

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 4月 14日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 国立大学法人大阪大学
職 名 特任助教
研究代表者 阿部 耕太

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: 22002)

1. 共同研究課題名	生殖細胞を介した脊椎動物老化制御におけるステロイドダイナミクスの解析			
2. 共同研究目的	生殖細胞は無脊椎動物の寿命を制御することが知られるが、脊椎動物の個体老化との関係は不明であった。申請者は最近、寿命わずか数ヶ月の超短命脊椎動物ターコイズキリフィッシュにおける解析から、脊椎動物においても生殖細胞が老化制御と密接に関与することを見出した。しかし、生殖細胞が体組織の老化を制御するメカニズムは未知である。そこで本研究では、生殖細胞と体組織の老化をつなぐ因子の候補としてステロイドホルモンに着目し、生殖細胞が生涯にわたるステロイドダイナミクスに及ぼす影響を解析する。そしてこれを起点に、生殖細胞を介した新たな個体老化制御機構の解明を目指す。			
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) 阿部 耕太	大阪大学微生物病研究所生体統御分野	特任助教	研究の総括および実験、解析	
(分担研究者) 石谷 太	大阪大学微生物病研究所生体統御分野	教授	解析、助言	
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

本研究は、ステロイドを含む代謝解析の長い経験を持つ貴研究所西村教授との共同研究により実施する。研究代表者が所属する研究室において飼育するターコイズキリフィッシュを用いて、生殖細胞除去個体を作製、育成する。生殖細胞の除去は、生殖細胞の維持に必要な遺伝子 *dnd1* をモルフォリノアンチセンスオリゴを用いてノックダウンすることにより行う。作製した生殖細胞除去個体の若齢期から老齢期までをサンプリングし、これらを西村教授の研究室に持ち込み、代表的な性ホルモンであるエストラジオール、テストステロン、さらにその前駆体となるステロイドを含む10種以上のステロイドを質量分析法によって網羅的に定量解析する。これにより、生殖細胞の除去が各種ステロイド産生に与える影響を明らかにする。さらに、特に変動を示すステロイドを生殖細胞と体組織をつなぐ因子の候補として絞り込む。絞り込んだステロイドについては、ターコイズキリフィッシュに対する腹腔注射による投与実験や、合成酵素の遺伝子改変系統の作製によって実際に体内濃度を操作することで、老化制御における機能の検証を行う。

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。

研究代表者は、生殖細胞の除去操作によりターコイズキリフィッシュのオスの健康寿命が延伸し、一方メスでは老化が加速することを見出した。そして、貴研究所西村教授が、質量分析法によりターコイズキリフィッシュの性ステロイドホルモンを網羅的に測定する実験系を確立し、生殖細胞除去がもたらす性ステロイド産生の変動を捉えることに成功した。中でも特に、メスでみられたエストロゲンの顕著な減少がメスの寿命短縮を説明しうると考えられた。実際に、遺伝子発現変動解析等を行なった結果、生殖細胞を除去したメスでは、エストロゲン減少に伴う代表的な症状として知られる血液凝固因子の増加や脂質合成・蓄積の増加が見られることがわかった。したがって、脊椎動物メスでは、生殖細胞は卵巣におけるエストロゲン合成を促進することで、寿命を正に制御することが示唆された。一方オスでは、性ステロイドホルモンの変動だけでは健康寿命の変化を説明することが難しかった。そこで、さらに遺伝子発現解析を行い、同じくステロイドホルモンの一種であり、様々な器官の健康状態の改善機能が示唆されるビタミン D シグナルが生殖細胞除去オスで活性化していることを見出した。そして、ターコイズキリフィッシュにビタミン D を投与することによって実際に健康改善効果の一部確認できた。

このように、脊椎動物の老化速度制御における生殖細胞の機能を明らかにしたのは本研究が初めてであり、この成果は現在論文投稿中である。

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
該当なし

②この共同研究に基づくとの記載のある論文
該当なし

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28回小型魚類研究会, 2022年9月2日, Germ cells regulate vertebrate body size and health span in a sex-dependent manner.
- ・第45回日本分子生物学会年会, 2022年12月1日, 脊椎動物における生殖細胞を介したボディーサイズおよび健康寿命の性依存的制御

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)

- ・ターコイズキリフィッシュのステロイドホルモン定量結果を議論するオンラインミーティングを行った。
- ・西村教授が開催された質量分析の技術講習会において、共同研究のさらなる発展内容について議論した。
- ・本共同研究の成果を論文にまとめるにあたり、内容を議論した。