

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学
氏 名	野村 和弘
研究テーマ	肥満病態形成における PGC-1 α 新規アイソフォームの役割

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【研究目的】PGC-1 α は運動時に骨格筋で発現が増加する転写コアクチベーターとして知られ、運動による代謝改善に重要な役割を果たす可能性が注目されている。我々は既知 PGC-1 α の第一エクソン上流に存在する新規な第一エクソンから転写が開始される PGC-1 α の新規アイソフォーム2種を同定し、既知アイソフォームを PGC-1 α a、新規アイソフォームを PGC-1 α b/c と名付けた。運動による PGC-1 α の発現増加の本態は PGC-1 α b/c が担うと考えられ、本研究では PGC-1 α 新規アイソフォームのエネルギー代謝制御および肥満病態形成における役割について検討した。

【研究手法・成果】

① PGC-1 α b/c 特異的欠損マウスの作製、その肥満・インスリン抵抗性発症メカニズム

PGC-1 α b/c 遺伝子欠損マウスは、肥満とインスリン抵抗性を呈し、エネルギー消費量は、運動量が増大する暗期でのみ低下を認めた。

② PGC-1 α b/c の発現誘導メカニズムと肥満病態形成における役割

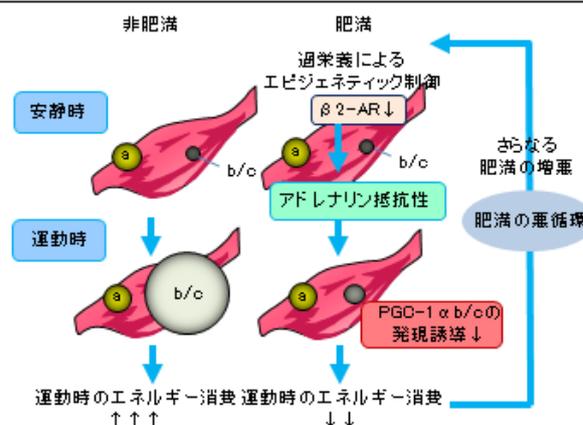
野生型マウスに $\beta 2$ アドレナリン受容体 ($\beta 2$ AR) 作動薬を投与すると、運動時と同様に骨格筋で PGC-1 α b/c の発現が著増し、 β 遮断薬を前投与すると、運動による骨格筋の PGC-1 α b/c の発現増加は抑制された。また PGC-1 α b/c 欠損マウスでは運動及び $\beta 2$ AR 作動薬投与によるエネルギー消費の増大が減弱していた。さらに肥満モデルマウスの骨格筋では、 $\beta 2$ AR 作動薬による PGC-1 α b/c の発現増加およびエネルギー消費の増大が著しく抑制されていた。この時肥満モデルマウスの骨格筋では、 $\beta 2$ AR の発現が特異的に低下し、アドレナリン感受性の低下、即ち「アドレナリン抵抗性」が生じていると考えられた。

③ 肥満での骨格筋アドレナリン抵抗性におけるエピジェネティック制御

肥満マウスの骨格筋では、 $\beta 2$ AR 遺伝子のプロモーター領域の DNA が高メチル化状態にあり、この結果、 $\beta 2$ AR の発現が低下し、「アドレナリン抵抗性」を引き起こすと考えられた。

以上の結果から、新規アイソフォーム PGC-1 α b/c は、運動時のエネルギー消費の増大に重要な役割を果たすとともに、肥満における骨格筋の「アドレナリン抵抗性」の発症病理にも関与する因子であることが明らかとなった。過栄養がもたらすエピジェネティック制御による骨格筋の β AR の発現低下は、アドレナリン抵抗性を生じさせ、肥満をもたらす一因になると考えられた。

