

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 6 年 4 月 26 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所 属 機 関 名 公立学校法人横浜市立大学
職 名 助教
研究代表者 奥山 朋子

下記のとおり令和5年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:21003)

1. 共同研究課題名	自己免疫皮膚疾患における糖エネルギー代謝制御機構の解明				
2. 共同研究目的	マウス乾癬モデルにおける糖エネルギー代謝の変化を解析し、皮膚の表現型や炎症を介した糖エネルギー制御の機構を明らかにすることで、肥満・糖尿病治療における新たな治療標的の創出を目指す。				
3. 共同研究期間	令和 5 年 4 月 1 日 ~ 令和 6 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)	横浜市立大学大学院医学研究科分子内分泌・糖尿病内科学	職名:助教 学位:博士(医学) 取得年月日:2017.8.	動物実験、データ解析		
(分担研究者) 寺内 康夫	同上	教授	研究総括		
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝疾患医科学	氏 名	白川 純	

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

<1>マウス皮膚へ imiquimod を毒性量 1 週間連続塗布することで乾癬を惹起する。野生型マウスおよび皮膚特異的 S100A8 欠損マウスを用い、通常食負荷、高脂肪食負荷において、Columbus Instruments 社製 Oxyman 呼吸代謝モニタリングシステムによる O₂ 消費量、CO₂ 産出量、呼吸商および熱量を算出し、シンファクトリー社製の ACTIMO-100 にて行動量を測定する。

<2>これまでに通常食負荷全身 Fbln5 欠損マウスおよび野生型マウスのエネルギー代謝および行動量の解析を行い、Fbln5 欠損マウスでは酸素消費量および呼吸商は野生型マウスと同等であったものの、行動量が有意に低下していることを確認している。今後高脂肪食負荷の Fbln5 欠損マウス、組織特異的 Fbln5 欠損マウス (KRT14-Cre マウス、Alb-Cre マウス、Adipoq-Cre マウス、ACTA1-Cre マウス、Tek-Cre マウス) および各々のコントロールマウスを用い (各群 n=5)、上記と同様のエネルギー代謝、行動解析を行う。また、初代培養幹細胞や脂肪細胞の解糖系やミトコンドリア呼吸の評価を行い、細胞代謝の状態を解析する。

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。

KRT14-Cre マウスおよび S100A8 floxe マウスの交配により皮膚特異的 S100A8 マウスを樹立し、通常食負荷下においては 4℃ の寒冷刺激下での直腸温は同等であった。今後高脂肪食負荷下も含め Oxyman 呼吸代謝モニタリングシステムによる O₂ 消費量、CO₂ 産出量、呼吸商および熱量の測定を進めていく。マウス皮膚へ imiquimod を毒性量 1 週間連続塗布することで乾癬を惹起したモデルにおいて、耐糖能やインスリン感受性、皮膚乾癬スコアや皮膚の各種遺伝子発現について検討ところ、imiquimod の 1 週間の塗布により皮膚において乾癬様変化が惹起され各種遺伝子発現が変化した、体重は減少し耐糖能・インスリン感受性の改善を認めた。この系に関しても、今後 Oxyman 呼吸代謝モニタリングシステムによる O₂ 消費量、CO₂ 産出量、呼吸商および熱量の測定を進めていく。

各種組織特異的 Fbln5 欠損マウス (KRT14-Cre マウス、Alb-Cre マウス、Adipoq-Cre マウス、ACTA1-Cre マウス、Tek-Cre マウス Tagln-Cre マウス) を樹立した。血管平滑筋 (Tagln-Cre との交配による) 特異的 Fbln5 欠損マウスでは大動脈における Fbln5 の発現低下を認めたが、インスリン感受性や体重はコントロールマウスと同等であった。その他のマウスでは標的臓器における Fbln5 発現の低下は見られなかったことにより、今後さらに Wnt1-Cre マウスを用いた神経堤細胞特異的 Fbln5 欠損マウス、および Tek-Cre/Tagln-Cre 両 Fbln5 欠損マウスを樹立し、今後表現系を解析していく予定である。

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@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

Miyashita D, Inoue R, Tsuno T, Okuyama T, Kyohara M, Nakahashi-Oda C, Nishiyama K, Fukushima S, Inada Y, Togashi Y, Shibuya A, Terauchi Y, *Shirakawa J. Protective effects of S100A8 on sepsis mortality: links to sepsis risk in obesity and diabetes. iScience. 25(12):105662, 2022.

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 36 回日本糖尿病・肥満動物学会年次集会, 2023 年 2 月 17-18 日, 細胞外マトリックス分子による臓器連関を介した糖代謝制御機構

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)

月に 1 回ミーティングを行っており、その他毎週研究進捗状況についてメールで連絡をとっている。