

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16197

研究課題名(和文) 生体内におけるインクレチンGIPの骨代謝に及ぼす影響について

研究課題名(英文) Effect of incretin GIP on bone metabolism in vivo

研究代表者

桑原 智子 (Shimazu-Kuwahara, Satoko)

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：80805771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：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。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。軟X線を用いて全身骨長を測定したが、有意差を認めなかった。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。μCT解析装置を用いて骨密度解析を行ったが、有意差を認めなかった。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、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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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、骨芽細胞特異的GIP受容体欠損マウスを作製した。骨芽細胞のGIP作用についてin vivoで検討した結果、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が考えられた。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the phenotype of osteoblast-specific GIP receptor-deficient mice. In osteoblast-specific GIP receptor-deficient mice, there was no significant difference in the expression of GIP receptors in the following organs: bone, islets, brain, intestine, visceral fat, subcutaneous fat, and brown fat. Whole body bone length was measured using soft X-rays, but no significant difference was observed. No significant differences were found in glucose tolerance, GIP, or insulin secretion capacity. μCT analysis was performed to analyze bone density, but no significant differences were found. We confirmed GIP receptor expression in osteoblast culture, osteoclast culture, and cell line, but GIP receptor expression could not be confirmed using primary culture.

研究分野：インクレチン

キーワード：インクレチン 骨

1. 研究開始当初の背景

GIP (Gastric inhibitory polypeptide) はインスリン分泌を促進するインクレチンである。GIP 受容体は多くの臓器に発現しており、GIP は生体内で様々な生理作用を有している。GIP 受容体は骨組織にも発現しており、GIP 受容体欠損マウスおよび GIP 分泌欠損マウスの骨量が減少することを報告した。In vivo で GIP 受容体が骨組織において、どのような細胞に発現し、どのようにして作用し、骨形成に関与するかは不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究では骨芽細胞特異的 GIP 受容体欠損マウスを作製し、in vivo における GIP の骨代謝に対する役割を詳細に検討することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 組織特異的 GIP 受容体欠損マウスの作製

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する。

(2) 組織特異的 GIP 受容体欠損マウスの表現型の解析

野生型 (floxed GIP 受容体) マウスと組織特異的 GIP 受容体欠損マウスの骨組織を比較検討する。

各臓器での GIP 受容体発現量

軟 X 線を用いた全骨長の測定

μ CT を用いた骨密度解析

糖負荷試験を行いた糖代謝の解析

骨内の遺伝子発現の評価

4. 研究成果

(1) 組織特異的 GIP 受容体欠損マウスの作製

骨組織における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。

(2) 組織特異的 GIP 受容体欠損マウスの表現型の解析

各臓器での GIP 受容体発現量

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。

軟X線を用いた全骨長の測定

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、野生型マウスと比較して、全身骨長に有意差を認めなかった。

μ CTを用いた骨密度解析

μ CT解析装置を用いて骨芽細胞特異的 GIP 受容体欠損マウスと野生型マウスの骨密度解析を行ったが、野生型マウスと比較して、骨密度に有意差を認めなかった。

糖負荷試験を行いた糖代謝の解析

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。耐糖能、GIP、インスリン分泌能、いずれにおいても、野生型マウスと比較して有意差を認めなかった。

骨内の遺伝子発現の評価

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、骨芽細胞の GIP 作用について *in vivo* で検討した結果、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。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Murata Y, Harada N, Yamane S, Iwasaki K, Ikeguchi E, Kanemaru Y, Harada T, Sankoda A, Shimazu-Kuwahara S, Joo E, Poudyal H, Inagaki N.	4. 巻 317(1)
2. 論文標題 Medium-chain triglyceride diet stimulates less GIP secretion and suppresses body weight and fat mass gain compared with long-chain triglyceride diet.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Physiol Endocrinol Metab.	6. 最初と最後の頁 E53-E64
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpendo.00200	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shimazu-Kuwahara S, Kanemaru Y, Harada N, Ikeguchi E, Ueda Y, Yamane S, Murata Y, Yasoda A, Kieffer TJ, Inagaki N.	4. 巻 10(4)
2. 論文標題 Glucose-dependent insulinotropic polypeptide deficiency reduced fat accumulation and insulin resistance, but deteriorated bone loss in ovariectomized mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 909-914
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.12978	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Gobron B, Bouvard B, Vyavahare S, Blom LV, Pedersen KK, Windelov JA, Boer GA, Harada N, Zhang S, Shimazu-Kuwahara S, Wice B, Inagaki N, Legrand E, Flatt PR, Chappard D, Hartmann B, Holst JJ, Rosenkilde MM, Irwin N, Mabileau G	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Enteroendocrine K Cells Exert Complementary Effects to Control Bone Quality and Mass in Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Bone Miner Res.	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jbmr.4004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Shimazu-Kuwahara Satoko, Kanemaru Yoshinori, Harada Norio, Ikeguchi Eri, Ueda Yohei, Yamane Shunsuke, Murata Yuki, Yasoda Akihiro, Kieffer Timothy J, Inagaki Nobuya	4. 巻 Epub
2. 論文標題 Glucose-dependent insulinotropic polypeptide deficiency reduced fat accumulation and insulin resistance, but deteriorated bone loss in ovariectomized mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.12978	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kanemaru Y, Harada N, Shimazu-Kuwahara S, Yamane S, Ikeguchi E, Murata Y, Inagaki N.
2. 発表標題 Deficiency of glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) secretion alleviates increasing obesity and insulin resistance with aging.
3. 学会等名 55th EASD Annual Meeting, 2019, Barcelona, Spain. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金丸 良徳、原田 範雄、桑原 智子、山根 俊介、池口 絵理、村田 由貴、許 櫻華、稲垣 暢也
2. 発表標題 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. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------