

Banyu Foundation Research Grant 2015—生活習慣病領域—

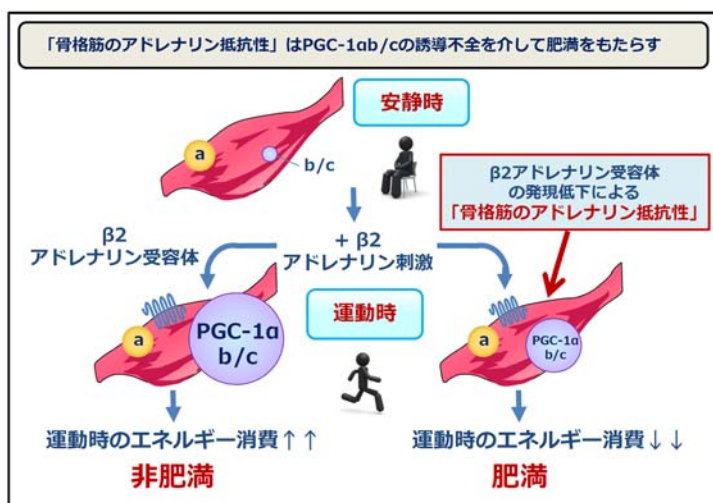
研究成果報告書(追加助成) <概要>

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

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。研究目的、研究手法、研究成果などを1ページにまとめてください。(図表、写真などの貼付を含む)

【研究背景・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であり、運動による代謝改善に重要な機能を果たす可能性が注目されている。我々は、既知 PGC-1 α (PGC-1 α a) 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 (PGC-1 α b/c) を同定し、さらに、PGC-1 α 新規アイソフォーム特異的欠損マウスの解析から、運動による PGC-1 α の発現増加の本態は PGC-1 α b/c であり、本因子が運動時のエネルギー代謝制御に重要な機能を果たすことを明らかにした。また、PGC-1 α 新規アイソフォームの発現誘導には β 2 アドレナリンシグナルが重要な機能を果たし、さらに、肥満モデルマウスでは運動時に骨格筋で活性化するアドレナリンシグナルの低下、いわば「アドレナリン抵抗性」といふべき状態が生じ、その結果、PGC-1 α b/c の発現誘導が減弱する可能性を見出した。本研究では、このような β 2 アドレナリン/PGC-1 α 経路のエネルギー代謝における重要性および肥満における病態生理学的意義を明らかにすることを目的とした。



【研究手法・成果】

① 骨格筋特異的 β 2 アドレナリン受容体欠損マウスの作製・解析

骨格筋特異的 β 2 アドレナリン受容体欠損マウスを作製した。本マウスは運動時の骨格筋における PGC-1 α b/c をはじめとする代謝関連遺伝子の発現誘導が減弱し、運動後の体重減少率の低下を認め、運動による代謝改善効果が発揮しにくいマウスであった。また、骨格筋特異的 β 2 アドレナリン受容体欠損マウスは、運動中の骨格筋温度上昇が抑制され運動パフォーマンスが低下していることも明らかとなった。

② 「骨格筋アドレナリン抵抗性」の肥満における病態生理学的意義

肥満モデルマウスの骨格筋では、 β 2 アドレナリン受容体遺伝子のプロモーター領域のメチル化が亢進しており、 β 2 アドレナリン受容体の発現が mRNA レベルで低下していることを見出した。肥満モデル動物では、骨格筋において過栄養がもたらすエピジェネティックな発現制御により、 β 2 アドレナリンシグナルが減弱、すなわち「アドレナリン抵抗性」が生じ、その結果 PGC-1 α b/c 遺伝子の誘導不全を介して肥満を増悪させると考えられた。

以上の結果から、骨格筋における β 2 アドレナリン/PGC-1 α 経路が、運動能力の活性化のみならず、全身の代謝制御や肥満の病態形成にも関与することが明らかとなった。

Banyu Foundation Research Grant 2015—生活習慣病領域—

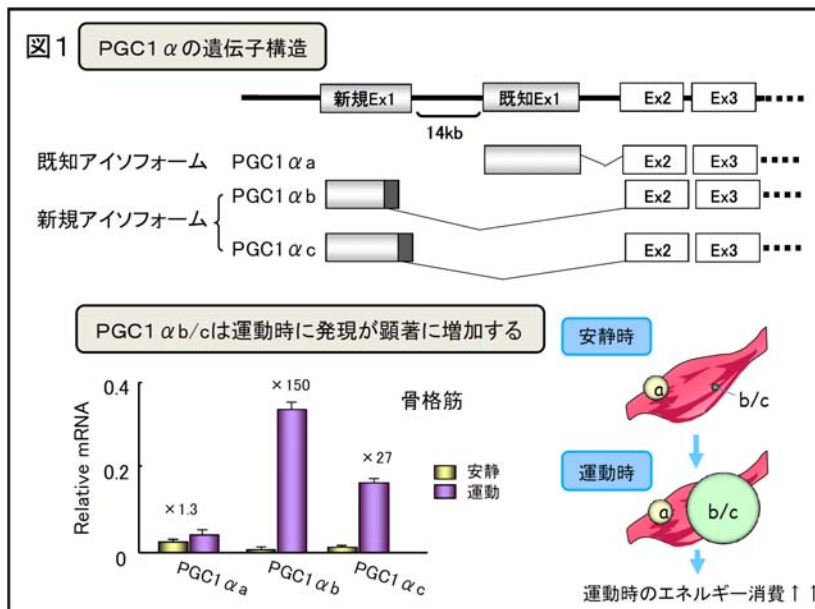
研究成果報告書(追加助成) <詳細>

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

目的/研究方法/結果/考察/今後の課題など(3 ページ以内)

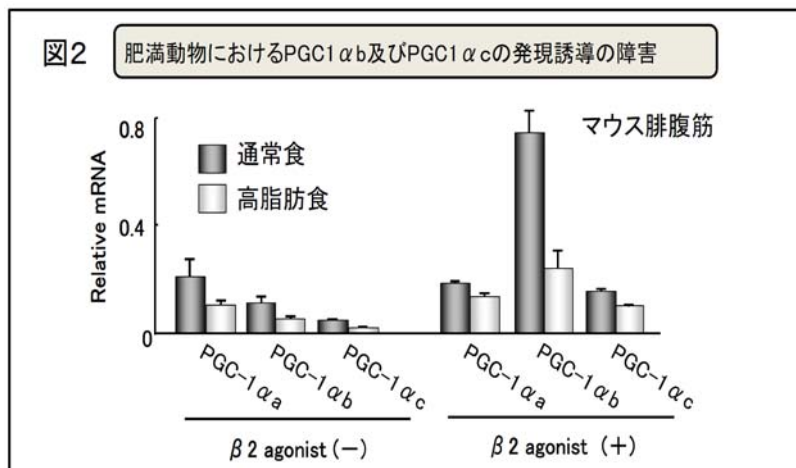
【背景】PGC-1 α は骨格筋や褐色脂肪組織においてミトコンドリア機能や熱産生を制御し、エネルギー代謝調節に重要な機能を果たすと考えられる転写コアクチベーターである。近年、PGC-1 α の発現や機能の低下がインスリン抵抗性や肥満の原因となる可能性が注目されている。しかし、PGC-1 α の全身欠損マウスや骨格筋特異的欠損マウスは肥満もインスリン抵抗性も示さず、PGC-1 α の機能異常とインスリン抵抗性の関係を直接証明した成績は存在しない。

一方、申請者らは既知 PGC-1 α 第一エクソンの 14kb 上流に存在する新規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 PGC-1 α を PGC-1 α a、新規アイソフォームを PGC-1 α b 及び PGC-1 α c (PGC-1 α b/c) と命名した(図 1)。PGC-1 α b/c の発現は骨格筋、褐色脂肪組織及び心筋といったエネルギー消費の盛んな臓器に局限していた。骨格筋では運動により PGC-1 α



b/c の発現が顕著に増大し、運動時の骨格筋における PGC-1 α の発現増加の本態は新規アイソフォーム PGC-1 α b/c であり、その特異的欠損マウスの解析から、本因子が運動時のエネルギー代謝に重要な機能を担うことを明らかにしている。

また、PGC-1 α b/c の発現増加には、アドレナリンシグナルが重要であることも明らかにしている。肥満モデルマウスの骨格筋では、PGC-1 α b/c の発現増加およびエネルギー消費の増大は著しく抑制されており、「アドレナリン抵抗性」が生じていると考えられた(図 2)。



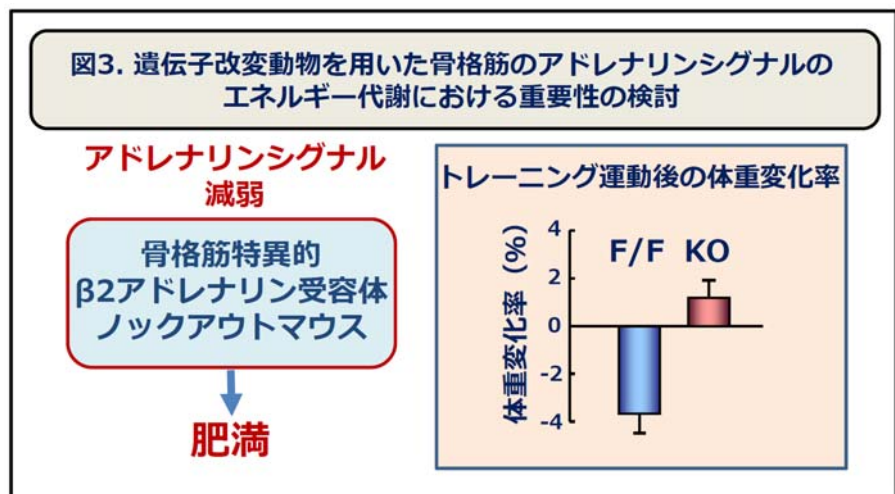
【目的】本研究では、PGC-1 α 新規アイソフォームの肥満病態形成における役割、さらには肥満における骨格筋の「アドレナリン抵抗性」の意義について明らかにすることを目的とする。

【研究方法・結果】

① 骨格筋特異的 $\beta 2$ アドレナリン受容体欠損マウスの作製・解析

運動時のエネルギー消費の制御における骨格筋における $\beta 2$ アドレナリンシグナルの重要性を明らかとするため、 $\beta 2$ アドレナリン受容体遺伝子 flox マウスと MILC1f-Cre マウスの交配により、骨格筋特異的 $\beta 2$ アドレナリン受容体欠損マウスを作製した。骨格筋特異的 $\beta 2$ アドレナリン受容体欠損マウスは、運動時の PGC-1 α b/c の骨格筋での発現が減弱し、エネルギー消費が低下していることが明らかとなった。

