

Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—

研究成果最終報告書<概要>

施設・所属: 群馬大学生体調節研究所

氏名 佐々木 努

1. 概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 枚数は1ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む)

[研究目的]

視床下部 Sirt1 の食欲調節機能が糖尿病の新規治療標的となりうるか検討するために、視床下部特異的に Sirt1 の遺伝子操作を行い、摂食量・体重・エネルギー代謝・活動量などへの影響を長期観察する。

[研究手法]

我々が作成した *Rosa26* 座位に Cre リコンビナーゼで発現が誘導される Sirt1 (野生型 (WT)、もしくは酵素不活型 (H355Y)) の cDNA を導入した遺伝子改変マウス (*Rosa26-Sirt1* conditional knock-in mouse) を用いた解析を行った。具体的には、(1) 定位脳手術による Cre アデノウイルスの注入実験と、(2) *Pomc*-Cre マウスおよび *Agrp*-Cre マウスとの交配による遺伝子改変実験を行った。体重、摂食量、エネルギー消費への影響を検討し、必要に応じてさらなる解析を行った。

[研究成果]

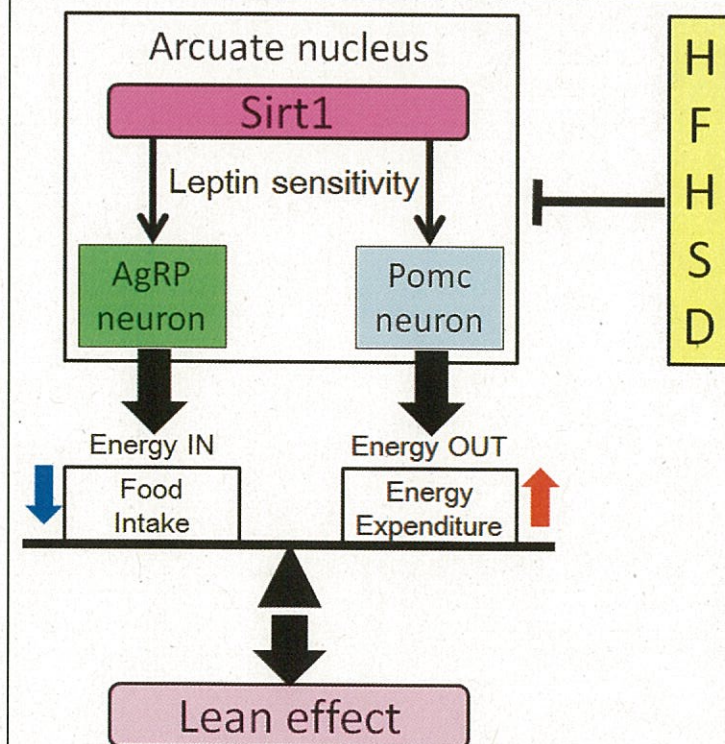
定位脳手術による Cre アデノウイルス注入実験はデータのばらつきが激しく、実験を打ち切った。その分、交配による遺伝子改変マウスの解析に注力した。POMC もしくは AgRP ニューロンでのコンディショナルノックイン (KI) マウスの体重・摂食量・呼吸代謝・遺伝子発現を検討した。

その結果、Sirt1 は POMC ニューロン及び AgRP ニューロンのレプチン感受性を制御し、POMC ニューロンでは脂肪組織への交感神経活性を上げるによりエネルギー消費を亢進させ、AgRP ニューロンでは摂食を抑制させ、その結果エネルギーバランスを負に制御することを明らかにした。また、食事性肥満は視床下部 Sirt1 による抗肥満効果を抑制することも明らかにした。

[今後の課題]

Sirt1 によるレプチン感受性改善の分子機序の解明、および食事性肥満による Sirt1 の抗肥満効果消失の分子機序の解明の2点が、今後の新しい課題として本研究の成果から見出された。

