

**研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	京都大学医学部附属病院 先制医療・生活習慣病研究センター
<b>氏 名</b>	桑原 智子
<b>研究テーマ</b>	インクレチン GIP の新たな生理作用機序の解明

- ・ 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）

骨組織における GIP (Gastric inhibitory polypeptide) の生体内での役割を明らかにするために、floxed GIP 受容体マウスと Collagen of skin, tendon & bone, type I (Col1a1)-Cre トランスジェニックマウスを交配させて、骨芽細胞特異的 GIP 受容体欠損マウスを作製した。このことにより、骨芽細胞の GIP 作用について in vivo で検討することを目的としている。

骨芽細胞特異的 GIP 受容体欠損マウスの表現型を解析した。

まず、各臓器の GIP 受容体の発現量を検討したが、野生型 (floxed GIP 受容体) マウスと比較して、骨芽細胞特異的 GIP 受容体欠損マウスでは骨、膵島、脳、腸、内臓脂肪、皮下脂肪、褐色脂肪の各臓器での GIP 受容体発現量に有意差を認めなかった。

次に、軟 X 線を用いて骨芽細胞特異的 GIP 受容体欠損マウスの全身骨長を測定したが、こちらも野生型マウスと比較して有意差を認めなかった。

さらに、骨芽細胞特異的 GIP 受容体欠損マウスと野生型マウスに対して糖負荷試験を行い、糖代謝を解析したが、耐糖能、GIP、インスリン分泌能、いずれにも有意差を認めなかった。

また、 $\mu$ CT 解析装置を用いて骨密度解析を行ったが、こちらも有意差を認めなかった。

一方、骨芽細胞培養、破骨細胞培養、cell line での GIP 受容体発現を確認したが、これまでに報告があった GIP 受容体発現は、初代培養を用いても確認することができなかった。

以上のことから、GIP から骨組織へのシグナルは、直接骨に発現する受容体を介するのではなく、間接的に作用している可能性があり、介在するその他の液性因子など (副甲状腺ホルモンなど) が考えられた。

**研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>**

<b>所</b>	<b>属</b>	京都大学医学部附属病院 先制医療・生活習慣病研究センター
<b>氏</b>	<b>名</b>	桑原 智子

**1. 論文発表実績**

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 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	Murata Y, Harada N, Yamane S, Iwasaki K, Ikeguchi E, Kanemaru Y, Harada T, Sankoda A, <b><u>Shimazu-Kuwahara S</u></b> , Joo E, Poudyal H, Inagaki N. Medium-chain triglyceride diet stimulates less GIP secretion and suppresses body weight and fat mass gain compared with long-chain triglyceride diet. <i>Am J Physiol Endocrinol Metab.</i> 317(1):E53-E64. 2019. 査読有
---	---

2	<b><u>Shimazu-Kuwahara S</u></b> , Kanemaru Y, Harada N, Ikeguchi E, Ueda Y, Yamane S, Murata Y, Yasoda A, Kieffer TJ, Inagaki N. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide deficiency reduced fat accumulation and insulin resistance, but deteriorated bone loss in ovariectomized mice. <i>J Diabetes Investig.</i> 10(4):909-914. 2019. 査読有
---	--

3	
---	--

4	
---	--

--	--

--	--

--	--

--	--

--	--

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019年5月	55th EASD Annual Meeting, 2019, Barcelona, Spain. Kanemaru Y, Harada N, <b><u>Shimazu-Kuwahara S</u></b> , Yamane S, Ikeguchi E, Murata Y, Inagaki N. Deficiency of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) secretion alleviates increasing obesity and insulin resistance with aging.
2	2019年5月	第62回日本糖尿病学会年次学術集会 金丸 良徳、原田 範雄、 <b><u>桑原 智子</u></b> 、山根 俊介、池口 絵理、村田 由貴、許 櫻華、稲垣 暢也 GIP分泌の欠損は経年に伴う体重および脂肪量の増加を抑制する
3	2017年10月	第32回日本糖尿病合併症学会 金丸 良徳、原田 範雄、 <b><u>桑原 智子</u></b> 、植田 洋平、山根 俊介、村田 由貴、八十田 明宏、稲垣 暢也。 卵巣摘出マウスにおける GIP 分泌欠損は体重増加を抑制するが骨量を減少させる
4		
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		