

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19748

研究課題名（和文）セリンによるミトコンドリア制御を基軸とした細胞内代謝ネットワークの機能的意義解明

研究課題名（英文）Functional significance of the mitochondria-based intracellular metabolic network regulated by de novo synthesized serine.

研究代表者

古屋 茂樹（Furuya, Shigeki）

九州大学・農学研究院・教授

研究者番号：00222274

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、セリンの合成不全がもたらす細胞死の上流機構について、ミトコンドリア機能変化と細胞内代謝、特にエネルギー代謝の変調を基軸に分子機序を解明し、セリンに係る新奇な代謝生理機能の解明を目的とした。その成果として、セリン合成酵素Phgdhを欠損した線維芽細胞において、セリン制限によりミトコンドリア膜電位の低下および量的減少が起こり、同時にエネルギー産生関連代謝物の広範囲かつ顕著な量的変化に至ること、さらに糖代謝関連細胞内シグナル伝達異常に陥ることを見いだした。今回得られた成果より、セリン合成系が細胞内エネルギー代謝におけるハブとして根元的かつ必須の生理的機能を持つことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の遂行により、細胞内でのセリン合成が、外部環境に影響を受けずにミトコンドリア機能を維持し、エネルギー代謝の恒常性を保つ代謝的ハブとしての不可欠な代謝生理機能を持つことを明らかにした。近年肝機能異常、アルツハイマー病や網膜変性疾患等の多様な疾患とセリンの減少や合成能低下との相関が指摘されている。今回細胞レベルで見いだしたセリン欠乏により惹起される各階層（分子、細胞内小器官、細胞形態）での変化について、相互関係と機序の詳細を今後明らかにすることで、多様な疾患とセリン合成不全の病態生理学的な連関が分子レベルで理解可能となり、それらの疾患予防や治療法の開発に資する知見の拡充が期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this project is to elucidate the upstream mechanism of cell death induced by genetic serine deficiency at the molecular level focusing on mitochondrial alteration and metabolic dysregulation, especially energy failure. We observed that serine restriction caused extensive and marked quantitative changes in intracellular energy-producing metabolites, decreased mitochondrial function and quantity, and abnormal intracellular signaling related to glucose metabolism in normal fibroblasts. These findings indicate that Phgdh-dependent serine synthesis has an essential physiological function as a hub for overall cellular metabolism. By clarifying the linkage and interrelationship of changes at molecules and organelle caused by serine deficiency, it will be possible to understand the pathobiological linkage between various diseases conditions and serine deficiency, which will contribute to the development of preventive and therapeutic treatment.

研究分野：分子栄養学

キーワード：セリン 小児疾患 Neu-Laxova症候群 ミトコンドリア エネルギー代謝 アミノ酸代謝疾患

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、これまで非必須アミノ酸の一種であるセリンの生理機能について各種 *Phgdh* KO マウスを自ら作製・解析し、*de novo* セリン合成の必須性を個体レベルで実証してきた。全組織で *Phgdh* 遺伝子を欠損した全身性 KO マウスは胎生 13.5 日以降に著しい子宮内発達不全を伴った胎生致死表現型を示すことを初めて報告した (Yoshida et al, *J Biol Chem*, 2004)。また同 KO マウス胚より不死化線維芽細胞 (KO-MEF) を樹立し、セリン欠乏により最終的に致死に至る分子機序の解析を進めてきた (Sayano et al, *FEBS J*, 2013; Esaki et al, *J Biol Chem*, 2015)。ヒト遺伝性セリン生合成不全疾患は常染色体潜性遺伝により発症し、同患者は重篤な中枢神経系発達障害を呈すが生存可能であるため、その疾患モデル動物として胎生致死を免れる脳特異的 *Phgdh* KO マウスを作製し (Yang et al, *J Biol Chem*, 2015)、その機能異常と分子発現変化の解析から中枢神経系の発達と成熟期高次機能発現におけるセリン生合成の生理的意義の解明も行ってきた。2014 年に致死性小児疾患である Neu-Laxova 症候群の原因遺伝子として *PHGDH* が同定され (Shaheen et al, *Am J Hum Genet*, 2014; Acuna-Hidalgo et al, *Am J Hum Genet*, 2014)、死産または新生児致死となる同患者の症状と全身性 *Phgdh* KO マウス表現型が極めて類似していることが明らかとなった。また国際共同研究から、血管内皮細胞での *Phgdh* 不活性化によるヘム代謝異常を見だし (Vandekeere et al, *Cell Metab*, 2018)、KO-MEF においてセリン制限条件に曝すと活性酸素種 (ROS) の発生 (Hamano et al, *FEBS Open Bio*, 2018) とミトコンドリア関連酵素遺伝子の発現変化を観察していた。これらの変化はセリン欠乏による細胞死の上流機序としてミトコンドリアの機能変化を強く示すものであった。近年中枢ならびに末梢臓器における様々な疾患とセリン生合成不全との相関が指摘されており、本研究課題の遂行はそれらの疾患におけるセリン欠乏が関与する具体的な病態生理学的機序解明に資するものと考えられた。

