

課題番号：LS018
助成額：38百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成23年2月10日～平成25
年8月31日（補助事業廃止）

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

村山 明子 筑波大学生命環境系 講師
Akiko Murayama



専門分野

エネルギー代謝

キーワード

代謝異常学／メタボリックシンドローム

研究背景

ヒトのからだが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。

研究目的

独自に細胞内エネルギー収支を調節する核小体タンパク複合体eNoSCを見出し、eNoSCによる細胞内エネルギー制御機構を明らかにしてきた。本研究では、eNoSCに含まれる核小体因子NMLを介した個体におけるエネルギー消費制御機構を解明し、新たなメタボリックシンドロームに対する治療薬の開発をめざす。

実績

代表論文：Cell Rep., 7(3), 807-820, (2014)

研究成果

高脂肪食時のATP消費系制御の意義

細胞内小器官核小体因子NMLによるリボソーム合成制御が「からだ」のエネルギー制御システムに関わることが明らかとなった。特に、高脂肪食食負荷では、肝臓のNMLによるrRNA転写抑制が脂質代謝制御を介して、より効率よくエネルギーを蓄積するために働くことが示唆された（図表1）。

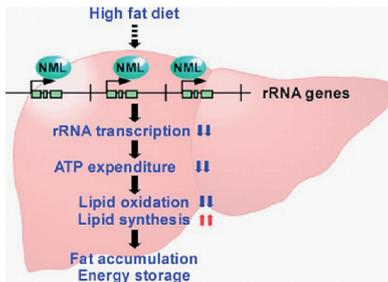


図1：高脂肪食時の肝臓におけるNMLを介した細胞内エネルギー消費制御の模式図。

新しい抗肥満薬NML阻害剤の開発

NMLのX線構造解析で明らかになった3次元構造から、フラグメント・エボリューション法によって結合候補化合物を設計した（図表2）。それら化合物の中から、rRNA遺伝子発現を増加させるNML阻害剤を得ることができた。

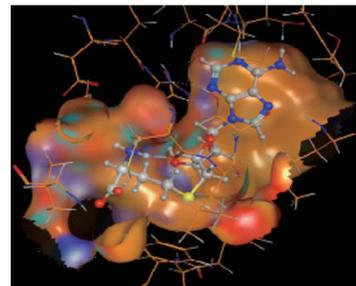


図2：NMLのX線構造と、フラグメント・エボリューション法を用いて設計したNML結合候補化合物。

2030年の
応用展開

核小体因子NMLが個体内でもエネルギー消費制御に関わること、また、NML結合化合物による細胞内エネルギー消費制御が示唆されたことから、将来的には細胞内エネルギー

消費系の人為的制御技術の開発が可能となり、メタボリック症候群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ものと期待される。