

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 29 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 教授
研究代表者 木村 郁夫

下記のとおり令和6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の分泌機構の解明			
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、申請者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。我々の研究室では細菌、食事栄養素の一つである特定の中鎖脂肪酸がインスリン分泌を促すことを見出した。そこで、消化管で反応する中鎖脂肪酸がインスリン分泌を促す作用機序を明らかにするため、オルガノイドシステムを利用して研究を進める。			
3. 共同研究期間	令和6年4月1日 ～ 令和7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) 木村 郁夫	京都大学大学院生命科学研究科	教授	研究統括	
(分担研究者) 西田 朱里	京都大学大学院薬学研究科	大学院生(博士後期課程)	試料の調製・実験・解析など実務担当	
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。

(課題番号:)

6. 共同研究計画

申請者らは、現在、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 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成し、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 リガンドを用いて、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を実施し、GPR84 のリガンド認識機構を検証する。

【研究 1】オルガノイドの基本的な培養手技の習得。野生型と GPR84 ノックアウトマウスからオルガノイド樹立

【研究 2】腸管上皮の平面極性を維持したままの単層培養法の確立

【研究 3】GPR84 のリガンド認識機構の検証

【研究 4】粘膜バリア形成機構における GPR43 の役割

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。

当該共同研究では、実際に野生型大腸、ならびに *Gpr84* 遺伝子欠損マウス大腸組織からオルガノイドの樹立に成功させた。また、大学院生が直接群馬大学生体調節研究所に訪問し、大腸組織から上皮組織の単離法やオルガノイド樹立法を学んだ。実際に、これらの手技を京都大学に持ち帰り、我々の研究室においても再現性をとることができ、オルガノイドを安定的に培養することが可能になった。

また我々の研究室では、GPR84 が C10:0 の中鎖脂肪酸に対する受容体であることを見出した。また、中鎖脂肪酸のマウスへの経口投与試験の結果、GPR84 はグルコース代謝を介して中鎖脂肪酸の代謝メットに関与することが示唆される結果を得た (Nishida et al. *FASEB Bioadv.* 2024)。今後は樹立した野生型、ならびに *Gpr84* 遺伝子欠損型オルガノイドをモデルにして、中鎖脂肪酸依存的な消化管ホルモン分泌機構の解析を実施していく予定である。さらに研究の幅を広げ、他の脂肪酸代謝受容体候補因子についても同様にオルガノイドを用いた研究を計画しているため、今後も本共同研究を推進していく予定である。

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@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

The pivotal role of a novel free fatty acid receptor GPR164 in the intestinal barrier function. Ikeda T., Masujima Y., Watanabe K., Nishida A., Yamano M., Igarashi M., **Sasaki N.**, Katoh H., **Kimura I***. *Bioarxiv* 2025.02.20.639380.

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)

何か適切なものがあった場合には、ご記入をお願いします

1. 中鎖脂肪酸受容体 GPR84 を介した NASH 進展抑制機構の解明. 西田 朱里、北野(大植) 隆司、池田 貴子、木村 郁夫. 第 42 回内分泌代謝学サマーセミナー 2024 年 7 月 12 日。(ポスター発表)
2. 脂肪酸受容体を介した食・栄養シグナルとエネルギー代謝制御. 北野(大植)隆司、北野(大植)隆司. 第 28 回

アディポサイエンス・シンポジウム、2025 年 3 月 8 日、(招待講演)

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. 研究進捗に応じた適宜報告.
2. メールによる技術相談