2. 研究の目的

上記背景を踏まえ本研究課題では、セリンの *de novo* 合成不全が導く細胞死の上流機構について、細胞レベルでのエネルギー代謝に焦点を当て、ミトコンドリア機能変化とエネルギー関連代謝物の動態変化を基軸に解き明かし、他種細胞系や個体モデルも援用しながら、セリンに係る新奇かつ必須の代謝生理機能の解明と疾患病態におけるセリン生合成不全の関与について、新たな学術的知見を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

1) 代謝物解析

KO-MEF を播種後にセリン制限培地に交換し、主要な細胞内代謝物について質量分析による定量メタボローム解析を行った (Human Metabolome Technologies 社に委託)。セリンは細胞内でグリシンから SHMT により合成可能なため、セリン制限処理培地はグリシンも含めず、対照群にはセリン+グリシン添加培地を用いた。検出代謝物は、細胞数あたりの濃度で 2 群間の比較を行った。

2) 遺伝子・タンパク質発現解析

培養細胞及び組織から RNA とタンパク質を抽出し、qRT-PCR で mRNA、ウエスタンブロット法でタンパク質を定量した。

3) ミトコンドリア膜電位と存在量のイメージング解析

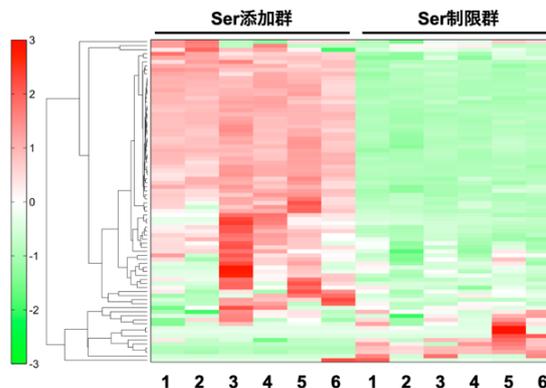
KO-MEF のミトコンドリア膜電位を特異蛍光色素である MitoTracker Red、ミトコンドリア量を膜電位に依存しない特異蛍光色素 MitoTracker Green で染色し、FACS にて検出して比較を行った。続いて KO-MEF をスライドガラス上で培養し、ミトコンドリア膜電位を MT-1 蛍光色素 (同仁化学)、ミトコンドリアの量、分布ならび形態をミトコンドリア特異的蛍光色素である MitoBright LT Green 蛍光色素 (同仁化学) で染色し、超解像レーザー顕微鏡 (Leica TCS SP8 STED) で生細胞の蛍光画像を取得し、3 次元再構成して細胞あたりの蛍光強度を定量した。パラホルムアルデヒド固定した細胞を用い、ミトコンドリア特異抗体による免疫細胞化学染色も行った。

4. 研究成果

1) 代謝物解析

細胞内セリン枯渇により惹起される細胞内代謝物変化について、エネルギー代謝に焦点を当てて把握するために、解糖系、TCA 回路、アミノ酸代謝、核酸代謝の構成成分について定量メタボローム解析を行った。本代謝物解析に先立ち、KO-MEF でのセリン制限条件を再検討し、必須アミノ酸が枯渇しない条件を設定した。その条件では、セリン制限条件 24 時間培養で、大部分の必須アミノ酸含量に有意な変化はないが、セリンが制限群で検出限界以下、グリシンが添加群の 4% レベルにまで激減した。この条件下で 75 種の主要代謝物が定量的に検出され、その中で 55 種がセリン添加群と制限群間で有意に変化していた。主成分解析ではセリン添加群と制限群

