

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18455

研究課題名(和文) 栄養バランス変化に適応する生体システムの解明

研究課題名(英文) Deciphering responses to nutrient balances by comparative multi-omics approaches

研究代表者

服部 佑佳子 (Hattori, Yukako)

京都大学・生命科学研究科・助教

研究者番号：50646768

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：全ての生物は絶えず変化する環境要因にさらされており、その主な要因の一つは栄養である。我々は、栄養バランス変化に対する適応機構を明らかにするために、食性の異なるショウジョウバエ近縁種群に注目した。モデル生物キイロショウジョウバエは異なる食餌条件下で代謝の恒常性を維持できるのに対して、一部の近縁種では、多数の代謝産物が高炭水化物食条件下で増加していた。解析を進めた結果、代謝恒常性の維持および食餌への適応は、全身性シグナリングによる栄養依存的な遺伝子発現調節によって支えられているとの仮説に至った。そこで、現在その分子機構の解明に向けて機能解析を行っている。

研究成果の概要(英文)：In nature, dietary conditions are subject to changeable environments. To address how developing animals cope with such nutritional changes, we are comparing dietary responses of *Drosophila* species: two generalists that breed in a wide variety of fruits, and three specialists that feed on specific fruits or flowers. The generalist larvae developed on three diets with different nutrient balances, whereas the specialist larvae reduced their developmental rates on carbohydrate-rich diets. We found that a large number of metabolites became more abundant in a specialist that fed on the carbohydrate-rich diet. We are focusing on one of the sugar-sensing mechanisms in a generalist *D. melanogaster*, TGF-beta/Activin signaling, and examining their roles in the adaptation of the generalists.

研究分野：発生生物学

キーワード：栄養バランス 適応 比較マルチオミクス ショウジョウバエ近縁種

1. 研究開始当初の背景

全ての生物は絶えず変化する環境因子にさらされており、その主な因子の一つは栄養である。我々が日常摂取する栄養素は、それぞれ単独で個体の成長や健康に影響を与えるのではなく、互いのバランスが重要であると報告されている。

モデル生物キロショウジョウバエ (*D. melanogaster*) は、自然界では全世界の人家近くに生息し、発酵した多種類の果物を食性としており (広食性)、実験室内では様々な栄養条件下での飼育が可能である (図1左)。しかし、栄養の変化に対して極めて柔軟に発生を調節する現象は、特定の地域にのみ生息し、発酵した単一の植物のみを食性とする (狭食性) ショウジョウバエ近縁種では観察されない (図1右)。

2. 研究の目的

本研究では、このような種間の相違が、どのような遺伝子の制御プログラムによって生み出されているのかを、生体システム全体を種間で比較することにより明らかにする。具体的には、ゲノム情報が整備されたショウジョウバエ近縁種群を活用し、栄養バランス変化に柔軟に対応できるシステムを備えている種と、そうではない近縁の種との遺伝子発現や代謝レベルでの生体応答の違いを比較し、適応能力の分子基盤を解明する (図2)。

3. 研究の方法

広食性の *D. melanogaster* と狭食性の近縁種の幼虫を複数の食餌下で飼育し、RNA-seq解析を行うことで、栄養バランス変化への遺伝子発現応答が近縁種間でどれほど異なるかを調べる。具体的には、*D. melanogaster* において栄養バランスの変化に応答する遺伝子群に注目し、近縁種でのオルソログ遺伝子の発現量の変化を調べ、適応能力の差を生む遺伝子の候補を絞り込む。そして、そのような種間で応答が異なる遺伝子の機能を、Gene Ontology (GO) 解析により把握する。並行して、ゲノムにある消化酵素のレパートリーや代謝パスウェイが種間でどの程度異なるかを調べる。これらの結果と、代謝産物分析の結果を照合することで、*D. melanogaster* が持つ栄養バランス変化への柔軟な適応能力を担う遺伝子の候補を絞り込む。そして、候補遺伝子の機能解析を *D. melanogaster* で行い、適応における役割を検討する。加えて食餌中の成分解析を行い、鍵となる栄養素を絞り込む。これらの結果を統合し、食餌に含まれるどの栄養成分の変化が、生体内のどの組織に作用し、また個体の側はどのように応答することで、栄養バランス変化への適応能力が生まれるかを解明する。