骨格筋の「アドレナリン抵抗性」は PGC-1 α b/c の誘導不全を介して肥満を誘導



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2015年10月	第36回日本肥満学会 野村和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川涉 骨格筋のアドレナリン抵抗性は肥満を惹起する
2	2015年10月	The 46 th NIPS International Symposium (Symposium) Kazuhiro Nomura Role of novel variants of PGC-1 α in the regulation of energy metabolism
3	2015年7月	第33回内分泌代謝学サマーセミナー(内分泌学若手研究者発表) 野村和弘、小川涉 PGC-1 α 新規アイソフォームの機能解析を通じた運動による代謝改善機能の解析
4	2015年5月	第58回日本糖尿病学会年次学集会 野村和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川涉 肥満病態形成における骨格筋アドレナリン抵抗性の関与と PGC-1 α 新規アイソフォームの役割
5	2015年4月	第88回日本内分泌学会学術総会 野村和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川涉 肥満病態形成における骨格筋アドレナリン抵抗性の関与
6	2014年10月	第35回日本肥満学会(シンポジウム) 野村和弘、小川涉 PGC-1 α 新規アイソフォームの機能解析を通じた運動による代謝改善機構の解析
7	2014年5月	第57回日本糖尿病学会年次学集会 水崎奈央、野村和弘、細岡哲也、春日雅人、小川涉 PGC-1 α 各種アイソフォームの発現パターンと機能の解析
8	2014年5月	第57回日本糖尿病学会年次学集会 野村和弘、水崎奈央、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川涉 骨格筋のアドレナリン抵抗性は PGC1 α 新規アイソフォームの誘導不全により肥満を惹起する
9	2014年4月	第51回日本臨床分子医学会学術集会 野村和弘、水崎奈央、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川涉 骨格筋のアドレナリン抵抗性は PGC-1 α 新規アイソフォームの誘導不全により肥満を惹起する
10	2014年4月	第87回日本内分泌学会学術総会 水崎奈央、野村和弘、細岡哲也、春日雅人、小川涉 PGC1 α 各種アイソフォームの発現パターンと機能の解析

11	2014年4月	第87回日本内分泌学会学術総会 野村和弘、水崎奈央、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川渉 骨格筋のアドレナリン抵抗性は PGC1 α 新規アイソフォームの誘導不全により肥満を惹起する
12	2014年4月	第87回日本内分泌学会学術総会(シンポジウム) 小川渉、野村和弘、細岡哲也 PGC1 α による骨格筋量とエネルギー制御のメカニズム
13	2013年12月	第7回国際医科学研究会フォーラム 生理活性物質とミトコンドリア (シンポジウム) 野村和弘 PGC-1 α 新規バリエーションのエネルギー代謝制御における役割
14	2013年10月	第34回日本肥満学会 水崎奈央、野村和弘、細岡哲也、春日雅人、小川渉 PGC-1 α の各種新規アイソフォームの発現と機能の解析
15	2013年10月	第34回日本肥満学会 (YIA 受賞) 野村和弘、水崎奈央、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川渉 肥満病態形成における PGC-1 α 新規アイソフォームの役割
16	2013年10月	Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group symposium 2013 (Symposium) Kazuhiro Nomura, Tetsuya Hosooka, Nao Mizusaki, Tsutomu Sasaki, Tadahiro Kitamura, Hiroshi Sakaue, Masato Kasuga, Wataru Ogawa Role of novel variants of PGC-1 α in the regulation of energy metabolism

3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2015年11月	投稿予定 Kazuhiro Nomura, Wataru Ogawa, Shinichi Kinoshita, Tsutomu Sasaki, Tomoya Kitazumi, Tadahiro Kitamura, Tetsuya Hosooka, Yoko Senga, Aki Emi, Kumiko Hayashi, Masahiro Matsuo, Hitoshi Okamura, Kyoko Toitani, Hiroshi Sakaue, Yutaka Nakaya, Alexander M. Wolf, Taku Amo, Naomi Kamimura, Shigeo Ohta, Tomoo Itoh, Yoshitake Hayashi, Hiroshi Kiyonari, Anna Krook, Juleen R. Zierath & Masato Kasuga Novel variants of PGC-1 α control energy efficiency, body mass, and insulin sensitivity
2		
3		
4		