

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	ミトコンドリアにおける NAD 代謝経路を介した老化、老化関連疾患の制御機構の解明				
研究テーマ (欧文) AZ	Role of mitochondrial NAD metabolism pathway in aging and aging related disease				
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)ナカガワ	名)タカシ	研究期間 B	2011～ 2013 年
	漢字 CB	中川	崇	報告年度 YR	2013 年
	ローマ字 CZ	NAKAGAWA	TAKASHI	研究機関名	富山大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	富山大学先端ライフサイエンス研究拠点・特命助教				
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)	<p>NAD は細胞内における重要な補酵素であり、NAD/NADH の酸化・還元を通して様々な酵素反応に関与している。近年、老化関連分子 Sirtuin の脱アセチル化反応に、NAD が基質として必要であることが明らかとなり、代謝と老化を結ぶ接点としても注目を浴びている。細胞内において NAD はトリプトファンから始まる de novo 合成経路と NAM から始まる Salvage 経路において合成される。特に Salvage 経路は Sirtuin による脱アセチル化反応とカップリングしており、脱アセチル化反応で生じた NAM を再利用し NAD を合成する経路である。この経路では、Namp1 により NAM が NMN に変換され、さらに Nmnat が NMN と ATP から NAD を合成する。ほ乳類においては3つの Nmnat アイソザイムが存在しており、それぞれ Nmnat1-3 と呼ばれている。このように NAD 代謝については酵素学的な観点からは非常に良く研究されており、その代謝経路についてはほぼ全貌が解明されている。しかしながら、NAD 代謝が細胞内の他の代謝経路にどの様に関わっているのかといった、代謝システム全体から見た際の位置づけや、NAD 代謝の生体での役割、さらにはそれらの変調が来す疾患との係わりについては未だ良くわかっていない。そこで我々は、ミトコンドリア局在型の NAD 合成酵素 Nmnat3 に着目し、遺伝子改変マウスの解析と質量分析によるメタボロミクスを組み合わせることで、NAD 代謝の生体での役割や疾患との係わりを明らかにすべく研究を行ってきた。その結果、Nmnat3 は成熟赤血球に強く発現すること。Nmnat3 の欠損は溶血性貧血を引き起こすことを明らかにした。これらは将来的な、NAD 代謝を標的とした創薬の可能性を示すものである。</p>				
キーワード FA	NAD	代謝	老化		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) is an essential co-factor involved in numbers of metabolic enzymatic reactions. NAD also serves as a substrate for poly (ADP-Ribose) polymerases (PARPs) and NAD-dependent deacetylases (Sirtuins), and plays key roles in many cellular processes. Therefore, intracellular NAD level critically regulates wide range of cellular functions in response to nutrient conditions. In organisms, NAD can be synthesized by de novo and salvage pathways. In salvage pathway, nicotinamide (NAM) is converted to nicotinamide mononucleotide (NMN) by Nampt (Nicotinamide phosphoribosyltransferase), and then nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase (Nmnat) generates NAD from NMN. In mammals, there are three isoforms of Nmnat, and they are localized in different cellular compartments. Nmnat3 is believed to be localized in mitochondria and considered to have a pivotal role in the regulation of mitochondrial NAD level. Despite of the importance of NAD metabolism in mitochondria, the role of Nmnat3 in vivo is still unclear. To investigate the physiological role of Nmnat3, we generated Nmnat3 deficient mice. Interestingly, Nmnat3 deficient mice exhibit splenomegaly and hemolytic anemia. To elucidate the further mechanism how Nmnat3 deficiency leads to hemolytic anemia, we employed metabolomics analysis by LC-MS and found that some important metabolic pathways were altered in Nmnat3 deficient mice. These findings provide new tools for studying the mechanism and pathophysiology of congenital hemolytic anemia and suggest the potential of NAD metabolism as a new therapeutic target of hemolytic anemia.