は明瞭に分離され、階層的クラスタリングのヒートマップからは、KO-MEFにおいてセリン制限によりエネルギー代謝に関わる代謝成分の大規模な量的減少が生じていることが示された(右図)。定量結果を基に様々な指標からセリン枯渇状態における主な代謝変化の特徴として以下があげられる。①総アデニレート量の減少、②NADH/NAD⁺の低下、③乳酸/ピルビン酸比の低下、④糖原性アミノ酸総量の減少。これらの代謝指標変化は中心炭素代謝停滞を示しており、セリン枯渇によりミトコンドリアを中心とした細胞内エネルギー代謝が抑制されたストレス状態が誘発されることが強く示唆された。



2) 遺伝子・タンパク質発現解析

代謝物解析に並行して、ヘム代謝、ミトコンドリア生合成、中心エネルギー代謝に関わる酵素等の遺伝子発現解析を行った。まずグリシンとスクシニル CoA からアミノレブリン酸を合成する *Alas1* mRNA がセリン制限条件で添加群に対して有意に増加していた。*Alas1* 遺伝子は細胞内ヘム量を感じ取るネガティブフィードバック機構により転写制御されることが知られており、セリン制限条件での発現増加は細胞内ヘム量の減少を示す。一方でミトコンドリアの生合成を制御する *Pgc1α* (*Ppargc1a*) は mRNA およびタンパク質ともに有意に制限群で増加しており、ミトコンドリア生合成の賦活を示唆していた。ミトコンドリアの分裂や融合を制御する分子や TCA 回路を構成する酵素についても、セリン制限群において mRNA 発現は有意に増加を見していた。これらの結果はセリン枯渇により、ヘム含量の低下とミトコンドリアの増加(生合成)が同時に起こるとの矛盾した現象を示唆しているため、ミトコンドリアの量的変化と膜電位について、生細胞での解析を行うこととした(後述3))

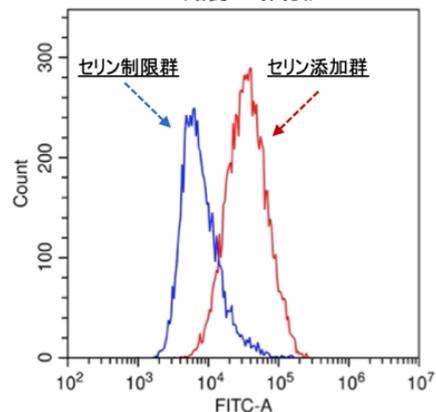
これらの発現解析では、1) で同定したエネルギー代謝関連物質の量的変化に直接対応する遺伝子発現変化を捉えられなかった。そこで代表者らが以前行ったセリン制限条件で発現変化する遺伝子についてのマイクロアレイ解析結果から (Hamano et al, *Data Brief*, 2016)、エネルギー代謝に関連する遺伝子発現を再検討し、*insulin/IGF* シグナル伝達を抑制する分子 X のセリン制限における高発現に着目して詳細な解析を行った。その理由は、近年 *insulin* や *IGF* によるミトコンドリア生合成の制御が報告されているからである。まず分子 X について KO-MEF のセリン制限により顕著な誘導を確認した。同時に細胞内 *insulin/IGF* シグナル伝達系について、主要な構成分子である Akt キナーゼと、*mTOCR1* の基質タンパク質である S6 キナーゼについて、活性化の指標であるリン酸化レベルを検討し、いずれもセリン制限6時間後にはリン酸化が亢進し、24時間では減少することを見いだした。細胞内セリン枯渇によるミトコンドリアの変化(後述)と *insulin/IGF* シグナル伝達減弱が、いずれもセリン制限後6時間までは変化が僅かであるが、その後24時間までに顕著になるという時間軸が一致していた。以上の結果より、セリン枯渇によりエネルギー代謝、ミトコンドリア機能、*insulin/IGF* シグナル伝達系がほぼ並行して変化していることが明らかとなり、今後各変化の相互関係を詳細に検討する予定である。

一連の KO-MEF での解析から、グリシンの細胞内含量がセリンよりも高いにも関わらず、グリシン添加によるセリン制限の表現型レスキューが起こらないことを観察していた。そこでセリン欠乏応答におけるグリシンの効果についても肝がん由来 *Hepa1* 細胞との比較を行い、*Hepa1* では培地のセリン制限条件で、KO-MEF でも観察されたセリン欠乏に応答して転写因子 ATF4 により制御される遺伝子群の発現が誘導されるが、24時間後にはセリン添加群と同レベルにまで低下すること、その際に細胞内外のグリシンが減少し、グリシンからセリンを合成可能な *SHMT2* の発現増加を介して細胞内セリン含量を維持していることを見いだした (Hamano et al, *Nutrients*, 2021)。同時に *Hepa1* では KO-MEF とは異なり、グリシン添加によって培地セリン制限による遺伝子発現誘導がキャンセルされることも明らかにした。これらの現象は *Hepa1* 細胞においては細胞外環境でセリンの供給が低下すると細胞内外のグリシンをセリンに変換してセリンを維持する機構が存在することを示しており、細胞のタイプによりセリンとグリシンの代謝的な優先度が異なっていると考えられた。

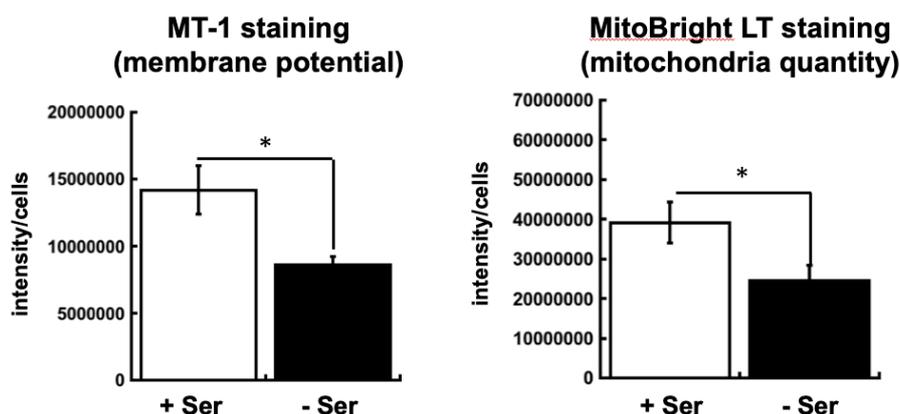
3) ミトコンドリア膜電位と存在量のイメージング解析

まず KO-MEF のミトコンドリア膜電位と量的変化を FACS にて検出して比較した。その結果、培養24時間後においてセリン制限群のミトコンドリア膜電位と存在量が減少していることが明らかとなった。右図に MitoTracker Green での FACS データを示す。FACS 解析では定量的な議論が困難であるため、続いてスライドガラス上で培養した KO-MEF のミトコンドリアを膜電位感受性蛍光色素 MT-1、ならびにミトコンドリア特異的蛍光色素

MitoTracker Greenによるミトコンドリア量比較 (培養24時間後)



MitoBright LT Green 蛍光色素で染色し、超解像レーザー顕微鏡 (Leica TCS SP8 STED) により得られた 2 次元画像データを 3 次元再構築し、細胞あたりの蛍光強度を定量した (下図)。その結果は FACS 解析と概ね一致し、セリン制限 24 時間後には制限群の細胞あたりの MT-1 および MitoBright LT の蛍光強度は添加群の 60%前後に減少していた。セリン制限 6 時間では細胞あた



りの蛍光量はいずれも添加群と制限群の間に有意な変化が認められなかった。また、セリン制限後 24 時間においてもマウス *Phgdh* cDNA を強制発現させた KO-MEF ではこれらの変化が全てキャンセルされており、添加群との有意差は認められなかった。また、本解析により、セリン制限 24 時間後は以下の変化が制限群 KO-MEF に生じていることも新たに見いだした：①細胞接着面積が制限群で顕著に減少、②制限群の細胞形態が紡錘状から球状へ変化し、③同時に細胞骨格とミトコンドリアの分布が変化していた。

これらの項目に加え、本課題に関連する国際共同研究を実施し、アルツハイマー病患者とモデル動物における解糖系と *Phgdh* 依存セリン生合成系の減弱が神経可塑性異常と海馬依存的空間記憶障害の原因となっており、動物モデルでは L-セリン投与によって認知症状が改善 (Le Douce et al, *Cell Metab*, 2020)、黄斑性毛細血管拡張症 (MacTel) において発症する網膜視細胞変性には、ミューラー細胞における *Phgdh* を介したセリン合成能の低下が主な原因であることなどを論文成果として報告した (Shen et al, *Glia*, 2021)。

