

第10回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名	助成金額	
長田 直人	医薬保健研究域医学系細胞分子機能学・講師	720,000 円	
研究課題名	酸化ストレス応答転写因子 Nrf2 による熱産生能調節メカニズムの解明		
研究の概要	<p>申請者は、ブロッコリーに含まれるグルコラファニンが酸化ストレス応答転写因子 Nrf2 を介して肥満形成を抑制することをマウスにおいて見出し、2017年に報告した。この成果を発展させる形で、「肥満により高まる酸化ストレスに応答して活性化する Nrf2 が、抗酸化に働き細胞を保護するのみならず、褐色脂肪細胞のエネルギー消費を増大させエネルギー代謝の破綻を防ぐ役割を果たしている。」という仮説を立て、本研究において検証することとした。計画した研究項目は、1) Nrf2 機能欠損 (Nrf2 ノックアウトマウス)、および機能亢進モデルマウス (Keap1^{flox/flox} マウス、またはグルコラファニンによる薬理的活性化) のエネルギー代謝、および熱産生能の解析、2) 褐色脂肪細胞において Nrf2 が標的とする (発現を制御する) 脂肪細胞分化、および熱産生関連遺伝子の探索、の2つである。</p>		
研究の成果	<p>これまでに得られた研究成果は以下の1)～3)である。</p> <p>1) Nrf2 活性化物質であるグルコラファニンを摂取したマウスは非摂取対照マウスに比して、直腸温が 0.5℃高く、個体レベルの酸素消費量とエネルギー消費量が増加しており、熱産生の亢進が示唆された。</p> <p>2) Keap1 野生型マウスと Keap1^{flox/flox} マウス (Nrf2 が恒常的に活性化しているマウス) を筋肉によるふるえ熱産生が見られなくなるサーモニュートラル (30℃) の条件下において、高脂肪食を与えると、Keap1^{flox/flox} マウスは対照野生型マウスに比して体重の増加が有意に少なく、肥満形成が抑制された。この結果は Keap1^{flox/flox} マウスでは褐色脂肪組織における熱産生の増加を示唆している。</p> <p>3) 全身麻酔下にて Keap1 野生型マウスと Keap1^{flox/flox} マウスの褐色脂肪組織下に極小温度センサーを固定し、交感神経伝達物質であるノルアドレナリンを投与して連続的に褐色脂肪組織の熱産生をモニタリングしたところ、Keap1^{flox/flox} マウスは野生型対照マウスに比してノルアドレナリン投与による温度上昇が増大していた。この結果は Nrf2 活性化が褐色脂肪組織におけるノルアドレナリン応答性 (交感神経興奮) 熱産生を増大させることを示唆している。今後は Nrf2 ノックアウトマウスにおいても上記と同様の検討を加えると共に、さらに詳細な分子機構を培養細胞も用いて解析していきたい。</p>		
研究成果発表状況	これまでに得られた成果を国際学会 The Environmental Response V (2019/9/12-14, 仙台市) で発表する予定である (ポスター発表か口頭発表かは未決定)。		
経費の執行状況	費目	事項 (主な使用事項を記載)	執行額 (円) (費目毎総額を記入)
	物品費	抗体・試薬・マウス・マウス飼料・細胞培地等	720,000
	旅費		0
	人件費・謝金		0
	その他		0