4. 研究成果

我々は、広食性2種と狭食性3種を用いて、栄養バランス変化に対する応答を対比させ

た。栄養バランスをタンパク質と炭水化物の比として捉え、この比が異なる複数の食餌条件で各種の幼虫を育てたところ、栄養バランス変化への適応能力が種間で大きく異なることを見出した。広食性種ではどの食餌条件でも蛹までの発生率が高い一方で、狭食性種は炭水化物を多く含む餌での発生率が顕著に低下した。

そこで、遺伝子発現と代謝産物の食餌間での変化について、マルチオミクス解析を行った。食餌間での遺伝子発現変化は、広食性種では極めて似ているのに対して、狭食性種では大きく異なっていた。また、広食性のキロショウジョウバエでは代謝の恒常性を維持しているのに対して、狭食性種では、多数の代謝産物が高炭水化物食条件下で増加していた。

解析を進めた結果、広食性種の代謝恒常性の維持と高い適応能力は、全身性シグナリングによる栄養依存的な遺伝子発現調節によって支えられているとの仮説に至った。そこで、現在その分子機構の解明に向けて機能解析を行っている。



図1 食性の異なるショウジョウバエ近縁種

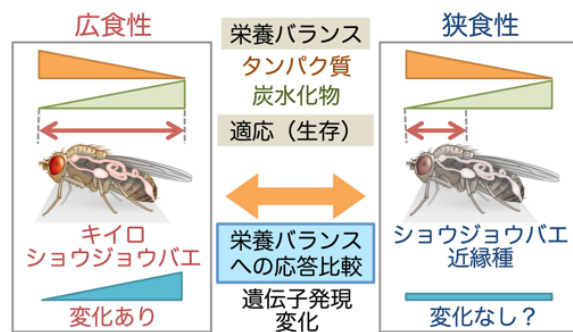


図2 栄養バランスへの応答比較

栄養バランスのちがいに応答して発現量に変化する遺伝子群 (応答遺伝子群) を同定する。そしてその応答が近縁種間でどれほど異なるかを調べ、適応能力の差を生む遺伝子の候補を絞り込む。

Lemaitre and Miguel-Aliaga, *Annu. Rev. Genet.*, 2013 の図を改変。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Kaori Watanabe, Yuki Furumizo, Tadao Usui, *Yukako Hattori, and *Tadashi Uemura.
Nutrient-dependent increased dendritic arborization of somatosensory neurons. *Genes to Cells*, Volume 22, Issue 1 January 2017, 105-114 *: corresponding authors.
査読有 DOI: 10.1111/gtc.12451

[学会発表] (計 19 件)

- ① Yukako Hattori.
Systemic TGF β /Activin signaling governs adaptive metabolic responses to nutrient balances of *Drosophila* species
CDB Symposium 2018 “Dynamic Homeostasis: from Development to Aging”
2018 年 3 月 26 日
- ② Yukako Hattori.
Systemic signaling for distinct adaptive responses to nutrient balances between generalist and specialist species
MRC LMS/Kyoto University SPIRITS Program Workshop, MRC London Institute of Medical Sciences 2017 年 9 月 26 日
[招待講演]
- ③ Yukako Hattori.
Systemic signaling for distinct adaptive responses to nutrient balances between generalist and specialist species
the 25th European *Drosophila* Research Conference 2017 年 9 月 25 日
- ④ Yukako Hattori.
Systemic signaling for adaptation to nutrient balances in animal growth
Cell Biology, Developmental Biology, and Systems Biology Course Retreat
2017 年 9 月 2 日 [招待講演]
- ⑤ 服部 佑佳子.
栄養バランス変化への適応能力を支える全身性シグナリング
第 19 回生命科学研究科シンポジウム
2017 年 7 月 7 日
- ⑥ 服部 佑佳子.
栄養バランス変化に適応し成長する分子機構の解明に向けて
日本発生生物学会 50 周年記念大会
2017 年 5 月 12 日 [招待講演]

