

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 4月 4日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 久留米大学分子生命科学研究所
職 名 講師
研究代表者 佐野 浩子

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:21023)

1. 共同研究課題名	癌の進行における糖代謝の役割		
2. 共同研究目的	本研究は、過剰な糖摂取による癌の増悪メカニズムの解明を目的とする。糖代謝異常は癌のリスクファクターであるが、そのメカニズムには未解明な点が多く残されている。申請者はこれまでに、ポリオール経路と呼ばれるグルコースの副代謝経路がグルコース感知に重要であることを明らかにした（論文投稿中）。本経路は糖尿病で亢進し、 <i>in vitro</i> では癌細胞の増殖や移動能の上昇に関与することが報告されている。そこで、糖摂取で増悪するショウジョウバエ癌モデルを用いて、癌進行におけるポリオール経路の役割を <i>in vivo</i> で解析し、癌の進行における糖代謝の役割を明らかにする。		
3. 共同研究期間	令和3年 7月 1日 ~ 令和4年 3月31日		
4. 共同研究組織			
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担
(研究代表者) 佐野 浩子	久留米大学 分子生命科学研究所	講師	研究の遂行および統括
(分担研究者)			
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	個体代謝生理学分野	氏 名 西村 隆史

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

ショウジョウバエ幼虫の成虫原基(将来成虫を形作る上皮組織)は、恒常活性型 *ras* および機能欠損型 *csk* の二重変異により癌化する。*ras^{CA}*, *csk* による癌は、過剰な糖摂取により、肥大および転移することが示されている (Hirabayashi *et al.*, 2013)。申請者は、高グルコース摂取により増悪した *ras^{CA}*, *csk tumor* において、ポリオール経路の律速酵素であるアルドース還元酵素の発現が上昇していることを明らかにした(未発表)。ポリオール経路はグルコースをソルビトールを経てフルクトースに変換する代謝経路であり、グルコースからソルビトールへの変換はアルドース還元酵素により制御されている。ショウジョウバエにはアルドース還元酵素をコードする遺伝子が7個あり、高グルコース摂取により増悪した *ras^{CA}*, *csk tumor* では5遺伝子の発現が有意に上昇していた。これらの結果は、高グルコース摂取による *ras^{CA}*, *csk tumor* の増悪にはポリオール経路が関与することを示唆している。そこで、*ras^{CA}*, *csk tumor* においてポリオール経路を遺伝学的手法または薬剤により阻害し、癌増悪が抑制されるかどうかを解析する予定である。今年度は、アルドース還元酵素を阻害する手法の検討を行った。

7. 共同研究の成果

アルドース還元酵素阻害法の阻害法としては、CRISPR/Cas9 システムを用いた欠失変異の導入、RNAi を用いたノックダウン、アルドース還元酵素の阻害剤であるエパルレスタットの投与が考えられる。これらの方法によるアルドース還元酵素の阻害程度を調べるために、阻害処理を行ったショウジョウバエ幼虫の体液を採取し、グルコースからソルビトールへの代謝が阻害されているかどうかを、質量分析装置を用いて解析した。その結果、RNAi ノックダウンおよびエパルレスタットの投与では体液中のソルビトール量に変化が見られなかった。これに対し、CRISPR/Cas9 システムを用いてアルドース還元酵素をコードする *CG6084* および *CG10638* 遺伝子に変異を導入した個体では、体液中のソルビトール量が有意に低下した。以上の結果から、今後の解析には *CG6084*, *CG10638* 二重変異体が有用であることが明らかになった。

以上の解析において、遺伝学的解析および薬剤投与実験は研究代表者が担当し、質量分析装置を用いた代謝物解析は西村教授が担当した。

8. 共同研究成果の学会発表・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記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

Sano, H., Nakamura, A., Yamane, M., Niwa, H., **Nishimura, T.**, Araki, K., Takemoto, K., Ishiguro, K., Aoki, H., Kato, Y., and Kojima, M. The polyol pathway is an evolutionarily conserved system for sensing glucose uptake. *PLoS Biology*, in revision.

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

なし

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)

なし

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)

研究代表者がサンプルを調整し、西村教授が質量分析を行った。解析手順については、事前にメールで話し合いを行った。解析時期および回数は以下の通りである。

令和3年 7月 1回

令和3年 9月 1回

令和4年 2月 1回

令和4年 3月 1回