

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790924

研究課題名(和文) PGC1 新規アイソフォームのエネルギー代謝制御における機能の解析

研究課題名(英文) Role of novel variants of PGC-1alpha in the regulation of energy metabolism

研究代表者

野村 和弘 (Nomura, Kazuhiro)

神戸大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：70450236

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：PGC-1 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。代表者らはPGC-1 の新規アイソフォームPGC-1 b/cを同定し、PGC-1 は肥満やインスリン抵抗性に関与する因子であること、さらにPGC-1 の肥満やインスリン抵抗性の調節機能には運動に適応した発現増加が重要であることを明らかにした。また運動によるPGC-1 発現増加の本態は既知PGC-1 ではなく、新規アイソフォームPGC-1 b/cが担うことを見出した。さらに新規アイソフォームPGC-1 b/cの発現誘導の障害が肥満の病態に関与する可能性も見出した。

研究成果の概要(英文)：The transcriptional coactivator PGC-1alpha is implicated in the regulation of body mass and insulin sensitivity; however, its contribution to these conditions is unclear. Two recently identified PGC-1alpha variants are transcribed from an alternative promoter and induced by exercise in skeletal muscle. Here we show that mice lacking these variants develop age-dependent obesity and insulin resistance. Although the total PGC-1alpha abundance in skeletal muscle was unaltered under static conditions, exercise-induced increases in total PGC-1alpha and energy expenditure were attenuated in the mutant mice. These results suggest that PGC-1alpha variants are responsible for exercise-induced PGC-1alpha upregulation, which in turn plays an important role in controlling fat mass and insulin sensitivity via the regulation of energy expenditure during exercise.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：エネルギー・糖質代謝異常 PGC-1 肥満

1. 研究開始当初の背景

PGC-1 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転写コアクチベーターである。最近、2型糖尿病患者の骨格筋ではミトコンドリア機能が低下していることが報告され、また、2型糖尿病患者や肥満者の骨格筋では、PGC-1 によって誘導される遺伝子群の発現が低下することも複数の施設より報告がある。これらの知見は PGC-1 の発現低下や機能障害が肥満やインスリン抵抗性の発症に関わる可能性を強く示唆するものである。しかし、これまでに報告されている PGC-1 の全身での欠損マウスや骨格筋特異的 PGC-1 欠損マウスは、肥満もインスリン抵抗性も示さず、PGC-1 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のが実情であった。

2. 研究の目的

PGC-1 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。代表者らは既知 PGC-1 の第一エクソン上流 14kb 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 の新規アイソフォーム 2 種を同定し、既知 PGC-1 を PGC-1 a、新規アイソフォームを PGC-1 b 及び PGC-1 c (PGC-1 b/c) と呼ぶことを提唱している。また運動により骨格筋では PGC-1 b/c の発現が安静時の数 10 数倍から 100 倍以上と著しく増加するのに対し、既知 PGC-1 の発現増加はごく軽微であり、運動による PGC-1 の発現増加の本態は PGC-1 b/c が担うことを明らかにしている。本研究では PGC-1 新規アイソフォームのエネルギー代謝制御における役割について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) PGC-1 新規アイソフォーム (PGC-1 b/c) 特異的欠損マウスの解析

PGC-1 b/c 特異的欠損マウスを作製し、その表現型を解析した。

(2) PGC-1 新規アイソフォーム (PGC-1 b/c) の発現誘導メカニズムと肥満病態形成における役割

PGC-1 b/c の発現誘導及び肥満や糖尿病モデルマウスでの発現誘導の障害のメカニズムについて解析した。具体的には、PGC-1 新規アイソフォームを特異的に誘導する 2 アドレナリンシグナルをはじめとする運動類似刺激を同定し、それらの刺激による肥満モデル動物における PGC-1 b/c 遺伝子の発現誘導の障害と肥満の病態との関連について解析した。

4. 研究成果

(1) PGC-1 新規アイソフォーム (PGC-1 b/c) 特異的欠損マウスの解析

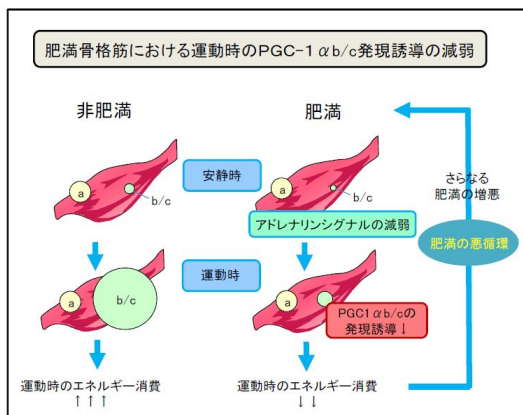
PGC-1 b/c を特異的に欠損するマウスを作製したところ、肥満とインスリン抵抗性を呈したが、摂餌量及び行動量は野生型マウスと差はなかった。エネルギー消費量は、明期には野生型マウスと差はなく、運動量が増大する暗期にのみ低下を認めた。回転かご存在下で自発運動量を増加させると、PGC-1 b/c 欠損マウスと野生型マウスのエネルギー消費の差は拡大した。トレッドミルにて強制運動を负荷した際には、PGC-1 b/c 欠損マウスでは運動による骨格筋の脂肪酸代謝系遺伝子の発現増加や、運動による脂肪量の減少が抑制されていた。これらの結果から、PGC-1 による肥満やインスリン抵抗性の調節機能には、運動に適応した発現増加が重要であり、運動による代謝改善機能を担う PGC-1 の本態は、既知 PGC-1 ではなく代表者らが同定した新規アイソフォーム PGC-1 b/c である

ことが示唆された。

(2) PGC-1 新規アイソフォーム (PGC-1 b/c) の発現誘導メカニズムと肥満病態形成における役割

野生型マウスに アドレナリン受容体拮抗薬を投与すると、運動による骨格筋の PGC-1 b/c の発現増加が抑制され、 α アドレナリン受容体刺激薬を投与すると、骨格筋で PGC-1 b/c の発現が顕著に誘導された。また、PGC-1 b/c 欠損マウスでは運動によるエネルギー消費が低下していたが、 α アドレナリン受容体刺激薬によるエネルギー消費の増加も野生型マウスに比べ減弱していた。野生型マウスでは運動時と同様に、 α アドレナリン受容体刺激薬により代謝関連遺伝子の骨格筋での発現が増加したが、PGC-1 b/c 欠損マウスではその効果は減弱していた。以上より、運動時の骨格筋では交感神経の活性化により、 α アドレナリン刺激を介して PGC-1 b/c の発現が増加し、エネルギー消費の亢進に重要な機能を担うと考えられた。

また、肥満モデルマウスでは α アドレナリン受容体アゴニストによる骨格筋での PGC-1 b/c の発現誘導が障害され、それに伴いエネルギー代謝機能も減弱していることを見出した。



これらの結果から、新規アイソフォーム PGC-1 b/c の発現誘導の障害が肥満の病態に關与する可能性が考えられ、そのメカニズ

ムについて詳細に検討中である。

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)

[学会発表] (計 16 件)

Kazuhiro Nomura, Tetsuya Hosooka, Nao Mizusaki, Tsutomu Sasaki, Tadahiro Kitamura, Hiroshi Sakaue, Masato Kasuga, Wataru Ogawa Role of novel variants of PGC-1 in the regulation of energy metabolism Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group symposium 2013 2013.10.12 Tokyo

野村和弘、水崎奈央、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川涉 肥満病態形成における PGC-1 新規アイソフォームの役割 第 34 回日本肥満学会 2013.10.11 東京

水崎奈央、野村和弘、細岡哲也、春日雅人、小川涉 PGC-1 の各種新規アイソフォームの発現と機能の解析 第 34 回日本肥満学会 2013.10.11 東京

野村和弘、水崎奈央、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川涉 Role of novel variants of PGC-1 in the pathogenesis of obesity 第 18 回アディポサイエンスシンポジウム 2013.8.24 大阪

水崎奈央、野村和弘、細岡哲也、春日雅人、小川涉 Expression patterns and functions of novel variants of PGC-1 第 18 回アディポサイエンスシンポジウム 2013.8.24 大阪

野村和弘、小川涉 PGC-1 新規アイソフォームのエネルギー代謝制御における機能 第 13 回日本抗加齢医学会総会 2013.6.28 東京

野村和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、

阪上浩、春日雅人、小川涉 Novel Variants of PGC-1 Control Energy Efficiency, Body Mass and Insulin Sensitivity 第 56 回日本糖尿病学会年次学集会 2013.5.18 熊本

野村和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、春日雅人、小川涉 肥満病態形成における PGC1 新規アイソフォームの役割 第 86 回日本内分泌学会学術総会 2013.4.25 仙台

野村和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川涉 肥満病態形成における PGC1 新規アイソフォームの役割 第 50 回日本臨床分子医学会学術集会 2013.4.12 東京

野村和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川涉 肥満病態形成における PGC1 新規アイソフォームの役割 第 27 回日本糖尿病・肥満動物学会 2013.2.23 東京

野村和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川涉 PGC1 新規アイソフォームの肥満病態形成における関与の検討 第 24 回分子糖尿病シンポジウム 2012.12.8 東京

野村和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川涉 PGC1 新規アイソフォームの肥満病態形成における役割 第 33 回日本肥満学会 2012.10.12 京都

野村和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川涉 Exercise-Induced Variants of PGC-1 Control Fat Burning, Body Mass and Insulin Sensitivity 第 9 回 Annual Scientific Meeting of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome Study Group 2012.7.7 東京

野村和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川涉 PGC1 新規スプライシングバリエーションのエネルギー代謝

制御における機能の検討 第 55 回日本糖尿病学会年次学集会 2012.5.19 横浜

野村和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、春日雅人、小川涉 PGC1 新規スプライシングバリエーションのエネルギー代謝制御における機能の検討 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012.4.20 名古屋

野村和弘、細岡哲也、佐々木努、北村忠弘、阪上浩、春日雅人、小川涉 PGC1 新規スプライシングバリエーションのエネルギー代謝制御における機能の検討 第 49 回日本臨床分子医学会学術集会 2012.4.13 京都

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野村 和弘 (NOMURA KAZUHIRO)
神戸大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：70450236

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし