

学位論文の要約

マウスにおける視床下部分泌性小タンパク質 NPGL/NPGM が
エネルギー代謝調節に及ぼす影響
(Effects of neurosecretory protein GL and neurosecretory protein GM
on energy homeostasis in mice)

広島大学大学院統合生命科学研究科
生命医科学プログラム
D214243 成松 勇樹

肥満は2型糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化などの生活習慣病を引き起こすとともに、脂肪組織における慢性炎症や新型コロナウイルス感染症の重症化に関与する。肥満は一般的に摂取エネルギーと消費エネルギーの収支によって決まることから、エネルギー代謝調節に関わる神経ペプチド・ホルモンがこれまで数多く同定されてきた。しかし、依然として肥満問題解決には至っておらず、エネルギー代謝調節に関わる分子メカニズムの解明が望まれている。

最近、鳥類のエネルギー代謝調節中枢である視床下部漏斗部より2種類の新規分泌性小タンパク質 (neurosecretory protein GL: NPGL、neurosecretory protein GM: NPGM) をコードする遺伝子が同定された。これら遺伝子は脊椎動物に広く保存されていることから、エネルギー代謝調節に重要な遺伝子であると考えられていた。ニワトリやラットを用いた NPGL の脳室内投与や前駆体遺伝子の過剰発現実験により、過食や脂肪蓄積に関与することが示唆されてきた。しかし、遺伝学的知見が豊富なマウスを用いた解析はほとんど行われておらず、特に慢性炎症や糖・脂質代謝状態に及ぼす知見は得られていなかった。また、NPGL と同様に、NPGM もニワトリにおいて過食や脂肪蓄積に関与することが示唆されてきた。しかし、哺乳類において NPGM の機能解析は行われておらず、NPGL と同様に慢性炎症や糖・脂質代謝状態に及ぼす影響は明らかにされていなかった。したがって本研究では、マウスにおいて NPGL 及び NPGM がエネルギー代謝調節に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

本論文の構成は以下のとおりである。

第1章 序論

第2章 野生型マウスにおける *Npgl* 過剰発現が糖・脂質代謝に及ぼす影響

第3章 遺伝子改変マウスにおいて NPGM が糖・脂質代謝に及ぼす影響

第4章 結論

第1章では、本研究の背景と目的を述べている。第2章では、遺伝学的知見が豊富であるマウスにおいてアデノ随伴ウイルスを用いた長期的な NPGL 前駆体遺伝子発現実験を行い、糖・脂質代謝に及ぼす影響を解析した。第3章では、CRISPR-Cas9 システムを用いて、NPGM 前駆体遺伝子の下流に DNA 組換え酵素である Cre を組み込んだ NPGM-Cre マウスを作製し、Cre-LoxP システムを利用した NPGM ニューロン特異的な解析を行った。第4章では、第2・3章の結果を受けて結論を述べている。

論文目録

学位論文

論文題目 マウスにおける視床下部分泌性小タンパク質 NPGL/NPGM がエネルギー代謝調節に及ぼす影響

(Effects of neurosecretory protein GL and neurosecretory protein GM on energy homeostasis in mice)

参考論文

I 関係論文

第2章 野生型マウスにおける *Npgl* 過剰発現が糖・脂質代謝に及ぼす影響

1. Yuki Narimatsu, Eiko Iwakoshi-Ukena, Keisuke Fukumura, Kenshiro Shikano, Megumi Furumitsu, Masahiro Morishita, George E. Bentley, Lance J. Kriegsfeld, Kazuyoshi Ukena.
Hypothalamic Overexpression of Neurosecretory Protein GL Leads to Obesity in Male C57BL/6J Mice.
Neuroendocrinology. 2022; 112: 606-620. doi: 10.1159/000518969.
2. Keisuke Fukumura*, Yuki Narimatsu*, Shogo Moriwaki, Eiko Iwakoshi-Ukena, Megumi Furumitsu, Kazuyoshi Ukena. *These authors contributed equally to this work.
Overexpression of the Gene Encoding Neurosecretory Protein GL Precursor Prevents Excessive Fat Accumulation in the Adipose Tissue of Mice Fed a Long-Term High-Fat Diet.
Molecules. 2021;26(19):6006. doi: 10.3390/molecules26196006.

第3章 遺伝子改変マウスにおいて NPGM が糖・脂質代謝に及ぼす影響
投稿準備中

II その他

1. Yuki Narimatsu, Keisuke Fukumura, Eiko Iwakoshi-Ukena, Ayaka Mimura, Megumi Furumitsu, Kazuyoshi Ukena.
Subcutaneous infusion of neurosecretory protein GL promotes fat accumulation in mice.
Heliyon. 7(7):e07502. 2021. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07502.
2. Yuki Narimatsu, Eiko Iwakoshi-Ukena, Mana Naito, Shogo Moriwaki, Megumi Furumitsu, Kazuyoshi Ukena.
Neurosecretory protein GL accelerates liver steatosis in mice fed medium-fat/medium-fructose diet.
International Journal of Molecular Sciences. 23(4):2071. 2022. doi: 10.3390/ijms23042071
3. Yuki Narimatsu, Daichi Matsuura, Eiko Iwakoshi-Ukena, Megumi Furumitsu, Kazuyoshi Ukena.
Neurosecretory protein GL promotes normotopic fat accumulation in male ICR mice.
International Journal of Molecular Sciences. 23(12):6488. 2022. doi: 10.3390/ijms23126488