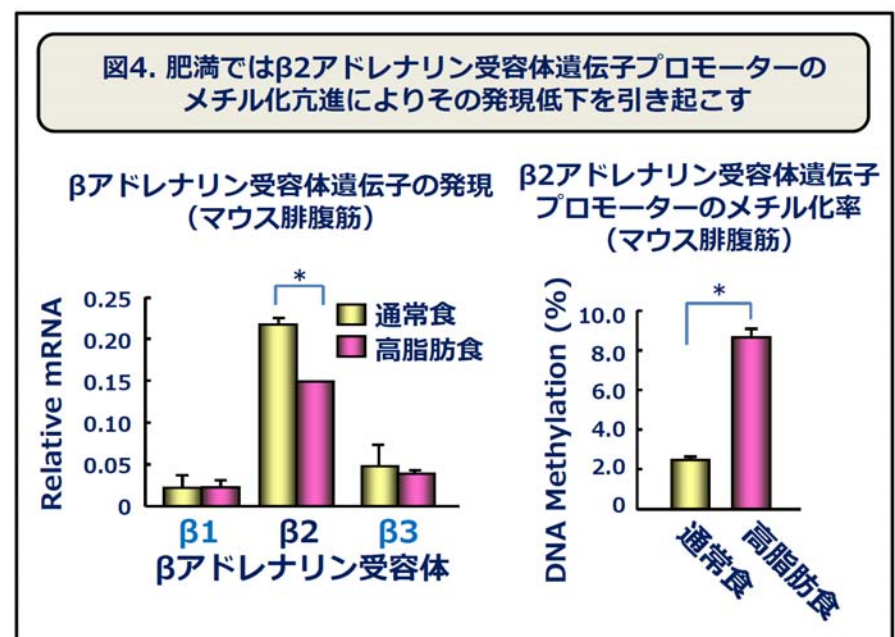
また、本マウスは運動後の体重減少率の低下を認め、運動による代謝改善効果が発揮しにくいマウスであった(図 3)。さらに、運動中の骨格筋温度上昇が抑制され運動パフォーマンスが低下していることも明らかとなった。



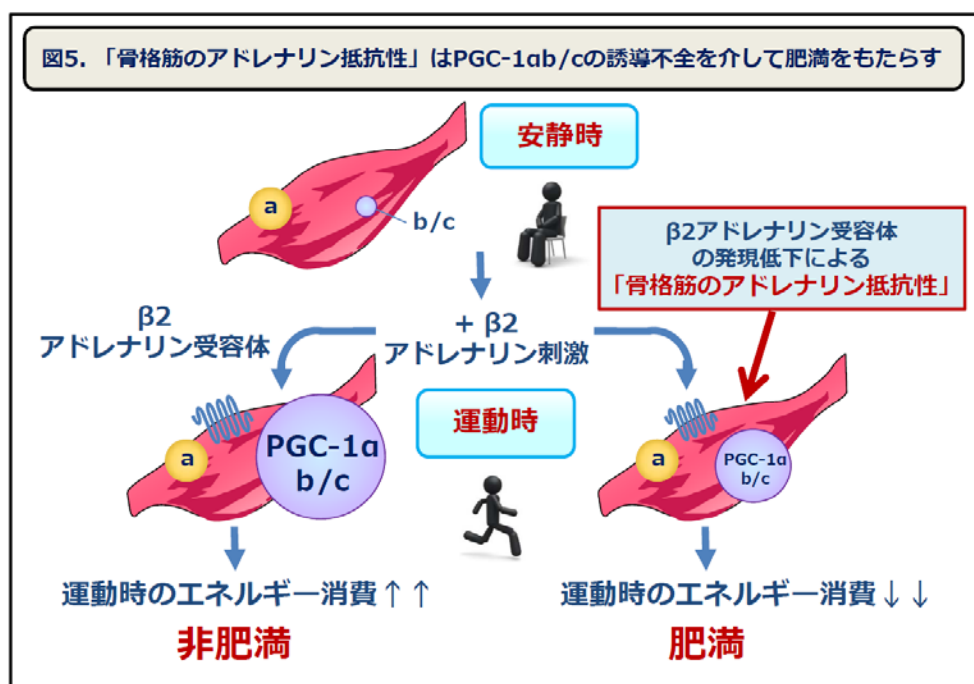
② 「骨格筋アドレナリン抵抗性」の肥満における病態生理学的意義

肥満糖尿病モデル動物の骨格筋では $\beta 2$ アドレナリン刺激薬による PGC-1 α b/c の発現増加およびエネルギー消費の増大が抑制されており、これが肥満を惹起する一因になると考えられた。また、肥満モデルマウスの骨格筋では、 $\beta 2$ アドレナリン受容体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、 $\beta 2$ アドレナリン受容体の発現が mRNA レベルで低下していることを見出した(図 4)。

