

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 24 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 京都大学大学院医学研究科
職 名 教授
研究代表者 竹内 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:20001)

1. 共同研究課題名	転写後調節による脂肪細胞制御機構の解明			
2. 共同研究目的	mRNA 分解酵素 Regnase-1 を脂肪細胞特異的に欠損するマウスでの代謝の変化を、群馬大学の保有する小動物代謝モニタリングシステム(Oxymax)を用いて共同で解析し、生体の脂肪分化および糖・脂質代謝における Regnase-1 の役割を明らかにする。			
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) 竹内 理	大学院医学研究科	教授	研究の総括	
(分担研究者) 吉永 正憲 久保 隆博	大学院医学研究科 医学部	助教 医学部学生	研究の計画、実験の実施および解析 遺伝子欠損マウスの表現型解析	
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	氏 名	藤谷 与士夫

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

Regnase-1 は免疫制御に重要な RNA 分解酵素として同定された分子である(Yoshinaga et al., Immunol Med 2019 など概説)。本共同研究計画では、脂肪細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスにおいてみとめられる脂肪量減少や耐糖能改善について解明することを目指した。昨年度までの Oxymax による呼吸代謝解析や Seahorse 細胞外フラックスアナライザーによる解析から、Regnase-1 を欠損した脂肪細胞において代謝亢進は若干みとめられるが、脂肪細胞自身以外を介した代謝調節機構も寄与する可能性が考えられた。そこで脂肪細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスにおいてみとめられる脂肪量減少や耐糖能改善の原因として、全身の代謝に関与する脂肪組織内の M2型マクロファージなどが寄与する可能性を考えた。この可能性を検討するため、まず1細胞シーケンスと FACS により実際にこれらの細胞数が増加しているか解析する。次に、これらの細胞を除去すると脂肪細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスにおける脂肪量や耐糖能が変化するか検討する。以上の解析により、免疫細胞の制御を介した Regnase-1 の作用が代謝改善に寄与するか解明する。

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。

脂肪組織に含まれる免疫細胞集団とその遺伝子発現の変化について網羅的に検討するため、1細胞シーケンスと FACS により精巣上体脂肪 (eWAT) を解析した。その結果、脂肪細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスにおいては免疫細胞集団の割合に大きな変化がみとめられ、特に脂肪量の制御に関わるマクロファージや好酸球などの割合が著明に変化していた。脂肪細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスにおけるこれらの免疫細胞の変化が、個体レベルの糖・脂質代謝に寄与するか検討するため、特に増加していた細胞集団 X に関して特異的な除去抗体を投与することで検討したところ、脂肪細胞特異的 Regnase-1 欠損マウスにおいてみとめられた耐糖能の変化が抗体の投与処置により喪失したことから、免疫細胞集団の変化が耐糖能改善のメカニズムに寄与することが明らかとなった。本研究の立案と実施には生体調節研究所の藤谷・福中博士の代謝制御に関する知見が大きく貢献した。

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
投稿準備中。

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

1. Yoshinaga M, et al. (2022) The N(6)-methyladenosine methyltransferase METTL16 enables erythropoiesis through safeguarding genome integrity. Nat Commun. 13(1):6435.

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)

1. Yoshinaga M, Bassik MC, and Takeuchi O: Critical role of N6-methyladenosine modification deposited by METTL16 in hematopoiesis, 第 51 回日本免疫学術集会, 熊本県熊本市, 2022. 12. 7-9.

2. Yoshinaga M, Bassik MC, and Takeuchi O: The N6-methyladenosine transferase METTL16 enables erythropoiesis through safeguarding genome integrity, 第 45 回日本分子生物学会年会, 千葉県幕張市, 2022. 11. 30-12. 2.

3. Yoshinaga M, Kawahara Y, Bassik MC, and Takeuchi O: The N6-methyladenosine transferase METTL16 enables erythropoiesis through safeguarding genome integrity, 第 23 回日本 RNA 学会年会, 京都府京都市, 2022. 7. 20-22.

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)
・令和5年1月にオンラインにて共同研究に関して得られたデータと今後の方針について議論を行った。