

研究区分	教員特別研究推進 地域振興				
研究テーマ	ニコチンアミド中間代謝産物による細胞内 NAD 濃度上昇が肥満時の白色脂肪組織に及ぼす影響の解明				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	伊美 友紀子
	研究分担者	所属・職名	食品栄養科学部・准教授	氏名	細岡 哲也
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	伊美 友紀子

講演題目
ニコチンアミド中間代謝産物による細胞内 NAD 濃度上昇が肥満時の白色脂肪組織に及ぼす影響の解明
研究の目的、成果及び今後の展望
<p>肥満や糖尿病患者の白色脂肪組織において、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) 合成能が低下することが知られている。NAD は生体内の多くの酸化還元反応に補酵素として関与しミトコンドリア電子伝達系への電子供与物質として利用される他、SIRT1 に代表される抗老化因子 Sirtuin の基質としても利用される。SIRT1 の活性化は白色脂肪組織の脂肪合成の抑制や脂肪分解、脂肪酸のβ酸化、ベージュ化を誘導することで食餌誘導性肥満を抑制することが知られている。NAD 前駆体であるニコチンアミドモノヌクレオチド (NMN) は、SIRT1 を活性化する可能性が示されており、肥満モデル動物の骨格筋に作用することで、インスリン抵抗性や代謝異常の改善効果を示すことが報告されている。しかしながら、NMN の脂肪組織に対する効果とメカニズムについては不明である。本研究では、脂肪組織に対する NMN の効果とメカニズムを明らかにすることを目的として、培養脂肪細胞ならびに高脂肪食誘導性肥満マウスを用いて検討を行った。</p> <p>脂肪前駆細胞である 3T3-L1 細胞を脂肪細胞へ分化させ NMN 処理を行ったところ、細胞内脂肪滴量が減少した。リアルタイム PCR 法およびウエスタンブロッティング法による遺伝子及びタンパク発現量解析により、脂肪分解の鍵酵素である ATGL の発現が NMN により誘導されることを見出し、脂肪滴量減少は脂肪合成の抑制ではなく脂肪分解の亢進によるものと考えられた。さらに NMN による ATGL の発現の増加は、SIRT1 の発現増加とその下流キナーゼである AMPK の活性化によって誘導されることがわかった。次に脂肪細胞に対する NMN のこれらの効果が生体においてもみられるかについて、高脂肪食誘導性肥満モデルマウスを用いて検討した。6 週齢の雄性 C57BL/6J マウスに高脂肪食または NMN 含有高脂肪食を 8 週間与えたところ、NMN の混餌投与により、高脂肪食による体重増加は有意に抑制された。精巣上体周囲脂肪組織重量に差はみられなかったが、皮下脂肪組織重量は NMN 投与群で有意に減少していた。この結果と一致して、皮下脂肪組織において ATGL タンパク量が NMN 投与群で増加していたことから、NMN による体重増加の抑制の一部は、皮下脂肪組織中の ATGL 発現の増加による脂肪分解の亢進に伴う皮下脂肪組織量の減少が関与する可能性が考えられる。NMN により耐糖能異常や脂質代謝異常が改善することがこれまでに報告されているが、今回の肥満モデルマウスではこれらの改善効果はみられなかった。ATGL の発現と代謝異常との関連については今後詳細な検討が必要である。</p>