

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6年4月9日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 京都大学大学院生命科学研究科
職 名 助教
研究代表者 北野(大植) 隆司

下記のとおり令和5年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:23001)

1. 共同研究課題名	中鎖脂肪酸受容体 GPR84 を介した消化管ホルモン分泌機構の解明		
2. 共同研究目的	本研究は、貴研究所・粘膜エコシステム制御分野で構築されている腸管オルガノイド作製技術を駆使することで、我々が着目する栄養認識受容体を介した消化管ホルモン分泌制御メカニズムを解明することを目的とする。特に中鎖脂肪酸受容体によるインクレチン分泌とそれらが生体の代謝機能制御に及ぼす影響を精査する。本研究は、脂肪酸受容体を介した栄養シグナルのもつ新たな生理的意義の解明に繋がるだけでなく、それら受容体を標的とした新規治療薬創出など、代謝性疾患における新規の予防・治療戦略の確立へと繋がることが期待される。		
3. 共同研究期間	令和5年4月1日 ~ 令和6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) 北野(大植) 隆司	京都大学大学院生命科学研究科	助教	研究の総括・解析
(分担研究者) 木村 郁夫 西田 朱里	京都大学大学院生命科学研究科 京都大学大学院薬学研究科	教授 大学院生	研究の総括 試料の調製・実験・解析
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	粘膜エコシステム制御分野	氏名 佐々木 伸雄

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

我々はこれまでに、中鎖脂肪酸受容体 GPR84 を介した新たな腸管ホルモン分泌とそれに伴う個体レベルでの代謝改善効果を示す可能性を見出している。そこで本共同研究では、GPR84 を介した腸管ホルモン分泌機序の全容を明らかにすることを目的に、マウス由来腸管オルガノイドを作製し、分化した組織の複雑な空間的パターンを再現することで、腸管オルガノイドの応答を定量的に評価する系を構築する。さらに、*Gpr84* 遺伝子欠損マウスから腸管オルガノイドを作製し、GPR84 の機能発現に最も寄与する責任細胞の同定を目指す。一方、GPR84 の機能解析に関しては、これまでに合成リガンドを用いた検討が進められており、中鎖脂肪酸-GPR84 による代謝機能制御に関しては、統一的な見解が得られていないのが現状である。そこで、マウス由来腸管オルガノイドを対象に中鎖脂肪酸を含む各種 GPR84 リガンド(アゴニスト・アンタゴニスト)を用いて、腸管ホルモン分泌制御に関する正確なシグナル応答解析(有効濃度・最大活性等含む)を実施し、GPR84 のリガンド認識機構を検証する。

7. 共同研究の成果

本共同研究における *Gpr84* 遺伝子欠損マウス由来の腸管オルガノイドによる解析手法は世界初の試みであり、我々がこれまでに実施した動物試験や単一細胞を用いて取得している知見と比較検討することで、その生理機能が明らかにされつつある中鎖脂肪酸-GPR84 シグナルを介した新規の腸管ホルモン分泌機序の解明が期待できる。マウス由来腸管オルガノイドの作製に関しては、詳細な培養方法(培地、培養デバイス、培養条件等)や実験手技に関して、共同研究担当教員である佐々木教授と綿密に情報交換をさせて頂きながら遂行した。現在進めている腸管オルガノイドモデルを対象に、今後、腸管の栄養環境に応じた腸管ホルモン分泌機序に関して、中鎖脂肪酸受容体・GPR84 の機能的意義を世界に先駆けて明らかにすることで、栄養シグナルを基軸とする肥満症・代謝性疾患の予防・改善に向けた新たな分子基盤を確立し、GPR84 を標的とした新規治療薬創出に貢献できるものと確信する。

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@ml.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

該当無し

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

該当無し

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)

- 1) (学会名)第 65 回日本脂質生化学会
(開催日)2023 年 6 月 9 日
(演題) 中鎖脂肪酸受容体 GPR84 を介した代謝調節機構の解明
- 2) (学会名)第 46 回日本分子生物学会シンポジウム
(開催日)2023 年 12 月 7 日
(演題) Novel therapeutic strategy for metabolic disorders via medium-chain fatty acid receptor GPR84
- 3) (学会名)生理学研究所 2023 年度研究会
(開催日)2024 年 1 月 27 日
(演題) 中鎖脂肪酸受容体によるエネルギー代謝制御

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)

- 1) 研究進捗に応じて適宜報告
- 2) 第 9 回群馬大学生体調節研究所内分泌代謝シンポジウムへの参加時に、現地にて研究進捗の確認
- 3) 第 46 回日本分子生物学会にて現地にて対面にて研究進捗状況の相談

次の実績がありましたら提出願います。

1. 共同研究に関連した受賞がありましたらご記載ください。

受賞者氏名	賞名	受賞年月	受賞対象の研究課題名
該当無し			

2. 共同研究に関連した博士学位の取得がありましたらご記載ください。

年度	氏名	大学・研究科名
該当無し		

3. 共同研究が大型プロジェクトの発案, 大型プロジェクトの運営, 継続, ネットワークの構築等に役だったことがありましたらご記載ください。

<p>本共同研究に関連した第3回腸内デザイン学会の開催(大会長: 木村郁夫(分担研究者)、2023年11月21日開催)により、研究者間のネットワーク構築に貢献した。</p>
--

共同研究活動が発展して獲得に至った大型競争的資金の情報を記載ください。

プロジェクト名	期間	受入金額 千円	支出機関 (例: 文科省)	プロジェクトの概要
該当無し				

4. 申請代表者及び分担研究者が入会している学会及び役職/学会賞などをご記載ください。

研究者氏名	学会名	役職/学会賞など
北野(大植) 隆司	日本内分泌学会	
同上	日本心血管内分泌代謝学会	
同上	日本肥満学会	
同上	日本抗加齢医学会	
同上	日本栄養・食糧学会	
同上	日本農芸化学会	
同上	日本食品免疫学会	
木村 郁夫	日本内分泌学会	
同上	日本薬学会	
同上	日本肥満学会	
同上	腸内細菌学	
同上	日本農芸化学会	
同上	日本栄養・食糧学会	
同上	米国分子生物学会	
西田 朱里	日本内分泌学会	

日本内分泌学会, 日本肥満学会, 日本糖尿病学会, 日本エピジェネティクス研究会など。

研究代表者名: 北野(大植) 隆司