施	
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	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:21009)

## 6. 共同研究計画

単球特異的 GLP-1 受容体欠損マウスと対照群との比較を以下の方法で行う

- ① 高脂肪食負荷でのメタボリックシンドロームモデルマウスを作成し、GLP-1 作動薬の非投与・投与群に割付け糖脂質代謝並びに脂肪・肝臓・膵臓の炎症細胞の浸潤やサイトカイン分泌等の解析を行う。
- ② 北村教授らとの共同研究にて①のマウスの膵島ホルモン分泌動態の評価を行う。
- ③ 単球および骨髄由来マクロファージの GLP-1 存在・非存在下での表現型を解析する。
- ④ RNA-seq、プロテオーム・メタボローム解析などによる網羅的な遺伝子、タンパク発現変化の比較を行う

得られた知見に基づいた炎症細胞への GLP-1 作用の基盤理論の確立と動物モデルを用いての疾患応用への探索的研究を計画する。

## 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。

LysM-Cre を用いた炎症細胞特異的 GLP-1 (glucagon like peptide-1) 受容体欠損マウス (LysM-Cre Glp1rfl/fl) を使用して GLP1 が高脂肪食による視床下部の炎症を抑制するか解析を行う方針とした。まずミクログリアの GLP1 受容体シグナルが炎症を抑制するか評価を行うため、P0 マウスからミクログリアを単離培養し、qPCR で炎症関連の遺伝子発現量を評価した。ミクログリアは Leptin 刺激により炎症性サイトカイン関連遺伝子の発現が亢進するが、Leptin に加え GLP1 受容体作動薬を同時に投与すると、その発現が低下するのを確認した。今後は GLP1 受容体欠損ミクログリアで同様の実験を行い、GLP1 による炎症抑制効果が消失するか確認を行う。マウスの表現型の解析では高脂肪食を与えた後、GLP1 受容体作動薬を投与し、その後の摂餌量、体重の推移を評価したが、LysM-Cre Glp1rfl/fl 群と Glp1rfl/fl 群に有意な差は認めなかった。今後はこれらマウスから採取した視床下部の免疫染色を行い、ミクログリアの性状評価を行う予定である。

## 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@jimmu.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)
- 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)