

様式 F - 7 - 2

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）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(B) 4. 補助事業期間 平成26年度～平成27年度
5. 課題番号

2	6	8	3	0	0	7	4
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題名 NAD+代謝制御による細胞老化/がん化機構の解明

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

本研究課題では、NAD+代謝異常による細胞老化/発がんへの影響を明らかにすることを研究目標としていた。細胞老化に関して、NAD+再利用経路の律速酵素であるNampt遺伝子を高発現するトランスジェニックマウス胎仔由来初代繊維芽（Tg-MEF）細胞は、細胞老化の開始が遅延すること、遅延の程度がNAMPT/NAD+増加量に依存的であることを明らかにした。最終年度は、薬理的に細胞内NAD+を上昇させることで細胞老化遅延が惹起されるかを検証した。しかし、NAD+の前駆体であるニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN）を添加したWt-MEF細胞で細胞老化遅延は観察されなかった。HPLCにてNAD+関連代謝産物量を測定した結果、NMN添加Wt-MEF細胞でNAD+量はTg-MEF細胞と同程度まで上昇しており、また、ニコチンアミド（NAM）をはじめ他の代謝産物に変化は見られなかった。一方Tg-MEF細胞は、NAD+上昇に加えてNAMが有意に減少していた。これらの結果は、NAD+の上昇だけではなく、NAD+/NAMバランスが細胞老化遅延に関わっていることを示唆している。

発がんに関しては、不死化細胞を用いて足場非依存性増殖を指標に検証を行った。Tg-MEF細胞はWt-MEF細胞と同様に足場非依存的なコロニー形成は示さなかった。足場非依存性増殖を促進することが知られている活性型Rasやc-mycを細胞に強制発現させたところ、Wt-MEF細胞は多くのコロニーを形成し、細胞のがん化が確認できた。しかし、Tg-MEF細胞は、コロニー形成は観察できたが、それぞれのコロニーは小さく、コロニー数もWt-MEF細胞に比べ少なかった。これらの結果は、細胞内NAD+量が細胞のがん化に対して負に作用している可能性を示唆している。

10. キーワード

- (1) NAD+ (2) 細胞老化 (3) (4)
- (5) (6) (7) (8)

(注) ・印刷に当たっては、A4判（縦長）・両面印刷すること。

(1 / 5)

11. 研究発表

(雑誌論文) 計(2)件/うち査読付論文 計(2)件 (最終年度分)

/うち国際共著論文 計(2)件 (最終年度分) /うちオープンアクセス 計(2)件 (最終年度分)

著者名		論文標題				
Tamaru T, Hattori M, Honda K, Nakahata Y, Sassone-Corsi P, van der Horst GT, Ozawa T, Takamatsu K.		CRY Drives Cyclic CK2-Mediated BMAL1 Phosphorylation to Control the Mammalian Circadian Clock.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
PLoS Biology	有	13	2 0 1 5	e1002293	該当する	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)						
10.1371/journal.pbio.1002293						
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)						

著者名		論文標題				
Tsujiura K, Irie K, Nakashima H, Egashira Y, Fukao Y, Fujiwara M, Itoh M, Uesaka M, Imamura T, Nakahata Y, Yamashita Y, Abe T, Takamori S, Nakashima K.		miR-199a Links MeCP2 with mTOR Signaling and Its Dysregulation Leads to Rett Syndrome Phenotypes.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著	
Cell Reports	有	12	2 0 1 5	1887-1901	該当する	
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)						
10.1016/j.celrep.2015.08.028						
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)						

(学会発表) 計(5)件/うち招待講演 計(2)件 (最終年度分) /うち国際学会 計(0)件 (最終年度分)

発表者名		発表標題	
中畑泰和, 別所康全		細胞内NAD+による概日時計遺伝子発現変動の制御	
学会等名	発表年月日	発表場所	
第93回日本生理学会大会(招待講演)	2016年03月22日 ~ 2016年03月24日	札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)	

(課題番号: 26830074)

(注)・印刷に当たっては、A4判(縦長)・両面印刷すること。

(2/5)

発表者名	発表標題	
中畑泰和, 芦森温茂, 松井貴輝, 別所康全	概日時計機構および細胞老化におけるNAD+/NAMPTの影響	
学会等名	発表年月日	発表場所
BMB2015(招待講演)	2015年12月01日 ~ 2015年12月04日	神戸ポートアイランド(兵庫県神戸市)

発表者名	発表標題	
Atsushige Ashimori, Yasukazu Nakahata, Takaaki Matsui and Yasumasa Bessho	NAD+の減少は、概日時計遺伝子発現周期の延長を惹起する	
学会等名	発表年月日	発表場所
BMB2015	2015年12月01日 ~ 2015年12月04日	神戸ポートアイランド(兵庫県神戸市)

発表者名	発表標題	
田丸輝也, 服部満, 中畑泰和, 小澤岳昌, 高松研	CRY-driven circadian oscillation of mammalian clock protein kinase activity	
学会等名	発表年月日	発表場所
第22回時間生物学会学術大会	2015年11月21日 ~ 2015年11月22日	東京大学(東京都文京区)

発表者名	発表標題	
Atsushige Ashimori, Yasukazu Nakahata, Takaaki Matsui and Yasumasa Bessho	Reduction of intracellular NAD+ promotes the extension of periods of circadian clock genes	
学会等名	発表年月日	発表場所
第22回時間生物学会学術大会	2015年11月21日 ~ 2015年11月22日	東京大学(東京都文京区)

(図書) 計(0)件 (最終年度分)

著 者 名		出 版 社	
書 名		発行年	総ページ数

12. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

(出願) 計(0)件 (最終年度分)

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 (最終年度分)

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	

13. 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 (最終年度分)

国際研究集会名	開催年月日	開催場所

14. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

(1) 国際共同研究: -

15. 備考

