

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 1 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 国立大学法人新潟大学
職 名 教授
研究代表者 神吉 智文

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:20018)

1. 共同研究課題名	線虫を用いたマイトファジーの誘導機構と生理的意義の研究		
2. 共同研究目的	マイトファジーはミトコンドリア恒常性を維持する重要な機構である。これまでの共同研究で、我々は線虫で誘導されたマイトファジーを簡便に観察する実験系を樹立し、この実験系を用いてマイトファジーに関連する因子候補を複数同定している。本研究では、これまでの研究をさらに推進し、①遺伝子スクリーニングによりマイトファジーに必要な因子群を同定、②同定された因子の解析から、マイトファジー誘導分子機構を解明、③マイトファジー因子破壊株を用いて、マイトファジーの生理的意義を解明、することを目的とする。		
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) 神吉智文	新潟大学大学院医歯学総合研究科	教授	研究の総括
(分担研究者) 山下 俊一 井上 敬一 三枝 徹	新潟大学大学院医歯学総合研究科 新潟大学大学院医歯学総合研究科 新潟大学大学院医歯学総合研究科	助教 特任助教 研究員	マイトファジー分子機構解明 変異マウスの表現型解析 線虫を用いたマイトファジー因子のスクリーニング
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	生体膜機能分野	氏 名 佐藤 美由紀

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

これまでの共同研究において、マイトファジーを特異的に検出する蛍光タンパク質プローブを筋細胞に発現させた線虫を作製した(cox8-mCherry-EGFP 発現株)。この線虫株を用いることで、線虫の筋細胞で誘導されたマイトファジーが簡単に定量できるようになった。また、熱ストレスでマイトファジー誘導が上昇することも見出している。

本研究では、以下の共同研究を計画した

- ① siRNA を用いて遺伝子発現抑制を行った線虫においてマイトファジーを観察し、マイトファジーに必要な遺伝子を同定する
- ② 既に同定しているマイトファジーに重要な遺伝子の破壊株をマイトファジー不能モデルとして、その寿命やミトコンドリア代謝に与える影響を解明する。

こうした研究から、線虫におけるマイトファジーの分子機構と生理的意義を解明する。

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。

○マイトファジーが抑制された線虫でその寿命を測定したところ、実験結果に大きな誤差が生じた。佐藤教授に相談し、寿命の研究では、線虫株を野生型と複数回バッククロスするべきであるというアドバイスを受け、バッククロスを実施した。この結果、マイトファジー抑制株では若干の寿命短縮が見られることが明らかとなった。

○マイトファジー抑制株のミトコンドリア活性測定を試みた。フラックスアナライザーを用いて、線虫個体でミトコンドリア活性を測定したが、安定した結果を得ることができなかった。そこで、佐藤教授の協力により線虫からミトコンドリアを単離し、ミトコンドリア複合体活性を測定する方法を試みている。これまでのところ、マイトファジー抑制株のミトコンドリアでは、複合体IVの活性が低下する傾向が認められており、今後、再現性を含めて検証している予定である。

○こうした研究から、線虫におけるマイトファジーの生理的意義が明らかになりつつある。

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@jimmu.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

なし

- 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)

第 74 回日本細胞生物学会 2022 年 6 月 29 日 ミトコンドリア形態変化とマイトファジー

The 10th International Symposium on Autophagy 2022 年 10 月 24 日 Atg44 drives mitochondrial fission required for mitophagy

第 95 回日本生化学会大会 2022 年 11 月 9 日 マイトファジーとミトコンドリア形態の関連

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)

○第74回日本細胞生物学会 シンポジウム「多彩なアプローチで迫るミトコンドリアの生物学」共同開催

○2023年1月16日に佐藤教授と東京医科歯科大学の松田教授と合同で研究報告会を開催し、研究の進捗状況について情報交換し、今後の研究方針について話し合った。