

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 7 年 4 月 28 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所 属 機 関 名 九州大学大学院歯学研究院 OBT 研究センター
職 名 准教授
研 究 代 表 者 安河内 友世

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: 24003)

1. 共同研究課題名	エネルギー代謝制御に関与する ACOD1 およびイタコン酸の機能解析			
2. 共同研究目的	本共同研究は、クエン酸回路の逸脱経路がエネルギー代謝調節や各種代謝性疾患の病態にどのように関与しているのかについて、その分子基盤を明らかにする目的で遂行した。口腔科学や栄養学を専門とする九州大学および福岡歯科大学の研究者が、長年にわたり内分泌・代謝学研究の拠点として実績がある群馬大学生体調節研究所の研究者との共同研究を行い、研究リソースの提供を受けることで、より質の高い学際的融合研究を行うことができた。			
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) 安河内 友世	九州大学大学院歯学研究院 OBT 研究センター	准教授	動物実験、分子生物学実験、研究総括	
(分担研究者) 林 慶和 堀居 拓郎 小林 良祐	福岡歯科大学口腔歯学部 機能構造学分野 生体調節研究所 ゲノム科学リソース分野 生体調節研究所 ゲノム科学リソース分野	講師 准教授 研究員	動物実験、分子生物学および組織学的解析 遺伝子改変動物作成およびその解析に関わる助言 遺伝子改変動物作成およびその解析に関わる助言	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	生体調節研究所 ゲノム科学リソース分野	氏 名	畑田 出穂

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

クエン酸回路は、好氣的代謝における重要経路としてよく知られているが、クエン酸回路の途中でアコニット酸脱炭酸酵素(ACOD1)によってイタコン酸(IA)が産生される、いわゆる逸脱経路についてはほとんど知られていない。

そこで本研究では、エネルギー代謝における ACOD1 発現制御機構、およびイタコン酸産生機構とその生理的意義、さらに各種代謝性疾患の病態への関与について、肝細胞および脂肪細胞特異的 *Acod1* 欠損マウスを作成および解析し、ACOD1 を分岐点とするクエン酸回路逸脱経路、すなわち ACOD1 や IA を創薬ターゲットとしたエネルギー代謝異常症の新規方法論の可能性を提示する。本研究では、エネルギー代謝における ACOD1 および IA の意義について、動物個体(全身 *Acod1* 欠損マウス、脂肪細胞特異的 *Adipoq-cre*・肝細胞特異的 *Albumin-cre* *Acod1* 欠損マウス、ならびに同系野生型マウス)、および培養細胞(肝細胞と脂肪細胞)での解析を並行して進める。なお、*Acod1*-flox マウスの作成については、生体調節研究所ゲノム科学リソース分野との共同研究により、技術リソースの提供を受ける。

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。

本研究期間内に、生体調節研究所において *Acod1* flox マウスの作成が進められ、2023 年 11 月 24 日に *Acod1*-flox を九州大学側に受入れた。その後、胚操作を行い、現在、肝細胞特異的(*Albumin-cre*)ならびに肝細胞特異的(*Adipoq-cre*) *Acod1* コンディショナル・ノックアウトマウスを用いた解析を開始した段階にある。

各種 Cre マウスの準備状況の問題で、やや研究進捗が遅延しているが、現在、各種遺伝子改変マウスに対して、高カロリー食、あるいはカロリー制限を負荷した際の ACOD1 発現量と活性(IA 産生量)、体組成、血液生化学検査、エネルギー代謝関連臓器の組織学的変化、耐糖能、インスリン感受性、血清および組織中の IA 産生量、組織レベルでの酸素消費量などについて対照群と比較解析を行っている状況である。成果発表に至るまでのデータの蓄積はまだ得られていないが、引き続き解析を重ねて、エネルギー代謝制御における ACOD1 および IA の意義を解明する。さらに、各種栄養状態の野生型および遺伝子改変マウスの初代培養細胞を用いて、メタボローム解析による主要代謝物の網羅的解析や、フラックスアナライザを用いた細胞内代謝動態の定量解析を行い、ミトコンドリアにおける ACOD1 の機能を証明する。加えて、プロモーター解析や CAGE-seq 等の解析で、*Acod1* 発現制御機構と組織特異的 *Acod1* 発現制御機構を明らかにする。

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

本研究(*Acod1* コンディショナル・ノックアウトマウス)に係る研究成果は、未発表である。

② この共同研究に基づくとの記載のある論文

本研究(*Acod1* コンディショナル・ノックアウトマウス)に係る研究成果は、未発表である。

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)

本研究(*Acod1* コンディショナル・ノックアウトマウス)に係る研究成果は、未発表である。

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)

- ・ 研究目的、研究遂行方法についての討議(Zoom)
- ・ Flox マウス樹立までの進捗状況の共有(Zoom、メール)
- ・ F1 世代のゲノム配列解析についての問合せ(メール)
- ・ 胚操作技術についての問合せ(メール)