

特別講演

主催 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター,

後援 埼玉医科大学 医学教育センター 卒後教育委員会

平成20年12月5日 於 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 6階 会議室

NAD ワールドにおける新たなる展開：Sirt1 と
全身性 NAD 合成系によって制御される代謝・脳機能のリズムと老化

今井 眞一郎

(Washington University School of Medicine)

Department of Developmental Biology, Department of Medicine (Joint))

近年モデル生物を用いた老化・寿命の分子遺伝学的研究から、進化的に保存された制御因子、シグナル伝達系が次々と同定された。しかし哺乳類では、複数の臓器・組織が数多くのホルモンや代謝産物を介したより複雑な方法によって相互作用しており、全身における老化、寿命の制御機構を明らかにしていくことは容易ではない。

我々は最近、哺乳類における全身性の代謝・老化の制御機構として、「NADワールド」と名付けた新たな概念を提唱した。「NADワールド」は二つの制御構造によって構成される。一つは、細胞内・外型 nicotinamide phosphoribosyltransferase (iNampt, eNampt) [nicotinamide から NMN を産生するための律速酵素] によって制御される全身性 NAD 合成系であり、各臓器・組織における代謝のペースメーカーとしての役割を果たす。もう一つは、NAD 依存性脱アセチル化酵素である Sirt1 であり、全身性 NAD 合成の変化に応答して組織特異的に代謝の制御を司るメディエーターの役割を果たす。全身性 NAD 合成の制御には、血中に存在する細胞外 Nampt とその反応産物である nicotinamide mononucleotide (NMN) が重要な役割を果たしていると考えられる (図1参照)。そして、細胞内型 Nampt (iNampt) の量が低く、血中 NMN に依存して NAD 合成を行っていると考えられる臓器・組織は、NAD ワールドにおける脆弱点 (NAD 合成に感受性) となりうる。興味深いことに、膵β細胞と神経細胞 (脳) がこうした脆弱点としての要件を満たしている。全身性 NAD 合成の減少により、脆弱点となる臓器・組織に生理学的変化が起こり、生体のロバストネ

スが全体的に衰弱することが老化の本質ではないかと考えて研究を進めてきた。

膵β細胞はインスリンの分泌を通して、糖代謝のホメオスタシスにおける中心的役割を果たしている。Sirt1 は膵β細胞において、グルコース刺激によるインスリン分泌を正に制御していることがわかっている。我々のグループは膵β細胞特異的 Sirt1 のトランスジェニックマウス (BESTO マウス) を作製し、このマウスではグルコース刺激に対するインスリン分泌が促進され、耐糖能の有意な改善が認められた。一方 Guarante らのグループは、Sirt1 のノックアウトマウスにおいてグルコース刺激によるインスリン分泌が障害されていることを報告した。

また、Nampt のノックアウトマウス (ヘテロ) においても、インスリンの分泌不全を起こした。Nampt の反応産物である NMN を投与すると、グルコース耐糖能は Wild と差がなくなる。興味深いことに、eNampt は脂肪組織によって分泌されることがわかってきた。血中 eNampt は高血糖や、II 型糖尿病、肥満において高くなっていることなども報告されている (図1参照)。血中における eNampt や NMN 濃度はβ細胞の正常な働きに重要であることが示唆されることから、脂肪細胞によるβ細胞の働きの制御も考えられる。

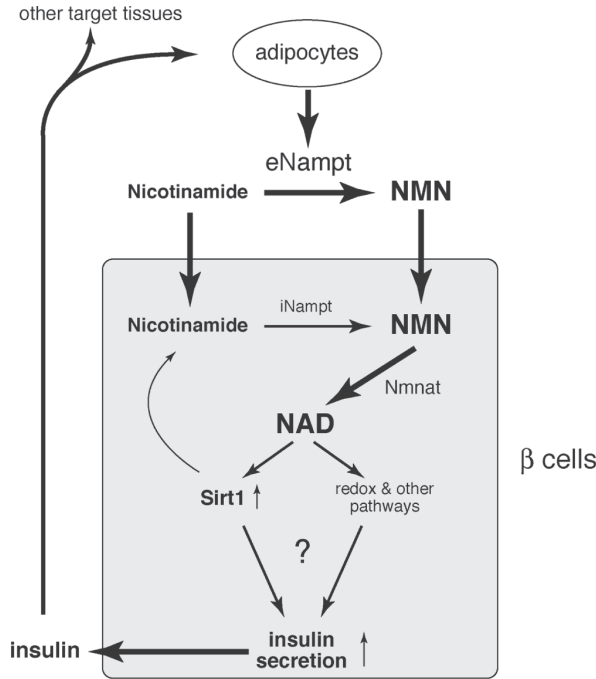
最近我々は Nampt の発現における NAD がサーカディアンリズムにしたがって制御されているとともに、Sirt1 を介してサーカディアンリズムに抑制性のフィードバックをかけていることを見出した。さらに脳特異的に Sirt1 1 を過剰発現させたトランスジェニックマウス (BRASTO マウス) を用いた解析から、Sirt 1

が食餌摂取に関する行動を制御しているらしいことも見出した。

全身性 NAD 合成が何らかの理由によって徐々に低下することにより、各臓器・組織における Sirt1 の機能が低下して、老化として認識される生理・病理学的状態をもたらすと考えられている。今後、「NADワー

ルド」の理解が進み NAD 合成系をコントロールすることができるようになると、老化を重要な寄与因子とするメタボリックシンドロームの各病態を予防・治療する方法を見出すことが可能となりうる。

(文責 山下泉)



Cell Metab. 2007 Nov;6(5):363-375

図 1.