

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	富山大学先端ライフサイエンス拠点
氏 名	中川 崇
研究テーマ	脂肪細胞の分化・増殖におけるセリン代謝の役割

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

①研究目的

セリンは多彩な生理作用を持つアミノ酸であり、その代謝異常は精神疾患、がんなどにおいて重要な役割を持っていることが知られている。申請者は、セリン合成酵素が、脳組織同様、脂肪組織にも強く発現していることを見出したことから、セリン合成系が脂肪細胞の増殖や分化において、何らかの生理的役割を持ち、これらの異常が肥満や耐糖能異常といった生活習慣病を引き起こすのではないかと考えた。本研究申請では、セリン合成酵素 PHGDH の脂肪細胞特異的欠損マウスを作成し、申請者が開発した半網羅的ターゲットメタボロミクスによる解析を組み合わせることで、セリン合成経路の脂肪細胞における役割を明らかにしていく。

②研究方法

本研究申請では、脂肪細胞におけるセリン代謝の生理的・病的役割を明らかにするため、まず3T3L1などの培養細胞を用い、メタボロミクスを駆使することで、細胞内代謝を精密に記述し、脂肪細胞の分化・増殖におけるセリン代謝の役割を明らかにした。また、高脂肪食誘導性肥満などの肥満マウスモデルを用いて、個体レベルでの肥満・耐糖能異常にセリンやセリン代謝が関与しているか検討した。さらに、セリン合成酵素 PHGDH のコンディショナルノックアウトマウスと Adiponectin-Cre マウスを交配することで、PHGDH の脂肪細胞特異的ノックアウトマウスを作成し、個体レベルでの脂肪細胞の分化・増殖にセリン代謝が関与しているか検討した。

③研究結果

研究計画1: In vitro における脂肪細胞分化・増殖でのセリン代謝の役割

脂肪細胞分化におけるセリン代謝変化を明らかにすべく、脂肪細胞分化のモデルである 3T3-L1 細胞を用いて解析を行った。セリン代謝酵素である PHGDH、PSAT1、PSPH は Day 0 から Day2 にかけて一度減少し、さらに分化に伴い Day10 で増加することが解った。

研究計画2: 肥満モデルマウスにおけるセリン代謝の役割

野生型マウスに 60%高脂肪食(HFD)を与え、食餌性肥満を誘導し、脂肪組織(eWAT、iWAT、BAT)におけるセリン代謝の変化を、qPCR やウエスタンブロットングで確認した。しかしながら、セリン代謝酵素の発現量については、HFD 群とコントロール群で大きな違いは見られなかった。一方で、逆に 48 時間の絶食後のセリン代謝酵素の変化を調べたところ、PHGDH などのセリン合成酵素の発現量が著明に減少していることが解った。

研究計画3: PHGDH 脂肪細胞特異的ノックアウトマウスを用いたセリン代謝の機能解析

PHGDH flox マウスに Adiponectin-Cre マウスを交配し、PHGDH 脂肪細胞特異的ノックアウトマウス(PHGDH-FKO マウス)を作成した。PHGDH-FKO マウスは外見上特に異常を認めず、通常食、高脂肪食下で野生型マウスと比較し、体重に変化を認めなかった。

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所	属	富山大学先端ライフサイエンス拠点
氏	名	中川 崇

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Takikawa A, Usui I, Fujisaka S, Ikutani M, Senda S, Hattori S, Tsuneyama K, Koshimizu Y, Inoue R, Tanaka-Hayashi A, <u>Nakagawa T</u> , Nagai Y, Takatsu K, Sasaoka T, Mori H, Tobe K. Deletion of SIRT1 in myeloid cells impairs glucose metabolism with enhancing inflammatory response to adipose tissue hypoxia. <i>Diabetology Int.</i> in press (査読あり)
2	Yoon MJ, Yoshida M, Johnson S, Takikawa A, Usui I, Tobe K, <u>Nakagawa T</u> , Yoshino J, Imai SI. SIRT1-Mediated eNAMPT Secretion from Adipose Tissue Regulates Hypothalamic NAD+ and Function in Mice. <i>Cell Metab.</i> 21(1): 1-12. (2015) (査読あり)
3	Hikosaka K, Ikutani M, Shito M, Kazuma K, Gulshan M, Nagai Y, Takatsu K, Konno H, Tobe K, Kanno H, <u>Nakagawa T</u> . Deficiency of Nicotinamide Mononucleotide Adenylyltransferase 3 (Nmnat3) Causes Hemolytic Anemia by Altering the Glycolytic Flow in Mature Erythrocytes. <i>J Biol Chem.</i> 289(21): 14796-14811. (2014) (査読あり)
4	Sasaki T, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti VY, Yokota-Hashimoto H, Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee YS, Kobayashi M, <u>Nakagawa T</u> , Minokoshi Y, Harada A, Yamada M, Kitamura T. Hypothalamic SIRT1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in mice. <i>Diabetologia.</i> 57(4): 819-831. (2014) (査読あり)
5	<u>Nakagawa T</u> , Guarente L, SnapShot: Sirtuins, NAD and Aging. <i>Cell Metab.</i> 20(1): 192. (2014) (査読あり)
6	<u>中川 崇</u> : NADとその関連代謝物による生活習慣病の制御、 <i>医学のあゆみ</i> 250(9): 831-832. (2014) (査読なし)

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2015年9月16-18日	International Society for Tryptophan Research Conference (ISTRY2015) 、Grand Rapids, USA : Nakagawa T. Elucidating physiological and pathological roles of NAD synthesis enzyme, Nmnat3.
2	2015年8月9-14日	FASEB Science Research conferences: NAD+ Metabolism and Signaling 、Timmendorfer Strand, Germany: Nakagawa T , Gulshan M. NAD Synthesis Enzyme, Nmnat3 Protects against High Fat Diet- and Age-Induced Obesity in Mice.
3	2015年6月28日-7月3日	Gordon Conference: Red Cells 、Holderness, USA. : Nakagawa T , Mehmood A. Deficiency of Nmnat3 in mice causes hemolytic anemia and increases the susceptibility to malaria infection.
4	2015年3月22日-27日	Keystone symposia Conference: Obesity and the Metabolic Syndrome:Mitochondria and Energy Expenditure 、Whistler, Canada. Nakagawa T , Gulshan M. NAD Synthesis Enzyme, Nmnat3 Protects against High Fat Diet- and Age-Induced Obesity in Mice.
5	2014年12月11日	The 5th International Symposium in Life Science in Toyama.; Toyama, Japan. Nakagawa T : Role of NAD metabolism in disease.
6	2014年10月17-18日	第36回日本トリプトファン研究会学術集会、旭川。 中川崇 、彦坂圭介：NAD合成酵素 Nmnat3の欠損は溶血性貧血を引き起こす、
7	2014年5月24日	日本生化学会北陸支部第32回大会、富山。 中川崇 、彦坂圭介：NAD合成酵素 Nmnat3の赤血球での役割。
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		