

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 5年 5月 20 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 理化学研究所 生命機能科学研究センター
職 名 チームリーダー
研究代表者 Sa Kan Yoo

下記のとおり令和4年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 21021)

1. 共同研究課題名	Ance の腸における役割を明らかにするための代謝解析		
2. 共同研究目的	近年、私たちは、ショウジョウバエにおいて、ance (angiotensin-converting enzyme)が、個体の飢餓耐性に関わることを見出し、anceが個体の代謝・栄養制御に関わっていることを見出した。2021 年度に西村教授との共同研究を通して、ショウジョウバエ個体のメタボローム解析を行うことで、ance が hydroxyproline などのいくつかの代謝物を制御することが明らかになった。この成果の一部を現在 Plos Biology に投稿しリバイズを行なっている。来年度は、さらに ance が特に腸でどのような働きをすることで個体の代謝に影響するのかを明らかにする。		
3. 共同研究期間	令和 4年 4月 1日 ~ 令和 5年 3月31日		
4. 共同研究組織			
氏 名	所属等	職名等	役割分担
Sa Kan Yoo	理研 BDR	チームリーダー	ショウジョウバエ変異体解析
(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	氏 名 西村隆史

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

2021 年度に、ショウジョウバエの個体を用いて、西村教授が、個体ごと破碎して水溶性代謝物を抽出し、LC-MS/MS により水溶性代謝物のメタボロミクス解析を行うことで、hydroxyproline などの複数の代謝物が顕著に *ance* 変異体で増加することが明らかになった(この共同研究の成果の一部を現在 Plos Biology に投稿中である)。ただ、*ance* がどの臓器で働くことで hydroxyproline などの代謝物に変動するのかは現在不明である。私たちは、*Ance* が、ショウジョウバエの成虫の腸に強く発現し、また、*Ance* は腸の機能を制御することを明らかにしている。したがって、個体レベルのメタボロームで観察される hydroxyproline の量の変動が、腸における *Ance* の働きによるのかもしれないと考えている。この仮説を検証するために、野生型と *ance* の成虫の雌雄から腸をとりだし、腸だけを用いて、水溶性代謝物のメタボロミクス解析を行う計画である。予想としては、腸においても、*ance* 変異体では hydroxyproline などの代謝物に変動があると考えている。もし、腸において顕著な差がなければ、脂肪体、筋肉、脳など他の臓器を用いてメタボロミクス解析を行う。もし、腸で hydroxyproline の量に野生型と *ance* 変異体で顕著な差があれば、hydroxyproline の産生に重要な prolylhydroxylase を腸特異的に阻害することで、その時に、個体の栄養状況・代謝状況にどのような影響が出るのかを明らかにする。

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。

まず、西村教授に行っていただいた *ance* 変異体のメタボロミクスのデータを参考に Plos Biology に投稿していた論文が出版された (Ciesielski et al. Plos Biology 2022)。内容は、新しい細胞死の発見で、この細胞死をエレボースと名付けた。エレボース中の細胞は、*ance* を蓄積することが判明した。

また、個体レベルでの水溶性代謝物のメタボロミクスを、野生型と *ance* 変異体について繰り返し行ったところ、個体によって hydroxyproline の量はかなりバラつくことが判明した。このようなバラツキは、腸内細菌など環境依存性を示すことが多く、*ance* 変異体の一部で観察された hydroxyproline の蓄積は、腸内細菌が関与しているかもしれない。また、腸特異的にメタボロミクスを行ったところ、ショウジョウバエの腸のサイズが小さすぎるというテクニカルな理由で、hydroxyproline の定量をうまく行うことができなかった。この問題を解決するためにはメタボロミクスに使用する腸組織の量を増やすことが考えられるが、時間的な都合で今年度は実施することができなかった。来年度以降の課題である。

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

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

Ereboxis, a new cell death mechanism during homeostatic turnover of gut enterocytes. Plos Biology
Hanna M. Ciesielski , Hiroshi Nishida , Tomomi Takano, Aya Fukuhara, Tetsuhisa Otani, Yuko Ikegawa, Morihiro Okada, Takashi Nishimura, Mikio Furuse, Sa Kan Yoo Published: April 25, 2022
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001586>

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)

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)