



Title	The Lack of Bmal1, a Core Clock Gene, in the Intestine Decreases Glucose Absorption in Mice
Author(s)	大沼, 真輔
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92053
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	大沼 真輔
論文題名 Title	The Lack of <i>Bmal1</i> , a Core Clock Gene, in the Intestine Decreases Glucose Absorption in Mice (主要な時計遺伝子 <i>Bmal1</i> を腸管特異的に欠損させたマウスでは、グルコース吸収が低下する)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>腸管生物時計は、栄養素吸収を摂取時間にあわせて効率化する。そのため、腸管生物時計の破綻は、栄養素の吸収効率低下をもたらす。グルコース(Glu)は、腸管から吸収される主要な栄養素であるが、腸管生物時計によるGlu吸収の制御機構は不明である。そこで、腸管生物時計によるGlu吸収制御機構とその破綻が持つ病態的意義を明らかにするために、本研究を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>主要な時計遺伝子<i>Bmal1</i>を腸管特異的に欠損するマウス(KO)を<i>Bmal1</i>-floxマウス(コントロールマウス:CON)と<i>Villin</i>-Creマウスを交配することにより作出し、糖代謝関連の表現型を2群間で比較検討した。腸管におけるGluトランスポーター遺伝子<i>Sglt1</i>の発現は、CONでは、食餌摂取量が亢進する明暗移行期にピークを有したが、KOではこのピークが消失し、相対発現量が低下していた(CON; 1.00 ± 0.14, KO; 0.33 ± 0.09, $p < 0.001$)。放射性同位体標識Gluアナログを用いた検討から、CONでは<i>Sglt1</i>発現のピークに一致してGlu吸収のピークを認めたが、KOではこのピークが消失し、Glu吸収が低下していた(CON; 1.72 ± 0.22, KO; 1.19 ± 0.09 nmol/g, $p = 0.02$)。同時刻における経口Glu負荷5分後の血糖上昇が、KOでは抑制されていた(CON 205 ± 39 vs KO 162 ± 15 mg/dL, $p = 0.01$)。クロマチン免疫沈降法およびレポーターアッセイにより分子機序を解析したところ、BMAL1は<i>Sglt1</i>のエンハンサー領域に時間依存性に結合し、<i>Sglt1</i>のリズム性発現を誘導することが示唆された。またKOではGlu吸収低下に一致して、肝グリコーゲン量が減少していたが、スクロース含有水投与条件下では肝グリコーゲン量の減少が消失した。この結果から、Glu吸収低下がKOの肝グリコーゲン量減少の原因であると考えられた。絶食下では、KOにおいて脂肪分解関連遺伝子<i>Pnpla2</i>の発現増加、脂肪量減少を認め、脂肪分解が亢進していた。KOにおける肝グリコーゲン量減少を、スクロース含有水の前投与により回復させた状態で絶食試験を行うと、脂肪分解亢進の所見が消失したことから、KOにおける脂肪分解亢進は肝グリコーゲン量減少に起因すると考えられた。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>Glu吸収制御機構において腸管生物時計は重要な役割を果たしており、その破綻はGlu吸収を低下させ、肝グリコーゲン量減少、絶食時の脂肪分解亢進をもたらすことが、本研究により示された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 大沼 真輔		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	木園 東一
	副 査 大阪大学教授	奥山 宏臣
	副 査 大阪大学教授	下村 伸一郎
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>近年、生物時計による代謝制御が注目されている。腸管生物時計の破綻は、栄養素の吸収効率を低下させ、代謝恒常性に悪影響を及ぼしうるが、腸管生物時計とグルコース吸収との関連については不明な点が多い。本研究は、主要な時計遺伝子である <i>Bmal1</i> を腸管特異的に欠損するマウス (KO) を作出し、糖代謝表現型の解析を行ったものである。KOでは、小腸におけるグルコーストランスポーター遺伝子 <i>Sglt1</i> の発現リズムが消失し、活動期のグルコース吸収が低下していた。<i>Sglt1</i> のエンハンサー領域に、<i>BMAL1</i> と二量体を形成する <i>CLOCK</i> が時間依存性に結合することにより <i>Sglt1</i> のリズム性発現を誘導したが、KOではこの時間依存性結合が消失していた。また、KOでは肝グリコーゲン量が時間依存性に減少し、その結果、絶食時において脂肪分解関連遺伝子 <i>Pnpla2</i> の発現増加と脂肪量減少を認めた。このように、本研究は生物時計によるグルコース吸収制御の新規メカニズムを明らかにしたものであり、学位の授与に値すると考えられる。</p>		