- ⑦ 服部 佑佳子.
被食者・捕食者双方の遺伝学を用いた個体成長を支える栄養基盤の追究
第 4 回発生における代謝を考える会
2017 年 2 月 20 日 [招待講演]
- ⑧ 服部 佑佳子.
栄養バランス変化に適応し成長する分子機構の解明に向けて
第 39 回日本分子生物学会年会 2016 年 11 月 30 日 [招待講演]
- ⑨ Yukako Hattori.
The molecular basis of distinct responses to nutrient balances between *Drosophila* generalist and specialist species
第 12 回日本ショウジョウバエ研究会 (JDRC) 2016 年 9 月 11 日
- ⑩ 服部 佑佳子.
栄養バランス変化に適応して成長する生体システムの解明に向けて
日本遺伝学会 第 88 回大会 ワークショップ 「ショウジョウバエの進化・集団遺伝学 - Next generation -」
2016 年 9 月 7 日 [招待講演]
- ⑪ Yukako Hattori.
The Molecular Basis of Distinct Dietary Responses to Nutrient Balances between *Drosophila* Generalist and Specialist Species
The 64th NIBB Conference "Evolution of Seasonal Timers" 2016 年 4 月 22 日
- ⑫ 服部 佑佳子.
食餌依存的な生体応答システムの近縁種間比較解析
平成 27 年度笹川科学研究奨励賞受賞研究発表会
2016 年 4 月 22 日 [招待講演]
- ⑬ 服部 佑佳子.
栄養バランス変化に適応する生体システムの解明に向けて
生態進化発生コロキウム
2015 年 12 月 28 日 [招待講演]
- ⑭ Yukako Hattori.
Deciphering dietary responses to nutrient balances by comparative multi-omics approaches
京都大学「発生・細胞生物学・システム生物学コース」
2015 年 12 月 18 日 [招待講演]

- ⑮ 服部 佑佳子.
栄養バランス変化に適応する生体システムの解明に向けて
BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同年会) ワークショップ「Nutri-developmental biology: 栄養に応じた発生調節の分子メカニズムの理解に向けて」
2015年12月3日 [招待講演]
- ⑯ 服部 佑佳子.
栄養バランスと発生: Generalist と Specialist の比較オミックス解析
ショウジョウバエ多様性研究会
2015年9月28日 [招待講演]
- ⑰ Yukako Hattori.
Investigating the molecular basis of distinct adaptations to nutrient balances between generalist and specialist species
24th European Drosophila Research Conference 2015年9月10日
- ⑱ 服部 佑佳子.
栄養バランス変化に適応する生体システムの解明に向けて
ユニークな少数派実験動物を扱う若手が最先端アプローチを勉強する会
2015年8月19日 [招待講演]
- ⑲ 服部 佑佳子.
栄養バランスに応じて発生を調節するメカニズムの解明に向けて
第17回生命科学研究科シンポジウム
2015年7月2日

[図書] (計1件)

- ① 服部佑佳子.
「モデル生物から非モデル生物へ」。
羊土社、実験医学 34巻4号 633 (2016).

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

研究室:

<http://www.cellpattern.lif.kyoto-u.ac.jp/>

教育研究活動データベース:

<http://kyouindb.iimc.kyoto-u.ac.jp/j/vL1qR>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

服部 佑佳子 (HATTORI, Yukako)
京都大学・大学院生命科学研究科・助教
研究者番号: 50646768

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者