

様 式 C - 7 - 1

平成 2 4 年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号

1	4	6	0	3
---	---	---	---	---

 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名 若手研究(A) 4. 補助事業期間 平成 2 3 年度 ~ 平成 2 5 年度
5. 課題番号

2	3	6	8	9	0	1	3
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題 概日 NAD + 代謝制御の破綻による老化関連疾患発症メカニズムの解明

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
5 0 3 9 0 8 1 0	ナカハタ ヤスカズ 中畑 泰和	バイオサイエンス研究科	助教

8. 研究分担者

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

概日時計と老化/老化関連疾患の関連性が近年示唆されているが、遺伝子/分子レベルでの理解は不明のままである。本研究では、概日NAD+変動の生理的意義を細胞・臓器・個体という異なった階層で解析し、概日時計崩壊による老化関連疾患発症機構の一因が概日NAD+変動破綻によることを解明することを目標としている。

本年は、初年度に樹立したNAD+を合成する酵素を恒常的に発現するトランスジェニック (Tg) マウスを用いて概日NAD+変動破綻が老化関連疾患発症に関わっているかを検証した。(1) 個体レベルでの検証; Tgマウスおよび同腹仔野性型マウスの体重変化を経時的に測定した結果、普通食では体重変化に差異は見られなかった。しかし高脂肪食では、野生型マウスに対してTgマウスの体重増加は優位に抑制されていた。また糖負荷実験により、Tgマウスは高脂肪食でも耐糖能を有していることも明らかになった。(2) 細胞レベルでの検証; 細胞内NAD+量の上昇が脂肪細胞分化に影響をおよぼすかを検証するために、脂肪前駆細胞である3T3-L1細胞を用いて脂肪細胞分化の程度を調べた。その結果、細胞内NAD+量を恒常的に上昇させると脂肪細胞分化が抑制されることを細胞内中性脂肪蓄積量および脂肪細胞分化マーカーの発現量を調べることで明らかにした。以上の結果は、脂肪分化・蓄積と細胞内NAD+量が負の相関関係にあることを示唆している。今後は肝臓、骨格筋など他の組織の関連も検証し、細胞内NAD+量と肥満の分子メカニズムを明らかにしていく。

10. キーワード

(1) 概日時計	(2) 代謝	(3)	(4)
(5)	(6)	(7)	(8)

11. 現在までの達成度

(区分)(2) おおむね順調に進展している。

(理由)

恒常的NAD+合成酵素高発現Tgマウスが老化関連疾患のひとつである肥満・糖尿病に対して抵抗性を示すことが個体・細胞レベルで示唆することができた。その原因の一つとして恒常的NAD+量上昇が脂肪細胞分化を抑制することも明らかにした。
問題点は、本Tgマウスは野性型マウスと比較し、出産頻度が少ないため、実験に必要なマウスの確保が困難なことである。

12. 今後の研究の推進方策

(今後の推進方策)

今後はTgマウスの脂肪細胞、肝臓、骨格筋など糖・脂質代謝に関わる組織に注目し、細胞・臓器・個体のそれぞれのレベルでどのように概日NAD+代謝が肥満・糖尿病に関与しているかを解明する。具体的には、1)細胞レベルでの解析：インスリン分泌能、グルコース取り込み能や関連遺伝子発現をTgマウス由来初代細胞で検証する。2)臓器レベルでの解析：糖・脂質代謝関連遺伝子発現などを高脂肪食もしくは普通食給餌 Tgマウス由来各臓器で検証する。3)個体レベルでの解析：高脂肪食もしくは普通食給餌Tgマウスを用いて、グルコース依存性インスリン分泌、ブドウ糖負荷試験、インスリン負荷試験などを行う。
また肥満・糖尿病以外の老化関連疾患についても検証を続け、概日NAD+代謝の生理的意義を解明する。

13. 研究発表(平成24年度の研究成果)

〔雑誌論文〕計(1)件 うち査読付論文 計(1)件

著者名		論文標題				
Bellet MM, Nakahata Y, Boudjelal M, Watts E, Mossakowska DE, Edwards KA, Cervantes M, Astarita G, Loh C, Ellis JL, Vlasuk GP, Sassone-Corsi P.		Pharmacological modulation of circadian rhythms by synthetic activators of the deacetylase SIRT1				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁	
Proc Natl Acad Sci U S A.	有	110(9)	2	0	1 3	3333-3338
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)						
10.1073/pnas.1214266110						

〔学会発表〕計(0)件 うち招待講演 計(0)件

発表者名		発表標題	
学会等名	発表年月日	発表場所	

〔図書〕計(0)件

著者名		出版社		
書名		発行年	総ページ数	

14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

(取得) 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

15.備考

--