

一般演題 (口演 18) エネルギー代謝調節 2

0-086

慢性ストレスは肥満を伴わずに肝臓の時計・代謝関連遺伝子の日内発現様式を変調させる

東北大学 糖尿病代謝内科学分野

○高橋 圭、山田 哲也、突田 壮平、白井 勇太、宗像 佑一郎、児玉 慎二郎、浅井 洋一郎、相澤 貴志、千葉 弓子、高橋 広延、近藤 敬一、金子 慶三、宇野 健司、澤田 正二郎、今井 淳太、片桐 秀樹

慢性ストレスは代謝性疾患の要因となることが知られているが、そのメカニズムについては不明の点も多い。そこで、Chronic Mild Stress (CMS) 負荷モデルを用いて、慢性ストレスが肝臓の時計機構や代謝関連遺伝子の日内変動様式に与える影響を検討した。CMS 負荷 BALB/c マウスでは視床下部-下垂体-副腎系 (HPA axis) が活性化しており、肝臓における *Clock*、*Bmal1*、*Per*、*Cry* などの時計遺伝子や *Ppar α* 、*Ppar γ* 、*Fgf1*、*Peck* などの代謝関連遺伝子の日内発現様式も変調していた。一方、末梢組織の時計機構のリズムを同調させることが知られている視床下部視交叉上核 (SCN) の時計遺伝子や、体重・血糖・摂餌量については、いずれも変調していなかった。CMS 負荷 C57BL/6 マウスでは HPA axis の活性化や肝臓における時計・代謝関連遺伝子の発現は見られなかった。慢性ストレスはエネルギー代謝の恒常性破綻や SCN のリズム変調を介さず肝臓における時計・代謝関連遺伝子を変調させることが示され、この過程に HPA axis の活性化が重要な役割を担っていることが強く示唆された。

0-088

分泌型糖タンパク質 CREG1 による褐色脂肪化作用の解析

¹中部大学 生命医科 ²京都大学 生命科学系

○楠堂 達也¹、片岡 直也²、野崎 絢¹、山下 均¹

我々は分泌型糖タンパク質である Cellular repressor of E1A-stimulated gene (以下 CREG1) が褐色脂肪化作用を示すことを見出し、昨年度の本大会において報告した。これまでの研究から、C3H10T1/2 細胞において CREG1 の発現が UCPI の発現を誘導し、CREG1 の抑制が UCPI の発現を抑制すること、また、マウス鼠蹊部脂肪組織に CREG1 を発現させると UCPI の発現が有意に上昇することが示されている。CREG1 は分泌型の糖タンパク質であることから、今回、CREG1 タンパク質の作用について検討した。COS7 細胞を用いて CREG1 を発現させ、クロマトグラフィーにより精製した。精製した CREG1 を浸透圧ポンプによって 2 週間持続皮下投与した。その結果、鼠蹊部脂肪組織の UCPI 発現量に上昇傾向が認められた。また、血中及び、肝中脂質が有意に低下した。これらのことから、CREG1 は分泌型タンパク質として作用し、褐色脂肪化や脂質代謝に影響することが示された。

0-090

摂食リズムの変化は中枢 AgRP を介して骨格筋のインスリン感受性に影響を与える

¹徳島大学 統合生理学 ²(独) 科学技術振興機構 さきがけ ³徳島大学 食品機能学

○志内 哲也^{1,2}、大塚 愛理^{1,3}、近久 幸子¹、勢井 宏義¹

我々は、摂食スケジュールの違いにより骨格筋のインスリン感受性が変化することを見出したが、その詳細なメカニズムは不明である。本研究では、このような摂食リズムの乱れによる骨格筋でのインスリン抵抗性発症の原因が、中枢にあると仮説を立てて実験を行った。マウスの摂食時間を、暗期のみ、暗期前半 4 時間のみ、暗期後半 4 時間のみ (Evening 群) に制限した 3 群を作成し、8 週間飼育した。その結果、Evening 群は他の 2 群と比較し、脂肪酸酸化に関与する AMPK のリン酸化が低く、骨格筋における中性脂肪含量が高く、インスリン感受性は低下していた。また、Evening 群において AgRP 発現およびリズムが、摂食リズム形成後早期に大きな乱れを示した。そこで、AgRP のアンチセンスオリゴを Evening 群のマウス脳室内に長期的に投与し、中枢 AgRP 発現を抑制すると、低下していた骨格筋の AMPK リン酸化およびインスリン感受性が改善した。以上の結果より、摂食リズムの乱れによる骨格筋でのインスリン抵抗性発症の原因として、視床下部における AgRP 発現の増強が示唆された。

0-087

Zinc Finger 型転写因子 Zfp238 の脂肪細胞における生理的役割の検討

慶応義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

○松崎 素子、中江 淳、川野 義長、小谷 紀子、菊地 徹洋、大平 理沙、後藤 伸子、茂田 文子、伊藤 裕

私たちは、Yeast two hybrid により Foxo1 の結合蛋白として、3T3-L1 cDNA ライブラリーから Zinc finger 型転写因子 Zfp238 を同定した。今回、脂肪細胞、脂肪組織における Zfp238 の役割について検討した。Zfp238 は前駆白色脂肪細胞株 3T3-L1 細胞および褐色脂肪細胞株 T37i 細胞の成熟脂肪細胞において発現が上昇する。野生型マウスにおいては、高脂肪食負荷により、白色脂肪組織での Zfp238 蛋白発現量が有意に増加した。3T3-L1 細胞でのレトロウイルスベクターを用いた Zfp238 ノックダウン細胞を用いた網羅的遺伝子発現解析により、Adiponectin, Irs1, Cebpa, Pparg1a の遺伝子発現の有意の低下が認められた。T37i 細胞における同様のノックダウンにより、Cebpa, Pparg1a 遺伝子の有意の発現低下が認められた。以上から、Zfp238 は、脂肪細胞での遺伝子発現に何らかの役割を担っていると考えられた。

0-089

肥満に伴う慢性腎臓病発症における脾臓由来 IL-10 の役割

大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病、腎臓内科学講座

○後藤 孔郎、正木 孝幸、福長 直也、縄田 智子、加隈 哲也、柴田 洋孝

【目的】肥満関連腎症は、メタボリックシンドロームの腎臓における表現型と考えられているが、発症メカニズムは十分に解明されていない。今回、肥満に伴う慢性腎臓病の発症における、脾臓由来 IL-10 の役割について検討する。【方法】1) 食餌誘導性肥満マウスと通常マウスで、脾臓由来のサイトカイン発現量を検討した。2) 脾臓摘出術 (SPX) を施行し、腎臓内の炎症性変化、血中シスタチン C 濃度 (CysC) および収縮期血圧 (SBP) を評価した。3) IL-10 欠損マウス (IL-10KO) の肥満モデルを、Sham 群、SPX 群、SPX + IL-10 補充群に分け、上記同様に評価した。【成績】1) 肥満マウスで、脾臓からの IL-10 分泌量が低下していた。2) SPX により、腎臓内の炎症性反応が亢進し、CysC および SBP が高値であった。3) 野生マウスでみられたような SPX による腎臓内の炎症性病変の悪化、さらには CysC や SBP の高値が、IL-10KO では認められなかった。【結論】肥満による肝臓内の炎症性変化には、脾臓由来 IL-10 合成能の低下が関与していることが推測された。