

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: 公益財団法人先端医療振興財団・先端医療センター 氏名 田中 智洋

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)

われわれの体は、食物中に含まれる脂質を胆汁酸の作用でミセル化し、膵リパーゼやエステラーゼの作用で加水分解することにより消化して、腸管上皮細胞より吸収している。吸収された脂質は門脈ないしはリンパ管を介して肝臓や末梢臓器に運ばれエネルギー源として用いられる。一方、余剰となったエネルギーは脂肪細胞において中性脂質(トリグリセライド)として蓄積され、必要となった際に動員される。このようなシステムにより、われわれは脂質を効率の良い栄養源として用いることができている。本研究では、肝臓、脂肪細胞、膵外分泌腺等に存在する膜タンパク質、 β Klotho に着目して、その分子機能の解明に取り組んだ。

β Klotho の遺伝子欠損マウスでは FGF15 による肝臓での胆汁酸合成阻害が障害されることで、胆汁酸過剰症が認められる一方、野生型やヘテロ欠損マウスと比較して体重が軽く、高脂肪食による肥満の誘導に対して抵抗性を示す。本研究では、 β Klotho 遺伝子欠損マウスの“やせ”の表現型が、肝臓での β Klotho 欠損による二次的な影響であるかどうかを確かめるため、肝細胞で特異的に β Klotho を発現するトランスジェニックマウスを作製し β Klotho 遺伝子欠損マウスと交配することにより、肝臓での β Klotho 発現を回復させた遺伝子欠損マウスの作製に成功した。このマウスでは、胆汁酸合成亢進の表現型の消失の一方で体重減少については必ずしも消失しておらず、脂肪細胞や膵臓など肝臓以外での β Klotho の機能の喪失が β Klotho 遺伝子欠損マウスの体重減少の原因である可能性が示唆された。さらに本研究では FGF15 が膵臓に作用して膵液分泌を促進する可能性、 β Klotho に依存すると考えられる、脂肪細胞の新たな栄養分子応答性の発見に至った。

本研究により、栄養源としての食物脂質の消化、吸収、体内分配を種々の局面で制御する新しい脂質代謝制御因子としての β Klotho の機能が明らかとなり、われわれの体内で“脂質の流れ”が如何に制御されているかに関する新たな知見が得られた。

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: 公益財団法人先端医療振興財団・先端医療センター 氏名 田中智洋

	発表時期	発表学会または論文掲載/投稿誌
1	2012年1月4日 (available online)	O. Asai, K. Nakatani, T. Tanaka , H. Sakan, A. Imura, S. Yoshimoto, K.I. Samejima, Y. Yamaguchi, M. Matsui, Y. Akai, N. Konishi, M. Iwano, Y. Nabeshima, Y. Saito. Decreased renal alpha-Klotho expression in early diabetic nephropathy in humans and mice and its possible role in urinary calcium excretion. <i>Kidney Int.</i> 81(6):539-547, 2012
2	2012年2月1日	田中智洋、鍋島陽一 心腎連関解明の新しい分子標的 α Klotho Cardiovascular Frontier Vol.3 No.1: 30-37, 2012
3	2010年9月1日	田中智洋、鍋島陽一 Klotho ファミリーによる代謝の統合的制御 病理と臨床 Vol.28 No.9: 924-931, 2010
4	2011年7月8日	田中智洋、小林加奈子、鷲田美和、鍋島陽一 哺乳類個体の代謝制御における β Klotho の機能解明を 目指して 第29回日本内分泌学会 内分泌代謝学サマ ーセミナー (ポスター) 仙台
5	2011年7月16日	田中智洋 クロトローの分子機能から明らかとなるカルシウム・脂質 の新しい制御メカニズム 第45回兵庫内分泌研究会 (教育講演) 神戸
6	2011年9月23日	田中智洋、小林加奈子、岡田定規、中川真美、鷲田美和、 斎藤能彦、伊村明浩、鍋島陽一 β Klotho 結合分子の同定と脂肪細胞機能制御における 意義の探索 第32回日本肥満学会 (口演) 淡路
7	2011年12月23日	田中智洋 β Klothoによる代謝制御の全貌解明を目指して 第1回 Metabolism Scientific Forum (口演) 東京
8	2012年2月9日	田中智洋 脂肪細胞は何を感じ、どう変化するのか— β クロトロー分子の機能解析からのところみ 文部科学省 特別経費プロジェクト学術講演会 (招請講演) 沖縄
9	2012年7月13日	小林加奈子、田中智洋、鍋島陽一 アルブミンプロモーターを用いた β -klotho トランスジ ェニックマウスの作製と表現型の解析 第30回日本内分泌学会 内分泌代謝学サマーセミナー (ポスター) 伊香保
10	2012年10月12日	田中智洋、小林加奈子、鷲田美和、伊村明浩、鍋島陽一 3T3-L1 脂肪細胞の栄養分子応答性に関する検討 第33回日本肥満学会 (ポスター) 京都