本研究課題の遂行により、*Phgdh* 欠損による細胞内セリン枯渇が細胞死 (致死) を導く上流機序として、ミトコンドリア機能低下による細胞内エネルギー産生関連代謝物の全般的な減少と *insulin/IGF* シグナル伝達減弱、それらによる細胞内代謝恒常性の広範囲に及ぶ制御異常状態にあることを明らかにできた。今回得られた成果から、解糖系中間体 3-ホスホグリセリン酸を出発物質として開始される *Phgdh* 依存セリン生合成系が、細胞内代謝全般におけるハブとして根源的かつ必須の生理的機能を持つことを示せた。今後は、セリン枯渇による各階層 (代謝物、遺伝子、タンパク質、小器官、細胞骨格、細胞形態) での変化の連動・相互関係について明らかにすることで、種々の疾患とセリン合成不全の病態生理学的な連関を分子レベルで理解可能となり、その予防や治療法の開発に資する知見となることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawano Y, Yating H, Sasaki M, Furuya S	4. 巻 84
2. 論文標題 Silk sericin intake leads to increases in L-serine and L-tyrosine levels in the mouse brain and the simultaneous facilitation of brain noradrenergic turnover.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biosci. Biotech. Biochem.	6. 最初と最後の頁 372 - 379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1676693.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Le Douce J, Maugard M, Veran J, Matos M, Jego P, Vigneron PA, Faivre E, Toussay X, Vandenberghe M, Balbastre Y, Piquet J, Guiot E, Tran NT, Taverna M, Marinesco S, Koyanagi A, Furuya S, Panatier A, Bonvento G, et al.	4. 巻 31
2. 論文標題 Impairment of Glycolysis-Derived L-Serine Production in Astrocytes Contributes to Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Metab.	6. 最初と最後の頁 503 - 517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2020.02.004.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hamano M, Tomonaga S, Osaki Y, Oda H, Kato H, Furuya S	4. 巻 12
2. 論文標題 Transcriptional activation of Chac1 and other Atf4-target genes induced by extracellular L-serine depletion is negated with glycine consumption in Hepa1-6 hepatocarcinoma cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 3018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12103018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Shen W, Lee S-R, Mathai AE, Zhang R, Du J, Yam MX, Pye V, Barnett NL, Rayner CL, Zhu L, Hurley JB, Seth P, Hirabayashi Y, Furuya S, Gillies MC	4. 巻 69
2. 論文標題 Effect of selectively knocking down key metabolic genes in Muller glia on photoreceptor health.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 1966-1986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.24005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 胡 雅テイ, 河野 唯, 佐々木 真宏, 古屋 茂樹
2. 発表標題 セリン経口投与によるマウス脳内における神経伝達物質代謝への影響
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大崎 友輔, 松尾 優樹, 原口 祐里奈, 濱野 桃子, 佐矢野 智子, 古屋 茂樹
2. 発表標題 セリン欠乏により惹起されるアポトーシス経路の解析
3. 学会等名 第 56 回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大崎 友輔, 松尾 優樹, 原口 祐里奈, 濱野 桃子, 佐矢野 智子, 古屋 茂樹
2. 発表標題 マウス線維芽細胞においてPhgdh遺伝子欠損によるセリン欠乏はアポトーシス経路を活性化する
3. 学会等名 日本農芸化学会 2019 年度 西日本・中四国支部合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱野 桃子, 友永 省三, 小田 裕昭, 加藤 久典, 古屋 茂樹
2. 発表標題 細胞外セリン欠乏に応答した肝がん細胞株のアミノ酸代謝及び遺伝子発現制御機構
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内海 真, 濱野 桃子, 古屋 茂樹
2. 発表標題 脳特異的セリン合成不全マウスにおいて惹起されるCaシグナル関連分子の脳内発現変化
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾 優樹, 原口 祐里奈, 濱野 桃子, 尾上 詩織, 片倉 喜範, 古屋 茂樹
