

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

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

**【研究目的】**

ヒトのからだに適正なエネルギーフローを維持するためには、エネルギーの生産系と消費系のバランスを保つ「エネルギーの動的平衡制御システム」が必要となる。このようなエネルギー制御システムの異常は、肥満、糖尿病、心血管疾患、癌など多くの病気を引き起こす。

本研究では、エネルギー制御システム的一端を明らかにするため、核内小器官である核小体に注目した。核小体はタンパク質の生産工場であるリボソームを合成の場であり、この過程で細胞内のエネルギーの多くが消費される。これまでに、本研究者らは、細胞内エネルギー消費制御において中心的役割をもつ新規核小体タンパク質複合体 eNoSC を見出した。eNoSC はリボソーム RNA (rRNA) 遺伝子の転写活性を細胞内エネルギー状態に依存してエピジェネティックに制御することで、タンパク質合成量を調節している。すなわち、**eNoSC はエネルギー収支を監視し、調節するタンパク質複合体である (A. Murayama et al., *Cell*, 2008)**。eNoSC の構成タンパク質である NML を欠損したマウスは、通常のマウスに比べ、脂肪の蓄積量が著しく少ないことが明らかとなった。この結果は、eNoSC が「細胞」と「からだ」の両方のエネルギーフローを調節していることを示す。

そこで、本プロジェクトでは、**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、4) eNoSC の人為的制御技術の開発と疾患治療への応用、**の4項目について研究を進め、eNoSC を中心とした細胞およびからだのエネルギー制御システムを解明するとともに、疾患治療への応用を研究し、ライフ・イノベーションに貢献することを目指す。

**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**

eNoSC の鍵構成タンパク質 NML は、N 末端側でジメチル化ヒストンと特異的に結合し、C 末端側にメチル基転移酵素様構造を持つ。また、NML の 80% は核小体に局在するものの、20% 程度が核質にも存在することから、rDNA 以外の遺伝子上のジメチル化ヒストンにも結合し、その転写を制御している可能性が考えられる。そこで、本研究では、NML のメチル化標的因子を明らかにするとともに、ゲノム上の NML 結合領域を同定し、eNoSC を中心としたエネルギー制御システムのさらなる理解を目指す。さらに、核小体において eNoSC と共にエネルギー制御システムに関わる遺伝子の探索

を行う。核小体は、およそ 700 種類のタンパク質によって構成されている。そこで、核小体のすべてのタンパク質に対する siRNA ライブラリーを作製し、エネルギー制御システムに関わる遺伝子群を同定する。

#### 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

2)、3)を進めるため、NML 過剰発現マウスと NML 遺伝子欠損マウスを作製した。NML 遺伝子欠損マウスは野生型マウスに比べ、通常食で体重が軽く脂肪蓄積量も低いことが明らかとなり、NML が個体においてもエネルギー代謝制御に関わることが示唆された。本研究では、表現型の詳細な解析と、それを引き起こす分子メカニズムを解析することによって、個体での eNoSC の機能を明らかにする。また、癌細胞に NML を発現させるとコロニー形成を強く抑制することも見出しており、この詳細なメカニズムを解析し、eNoSC を中心としたエネルギー制御システムと癌との関係についても明らかにする。

#### 4) eNoSC の人為的制御技術の開発と疾患治療への応用

これまでの細胞とマウスを用いた研究から、NML の活性制御技術はメタボリック症候群や癌の治療につながるものと考えられる。X 線結晶解析の結果、NML は S-アデノシルメチオニン (SAM) 結合ポケットを持ち、SAM の結合が活性に必須であることが明らかとなった。そこで、SAM 結合ポケットに結合し、NML の活性を制御する低分子化合物の探索を行うとともに、同定した化合物のエネルギー代謝に及ぼす影響について検討する。

### **【総合評価】**

	特に優れた成果が得られている
	優れた成果が得られている
○	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

### **【所見】**

#### **① 総合所見**

研究代表者は eNoSC の構成蛋白である NML の遺伝子欠損マウス、および NML の肝臓特異的遺伝子欠損マウスを作製し解析を行っている。その結果、NML 遺伝子欠損マウスでは肝臓における脂肪蓄積が抑制されることを見出し、NML の脂質代謝における意義を明らかにしてきている。得られた知見は以前の結果とは異なるが、核小体における rRNA の発現制御が、脂質代謝といったエネルギー代謝と関連することを示したものであり、重要な所見である。

核小体の rRNA 合成の制御を「ATP 消費系」の制御として捉え、「ATP 産生系」との分子連携システムを解明しようとする試みは先進性がある。本研究成果によって細胞のエネルギー動的平衡制御システムの一部が明らかにされ、エネルギー代謝制御の理解に大きな貢献をもたらしている。また、本研究成果は、NML の機能を調節する新規

小分子化合物を同定しており、NML を標的とするメタボリック症候群、癌などを含む疾患の理解や革新的治療戦略の確立につながることを期待できる。なお、本研究課題は途中で事業が終了している。

