

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

平成30年4月27日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局 生命科学研究所

職 名 助 教

氏 名 笹 岡 紀 男

助 成 の 種 類	平成29年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究課題名	低血糖における生体内単糖の役割			
上記以外で助成金 を充当した 研究内容	なし			
助成金充当に関 わる共同研究者	なし			
発表学会文献等	Nakano M, Imamura H, <u>Sasaoka N</u> , Yamamoto M, Uemura N, Shudo T, Fuchigami T, Takahashi R, Kakizuka A (2017). <i>EBioMedicine</i> 22:225-241. Konagaya Y, Terai K, Hirao Y, Takakura K, Imajo M, Kamioka Y, <u>Sasaoka N</u> , Kakizuka A, Sumiyama K, Asano T, Matsuda M (2017). <i>Cell Rep</i> 21:2628-2638.			
成果の概要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)			
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000 円		
	使用した助成金額	1,000,000 円		
	返納すべき助成金額	0 円		
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		消耗品費	1,000,000	
当財団の助成に ついて	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。)			

成果の概要／笹岡紀男

研究内容

低血糖 (低グルコース)に晒された細胞は小胞体ストレスを惹起し、最終的に細胞死に陥る。申請者は、これまでの研究から、グルコースと同一の分子量であり 4th Carbon のエピマーであるガラクトースがグルコースの約 1/10 の濃度で低血糖時に惹起される小胞体ストレスを緩和することを見出した。本研究では、その現象のメカニズムと生物学的意義の解明について検討を行った。

研究成果

貴財団の支援の下、申請者はまずグルコース飢餓に晒した細胞の小胞体ストレスの原因を調べた。その結果、小胞体ストレスの原因は、グルコース欠乏により、糖タンパク質の糖鎖の原料が不足し、不完全な糖鎖が修飾された糖タンパク質が小胞体内に蓄積することで惹起されることが分かった。

一方、メタボローム解析により、ガラクトース処理細胞では、グルコース処理細胞と比較して解糖系の中間産物であるフルクトース-6-リン酸 (F6P)の蓄積が、顕著にみられた。この解析結果から、ガラクトース条件下における F6P の代謝酵素であるホスホフルクトキナーゼ 1 (PFK1) の活性に着目し、分光光度計を用いた *in vitro* での PFK1 活性を調べた。その結果、グルコース条件下と比較してガラクトース条件下では有意に PFK1 活性が低下していることがわかった。F6P は糖鎖原料の前駆代謝物であることから、ガラクトース条件下では、PFK1 の活性低下に伴い F6P 量が蓄積し、糖鎖原料の供給を促していることが判明した。

ホルモンやサイトカインによるシグナル伝達には、糖タンパク質である受容体が重要であることが知られている。そこで、低グルコース条件下と低ガラクトース条件下で、成長因子を添加した時の細胞増殖と増殖シグナルを調べた。その結果、低グルコース条件下と比較して、低ガラクトース条件下では有意に細胞増殖と増殖シグナルの亢進が見られた。

今後の見通し

豊乳類においてガラクトースは、母乳の糖質成分の最も多くを占めることから、申請者はガラクトースの小胞体ストレスの緩和作用の意義として、新生児に頻繁に見られる低血糖症から惹起される小胞体ストレスを回避するために存在していると考えている。そこで、今後の計画として、生後間もないマウスにガラクトース含有ミルク、非含有ミルクをそれぞれ与え、体重、各種行動実験、生存率等を長期的にモニターし、ガラクトースが仔マウスの成長に与える影響を検証する。また授乳期のマウスの全臓器の小胞体ストレスについてもマウス、ラットを用いた *in vivo* で検証する。