

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24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

今年度も核小体複合体 eNoSC による細胞内および個体におけるエネルギー制御システムの解明および eNoSC の人為的制御技術の開発を目指す。具体的には以下 3 点となる。

(1) NML 遺伝子欠損マウス肝臓における DNA メチル化状態の網羅的解析と遺伝子発現の網羅的解析の比較検討を行い、eNoSC による DNA メチル化状態と遺伝子発現との関係を明らかにする。

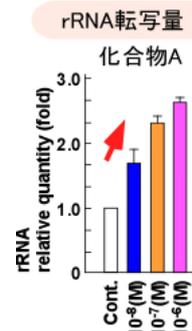
(2) eNoSC と個体エネルギー代謝制御との関係を解析するため、NML 遺伝子欠損マウスを用いて以下の点を検討する。①NML による肝臓の脂質代謝制御機構の解析、②NML による食欲制御機構の解析、③NML 遺伝子欠損マウス各臓器の代謝状態の検討、④高脂肪食における NML 遺伝子欠損マウスの解析

(3) eNoSC の人為的制御技術の開発と疾患治療への応用を目指すため、前年度シミュレーションによって同定した候補化合物について合成を行い、NML 活性への影響について検討を行う。

2. 研究の実施状況

(1) NML 遺伝子欠損によって DNA メチル化状態や代謝関連遺伝子（特に脂質代謝関連遺伝子）の発現が大きく変化していることを見出した。この結果により、eNoSC がクロマチン状態を変化させ、代謝遺伝子発現を制御していることが明らかとなった。(2) ①肝臓特異的 NML 遺伝子欠損マウスの解析によって、肝臓における rRNA 転写促進が AMPK 活性化および脂質代謝亢進を引き起こしていることを明らかとした。②全身性 NML 遺伝子欠損マウスは食餌摂取量が多いにもかかわらず、野生型に比べ痩せていた。その理由解明のため、食欲中枢の存在する視床下部を解析した。その結果、NML 遺伝子欠損マウス視床下部では核小体機能の亢進の結果、AMPK が活性化し、NPY などの食欲活性因子の発現が上昇していることが判明した。③全身性 NML 遺伝子欠損マウス脂肪組織では、rRNA 転写を介さないメカニズムで脂質代謝制御が行われている可能性が示唆された。また、NML 遺伝子欠損マクロファージでは、rRNA 転写促進が認められ、LPS 刺激による炎症反応が野生型マクロファージに比べて弱いことが示唆された。④野生型マウスでは、高脂肪食負荷で肝臓の rRNA 転写が抑制されることが明らかとなった。その際、rRNA 遺伝子に結合する NML 量が増加することも明らかとなった。(2) については論文投稿中である。

(3) NML の X 線構造解析で明らかになった 3 次元構造から、シミュレーション解析によって得られた NML 結合化合物を 3 種類合成した。得られた化合物をヒト培養細胞株に処理したところ、rRNA 遺伝子発現を増加させる化合物（右グラフ）を得ることができた。



