

平成21年 4月 17日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19780217

研究課題名（和文） C型ナトリウム利尿ペプチドによる脂肪蓄積メカニズムの解明

研究課題名（英文） The role of C-type natriuretic peptide in fat accumulation

研究代表者

辻 岳人 (TSUJI TAKEHITO)

岡山大学・大学院自然科学研究科・助教

研究者番号：90314682

研究成果の概要：

これまで骨の成長に重要であることが知られていたC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）が、新たな機能として体内の脂肪蓄積の量を決定することに関与する可能性が明らかになった。その作用は、脂肪細胞の分化を制御する遺伝子に作用することによる。今回の研究の成果は、CNPが脂肪の形成に関わる制御機構の解明に向けた新たな突破口となることが考えられる。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	0	1,500,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	360,000	3,060,000

研究分野：動物遺伝学、分子生物学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学 基礎獣医学・基礎畜産学

キーワード：脂肪、制御因子

1. 研究開始当初の背景

脂肪は脂肪細胞が集まってできており、脂肪が蓄積されるためには、前駆脂肪細胞の増殖、脂肪細胞の肥大化などからなる脂肪細胞のライフサイクルの調節が重要な要因となる。しかしながら、その分子制御メカニズムは未だ明らかにされていない。脂肪細胞のライフサイクルがどのように制御されているかを明らかにすることで、医療分野だけでな

く脂肪交雑のコントロールが重要である畜産分野への貢献が期待される。

2. 研究の目的

これまでに、ナトリウム利尿ペプチドファミリーの一つであるC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）のレセプター（NPRB）遺伝子における遺伝子変異をもつCNマウスでは、腹腔内における脂肪蓄積量が極めて少ない

傾向を示す。このことは、CNP/NPRB が脂肪の蓄積に関与している可能性を強く示している。しかし、その詳細は明らかにされていない。本研究では、CN マウスにおける脂肪蓄積の異常について解析することにより、CNP/NPRB が脂肪の蓄積に重要な役割を担う因子として機能しているのか明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) CN マウスにおける脂肪蓄積の異常について、生後から成長に至るまでの間における脂肪組織の蓄積量・形態の変化を正常マウスと比較した。

2) 脂肪組織における CNP および NPRB 遺伝子が発現しているか解析し、局所因子として脂肪細胞で機能しているのか解析をおこなった。

3) CN マウスにおける脂肪蓄積の異常が、脂肪細胞の増殖・分化・肥大化のいずれかの段階における異常によるものか解析した。CN マウスの培養繊維芽細胞に脂肪細胞へ分化を誘導する薬剤を添加し、脂肪細胞の形態、分化の進行程度の解析をおこなった。

4. 研究成果

CNP/NPRB シグナルが機能しないことにより、摂食摂水量は変化しないもののマウスの腹腔内脂肪が極端に減少することが明らかとなった。これらの結果は、脂肪の蓄積量に CNP/NPRB シグナルが関与している可能性を初めて明確に示す内容である。また、CNP/NPRB シグナルが脂肪細胞で局所的に作用していること、また、脂肪細胞の分化過程において、脂肪細胞の分化に重要であることが知られているいくつかの遺伝子の発現量を上昇させることが明らかになった。このことは、CNP/NPRB が脂肪細胞の分化を調整する

因子として機能している可能性を示している。本研究の成果は、脂肪蓄積の新たな制御機構の解明につながる可能性を示している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① A New ENU-Induced Mutant Mouse with Defective Spermatogenesis Caused by a Nonsense Mutation of the Syntaxin 2/Epimorphin (Stx2/Epim) Gene. Akiyama K, Akimaru S, Asano Y, Khalaj M, Kiyosu C, Masoudi AA, Takahashi S, Katayama K, Tsuji T, Noguchi J, Kunieda T. J Reprod Dev. 54, 122-128 (2008), 査読有
- ② Suppressed recombination on mouse chromosome 15 defined regions of chromosomal inversions associated with Koala (Koa) and Hairly ears (Eh) mutations. Katayama K., Furuno A, Miyamoto S., Nakamura, M., Ojika I., Shinkai, Y., Akiyama K, Tsuji T, Kunieda T. Exp. Anim. 57, 73-77 (2008), 査読有
- ③ Hypomorphic mutation in mouse *Nppc* gene causes retarded bone growth due to impaired endochondral ossification. Tsuji T, Kondo E, Yasoda A, Inamoto M, Kiyosu C, Nakao K, Kunieda T. Biochem Biophys Res Commun. 376, 186-190 (2008), 査読有
- ④ Characterization of chromosomal inversion of the mouse hairy ears (Eh) mutation associated with cleft palate. Katayama K., Furuno A, Akiyama K, Tsuji T, Kunieda T. Mamm Genome. 18. 246-254 (2007), 査読有
- ⑤ Short-limbed dwarfism: *slw* is a new allele of *Npr2* causing chondrodysplasia. Sogawa C., Tsuji T, Shinkai Y., Katayama K. and Kunieda T. J. Hered. 98. 575-580 (2007), 査読有

[学会発表] (計 4 件)

- ① Takehito Tsuji, Hypomorphic mutation in mouse *Nppc* gene causes retarded bone growth due to impaired

endochondral ossification, 22nd
International Mammalian Genome
Conference, 2008年11月4日, プラハ

- ② 辻 岳人, Npr2 変異マウスにおける脂肪重量減少についての解析, 第55回日本実験動物学会総会, 2008年5月15日, 仙台
- ③ 清須 千代・辻 岳人, ミュータントマウスを用いた卵胞形成における CNP/NPRB の機能の解析, 第24回日本疾患モデル学会総会, 2007年8月31日, 筑波
- ④ 清須千代・辻 岳人, CNP/NPRB plays an important roles in follicular development and oocyte maturation. Society for the study of reproduction 40th annual meeting, 2007年7月21日, 米国

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

辻 岳人 (TSUJI TAKEHITO)

岡山大学・大学院自然科学研究科・助教

研究者番号: 90314682

(1) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし