

生活習慣病の病態解明と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学 共同プロジェクト



令和3年度研究概要

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

北村 忠弘

群馬大学
生体調節研究所
代謝シグナル解析分野
教授

2型糖尿病における食後のグルカゴン過剰分泌メカニズムの解明

令和3年度研究概要

2型糖尿病患者において、食後のグルカゴン過剰分泌が認められるが、そのメカニズムに関しては不明であった。今回、糖尿病モデルマウスを用いて、高タンパク食（特に分岐鎖アミノ酸）を負荷した際に、顕著にグルカゴン分泌が認められることを発見し、そのメカニズムとして、糖尿病病態においてグルカゴンを分泌する膵 α 細胞に分岐鎖アミノ酸代謝異常が生じていることを明らかにした。この成果は今後の糖尿病の病態診断や治療法における新たな標的を示した。

代表的論文

1. Wada E, Kobayashi M, Kohno D, Kikuchi O, Suga T, Matsui S, Yokota-Hashimoto H, Honzawa N, Ikeuchi Y, Tsuneoka H, Hirano T, Obinata H, Sasaki T, Kitamura T. Disordered branched chain amino acid catabolism in pancreatic islets is associated with postprandial hypersecretion of glucagon in diabetic mice. **J Nutri Biochem** 97: 108811, 2021.

畑田 出穂

群馬大学
生体調節研究所
ゲノム科学リソース分野
教授

エピゲノムゲノム解析による生活習慣病関連遺伝子の探索

令和3年度研究概要

VATER症候群に類似する新規モデルマウスの作製に成功

Dyrk2遺伝子を欠損させたマウスを新たに作製して解析を進めたところ、国の指定難病であるVATER症候群と類似した病態を示すことを発見した。本研究成果により、Dyrk2欠損マウスがVATER症候群の病態・発症メカニズムを解明する新規の有用なモデルになり、診断法・治療法の開発に繋がることが期待される。

代表的論文

1. Yogosawa S, Ohkido M, Horii T, Okazaki Y, Nakayama J, Yoshida S, Toyokuni S, Hatada I, Morimoto M, Yoshida K. exhibit congenital malformations with lung hypoplasia and altered Foxf1 expression gradient. Commun Biol. 2021 Oct 20;4(1):1204. doi: 10.1038/s42003-021-02734-6.

泉 哲郎

群馬大学
生体調節研究所
遺伝生化学分野
教授

中国古来の生薬の成分であるBerberineのインスリン分泌促進作用とその分子機序を発見。

令和3年度研究概要

中国古来のハーブ成分で糖尿病治療薬として使われているBerberineという物質が、膵β細胞からのインスリン分泌を増大させ、KCNH6というカリウムチャンネルを欠損させたマウスでは、その効果が認められなかった。その作用機序としてが、Berberineが、KCNH6に直接結合し、チャンネル閉鎖を促進することにより、ブドウ糖刺激後の膵β細胞の脱分極を延長させることを見出した。また、Berberineのインスリン分泌促進効果は、ヒトにおいても確認された。

代表的論文

1. Zhao M-M, Lu J, Li S, Wang H, Cao X, Li Q, Shi T-T, Matsunaga K, Chen C, Huang H, Izumi T, and Yang J-K (2021). Berberine is a novel insulin secretagogue targeting the KCNH6 potassium channel. **Nat. Commun.**, 12, 5616.

佐藤 健

群馬大学
生体調節研究所
細胞構造分野
教授

疾患動物モデルにおける代謝・分泌・発生の分子メカニズムの解析

令和3年度研究概要

本年度は、哺乳類の初期胚において卵（母方）由来の細胞膜成分が取捨選択される仕組みの一端を解明した。これまで哺乳類の受精卵において細胞膜タンパク質を分解・再構築する現象やそのメカニズムについては不明であった。そこで、マウス受精卵の細胞膜上に存在するアミノ酸輸送体 GlyT1a などに注目し、低侵襲性観察システムによってその動態を詳細に解析した結果、受精後の2細胞期胚後期においてこれらのタンパク質が選択的に細胞内へ取り込まれ分解されることを発見した。また、この過程には、クラスリンやPKC酵素の活性化、そしてタンパク質へのユビキチンの付与が関与することを見いだした。本研究は、卵および胚の質に関する分子基盤の理解への貢献が期待される。

代表的論文

Morita A, Satouh Y, Kosako H, Kobayashi H, Iwase A, Sato K.
Clathrin-mediated endocytosis is essential for the selective degradation of maternal membrane proteins and preimplantation development. *Development*. 148(14):dev199461. doi: 10.1242/dev.199461. 2021.

倉林 正彦

群馬大学大学院
医学系研究科
循環器内科学分野
呼吸器・アレルギー内科学分野
消化器・肝臓内科学分野
教授

脂肪酸結合蛋白FABP1の病態生理的意義の解明

令和3年度研究概要

脂肪酸結合蛋白 FABP1 (L-FABP) は肝臓に豊富なFABPであるが、腎尿細管細胞にも存在する。これまで、尿中のFABP1は尿細管細胞の傷害を示すマーカーとして多くの臨床研究がなされてきたが、肝臓由来のFABP1との関連や尿中FABP1排泄のメカニズムについての基礎的検討はほとんどなかった。わたしたちはFABP1欠損マウス、肝障害及び腎臓近位尿細管特異的傷害モデルマウスを用いて尿中FABP1は主に肝臓に由来し、尿細管での再吸収障害により尿中に出現することを示した。また、左室収縮能が維持された心不全(HFpEF)患者ではうっ血の指標、心内圧や心拍出量などの血行動態、運動耐容能と関連する新たなバイオマーカーとしての意義を持つことを明らかにした。

代表的論文

Kawakami R, Matsui M, Konno A, Kaneko R, Shrestha S, Shrestha S, Sunaga H, Hanaoka H, Goto S, Hosojima M, Kabasawa H, Obokata M, Koitabashi N, Matsui H, Sasaki T, Saito A, Yanagita M, Hirai H, Kurabayashi M, Iso T. Urinary FABP1 is a biomarker for impaired proximal tubular protein reabsorption and is synergistically enhanced by concurrent liver injury. *J Pathol*. 2021 Dec;255(4):362-373. doi: 10.1002/path.5775.

Harada T, Araki T, Sunaga H, Kagami K, Yoshida K, Kato T, Kawakami R, Tomono J, Wada N, Iso T, Kurabayashi M, Obokata M. Pathophysiological and diagnostic importance of fatty acid-binding protein 1 in heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2021 Oct 27;11(1):21175. doi: 10.1038/s41598-021-00760-2.

対馬 義人

群馬大学大学院
医学系研究科
放射線診断核医学分野
教授

MRIによる微小脳出血及び皮質微小梗塞検出

令和3年度研究概要

T2*強調画像によって微小脳出血を明瞭に描出することができる。これは様々な疾患に認められ、その分布や数にはある程度の疾患特異性があることが知られているものの、臨床的価値については確立しているとは言い難い。

apolipoprotein E gene (APOE) ε2 alleleはAlzheimer病の保護因子であるが、APOE ε4 alleleは危険因子である。その一方で、いずれも大脳皮質出血の危険因子でもある。わたしたちは、homozygous APOE ε2 alleleをもち、繰り返す大脳皮質出血とcortical superficial siderosisを呈し、免疫組織化学的に血管アミロイドβを持つ症例を経験した。APOE ε2 alleleであるとなぜ大脳皮質出血が高頻度である一方でAlzheimer病が低頻度であるか、その理由を追求している。

代表的論文

1. Ikeda M, Okamoto K, Suzuki K, Takai E, Kasahara H, Furuta N, Furuta M, Tashiro Y, Shimizu C, Takatama S, Naito I, Sato M, Sakai Y, Takahashi M, Amari M, Takatama M, Higuchi T, Tsushima Y, Yokoo H, Kurabayashi M, Ishibashi S, Ishii K, Ikeda Y. Recurrent Lobar Hemorrhages and Multiple Cortical Superficial Siderosis in a Patient of Alzheimer's Disease With Homozygous APOE ε2 Allele Presenting Hypobetalipoproteinemia and Pathological Findings of 18F-THK5351 Positron Emission Tomography: A Case Report. *Front Neurol.* 2021 Jul 7;12:645625. doi: 10.3389/fneur.2021.645625. PMID: 34305778; PMCID: PMC8294698.

村上 正巳

群馬大学大学院
医学系研究科
臨床検査医学分野
教授

臨床検体およびモデルマウスを用いた生活習慣病のバイオマーカーの分析と遺伝子解析

令和3年度研究概要

リポ蛋白リパーゼ (LPL) は脂肪細胞や筋細胞で合成・分泌された後にヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPGs) に繫留され、毛細血管内皮細胞表面に存在するアンカー蛋白である Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1 (GPIHBP1) によって血管内腔に輸送され、カイロミクロンなどのTG-richリポ蛋白を代謝する。GPIHBP1のLU domainはLPLの結合に関与するが、acidic domainの役割は不明であった。今回、acidic domainを欠損したマウスを作製したところ、LPLのHSPGsからの解離に障害を来し、GPIHBP1によるLPLの血管内腔への輸送が障害されて高TG血症を来す可能性が示唆された (*J Clin Invest* 132(5):e157500)。

代表的論文

1. Song W, Beigneux AP, Winther AL, Kristensen KK, Grønnemose AL, Yang Y, Tu Y, Munguia P, Morales J, Jung H, de Jong PJ, Jung CJ, Miyashita K, Kimura T, Nakajima K, Murakami M, Birrane G, Jiang H, Tontonoz P, Ploug M, Fong LG, Young SG. Electrostatic sheathing of lipoprotein lipase is essential for its movement across capillary endothelial cells. *J Clin Invest.* 2022 Mar 1;132(5):e157500.

山田 正信

群馬大学大学院
医学系研究科
内分泌代謝内科学分野
教授

視床下部・下垂体-甲状腺系において甲状腺ホルモンを制御する視床下部核の解明

令和3年度研究概要

視床下部-下垂体-甲状腺 (HPT) 系を担う視床下部核の特定は、TRHがさまざまな組織に幅広く発現するため困難であった。私たちは視床下部室傍核(PVN)特異的TRH欠損マウスを解析し、PVNが甲状腺ホルモンの血清レベル調節のためのHPT系の中心であることを解明した。さらに、PVN以外から分泌されたTRHが糖代謝調節に関与する新しい知見を発見し、今後のTRHの糖代謝調節機序の解明が期待されます。

代表的論文

1. Kondo Y, Ozawa A, Kohno D, Saito K, Buyandalai B, Yamada S, Horiguchi K, Nakajima Y, Shibusawa N, Harada A, Yokoo H, Akiyama H, Sasaki T, Kitamura T, Yamada M. The Hypothalamic Paraventricular Nucleus Is the Center of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis for Regulating Thyroid Hormone Levels. *Thyroid*. 2022 32(1): 105-114.
2. Katano-Toki A, Yoshino S, Nakajima Y, Tomaru T, Nishikido A, Ishida E, Horiguchi K, Saito T, Ozawa A, Satoh T, Yamada M. SFPQ associated with a co-activator for PPAR γ , HELZ2, regulates key nuclear factors for adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022 562: 139-145.

横山 知行

群馬大学大学院
保健学研究科
生体情報検査科学講座
教授

モデル動物を用いた肥満による心不全および動脈硬化の解析

令和3年度研究概要

Fatty acid binding protein (FABP) 4およびFABP5が動脈硬化進展に関わる役割をapolipoprotein E欠損(ApoE^{-/-})マウスを用いて検討した。FABP4は早期の動脈硬化巣のごく一部に発現しているのみに対して、FABP5は泡沫細胞を中心に広範囲に発現していた。Oil red O染色ではFABP5陽性細胞では脂質に富み、動脈硬化が進展していた。一方、ApoE^{-/-}FABP^{-/-}マウスを用いた実験ではFABP5が動脈硬化進展に関わるかは明らかにならなかった。以上より、FABP5は動脈硬化巣での骨髄由来脂質含有マクロファージの有効なマーカーとなるが、その役割についてはさらなる研究が必要である。

代表的論文

1. Umbarawan, Y. Enoura, A. Ogura, H. Sato, T. Horikawa, M. Ishii, T. Sunaga, H. Matsui, H. Yokoyama, T. Kawakami, R. Maeno, T. Setou, M. Kurabayashi, M. Iso, T. Furukawa, N. Koitabashi, N. Matsui, H. Sunaga, H. Umbarawan, Y. Syamsunarno, Mraa, Yamaguchi, A. Obokata, M. Hanaoka, H. Yokoyama, T. Kurabayashi, M. FABP5 is a Sensitive Marker for Lipid-Rich Macrophages in the Luminal Side of Atherosclerotic Lesions. *Int Heart J* 2021; 62(3): 666-676

井上 裕介

群馬大学大学院
理工学府
分子科学部門
准教授

核内受容体による代謝制御機構の解明

令和3年度研究概要

核内受容体HNF4 α は肝臓で高発現しており、肝臓特異的HNF4 α 欠損マウス（KOマウス）は脂肪肝を示し、NASHのモデルとなることが分かった。さらにKOマウスにPPAR α 欠損マウスを交配すると脂肪肝や肝臓の線維化が顕著に改善されることが明らかになった。加えて、脂肪酸組成の変化がNASHの病態を促進する可能性が示唆された。本研究により、HNF4 α -PPAR α 経路を介した新規のNASH発症機構の存在が明らかになった。

代表的論文

Kasano-Camones CI, Takizawa M, Ohshima N, Saito C, Iwasaki W, Nakagawa Y, Fujitani Y, Gavrilova O, Yoshida R, Saito Y, Terawaki SI, Sakaguchi M, Gonzalez FJ, and Inoue Y. An HNF4 α -PPAR α regulatory cascade plays a critical role in driving NAFLD/NASH progression.

GPCRを対象としたインスリン分泌促進物質の開発

令和3年度研究概要

GPCRを対象としたインスリン分泌促進物質を探索するため、代謝調節に関わる可能性が指摘されているGPCRであるGPR31、GPR151、GPR37、GPR85、GPR88の新規リガンド化合物の候補を多数同定することができた。特にGPR151とGPR85の新規リガンドは数 μ M程度のEC50を示したため、より低濃度で活性を示す化合物に改良するために、構造類似体の活性評価、リガンド-GPCRのドッキング計算による分子設計などを行い、親和性の向上を進めた。

腸内細菌が与える健康や代謝調節の研究が進んでおり、腸内フローラの変化が血糖値の維持にあたえる影響が議論されている。腸内フローラの変化と腸内細菌に感染するウイルス（バクテリオファージ）の関与を解析するため、新たなファージの分離を行い、ファージの宿主認識の解析のために感染の際に宿主認識を決定している尾繊維の立体構造解析に成功した。

代表的論文

1. In vitro assessment of antitumor immune responses using tumor antigen proteins produced by transgenic silkworms, K. Yamada, K. Masuda, S. Ida, H. Tada, M. Bando, K. Abe, K. Tatematsu, H. Sezutsu, T. Oyama, K. Chikamatsu, S. Takeda, J. Mater. Sci. Mater. Med., 32, 58-67, (2021).
2. Isolation and Characterization of a Novel Phage SaGU1 that Infects Staphylococcus aureus Clinical Isolates from Patients with Atopic Dermatitis, Y. Shimamori, A. K. Pramono, T. Kitao, T. Suzuki, S. Aizawa, T. Kubori, H. Nagai, S. Takeda, H. Ando, Curr. Microbiol., 78, 1267-1276, (2021).
3. Dynamic alterations of circulating T lymphocytes and the clinical response in patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab, H. Tada, H. Takahashi, K. Yamada, K. Masuda, Y. Nagata, M. Uchida, M. Shino, S. Ida, I. Mitol, T. Matsuyama, T. Oyama, K. Tatematsu, H. Sezutsu, S. Takeda, K. Chikamatsu, Cancer Immunol. Immunother., 71, 851-863, (2022).
4. Development of novel potent ligands for GPR85, an orphan G protein-coupled receptor expressed in the brain, A. Sakai, T. Yasui, M. Watanabe, R. Tatsumi, Y. Yamamoto, W. Takano, Y. Tani, I. Okamura, H. Hirai, S. Takeda, in press (2022)

武田 茂樹

群馬大学大学院
理工学府
分子科学部門
教授

山崎 正和

秋田大学大学院
医学系研究科
細胞生物学講座
准教授

モデル生物を用いたRNAiスクリーニング

令和3年度研究概要

これまでに我々は、ショウジョウバエを用いた遺伝学的スクリーニングにより新規PCP制御グループ（Jitterbugグループ）の構成因子を複数同定し、それらの機能解析を行ってきた。本年度も、この独自の知見を基盤として、ライブイメージングや分子遺伝学、力学的摂動を含む多角的な解析を実施し、仮説のさらなる検証を行なった。その結果、既存の概念とは異なる、新たなPCP制御機構を見出した。

林 良敬

名古屋大学
環境医学研究所
内分泌代謝分野
教授

アミノ酸代謝の恒常性維持におけるグルカゴンの役割の解明

令和3年度研究概要

グルカゴン遺伝子欠損マウスにおいては血中アミノ酸濃度が上昇する一方、対照群と比較して血糖値は有意な差はみとめられない。グルカゴンがアミノ酸代謝制御において果たす役割を解析するために、高蛋白質食を負荷に対する応答を解析した。グルカゴン遺伝子欠損マウスでは著明な高アミノ酸血症と血糖値の低下を呈したことから、グルカゴンがアミノ酸代謝の恒常性維持に必須の役割を果たすことが明確に示された。

代表的論文

1. Ueno S, Seino Y, Hidaka S, Maekawa R, Takano Y, Yamamoto M, Hori M, Yokota K, Masuda A, Himeno T, Tsunekawa S, Kamiya H, Nakamura J, Kuwata H, Fujisawa H, Shibata M, Takayanagi T, Sugimura Y, Yabe D, Hayashi Y, Suzuki A. High Protein Diet Feeding Aggravates Hyperaminoacidemia in Mice Deficient in Proglucagon-Derived Peptides. *Nutrients* 14:975, 2022

藤谷 与士夫

群馬大学
生態調節研究所
分子糖代謝制御分野
教授

糖代謝を制御する膵島と脂肪組織における細胞運命制御の解明

令和3年度研究概要

膵ラ氏島に少数存在するPP細胞(γ 細胞)に対する特異抗体を作出するとともに、PP細胞研究に有用なマウスを多数開発した。細胞系譜追跡とシングルセルRNA解析を施行することにより、 β 細胞のsubclusterとしてPpy遺伝子を発現するPpy-lineage β 細胞を見出し、その特徴を解析した論文をDiabetologia誌に発表した。またPP細胞の病態生理学的意義を探索する目的で、PPのELISA系の確立やヒト糖尿病検体の検索等を企業や他大学との共同研究ベースで進めている。

代表的論文

1. Hara A, Nakagawa Y, Nakao K, Tamaki M, Ikemoto T, Shimada M, Matsuhisa M, Mizukami H, Maruyama N, Watada H, **Fujitani Y**. Development of monoclonal mouse antibodies that specifically recognize pancreatic polypeptide. **Endocr J**. 2019 May 28;66(5):459-468.
2. Tatsuoka H, Sakamoto S, Yabe D, Kabai R, Kato U, Okumura T, Botagarova A, Tokumoto S, Usui R, Ogura M, Nagashima K, Mukai E, **Fujitani Y**, Watanabe A, Inagaki N. Single-Cell Transcriptome Analysis Dissects the Replicating Process of Pancreatic Beta Cells in Partial Pancreatectomy Model. **iScience** 2020. Nov 6;23(12):101774.

高稲 正勝

群馬大学
未来先端研究機構
内分泌代謝・シグナル学
研究部門
助授

細胞内エネルギー代謝恒常性維持機構の解明

令和3年度研究概要

我々はこれまでに細胞内ATP恒常性維持が、パーキンソン病の原因タンパク質である α -synucleinの異常なタンパク質凝集体生成を抑制するのに重要であることを見出している。今年度の論文では出芽酵母で α -synucleinの毒性を評価するための実験手法を詳細に解説した。この手法はハイスループットスクリーニングにも応用可能であり、多くの α -synuclein研究者にとって有用であると考えられる。

代表的論文

1. Takaine M
Assessment of Cytotoxicity of alpha-Synuclein in Budding Yeast Using a Spot Growth Assay and Fluorescent Microscopy
Methods in Molecular Biology, 2322, 164-174.

稲垣 毅

群馬大学
生体調節研究所
代謝エピジェネティクス分野
教授

細胞内代謝物とエピゲノム制御の相互関係性の解明

令和3年度研究概要

生活習慣病の発症基盤となる脂肪細胞分化において、細胞内代謝環境を感知し分化を制御する機構については不明な点が多い。現在、 α ケトグルタル酸や鉄がエピゲノム酵素活性に必須であることに注目し、研究を進めている。鉄との関係においては、鉄濃度変化による脂肪細胞分化抑制を見出し、濃度依存性や時期依存性を検証するとともに、エピゲノム機構への関与を明らかにした。また、これまで α ケトグルタル酸の核内濃度を一細胞レベルで詳細に検討することは不可能であったが、これを可能とする独自プローブを安定的に発現する細胞株を樹立し、脂肪細胞分化過程の核内濃度変化の測定に成功し報告した（代表的論文）。

代表的論文

Suzuki T., Hayashi M., Komatsu T., Tanioka A., Nagasawa M., Tanimura-Inagaki K., Rahman M.S., Masuda S., Yusa K., Sakai J., Shibata H., Inagaki T. (2021). Measurement of the nuclear concentration of α -ketoglutarate during adipocyte differentiation by using a fluorescence resonance energy transfer-based biosensor with nuclear localization signals. *Endocr. J.* 68(12):1429-1438.

佐藤 美由紀

群馬大学
生体調節研究所
生体膜機能分野
教授

モデル生物を用いたミトファジー制御機構の解明

令和3年度研究概要

モデル生物である線虫において、生きた個体でミトコンドリア形態やミトファジー活性を可視化できる株を作製し、ミトファジー関連因子の個体における役割を検討した。また、*Syntaxin17*は哺乳類においてオートファジーとミトコンドリア分裂に関わる多機能分子であることが知られているが、哺乳類・ハエ・線虫ホモログの比較解析により動物種によってその機能に違いがあることが明らかとなった（Kato et al., 2021）。

代表的論文

Kato S, Arasaki K, Tokutomi N, Imai Y, Inoshita T, Hattori N, Sasaki T, Sato M, Wakana Y, Inoue H, Tagaya M. Syntaxin 17, an ancient SNARE paralog, plays different and conserved roles in different organisms. *J Cell Sci.* 2021 Nov 15;134(22):jcs258699. doi: 10.1242/jcs.258699.

