

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	オートファジーが魚類の受精におよぼす分子機構の解明		
研究テーマ (英文)	Elucidation of molecular mechanisms of autophagy in fish fertility		
研究期間	2018 年 ~ 2020 年	研究機関名	Ehime University and Kyushu University
研究代表者	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	モハパトラ シプラ
		(英文)	Mohapatra Sipra
	所属機関・職名	Kyushu University, Laboratory of Marine Biology, Assistant Professor	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	チャクラボーテイ タパス
		(英文)	Chakraborty Tapas
	所属機関・職名	Kyushu University, Laboratory of Marine Biology, Assistant Professor	

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

オートファジーは細胞の恒常性維持、発生、分化、および生存に必要な不可欠な機構である。しかしながら、オートファジーに性差をもたらすメカニズムについてはよくわかっていない。本研究では、小型モデル魚のメダカ (*Oryzias latipes*) と海産モデル魚のカタクチイワシ (*Engraulis japonicus*) を材料として用い、オートファジー関連遺伝子が生殖腺と肝臓において顕著に高く発現することを見出すとともに、飢餓条件下において特にメスで特徴的に発現変動することを明らかにした。また、雌性ホルモン (エストロゲン) の受容体 (ER) である ER α と ER β 2 を機能欠損したメダカを用いて解析を行い、オートファジーの中核的機構である LC3 の細胞内の局在変化に ER が関与することを初めて明らかにした。

さらに、各種オートファジー関連遺伝子と ER β 2 遺伝子の機能欠損実験により、雌特異的なオートファジー機構が生殖細胞の維持と生殖能力に重要な役割を果たすことを明らかにした。加えて、ER β 2 遺伝子の機能欠損実験により、オートファジーの際のシグナル伝達系に関連するカルシウムイオンシグナルに異常が起こり、雌から雄への性転換が誘導されることを明らかにした。すなわち、ストレスマネジメント、糖代謝、生殖能力、オートファジーにエストロゲンが共通の因子として機能していることが示唆された。

本研究により得られた知見は基礎生物学分野のみならず、生殖医療や性差医療に関わる分子・細胞基盤の理解にも寄与することが期待される。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題	Estrogen and estrogen receptors chauffeur the sex-biased autophagic action in liver (論文 (査読あり))				
	著者名	Mohapatra et al.	雑誌名	Cell Death and Differentiation		
	ページ	3117~3130	発行年	2 0 2 0	巻号	27(11)
雑誌	論文課題	Estrogen Receptor β 2 Oversees Germ Cell Maintenance and Gonadal Sex Differentiation in Medaka, <i>Oryzias latipes</i> (論文 (査読あり))				
	著者名	Chakraborty et al.	雑誌名	Stem Cell Reports		
	ページ	419~433	発行年	2 0 1 9	巻号	13
雑誌	論文課題	Sex and sex steroids are eminent regulators of fish autophagy (学会発表)				
	著者名	Mohapatra et al.	雑誌名	10th International Conference on Fisheries and Aquaculture 2019. September 27-28, 2019. Toronto.		
	ページ	NA~	発行年	2 0 1 9	巻号	NA
図書	書名	Applied Molecular Cloning: Present and Future for Aquaculture				
	著者名	Tapas Chakraborty, Sipra Mohapatra, Chimwar Wanglar, Dipak Pandey.				
	出版社	IntechOpen	発行年	2 0 1 9	総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Autophagy, or cellular self-digestion, is an essential cellular process imperative for energy homeostasis, development, differentiation, and survival. However, the intrinsic factors that bring about the sex-biased differences are still unknown. In this work, we found that autophagic genes, mostly abundant in gonad and liver of medaka (*Oryzias latipes*) and Japanese anchovy (*Engraulis japonicus*) are altered in a time dependent and female-dominated manner, especially during starvation. Using estrogen receptor (ER) α and ER β 2-knockout (KO) medaka, we identified that ER-specific differences in sex-biased autophagy is mediated by a novel LC3 nuclear-cytoplasmic transport (Mohapatra et al., 2020). Using several autophagy gene knockout and ER β 2-KO medaka, we also determined that sex biased autophagy is critical for germ cell maintenance and fertility regulation. We further determined that calcium ion signaling associated alternate (independent of hexokinase/AMPK pathway) autophagy is dysregulated in ER β 2-KO fish and becomes pivotal for loss of femininity and induction of sex reversal (Chakraborty et al., 2019). Cumulatively, our data suggests that estrogen is a common denominator between stress management, glucose metabolism, fertility and autophagic action in fish and further analysis are required to unveil the steroid responsive autophagy regulatory-switches to confirm the gender-skewed autophagy. Expectedly, this study may furnish newer appreciation for fertility management, gender-specific medicine research and therapeutics.

共同研究者	氏名	(漢字)	清水 園子	
		(カタカナ)	シミズ ソノコ	
		(英文)	Shimizu Sonoko	
	所属機関・職名		Ehime University, South Ehime Fisheries Research Center, Associate Professor	
	氏名	(漢字)	太田 耕平	
		(カタカナ)	オオタ コウヘイ	
		(英文)	Ohta Kohei	
	所属機関・職名		Kyushu University, Laboratory of Marine Biology, Associate Professor	
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
(カタカナ)				
(英文)				
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				