

課題番号	LS018
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成23年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	細胞とからだを結ぶエネルギー制御システムの研究と疾患治療への応用
研究機関・ 部局・職名	筑波大学・生命環境系・講師
氏名	村山 明子

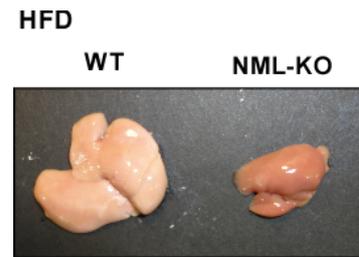
1. 当該年度の研究目的

1) eNoSC を中心とした細胞内エネルギー制御システムの解明、2) eNoSC のからだのエネルギーフローにおける役割の解明、3) eNoSC を中心とした細胞内エネルギー制御システムの破綻と疾患との関係の解明、の3点についての検討を中心的に行う。具体的には以下に示す。
 (1) eNoSC 複合体の構成因子である NML の細胞内エネルギー制御機構を明らかにするため、ゲノム上の NML 結合領域を同定する。また、昨年度より開始した NML のメチル化標的因子の同定と並行して、NML のメチル化活性が細胞内エネルギー制御に与える影響について検討する。(2) NML がエネルギー合成系の制御にも関わることが明らかとなり、NML が核小体以外の細胞内小器官(ミトコンドリアや小胞体など)の機能に関与することが示唆された。そこで、今年度は NML がエネルギー合成系制御に関わる分子メカニズムについて検討を行う。(3) NML 遺伝子欠損マウスを用いて、高脂肪食での生体内脂質代謝における NML の役割について明らかにする。

2. 研究の実施状況

(1) NML のメチル化標的因子の同定
 NML 結晶構造解析の結果や生化学的検討の結果から、NML メチル化標的因子が低分子である可能性も示唆された。そこで、まず、コンピューターシミュレーションシステムを用いて、NML 結晶構造から予想される NML 結合化合物を検索した。その結果、1000 個の候補化合物が得られた。

(2)(3) NML 欠損マウスを用いた NML のエネルギー合成系への影響
 NML 欠損マウス肝臓では、野生型マウス肝臓に比べて、rRNA 転写が亢進しタンパク合成も亢進していた。rRNA 転写の亢進は細胞内のエネルギー消費を高めることから、NML 欠損マウス肝臓のエネルギー状態について検討した。その結果、NML 欠損マウス肝臓での ATP 量の減少が明らかであり、AMP/ATP 比上昇による AMPK の活性化が誘導されていた。AMPK 活性化は脂質代謝に影響することが報告されているが、NML 欠損マウス肝臓において、脂肪酸酸化およびミトコンドリア活性の上昇を認めた。一方で、トリグリセリド合成やコレステロール合成は阻害されていた。つまり、NML 欠損マウス肝臓では、脂肪の蓄積が抑制され脂肪消費が亢進していることが明らかとなった。さらに、高脂肪食負荷において、NML 欠損マウスは太りにくく、肝臓での脂肪肝も全く認められないことが明らかとなった。右に示すように、野生型マウスでは高脂肪食(HFD)が誘導されているのも関わらず、NML 欠損マウス肝臓では脂肪の蓄積が抑制されていた。肝臓中に含まれる脂質量について検討したところ、NML 欠損マウスでは中性脂肪量もコレステロール量も野生型に比べ著しく少ないことが確認された。これらの結果から、NML の欠損によって、脂質分解を介するエネルギー合成が亢進し、一方で、脂質合成を介するエネルギー蓄積は抑制されることが示唆された。