白川 純

群馬大学
生体調節研究所
代謝疾患医科学分野
教授

ヒト膵島を用いた膵β細胞保護メカニズムの解明

令和3年度研究概要

新しい糖尿病治療薬であるイメグリミンが、小胞体ストレス応答を修飾することによりタンパク質の翻訳を回復させ、膵β細胞をアポトーシスから防ぐことを明らかにした。イメグリミンはCHOPを一過性に上昇させ、GADD34を介したネガティブフィードバックによりeIF2αの脱リン酸化を誘導した。この作用は、マウスの膵島や糖尿病モデルマウスだけでなく、ヒトの膵島やヒト多能性幹細胞由来の膵島においても認められた。

代表的論文

1. Li J, Inoue R, Togashi Y, Okuyama T, Satoh A, Kyohara M, Nishiyama K, Tsuno T, Miyashita D, Kin T, Shapiro AMJ, Chew RSE, Teo AKK, Oyadomari S, Terauchi Y, ***Shirakawa J**. Imeglimin ameliorates β-cell apoptosis by modulating the endoplasmic reticulum homeostasis pathway. *Diabetes*. 71(3):424-439, 2022.

西村 隆史

群馬大学
生体調節研究所
個体代謝生理学分野
教授

昆虫モデル生物を用いた代謝内分泌制御機構の解明

令和3年度研究概要

2021年度業績概要：昆虫モデル生物キイロショウジョウバエを用いて、低酸素誘導因子-1 (HIF-1) ホモログであるSimaの過剰発現が、脂肪体におけるインスリンシグナル伝達経路を抑制する仕組みを解明した。また、フラボノイドが、昆虫ステロイドホルモンの生合成に関わるグルタチオンS転移酵素 (Nobo) の活性を阻害することを見いだした。黄熱蚊 (*Aedes aegypti*) に対するフラボノイドの作用機序を、原子、酵素、生物の各レベルで実証した。

代表的論文

- 1) Noguchi K, Yokozeki K, Tanaka Y, Suzuki Y, Nakajima K, Nishimura T, Goda N. Sima, a Drosophila homolog of HIF-1α, in fat body tissue inhibits larval body growth by inducing Tribbles gene expression. *Genes Cells*, 27, 145-151, 2022.
- 2) Inaba K, Ebihara K, Yoshino R, Sakuma C, Koiwai K, Takaya D, Watanabe C, Watanabe A, Kawashima Y, Fukuzawa K, Imamura R, Kojima H, Okabe T, Uemura N, Kasai S, Kanuka H, Nishimura T, Wanatabe K, Inoue H, Fujikawa Y, Honma T, Hirokawa T, Senda T, Niwa R. Molecular action of larvicidal flavonoids on ecdysteroidogenic glutathione S-transferase Noppera-bo in *Aedes aegypti*. *BMC Bio*, 20, 43, 2022.

佐々木 伸雄

群馬大学
生体調節研究所
粘膜エコシステム制御分野
教授

宿主細胞と腸内細菌間に存在する相互作用メカニズムの解明

令和3年度研究概要

ヒト組織幹細胞培養技術（オルガノイド）を利用して、正常な大腸上皮細胞とプロバイオティクスでも利用される嫌気性腸内細菌との共培養試験を行った結果、微生物=>宿主への影響として、ある種のプロバイオティクス微生物は、腸管上皮幹細胞ならびに粘液産生細胞（杯細胞）の数を増加させる機能を有することが明らかとなった。また反対に宿主=>微生物への影響としては、ヒトの正常大腸上皮と共培養したプロバイオティクス微生物は、積極的に自身の形態を変化させることが明らかとなった。以上のように、オルガノイドシステムを利用することで、宿主-腸内細菌間に存在するフィードバック機構の実体を明らかにすることができたので、本成果に関する論文を準備している。