

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		シグナル伝達物質としての生体機能制御網羅的解析と老化研究への応用			
研究テーマ (欧文) AZ		Application to anti-aging study via exhaustive analysis of the bile acid function as signal molecule.			
研究氏 代表 者	カナ CC	姓) ワタナベ	名) ミツヒロ	研究期間 B	2007～ 2009年
	漢字 CB	渡辺	光博	報告年度 YR	2009年
	ローマ字 CZ	Watanabe	Mitsuhiro	研究機関名	慶應義塾大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		慶應義塾大学 医学部 分子代謝システム医学講座 准教授			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)					
<p>加齢に伴う肥満・糖尿病発症を検討する目的で、我々はKK-Ayマウスを用いた。オスまたはメスKK-Ayマウス5週齢を通常食または高脂肪食を負荷し、経時的な体重の推移、経口糖負荷試験により糖尿病への移行を検討した。オス・メスともに加齢による糖尿病の悪化が観察され、悪化の程度は高脂肪食群で亢進された。また、糖尿の発症には性差が観察された。</p> <p>上記マウスの胆汁酸プール量と血清胆汁酸組成を測定した結果、胆汁酸プール量の測定では、加齢による総胆汁酸量の変化はオス・メスともに認められなかったが、その組成を解析したところTβ-MCA、CA、GCAの増加傾向が観察され、これらの胆汁酸代謝と加齢の関わりは興味深い。今後、血清胆汁酸組成分析による、肥満・糖尿病予測マーカーへの発展が期待される。</p> <p>本モデルマウスに胆汁酸を投与することにより、加齢に伴う耐糖能異常の改善が認められたが、FXRアゴニスト投与ではその効果が観察されず、胆汁酸はFXRを介さない経路で老化の進行を抑制することが示唆された。</p> <p>FXRアゴニストと胆汁酸の差を解明するために、胆汁酸またはFXRアゴニストを混餌投与し、血液・臓器を採取し、遺伝子発現解析、代謝産物の解析を行った。代謝産物はCE-TOF/MSを用いてメタボローム解析を行い、遺伝子発現解析はDNAマイクロアレイを用いてトランスクリプトーム解析を行い、定量PCRを用いてその確認を行った。</p> <p>アレイを用いた解析では、代謝に関与することが報告されている遺伝子のほかにも、炎症、細胞増殖やアポトーシスに関与する遺伝子などが多数検出された。今後、それぞれの遺伝子発現がエネルギー代謝制御にどのような影響を及ぼすか解析を進めている。メタボローム解析では、BATにおいて胆汁酸がアミノ酸代謝に深く関与していることが示唆され、胆汁酸代謝ーアミノ酸代謝ーエネルギー代謝の関係解明を目指し、今後検討していきたい。</p>					
キーワード FA	加齢	胆汁酸	FXR		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

We used a KK-Ay mouse for examining relationship between diabetes and aging. The mice were fed normal chow or high fat diet. We examined diabetes by OGTT. Aggravation of the glucose tolerance by the aging was observed. Sex differences were observed for the onset of the diabetes. We measured quantity of bile acid pool size and the serum bile acid composition of these mice. As for the change of the quantity of total bile acid by the aging, it was not recognized in male and female mice. A tendency to increase of T β -MCA, CA and GCA is observed during aging when we analyze the composition, and these bile acid metabolism and the relation of the aging are interesting. The glucose tolerance with the aging was not improved by administering of FXR contrary to bile acid to these mice model. It was suggested that the bile acid controlled aggravation of aging by different from FXR signaling.

We performed the analysis by metabolism products and mRNA to elucidate the biophysiological difference between bile acid and FXR agonist. Our result was different from previous report. Bile acid and FXR agonist did not improve insulin sensitivity in adipocyte.

By the micro array analysis, a difference of the expression was found in a lot of gene, which participate in metabolism, inflammation, cell proliferation and apoptosis, in BAT.

We measure the metabolites in BAT by CE-TOF/MS (capillary electrophoresis mass spectrometry). As a result, a number of amino acid was changed. His and Cys were induced by bile acid. Bile acids might affect amino acid pathways in energy metabolism.