様式19 別紙1

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 1 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件 1. Oie S, Matsuzaki K, Yokoyama W, <u>Murayama A</u>, Yanagisawa J. HDAC3 regulates stability of estrogen receptor α mRNA. Biochem Biophys Res Commun. 2013,432(2):236-41.</p> <p>(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 7 件</p> <p>1. 韓 松伊、鈴木美智子、<u>村山明子</u>、柳澤 純. 「核内受容体 ER/LXR クロストークによる脂質代謝制御機構の解明」. 栃木. 2013.1.24～26. 若手ワークショップ@鬼怒川 (転写研究会&転写サイクル&転写代謝システム共催)</p> <p>2. 横山 航、<u>村山明子</u>、大家祥平、岩崎直也、松崎和哉、柳澤 純. 「核小体タンパク質NMLによる個体のエネルギー代謝制御機構解析とNML阻害剤の探索」 栃木. 2013.1.24～26. 若手ワークショップ@鬼怒川 (転写研究会&転写サイクル&転写代謝システム共催)</p> <p>3. Mai Tsuchiya, Yuki Hayashi, Wataru Yokoyama, Tamaki Morishita, <u>Akiko Murayama</u>, Hiroyuki Kishimoto, Junn Yanagisawa. Impairment of protein quality control leads to cancer progression via enhancing diversity of global gene expression. Heidelberg, Germany, 2012, 9.19-22 EMBL Quality control,</p> <p>4. 大家祥平、<u>村山明子</u>、岩崎直也、松崎和哉、横山 航、柳澤 純. 「核小体タンパク質NMLによる個体エネルギー調節機構の解析」 つくば, 茨城, 2012.7.2～4. 「転写代謝システム」領域班会議</p> <p>5. Kazuho Nishimura, Sayaka Hashimoto, Takuya Kumazawa, <u>Akiko Murayama</u> and Junn Yanagisawa The nucleolus modulates p53-mediated cell fate decision. Tokyo, Japan. 2012.10. 22-27. Keystone symposium, Aging and Diseases of Aging</p> <p>6. Shouhei Oie, <u>Akiko Murayama</u>, Naoya Iwasaki, Kazuya Matsuzaki, Wataru Yokoyama and Junn Yanagisawa Nucleolar protein NML controls whole-body energy metabolism. Tokyo, Japan. 2012.10. 22-27. Keystone symposium, Aging and Diseases of Aging</p> <p>7. <u>村山明子</u> 「核小体因子 NML による脂質代謝制御と生体内エネルギーバランス」 東京 2012. 12. 22 第 2 回 Metabolism Scientific Forum</p> <p>一般向け 計 1 件</p> <p>1. <u>村山明子</u> 「核小体因子による生体内エネルギーバランス制御」 茨城県立緑岡高等学校 2013 年 1 月 25 日</p>

様式19 別紙1

<p>図書 計2件</p>	<p>1. BIO Clinica 癌と栄養代謝 646-650, 27(7),2012 5. 癌細胞における細胞内エネルギー代謝</p> <p>2. 生体の科学 細胞の分子構造と機能(核以外の細胞小器官) 358-359, 63(5), 2012 リボソーム RNA 合成制御を介した細胞機能調節機構</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 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>	<p>「核小体因子による生体内エネルギーバランス制御」 2013年1月25日 茨城県立緑岡高等学校・理数科2年生50名 これから理系大学進学を目指す高校生に対して、本研究内容を分かりやすく講義するとともに、理系研究のやりがい・可能性・将来性について話した。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 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24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	109,000,000	29,000,000	202,575	79,797,425	
間接経費	32,700,000	8,700,000	60,772	23,939,228	
合計	141,700,000	37,700,000	263,347	103,736,653	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 (未収利息を除 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	13,944,242	202,575	0	14,146,817	14,146,817	0	
間接経費	4,183,273	60,772	0	4,244,045	4,244,045	0	
合計	18,127,515	263,347	0	18,390,862	18,390,862	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	12,606,762	試薬類 外
旅費	29,260	講演謝金に伴う旅費
謝金・人件費等	486,170	技術補佐員俸給諸手当 外
その他	1,024,625	輸送料 外
直接経費計	14,146,817	
間接経費計	4,244,045	
合計	18,390,862	

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
超音波ホモジナイ ザー	Qsonica社・Q700	1	1,094,310	1,094,310	2012/6/14	筑波大学
集細胞遠心装置	ThermoScientific社	1	1,417,500	1,417,500	2012/7/10	筑波大学
密閉式超音波細胞 破碎装置	東湘電機(株)・BIOR	1	1,999,620	1,999,620	2012/7/24	筑波大学
Sundia NSUN- 120510 Targt1	Sundia NSUN-120	1	1,837,500	1,837,500	2012/12/14	筑波大学