

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7年4月30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 東京都医学総合研究所  
職 名 主席研究員  
研究代表者 平林哲也

下記のとおり令和6年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:24001)

|                             |   |         |                  |      |
|-----------------------------|---|---------|------------------|------|
| 1. 共同研究課題名                  | リン脂質分解を介したトリグリセリドとグルコースの代謝制御  |         |                  |      |
| 2. 共同研究目的                   | 脂質代謝異常は肥満や糖尿病と密接に関連するが、リン脂質代謝の寄与は未解明部分が多い。本研究では、リン脂質分解反応が全身のエネルギー代謝に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、リン脂質分解の律速を担うリゾホスホリパーゼである PNPLA7 の組織特異的欠損マウスを用いて、トリグリセリドやグルコースの代謝機能制御にリン脂質分解が及ぼす影響を精査する。 |         |                  |      |
| 3. 共同研究期間                   | 令和6年4月1日 ~ 令和7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)<br>平林 哲也            | 東京都医学総合研究所<br>基盤技術支援センター  | 主席研究員   | 研究の総括            |      |
| (分担研究者)<br>川口 舞             | 東京都医学総合研究所<br>基盤技術支援センター  | 協力研究員   | 遺伝子改変マウスに係る実験・解析 |      |
| 5. 群馬大学生体調節研究所<br>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:24001)

## 6. 共同研究計画

これまでに我々はリゾホスホリパーゼ PNPLA7 が、肝臓、骨格筋、白色脂肪組織に高発現し、肝臓ではリン脂質主要成分であるホスファチジルコリンを分解して可溶性低分子のグリセロホスホコリンやコリンを取り出すのに重要であることを見出してきた。本研究では、リン脂質分解経路とトリグリセリドやグルコースの代謝の間のクロストークおよび臓器連関の全容を明らかにすることを目指し、以下の実験調査を行うことを計画した。

### (1) 組織特異的欠損マウスの表現型解析

肝臓、骨格筋、白色脂肪組織などの特異的 *Pnpla7* 欠損マウスに対して、各種エネルギー代謝指標を測定し、メタボローム解析を行う。絶食や運動負荷をかけた際などの耐糖能、各組織の代謝指標を評価する。

### (2) 初代培養細胞を用いた代謝フラックス解析

遺伝子改変マウス由来の初代培養細胞に、安定同位体で標識したリン脂質を取り込ませ、リン脂質分解由来の成分がグルコースやトリグリセリドの代謝経路へどの程度流れるかを追跡する。

## 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。

肝臓特異的 *Pnpla7* 欠損マウスを絶食すると、体重減少率はコントロール群と同程度であったが、肝臓へのトリグリセリド蓄積が大幅に減少した。この欠損マウスでは、肝臓における脂肪酸やトリグリセリドの生合成・分解に関わる酵素群の発現量には変化が見られなかったのに対し、解糖系からTCA回路へのアセチルCoA供給が促進されていたことから、絶食時に肝臓のリン脂質分解経路が阻害されると、トリグリセリド合成のみならず糖質利用にも影響を及ぼすことが明らかとなった。骨格筋特異的遺伝子欠損マウスへの運動負荷時の代謝指標測定に関しては、詳細な実験方法や手技に関して、共同研究担当教員である白川純教授と緊密な連携を図って頂きながら遂行した。現在、リン脂質分解の阻害による糖代謝系への影響をメタボロミクス解析等で詳細に検討すると共に、初代培養肝細胞析を用いた代謝フラックス解析を継続中である。

## 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

該当なし

### ②この共同研究に基づくとの記載のある論文

該当なし

### 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 (学会名) The 64th International Conference on the Bioscience of Lipids

(開催日) 2024年10月15日

(演題) Role of phospholipid decomposition by the lysophospholipase PNPLA7 in hepatocytes

2 (学会名) 第97回日本生化学会大会

(開催日) 2024年11月6日

(演題) リゾホスホリパーゼ PNPLA7 は肝臓におけるメチル基代謝とトリグリセリド蓄積を制御する

### 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)

- ・ 組織特異的欠損マウスの運動負荷実験の打ち合わせをオンラインミーティングにて行った。
- ・ 研究進捗は必要に応じて適宜電子メール等にて共有している。