2. 発表標題 セリン欠乏によるPhgdh KOマウス線維芽細胞でのミトコンドリア機能異常の誘発
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古屋 茂樹
2. 発表標題 Gene Expression Signature of Genetic Phgdh Deletion and Its Role in Pathobiology of L-Serine Deficiency
3. 学会等名 APNNO (Asia-Pacific Nutrigenomics & Nutrigenetics Organisation) 2018 Biennial Conferenc (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾 優樹, 原口 祐里奈, 濱野 桃子, 古屋 茂樹
2. 発表標題 Phgdh遺伝子変異に起因するセリン欠乏はマウス線維芽細胞においてミトコンドリア機能異常を誘発する
3. 学会等名 日本アミノ酸学会第12回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱野 桃子, 佐藤 和貴, 河野 唯, 名井 典乃子, 原口 祐里奈, 立川 正憲, 古屋 茂樹
2. 発表標題 脳内セリン充足度の低下が脳高次機能障害を惹起する分子機序のプロテオーム解析
3. 学会等名 日本アミノ酸学会第12回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾 優樹, 原口 祐里奈, 古屋 茂樹
2. 発表標題 Phgdh遺伝子変異に起因するセリン欠乏は線維芽細胞においてミトコンドリア機能異常を惹起する
3. 学会等名 日本農芸化学会 2018 年度西日本支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古屋 茂樹
2. 発表標題 L-Serine: The resurrection of an almost forgotten dispensable amino acid
3. 学会等名 ISTRY2018 (The 15th International Society for Tryptophan Research Conference) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古屋 茂樹
2. 発表標題 ヒト遺伝性合成不全疾患とKOマウスから捉え直すセリン合成の必須性と高次生体機能制御
3. 学会等名 第42回 蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河野 唯, 阿比留 舞子, 濱野 桃子, 佐矢野 智子, 古屋 茂樹
2. 発表標題 セリン欠乏による Insulin/IGFシグナル減弱の分子機序
3. 学会等名 第42回 蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱野 桃子, 原口 祐里奈, 古屋 茂樹
2. 発表標題 細胞内セリン欠乏は酸化ストレスを介して複数のストレス応答経路を活性化する
3. 学会等名 第42回 蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾 優樹, 原口 祐里奈, 古屋 茂樹
2. 発表標題 セリン制限によるPhgdhノックアウトMEFでのミトコンドリア機能異常の誘発
3. 学会等名 第55回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河野 唯, 阿比留 舞子, 濱野 桃子, 佐矢野 智子, 古屋 茂樹
2. 発表標題 セリン欠乏による Insulin/IGFシグナル伝達減弱の分子機序
3. 学会等名 第55回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本 悠、大崎 友輔、松尾 優樹、古屋 茂樹
2. 発表標題 セリン欠乏による insulin/IGF シグナル伝達減弱の分子機序
3. 学会等名 2020年度日本フードファクター学会・日本農芸化学会西日本支部合同大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内海 真、濱野 桃子、江崎 加代子、立川 正憲、古屋茂樹
2. 発表標題 脳特異的セリン合成不全マウスにおいて惹起される神経伝達Caシグナル関連分子の発現変化.
3. 学会等名 2020年度日本フードファクター学会・日本農芸化学会西日本支部合同大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大崎 友輔、松本 悠、松尾 優樹、原口 祐里奈、濱野 桃子、佐矢野 智子、古屋 茂樹
2. 発表標題 Phgdh 遺伝子欠損によるセリン欠乏はマウス線維芽細胞において細胞形態と細胞内小器官の変化を誘発する
3. 学会等名 2020年度日本フードファクター学会・日本農芸化学会西日本支部合同大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本 悠、大崎 友輔、松尾 優樹、濱野 桃子、佐矢野 智子、古屋 茂樹
2. 発表標題 Phgdh 欠損によるセリン欠乏は線維芽細胞の insulin/IGF シグナル経路を減弱させる
3. 学会等名 日本アミノ酸学会第14回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大崎 友輔、松本 悠、松尾 優樹、濱野 桃子、佐矢野 智子、古屋 茂樹
2. 発表標題 Phgdh欠損によるセリン欠乏は線維芽細胞において細胞形態およびミトコンドリアの変化を誘発する
3. 学会等名 日本アミノ酸学会第14回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古屋 茂樹
2. 発表標題 可欠アミノ酸 L-セリンの生理機能をヒト遺伝性合成不全疾患と KO マウスモデルから捉え直す
3. 学会等名 第27回 日本時間生物学会学術大会 シンポジウム4：体と脳の機能的連関の多面的理解と時間生物学（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
フランス	Universite Paris-Saclay	CEA	CNRS	
オーストラリア	The University of Sydney	Save Sight Institute		