様式19 別紙1

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 4 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 4 件</p> <p>1. Kajiro M, Tsuchiya M, Kawabe Y, Furumai R, Iwasaki N, Hayashi Y, Katano M, Nakajima Y, Goto N, Watanabe T, <u>Murayama A</u>, Oishi H, Ema M, Takahashi S, Kishimoto H, Yanagisawa J. The E3 ubiquitin ligase activity of Trip12 is essential for mouse embryogenesis. <i>PLoS One</i>. (2011) 6(10):e25871.</p> <p>2. Kumazawa T, Nishimura K, Kuroda T, Ono W, Yamaguchi C, Katagiri N, Tsuchiya M, Masumoto H, Nakajima Y, <u>Murayama A</u>, Kimura K, Yanagisawa J. Novel nucleolar pathway connecting intracellular energy status with p53 activation. <i>J.Biol. Chem.</i>, (2011) 286(23):20861-9.</p> <p>3. Nakajima Y, Akaogi K, Suzuki T, Osakabe A, Yamaguchi C, Sunahara N, Ishida J, Kako K, Ogawa S, Fujimura T, Homma Y, Fukamizu A, <u>Murayama A</u>, Kimura K, Inoue S, Yanagisawa J. Estrogen Regulates Tumor Growth Through a Nonclassical Pathway that Includes the Transcription Factors ER{beta} and KLF5. <i>Sci Signal</i>. (2011) 12;4(168):ra22</p> <p>4. Kuroda T, <u>Murayama A</u>, Katagiri N, Ohta YM, Fujita E, Masumoto H, Ema M, Takahashi S, Kimura K, Yanagisawa J. RNA content in the nucleolus alters p53 acetylation via MYBBP1A. <i>EMBO J</i>. (2011) 30(6):1054-66. (掲載済み一査読無し) 計0件 (未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計 8 件</p>	<p>専門家向け 計 8 件</p> <p>1.第 5 回循環・代謝・老化研究会 (招聘講演) 2011 年 9 月 30 日 場所：京都 芝蘭会館別館 発表者：村山明子 題名：「核小体因子 NML による生体内代謝制御機構」</p> <p>2. 第 34 回日本分子生物学会年会 ワークショップ 2011 年 12 月 16 日 横浜 『Ribosome biogenesis and nucleolar dynamics』 オーガナイザー：剣持直哉・村山明子 発表者：村山明子 題名：Nucleolar protein NML regulates whole-body energy metabolism.</p> <p>3. The EMBO Meeting 2011 from 10–13 September 2011 ウィーン. 発表者：村山明子 題名：The nucleolar protein NML regulates the glucose metabolism in vivo.</p> <p>4. The EMBO Meeting 2011 from 10–13 September 2011. ウィーン 発表者：岩崎直也 大家祥平 松崎和哉 <u>村山明子</u> 題名：NML plays a key role in NF-kB signaling.</p> <p>5. 第 34 回日本分子生物学会年会 一般口頭発表 2011 年 12 月 16 日 横浜 発表者：岩崎直也 大家祥平 松崎和哉 <u>村山明子</u> 柳澤純</p>

様式19 別紙1

	<p>題名：核小体タンパク質 NML による免疫と栄養状態の制御</p> <p>6. 第34回日本分子生物学会年会 一般口頭発表 2011年12月16日 横浜 発表者：大家祥平 松崎和哉 岩崎直也 <u>村山明子</u> 柳澤純</p> <p>題名：核小体タンパク質NNLによる個体でのエネルギー調節機構の解析</p> <p>7. 第34回日本分子生物学会年会 ポスター発表 2011年12月15日 横浜 発表者：西村和帆 <u>村山明子</u> 柳澤純</p> <p>題名：リボソーム生合成の阻害はMYBBP1A 依存的・非依存的な経路で p53 の活性化を誘導する</p> <p>8. 第34回日本分子生物学会年会 ポスター発表 2011年12月15日 横浜 発表者：松崎和哉 大家祥平 岩崎直也 <u>村山明子</u> 柳澤純</p> <p>題名：核小体タンパク NML による摂食中枢調整</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書</p> <p>計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://mt.yanagisawalab.org/murayama/</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・筑波大学研究ハイライト（平成23年版）クリアファイルに、本プログラムの紹介を載せ、筑波大学研究成果発表フォーラム（平成24年1月28日開催）や平成24年度大学院入学式および筑波大学内イベント、来訪者対応時に配布した。 ・筑波大学生命環境科学研究科のWEBサイトに、トピックス記事として本プログラムについて紹介した。
<p>新聞・一般雑誌等掲載</p> <p>計0件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されません

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	125,000,000	47,400,000	0	77,600,000	0
間接経費	37,500,000	14,220,000	0	23,280,000	0
合計	162,500,000	61,620,000	0	100,880,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未取利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	42,930,741	0	0	42,930,741	42,301,153	629,588	0
間接経費	13,262,934	0	0	13,262,934	13,262,934	0	0
合計	56,193,675	0	0	56,193,675	55,564,087	629,588	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	28,080,372	実験試薬・器具類、RNA合成 他
旅費	853,160	研究成果発表旅費 他
謝金・人件費等	7,527,421	特任助教人件費 他
その他	5,840,200	高速シーケンス解析費、ゲノムシーケンサー修理費 他
直接経費計	42,301,153	
間接経費計	13,262,934	
合計	55,564,087	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
液体窒素保存容 器	テイラーワートン社製 LS-3000	1	641,261	641,261	2011/4/6	慶應義塾大学
マルチラベルリー ダー	パーキンエルマー・ジャパ ン社製 ARVO X2シ ステム 他	1	3,402,000	3,402,000	2011/7/1	慶應義塾大学
				0		