

平成23年度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 新学術領域研究 4. 研究期間 平成23年度～平成24年度
5. 課題番号 

2	3	1	2	6	5	1	5
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題名 概日 NAD+代謝制御の破綻による肥満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
50390810	なかはた 中畑	やすかず 泰和	バイオサイエンス研究科 助教

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

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

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

これまでの膨大な研究成果により、概日時計と老化や代謝性疾患との関連が示唆されてきた。しかしながら、遺伝子/分子レベルでの理解は依然不明のままである。これまでに、概日時計が遺伝子/分子レベルで NAD<sup>+</sup>/SIRT1 という寿命・代謝に重要な代謝物/酵素を 24 時間周期で制御していることを私は明らかにした。これらの研究を発展させ、NAD<sup>+</sup>が 24 時間周期で変動することの生理的意義の解明を目指している。本研究では、脂肪蓄積制御メカニズムに焦点を当て、概日 NAD<sup>+</sup>変動の脂肪蓄積制御への関与および脂肪蓄積制御異常の一因が NAD<sup>+</sup>の概日変動破綻に起因することを、細胞・臓器・個体という異なった階層で解析する。

NAD<sup>+</sup>が 24 時間周期で変動することの生理的意義を解明するため、細胞内 NAD<sup>+</sup>生合成経路の律速酵素である Nampt を全身で高発現させたトランスジェニック(Tg)マウスの作製を試みた。全身性に Nampt を高発現させるために pCAGGS ベクターを用いた。その結果、2つの異なる系統の Nampt-Tg マウスの作製に成功した。現在、これらの系統のマウスを繁殖中であり、予備的ではあるが、Tg マウスは対照野生型マウスに比べ、体重が軽い傾向にあった。この予備的結果は、全身性 NAD<sup>+</sup>増加と脂肪蓄積に何らかの関連性がある可能性を示唆している。一方で、NAD<sup>+</sup>FRET プローブ作成は現在、in vitro でプローブの NAD<sup>+</sup>特異性を検証している。今後はこれらプローブおよび Tg マウスの解析を行い、全身性 NAD<sup>+</sup>増加と脂肪蓄積制御メカニズムの関連性を分子レベルで明らかにする。

10. キーワード

- |          |           |     |     |
|----------|-----------|-----|-----|
| (1) 概日時計 | (2) 代謝性疾患 | (3) | (4) |
| (5)      | (6)       | (7) | (8) |

11. 現在までの達成度

下欄には、交付申請書に記載した「研究の目的」の達成度について、以下の区分により自己点検による評価を行い、その理由を簡潔に記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。  
 <区分>①当初の計画以上に進展している。 ②おおむね順調に進展している。 ③やや遅れている。 ④遅れている。

(区分) ③やや遅れている。
(理由) Tg マウスの繁殖能力が低く、繁殖に時間がかかっている。 NAD <sup>+</sup> FRET プローブ開発に以下の理由で難航している。1) NAD <sup>+</sup> 量に依存して FRET を起こすプローブの作成に時間がかかった。2) 大腸菌での FRET プローブ精製の条件検討に時間がかかった。

12. 今後の研究の推進方策

本研究課題の今後の推進方策について簡潔に記述すること。研究計画の変更あるいは研究を遂行する上での問題点があれば、その対応策なども記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

今年度作成した Tg マウスの細胞、臓器をもちいて、細胞内 NAD <sup>+</sup> 変動と脂肪蓄積制御メカニズムの関連性を分子レベルで明らかにする。具体的には、初代膵β細胞では種々の刺激によるインスリン分泌能を、初代肝細胞ではグルコースの取り込み、初代内臓脂肪細胞は脂肪細胞分化能、遊離脂肪酸産生能などを調べ、個体レベルでは、グルコース依存性インスリン分泌試験、ブドウ糖負荷試験、インスリン負荷試験などを行う。
--

13. 研究発表（平成23年度の研究成果）

※ 「13. 研究発表」欄及び「14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況」欄において記入欄が不足する場合には、適宜記入欄を挿入し、それによりページ数が増加した場合は、左端を糊付けすること。

〔雑誌論文〕 計（ 1 ）件      うち査読付論文 計（ 1 ）件

著者名	論文標題						
中畑 泰和	概日NAD <sup>+</sup> /SIRT1活性による老化進行および老化関連疾患発症の可能性						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年			最初と最後の頁	
時間生物学（日本時間生物学会会誌）	有	Vol.17 No.2	2	0	1	1	69-74
掲載論文の DOI（デジタルオブジェクト識別子）							
-							

著者名	論文標題					
雑誌名	査読の有無	巻	発行年			最初と最後の頁
掲載論文の DOI（デジタルオブジェクト識別子）						

著者名	論文標題					
雑誌名	査読の有無	巻	発行年			最初と最後の頁
掲載論文の DOI（デジタルオブジェクト識別子）						

【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

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するwebページがある場合は、URLを記載すること。

なし
----