すなわち肥満モデル動物では、骨格筋において過栄養がもたらすエピジェネティック制御により、 $\beta 2$ アドレナリン受容体刺激シグナルが減弱し、「アドレナリン抵抗性」が生じ、その結果 PGC-1 α b/c 遺伝子の誘導不全を介して肥満を増悪させると考えられた(図 5)。



以上の結果から、骨格筋における $\beta 2$ アドレナリン/ $PGC-1\alpha$ 経路が、運動能力の活性化のみならず、全身の代謝制御や肥満の病態形成にも関与することが明らかとなった。



【考察・今後の展望】

β アドレナリンシグナルが体重や脂肪量の制御に重要な機能を果たすことは広く知られているが、従来、その効果は白色脂肪組織における脂肪分解と褐色脂肪組織におけるエネルギー消費の刺激によって考えられてきた。本研究により、骨格筋の $\beta 2$ アドレナリン/ $PGC-1\alpha$ シグナルが個体レベルでのエネルギー消費制御と適切な脂肪量の維持に重要な機能を果たすことが明らかとなった。また、骨格筋の $\beta 2$ アドレナリン/ $PGC-1\alpha$ シグナルは、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。

メタボリックシンドロームや 2 型糖尿病患者の急増は社会的にも大きな問題となりつつあり、その効率的な予防法の開発は医療人に課せられた重要な課題である。メタボリックシンドロームや 2 型糖尿病の予防には食事・運動療法を主体とした生活改善が重要であるが、食事や運動による代謝改善の分子機構については不明な点が多い。身体運動の低下は 2 型糖尿病の発症要因の一つであり、運動療法は最も基本的かつ重要な 2 型糖尿病の治療法である。身体運動によって耐糖能が改善する際には、骨格筋において代謝関連遺伝子の発現が増強することが重要と考えられている。本研究によって運動によるエネルギー代謝変化制御機構の詳細が明らかとなれば、より効率的な肥満の運動療法の開発や骨格筋の遺伝子発現変化を標的としたこれまでにない糖尿病治療薬の開発に繋がる可能性もあり、その意義は大きいと考える。

**Banyu Foundation Research Grant 2015—生活習慣病領域—
研究成果報告書(追加助成) <発表実績/予定一覧>**

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

1. 論文発表実績

- ・ 掲載年次順(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。
- ・ 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。
- ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- ・ 国内外雑誌を問わない。
- ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

① <論文 PDF 添付あり>

1	
2	
3	
4	

② <論文 PDF 添付なし>

1	
2	
3	

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。 アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 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	2017 年 10 月	第 38 回日本肥満学会(シンポジウム) 野村和弘、小川渉 肥満・加齢における骨格筋の質的・量的変化制御のメカニズム
2	2017 年 5 月	第 60 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、小川渉 骨格筋アドレナリン抵抗性の代謝制御における役割
3	2016 年 10 月	8th AASD Scientific Meeting Kazuhiro Nomura, Wataru Ogawa Role of Novel Variants of PGC-1 α in the Pathogenesis of Obesity
4	2016 年 10 月	第 37 回日本肥満学会(シンポジウム) 野村和弘、小川渉 エネルギー代謝制御における骨格筋アドレナリンシグナルの重要性と肥満病態形成における役割
5	2016 年 5 月	第 59 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、小川渉 骨格筋アドレナリン抵抗性の分子機構と関与と肥満病態形成における役割
6	2016 年 4 月	第 89 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、小川渉 肥満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
3. 投稿、発表予定(投稿中の論文も含める)		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		