## ② 目的の達成状況

・ 所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

NML 欠損マウスの肝臓において、rRNA 転写の亢進、ATP 含量の低下、AMP kinase の活性化、 $\beta$ 酸化関連遺伝子の発現亢進と脂肪合酵素の発現の低下を認め、また NML 欠損マウスは高脂肪食による脂肪肝や肥満に抵抗性であることを見出した。つまり、核小体タンパク質複合体 eNoSC の構成タンパク質 NML の遺伝子欠損マウスの解析から、rRNA 転写という細胞機能と個体のエネルギー代謝との関連性を明らかにしている。NML に作用する低分子化合物を見出しており、また、癌細胞の増殖に対する NML の効果に関する実験結果も得ている。以上の点は、順調に進捗し、目的の達成が見込まれる。

しかし、NML 欠損の表現と eNoSC 複合体の機能障害の因果関係の確認 (eNoSC 複合体以外の NML の機能の存在の有無) は必要であり、今後の課題として残されている。rRNA 合成系による ATP 含量調節を介する細胞のエネルギー調節は生理的条件下でも機能するのか (ATP 含量調節のために複雑な rRNA 合成系を動かす理由はなにか、合成される rRNA の意義はないのか)、得られた結果は NML 欠損といった異常な環境においてのみ認められる現象なのか、が未解決であり、結論を導くには不十分と思われる。

NML のメチル化標的因子の同定、核小体エネルギー制御システム遺伝子群の同定、多くの NML 欠損マウスが胎生致死である原因の解明、NML 過剰発現マウスの解析、NML 標的小分子化合物の細胞および動物への効果、などの点においては、不明確ままとなった。

## ③ 研究の成果

・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (ある ・ ない)

・ ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出された ・ 創出されなかった)

・ 当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

核小体タンパク質複合体 eNoSC の構成タンパク質 NML の欠損マウスの解析から、肝臓において rRNA 転写の亢進、ATP 含量の低下、AMP kinase の活性化、 $\beta$ 酸化関連遺伝子の発現亢進と脂肪合酵素の発現の低下が起こること、また視床下部でも AMP kinase が活性化して食欲活性因子 NPY の発現が上昇すること、さらに NML 欠損マウスは高脂肪食による脂肪肝や肥満に抵抗性であることを見出した。rRNA 転写と NML 欠損マウスで見られた表現型との因果関係については今後の研究による確認が必要と考えられるが、NML が個体のエネルギー代謝を調節することを明確に示したことは

評価できる。核小体タンパク質と個体のエネルギー代謝の関連性を示す結果として、新規な内容である。

NML の機能を調節する新規小分子化合物を同定しており、今後の研究によってこの化合物の細胞・個体におけるエネルギー・脂質代謝に対する効果が確認できれば、核小体の機能解析の基礎的研究に応用できるのみならず、肥満、糖尿病、脂質代謝異常などの疾患の治療における新規創薬開発に発展できる。

NML 欠損マウスは食餌摂取量が多いにもかかわらずやせていたことから、視床下部における AMP kinase の活性化と NPY の発現増加を見出した。また、NML 欠損マクロファージにおいて、rRNA 転写促進と炎症反応の低下を認めた。肝臓や脂肪組織のみならず、視床下部やマクロファージまで解析し、興味深い結果を得たことは評価できる。

ただ、研究計画書において、「NML を欠損したマウスに高脂肪食を与えると、通常のマウスに比べ、脂肪の蓄積量が著しく増大する」との記載があるが、実施状況報告書においては、「高脂肪食負荷を行ったところ、NML 遺伝子欠損マウスは太りにくく」との記載になっており、表現型は一致しない。その説明がないのは残念である。

#### ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

核小体における rRNA の発現制御が、脂質代謝といったエネルギー代謝と関連することは重要で興味深い知見であり、今後いくつかの代謝疾患における研究の進展に寄与する可能性がある。

NML 遺伝子欠損マウスの解析から、rRNA 合成と細胞・個体のエネルギー代謝との機能関連を見出した。これまでほとんど研究されていない生命現象であり、核小体の新規機能の解明への寄与が期待できる。また、メタボリック症候群、肥満、糖尿病、脂質代謝異常などの疾患に対する新規治療法の開発にも寄与できる。すでに NML を標的とする新規化合物を見出しており、創薬研究への貢献が期待できる。

上記のごとく、関連する研究分野の進展に寄与が見込まれるが、その結果として社会的、経済的課題の解決に貢献できるかについては未知数である。

#### ⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

当初の計画に準じて研究体制も整備されており、マネジメントもなされている。助成金の未執行額が大きい点については、本研究が途中で事業終了しており、了承される。

学会・研究会において、複数回発表されている。しかし、本研究計画の直接的成果と考えられる原著論文は 2014 年に評価の高い雑誌に発表されたのは素晴らしい。当該

事業は廃止になったが、今まで当該事業によって得られた成果は、それとして公表すべきである。

研究代表者が所属する筑波大学の制度を利用して、一般や高校生との対話を実施している。また、当該研究課題と関連する科学・技術について、今後も国民との対話の機会を有効に利用する必要がある。