

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 6 月 23 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 群馬大学大学院医学系研究科  
職 名 教授  
研究代表者 山田 英二郎

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:24025)

1. 共同研究課題名	肥満抵抗性を示すモデルマウスにおける膵β細胞機能の解析		
2. 共同研究目的	肥満や脂肪肝によるインスリン抵抗性に対して膵β細胞は代償性の変化を呈するが、その機序は不明な点が多い。本研究では、高脂肪食負荷による食餌誘導性の肥満・肝脂肪化に抵抗性を示す Helz2 欠損マウスを用いて、肥満状態における肝臓と膵β細胞の連関の解明に迫る。		
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) 山田 英二郎	大学院医学系研究科	教授	研究の総括
(分担研究者) 吉野 聡 雷 暁	大学院医学系研究科 大学院医学系研究科	助教(病院) 大学院生	研究全般に対する助言等 マウスに係る実験・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	代謝疾患医科学分野	氏 名 石田 恵美

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)高脂肪食負荷 Helz2KO の作成と表現型の確認:** Helz2KO の heterozygote 同士の繁殖により homozygote (Helz2-/-)、wild type (WT)を得て、両群に高脂肪食負荷を 16 週間実施する。血糖値および体重の変化、耐糖能、インスリン感受性、血中脂質の解析、肝臓、骨格筋、脂肪組織などの代謝臓器における組織学的検討を行う。また、呼吸代謝モニターにて酸素消費量や活動量等の計測を行う。

**2)Helz2KO における膵β細胞機能の解析:** コラゲナーゼ法による膵島単離を行い、グルコース刺激インスリン分泌試験(GSIS)にて、インスリン分泌能を測定する。RNA や蛋白を抽出して qPCR 法(場合により RNA-seq)や WB 法を行い、糖尿病におけるβ細胞機能不全に関わる遺伝子等の発現を、Helz2-/-と WT 間で比較する。また、還流固定により膵臓の染色用標本を作成し、β細胞機能不全に関わる遺伝子発現について免疫染色で確認する。

**3)Helz2KO におけるβ細胞機能に関連する遺伝子の解析:** Helz2-/-と WT のβ細胞において発現に変動のある遺伝子が検出された場合、さらに生理学的機能解析を追加する。

## 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。

Helz2KO に HFD を 16 週間実施したところ、WT と比較し KO において体重増加の抑制、血糖値の改善、脂肪組織重量の低下(褐色・皮下・内臓脂肪とも)、ITT や IPGTT による、耐糖能異常の改善やインスリン抵抗性の改善、血中アディポネクチンの上昇などが見られた。また、KO において酸素消費量の上昇(明期・暗期とも)を認めた。一方、活動量に KO と WT の差はなかった。生調研では、メタボリックケージによる実験を主に担当した。

現在は、上記の phenotype が確認された HFD 負荷時の Helz2KO において、単離膵島を用いてβ細胞機能に関わる諸実験を実施している。膵島単離技術等のアドバイスを生調研側担当者が担っている。

## 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@ml.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

Satoshi Yoshino, Emi Ishida, Kazuhiko Horiguchi, Shunichi Matsumoto, Yasuyo Nakajima, Atsushi Ozawa, Masanobu Yamada, Eijiro Yamada. Mixed-Lineage Leukaemia Gene Regulates Glucose-Sensitive Gene Expression and Insulin Secretion in Pancreatic Beta Cells. Int J Mol Sci. 2024, 25(9):4704

### 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)

メールおよび直接対面にて、実験手法の伝達、実験に使うマウスの授受、実験データの共有などを行った。