本研究成果のまとめの概念図



Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—
研究成果最終報告書<発表実績/予定一覧>

施設・所属: 群馬大学生体調節研究所

氏名 佐々木 努

	発表時期	発表学会または論文掲載/投稿誌
1	2011/4/23	第 84 回日本内分泌学会 佐々木 努、天野 剛介、北住 知也、菊池 司、小林 雅樹、北村 忠弘: 「Rosa26-Sirt1 ノックインマウスを用いた視床下部 Sirt1 とエネルギーバランスの 解析」
2	2011/5/19	第 54 回日本糖尿病学会 佐々木 努、天野 剛介、北住 知也、菊池 司、小林 雅樹、北村 忠弘:「POMC 陽 性神経細胞の Sirt1 はエネルギー消費を制御する」
3	2011/6/26	第 71 回アメリカ糖尿病学会 Sasaki T, Amano K, Kitazumi T, Kikuchi O, Kobayashi M, Kitamura T: Pomc-Cre; Sirt1 conditional Knock-In Mice Present Lean Phenotype Due to Increased Energy Expenditure.
4	2011/9/15	第 34 回日本神経科学大会 Sasaki T, Kitazumi T, Amano K, Kikuchi O, Yokota-Hashimoto H, Kobayashi M, Kitamura T: Induction of Sirt1 expression in the murine hypothalamic AgRP and Pomc neurons leads to lean phenotype due to decreased food intake and increased energy expenditure.
5	2011/9/24	第 32 回日本肥満学会 佐々木 努、北住 知也、天野 剛介、菊池 司、橋本 博美、小林 雅樹、北村 忠弘: 「AgRP・Pomc ニューロンでの Sirt1 過剰発現マウスでの摂食・エネルギー消費 調節機構」
6	2011/10/30	アメリカ糖尿病学会研究シンポジウム“Diabetes and the Brain” Sasaki T, Kitamura T: Conditional Knock-in of SIRT1 in AGRP or POMC Neurons Lead to Lean Phenotype due to Decreased Food Intake and Increased Energy Expenditure.
7	2012/2/14	Keystone Symposium “Sirtuins in Metabolism, Aging and Disease” Sasaki T, Kitazumi T, Amano K, Kikuchi O, Shimpuku M, Yokota-Hashimoto H, Kobayashi M, Kitamura T: Induction of Sirt1 expression in the murine hypothalamic AgRP and Pomc neurons leads to lean phenotype due to decreased food intake and increased energy expenditure.
8	2012/3/29	第 89 回日本生理学会大会 Sasaki T, Shimpuku M, Kikuchi O, Yokota-Hashimoto H, Kobayashi M, Kitamura T: Induction of Sirt1 expression in the murine hypothalamic AgRP and Pomc neurons leads to lean phenotype due to decreased food intake and increased energy expenditure
9	2012/4/19	第 85 回日本内分泌学会 佐々木 努、新福 摩弓、菊池 司、橋本 博美、小林 雅樹、北村 忠弘:「POMC・ AgRP ニューロンでの Sirt1 過剰発現マウスの摂食・エネルギー消費調節機 構」
10	2012/5/19	第 55 回日本糖尿病学会 佐々木 努、新福 摩弓、菊池 司、橋本 博美、小林 雅樹、北村 忠弘:「POMC・ AgRP ニューロンでの Sirt1 過剰発現マウスの摂食・エネルギー消費調節機 構」
11	2012/9/18	第 35 回日本神経科学大会 Sasaki T, Shimpuku M, Kikuchi O, Amano K, Kitazumi T, Yokota-Hashimoto H, Kobayashi M, Kitamura T: Molecular mechanism for the anti-obesity effect of hypothalamic Sirt1.
12	2012/10/11(予定)	第 33 回日本肥満学会 佐々木 努、新福 摩弓、菊池 司、橋本 博美、小林 雅樹、北村 忠弘:「POMC・ AgRP ニューロンでの Sirt1 過剰発現マウスの摂食・エネルギー消費調節機構」
13	2012/10/25(予定)	Keystone Symposium “Aging and Diseases of Aging” Sasaki T, Shimpuku M, Kikuchi O, Susanti VY, Yokota-Hashimoto H, Kobayashi M, Kitamura T: Hypothalamic Sirt1 achieves negative energy balance by stimulating energy expenditure in POMC neurons and by suppressing food intake in AgRP neurons.