

## 様式3

## 群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 4 年 7 月 14 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 早稲田大学 国際学術院  
職 名 教授  
研究代表者 吉田 知史

下記のとおり令和 3 年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 20012 )

1. 共同研究課題名	肥満促進因子 ACBP の型破りな分泌機構の解明			
2. 共同研究目的	Acyl CoA binding protein (ACBP)は酵母から人まで非常によく保存されたタンパク質で飢餓時に細胞から放出され酵母の孢子形成やヒト、マウスの食欲亢進・肥満を制御する。しかしACBPの分泌は既存のSEC経路やMVB経路を介さずその機構は謎のままである。本研究では酵母を用いてACBPの分泌に必須な因子を明らかにしその制御機構の解明を目指す。ACBP分泌機構が明らかになれば食欲を調節することで肥満や拒食をコントロールすることも可能になると期待できる。			
3. 共同研究期間	令和 3 年 4 月 1 日 ~ 令和 4 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 吉田 知史	早稲田大学国際教養学部	教授	研究の総括・データ解析	
(分担研究者) 宮崎 光江	弘前大学大学院 保健学研究科	助教	ACBP 放出アッセイ系を用いた実験・データ解析	
平田 恵理	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	特任研究員	生化学実験・データ解析	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	細胞シグナル	氏 名	高稲 正勝

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

#### 6. 共同研究計画

真核細胞に保存された ACBP 放出メカニズムを明らかにするため酵母 Acb1をモデルタンパク質として利用する。我々はこれまでに酵母 Acb1 タンパク質にルシフェラーゼ Nanoluc を融合させた Acb1-Nanoluc をレポーターとして導入し Acb1-Nanoluc 放出が異常になる酵母遺伝子変異株をすでに 140 株取得している。本研究ではこれらの遺伝子群が実際にどのようなステップで Acb1 の放出に関わるのか詳細を明らかにする。具体的には Acb1 の転写に関わる因子、Acb1 の輸送に関与する因子、細胞膜のリモデリングに関与する因子、シグナル伝達に関与する因子とクラス分けを行いそれぞれのステップで Acb1 がどのように調節され細胞外へ出てくるのかの全容の理解を目指す。

#### 7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

我々は Acb1 の型破りな放出が細胞膜へのアルカリストレスにより誘導されること、及びその放出に必要な因子として Rim101 経路を同定した。一方で、これまで Acb1 放出に関与していると考えられていたオートファジー関連遺伝子群は関与していないことが示された。さらに Rim101 経路は、Acb1 以外の分子量の小さいタンパク質も細胞外へ放出している可能性が示唆された。Rim101 経路は転写因子 Nrg1 を介した遺伝子発現により細胞膜脂質の再構成を引き起こすことが知られている。現在、Rim101 依存的な転写制御を受ける遺伝子群の中から Acb1 の放出に関与する因子の特定を進めている。またこれまでの成果の論文化に向けて、必要とされる実験を生調研 高稲助教とも分担して実施している。

#### 8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等をできる限り記載してください。なお、論文の場合は、PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係 e-mail : kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp

##### ① 本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

1. Assessment of Cytotoxicity of  $\alpha$ -Synuclein in Budding Yeast Using a Spot Growth Assay and Fluorescent Microscopy, Masak Takaine, *Methods in Molecular Biology*, 2021 Vol. 2322 Pages 163-174
2. High and stable ATP levels prevent aberrant intracellular protein aggregation in yeast, Masak Takaine, Hiromi Imamura, Satoshi Yoshida, *eLife*, 2022 Vol. 11 Pages e67659

##### ② この共同研究に基づくとの記載のある論文

該当無し

##### ③ 学会発表を行った主なもの3件以内(学会名, 開催日, 演題)

1. 第54回酵母遺伝学フォーラム、2021年9月1日、食欲制御因子 Acb1 の「型破りな分泌機構」の解析  
平田恵理、宮崎光江、高稲正勝、吉田知史
2. 第44回日本分子生物学会年会、2021年12月1日、出芽酵母におけるAcb1の「型破りな分泌機構」の解析  
平田恵理、宮崎光江、高稲正勝、吉田知史

##### ④ 本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

生調研、高稲助教とは令和4年度も引き続き共同研究を続けており協力して論文発表を目指している。