

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 6 年 4 月 26 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5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	生殖細胞を起点とする老化速度制御ホルモンの解析		
2. 共同研究目的	個体レベルの老化速度制御機構の解明は喫緊の課題である。申請者は、超短命モデル動物ターコイズキリフィッシュを用い、生殖細胞が脊椎動物の老化速度を制御することを世界に先駆けて見出した。昨年度の共同研究で、生殖細胞と老化制御をつなぐ分子実体としてステロイドホルモンに着目し、ビタミン D が老化抑制因子として機能するという手がかりを得た。この結果を踏まえ、まず本研究ではビタミン D を老化速度制御ホルモンの候補とし、機能を検証する。これに加えて、生殖腺に着目した網羅的解析を行い、老化速度を制御するさらなる新規内分泌機構を探索、解析する。これらを起点として健康寿命延伸の新戦略の開拓を目指す。		
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) 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	研究の総括及び実験、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。申請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する。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、ビタミン D 量を質量分析法によって定量解析する。その結果に基づいて処理濃度、期間を設定し、ビタミン D 投与実験等を行うことで老化速度制御機能を検証する。さらに、生殖細胞または、それを内包する生殖腺が分泌し、体組織に作用して老化速度を制御する因子を網羅的に探索するために、生殖細胞除去した生殖腺とコントロールの生殖腺の比較トランスクリプトーム解析を申請者が行う。分泌性因子やその合成酵素等に注目して、さらなる老化速度制御因子の候補を絞り込み、質量分析法により候補因子の量の変動を実際に明らかにする。最終的に絞り込んだ分泌因子の投与実験や、合成酵素の遺伝子改変系統の作製によって老化速度制御機能を検証する。

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。

質量分析法を用いた、ターコイズキリフィッシュのビタミン D 量解析を貴研究所西村教授に行っていた。しかし、ビタミン D のイオン化効率の低さといった物質的特徴から、小型魚類であるターコイズキリフィッシュの少量のサンプルではビタミン D を検出することができなかった。そこで、研究代表者は同じく小型魚類モデルであるゼブラフィッシュにおける先行研究を参考にビタミン D の投与濃度を検討し、寿命に対するビタミン D の効果を検証した。その結果、活性型ビタミン D をターコイズキリフィッシュに投与することで寿命が延伸することを明らかにした。この結果を受け、ビタミン D を老化制御因子の第一候補として集中的に解析を行なった。そして、ビタミン D を個体に投与することで皮膚のコラーゲン量を増加させるなどの健康状態の改善効果が得られることも明らかにした。ビタミン D が腸におけるカルシウムの吸収を促進して骨を丈夫にするなどの効果はこれまでも数々報告されてきたが、ビタミン D 投与による脊椎動物の寿命延伸を示したのは本研究が初めてであり、ビタミン D が老化を抑制するホルモンであることが示唆された。以上の研究成果は、米国科学誌「Science Advances」にアクセプトされた。

また、研究代表者は、生殖細胞を除去した結果、個体のボディーサイズが増加することを見出しており、動物の成長・成熟を制御するホルモンとして知られる甲状腺ホルモンもまた個体老化に関与する可能性を考え、その質量分析法による定量も西村教授に行っていた。その結果、ターコイズキリフィッシュの甲状腺ホルモンの定量に成功した。今後、この技術を用いることで、生殖細胞を起点とした、さらなる個体老化制御メカニズムの解明につながると期待される。

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

Kota Abe, Hikaru Ino, Tomomi Niwa, Daniel Semmy, Ayami Takaochi, Takashi Nishimura, Chihiro Mogi, Maki Uenaka, Masaru Ishii, Kaori Tanaka, Yasuyuki Ohkawa, Tohru Ishitani : 「Sex-dependent regulation of vertebrate somatic growth and aging by germ cells」、『*Science Advances*』、accepted

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)

- ・第56回日本発生生物学会大会、2023年7月24日、Sex-dependent regulation of vertebrate somatic growth and aging by germ cells
- ・日本動物学会 第94回山形大会、2023年9月9日、生殖細胞が体の成長・老化を制御する性特異的メカニズム

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ビタミン D および甲状腺ホルモンの測定方法および結果に関する議論を行なった。
- ・本共同研究の成果の論文化に際して、内容を議論するとともに、担当部分の原稿の作成および全体確認をお願いした。

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

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

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。

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ご記載ください。

プロジェクト名	期間	受入金額 <small>千円</small>	支出機関 <small>(例: 文科省)</small>	プロジェクトの概要

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
阿部耕太	日本発生生物学会	
阿部耕太	日本分子生物学会	
阿部耕太	日本動物学会	
石谷 太	日本分子生物学会	キャリアパス委員(R1-4)、編集委員
石谷 太	日本生化学会	柿内三郎記念奨励研究賞(H26)、代議員
石谷 太	日本細胞生物学会	理事、編集委員
石谷 太	日本発生生物学会	編集委員
石谷 太	国際ゼブラフィッシュ学会	東アジア代表理事
石谷 太	日本神経科学学会	
石谷 太	日本癌学会	
石谷 太	国際細胞老化学会	

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: 阿部 耕太 _____