

## 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 4月 2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4年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: )

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 (Sano et al., PLOS Biology, 2022)。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 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
(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。

(課題番号: )

#### 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<sup>CA</sup>*, *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<sup>CA</sup>*, *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<sup>CA</sup>*, *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<sup>CA</sup>*, *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<sup>CA</sup>*, *csk tumor* においてポリオール経路を遺伝学的手法により阻害し、癌増悪が抑制されるかどうかを解析する。

#### 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。

*ras<sup>CA</sup>*, *csk tumor* においてポリオール経路を遺伝学的手法により阻害するためのショウジョウバエ系統の作製を行った。CRISPR/Cas9 システムを用いて、*Ras*, *csk* 変異系統に *Sodh1*, *Sodh2* null 変異の導入を試みたが、*Ras*, *csk*, *Sodh1*, *Sodh2* 変異を同時に持つ系統は作製できなかった。そこで、代替として *csk* null 変異や *Sodh1*, *Sodh2* null 変異の代わりに RNAi を使用する系統を作製した。これらの系統を用いて、*ras<sup>CA</sup>*, *csk tumor* の進行がポリオール経路の阻害によって抑制されるかどうか検討中である。抑制された場合には、質量分析を用いて癌組織や全身の代謝状態を解析する予定であったが、今年度は解析に至らなかった。

#### 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

**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* 20, e3001678 (2022).

Hoshino R., **Sano, H.**, Yoshinari Y., **Nishimura, T.**, and Niwa, R. Circulating fructose regulates a germline stem cell increase via gustatory receptor-mediated gut hormone secretion in mated *Drosophila*. *Science Advances* 9, eadd5551 (2023).

##### ② この共同研究に基づくとの記載のある論文

同上

##### 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)

令和3年2月22日 西村隆司教授による質量分析に関する技術講習会(オンライン開催)に参加