

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461556

研究課題名(和文) Mfsd2 遺伝子ノックアウトマウスにおけるエネルギー代謝特性の解明

研究課題名(英文) Growth and energy metabolism in Mfsd2 gene knockout mouse

研究代表者

澤田 浩武 (SAWADA, HIROTAKE)

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号：40332895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々はSyncitin-2の受容体であるMfsd2 (Major facilitator superfamily domain containing 2)のノックアウトマウス(KOマウス)を作成し、Mfsd2のエネルギー恒常性維持における役割を検討した。KOマウスは野生型(WT)マウスに比べ低身長・低体重であったが、血清IGF-1、性ホルモン値に両群の差は生じなかった。脾臓、肝臓、白色脂肪細胞、筋の組織学的な差はみられなかった。肝での代謝関連遺伝子発現(G6PDaseやPEKCK)、脂肪酸酸化関連酵素発現(CPT1a, Acad, Acox1)に有意差はなかった。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that rat Mfsd2 plays a role in body growth. These result suggest that Mfsd2 influence nutrition and hormones. However, there was no difference between KO mouse and WT mouse in levels of blood IGF-1 or sex hormones. No difference was found histologically in tissues of the liver, white adipose tissue or muscle. Nor could any significant difference be found in the expression of metabolism-related genes (G6PDase and PEKCK) or fatty acid beta-oxidation enzymes (CPT1a, Acad, Acox1).

研究分野：医歯薬学

キーワード：Mfsd2 ノックアウトマウス

1. 研究開始当初の背景

Mfsd2 (Major facilitator superfamily domain containing 2)は胎盤に特異的に発現している *Syncytin-2* の受容体として 2008 年に Esnault らによって発見された。*Syncytin* には、*Syncytin-1* と *Syncytin-2* の 2 つのホモログの存在が知られているが、いずれも胎盤特異的な発現を示し、母児間の物質交換や、母体の免疫系からの防御系に参与する syncytiotrophoblast (栄養膜合体層、合体性栄養細胞層)に強い発現パターンを示している。培養細胞に *Syncytin* を強制発現させることにより、*Syncytin* (- *Mfsd2* 系)には細胞融合を促す機能があり、細胞が融合すると体積は大きくなるが、表面積は体積ほど大きくはならないため、細胞膜に余裕ができ、この余剰の細胞膜があることが、胎児と母体との間の物質交換を担う細胞表面の面積を大きくする事に寄与していると考えられている (Mi et al. 2000 Nature)。

近年、この *Mfsd2* が胎盤だけでなく、中枢神経系、肝臓、脂肪組織、消化管にも発現していることが明らかとなり、我々も同様の結果を得ている。これら *Mfsd2* が発現している臓器はエネルギー・糖代謝の恒常性維持に重要な役割を果たす臓器であり、*Mfsd2* がこれらのネットワークに重要な役割を果たしていることが予想される。ヒトにおいて G6Pase (glucose-6-phosphatase) や PEPCCK (phosphoenolpyruvate carboxykinase) などの糖新生に参与する遺伝子の転写因子である FOXO1 (forkhead box O1) によって *Mfsd2* の発現も誘導されることが明らかになっている (David, L et al. 2009)。しかし、その意義やメカニズムは不明である。

2. 研究の目的

Mfsd2 の発育・肥満・糖代謝における意義を明らかにする。これにより、胎児期の栄養供給状態が成獣になってからの代謝疾患の発症におよぼす影響の研究基盤を構築する。

3. 研究の方法

本研究では申請者が作出した *Mfsd2* ノックアウトマウス (KO マウス) の解析を行う。

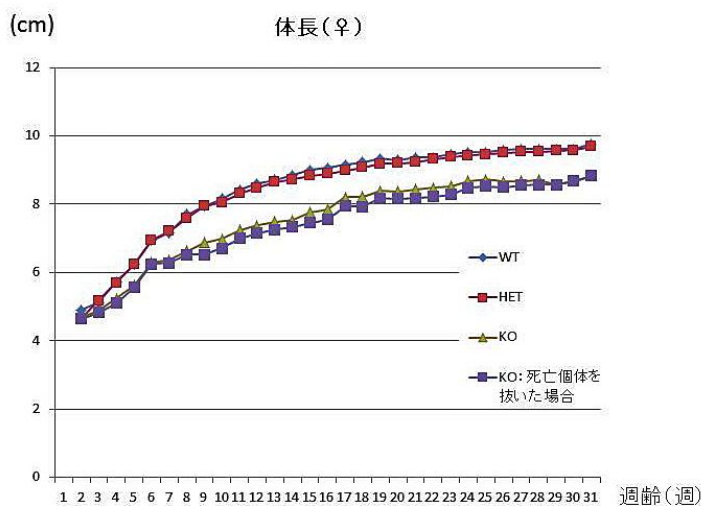
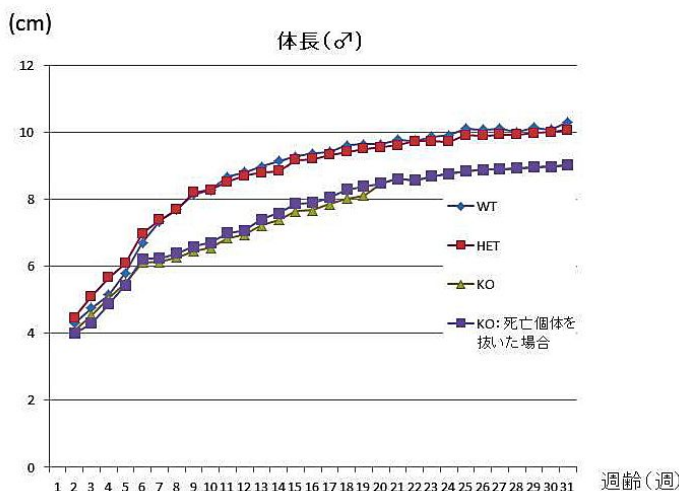
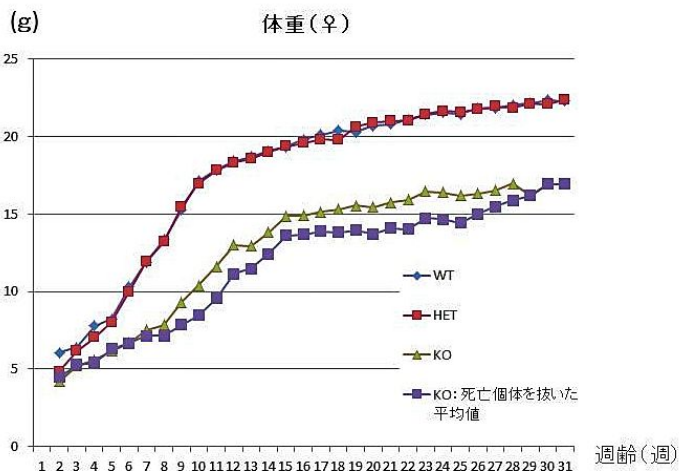
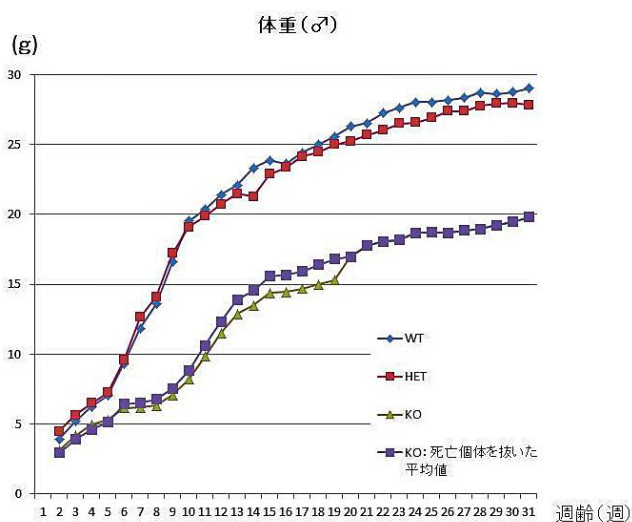
- (1) KO マウスの発育特性、摂食行動、エネルギー代謝特性の検討：KO マウスと WT マウスを同条件下に飼育し、発育の差異を評価する。さらに、WT マウスと *Mfsd2* KO マウスの体温、酸素消費量、呼吸商、行動量を測定し、*Mfsd2* KO マウスのエネルギー代謝特性を明らかにする。
- (2) KO マウスのホルモン動態の解析
- (3) KO マウスの代謝関連臓器における形態学的検討：KO マウスの代謝関連臓器 (膵臓、肝臓、筋肉、脂肪組織) の形態学的特徴をマクロおよびミクロで観察し、臓器形成不全の有無、膵ランゲルハンス島数や脂肪細胞サイズの定量、肝臓や筋肉での脂肪蓄積の有無などを解析する。
- (4) KO マウスのエネルギー代謝関連因子の解析：肝臓での糖新生に参与する酵素発現 (G6PDase, PEKCK)、脂肪酸酸化関連酵素発現 (CPT1a, Acad, Acox1 など) を定量する。

4. 研究成果

- (1) KO マウスと野生型マウス (WT マウス) を同条件下、自由摂餌で体重・体長測定を継続することでの KO マウスの発育特性を検討した。その結果、6 週齢から 10 週齢の発育に有意な差が生じることが明らかとなった。代謝関連遺伝子発現および成長率および最終体長に参与するホルモンの差が 8 週齢頃にもっとも生じていると判断し、両群の 8 週齢マウスの血清および

臓器を採取した。

- (2) KOマウスとWTマウスは、体長に有意差はあるものの体組成（体脂肪率）に有意差はなかった。1日摂餌量および明期、暗期の運動量には両群に有意差はなかった。以上より、Mfsd2は摂餌量や運動量ではなく、内分泌機能およびエネルギー代謝特性に影響を及ぼしている可能性が示唆された。
- (3) 生後8週齢でIGF-1、テストステロン、エストロゲンを測定したがKOマウスとWTマウスに有意差はなかった。
- (4) Mfsd2 KOマウスの代謝関連臓器の形態学的解析：脾臓におけるランゲルハンス島の数や形態に有意差はなかった。肝臓、白色脂肪細胞、筋の形態学的組織学的差異はみられなかった。空腹時血糖およびインスリン値、糖負荷試験で有意差はみられなかった。
- (5) Mfsd2 KOマウスの代謝関連遺伝子発現：糖新生に参与する酵素；G6PDaseやPEKCKの発現、内臓脂肪と肝臓での脂肪酸酸化関連酵素発現(CPT1a, Acad, Acox1など)に有意差はなかった。



<引用文献>

A placenta-specific receptor for the fusogenic, endogenous retrovirus-derived, human syncytin-2. Esnault C, Priet S, Ribet D, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 105:17532-7.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤田 浩武 (SAWADA HIROTAKE)

宮崎大学・医学部生殖発達医学講座小児科学分野・講師

研究者番号：40332895

(2) 研究分担者

盛武 浩 (MORITAKE HIROSHI)

宮崎大学・医学部生殖発達医学講座小児科学分野・准教授

研究者番号：40336300

(3) 連携研究者

伊達 紫 (DATE YUKARI)

宮崎大学フロンティア科学実験総合センター・生理活性物質研究部門・生理活性物質機能解析分野・教授

研究者番号：70381100

秋枝 さやか (AKIEDA SAYAKA)

宮崎大学フロンティア科学実験総合センター・生理活性物質研究部門・生理活性物質機能解析分野・准教授

研究者番号：20549076