

## シェディング活性化因子ナルディライジンの 老化・加齢における意義の検討

### [1] 組織

代表者：西 英一郎

(京都大学大学院医学系研究科)

対応者：堀内 久徳

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：平岡 義範

(京都大学大学院医学系研究科)

大野 美紀子

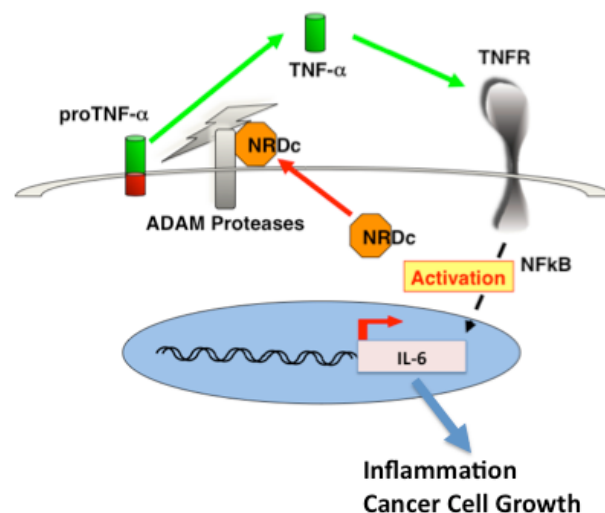
(京都大学大学院医学系研究科)

研究費：物件費60万円

### [2] 研究経過

超高齢化社会を迎え、『健康に老いる』ための老化・加齢の研究は、近年ますますその重要性を増している。近年酵母から哺乳類に至るまで、カロリー制限が寿命延長につながる事が報告され、さらにインシュリンシグナルを減弱させるような遺伝子変異が寿命延長につながる事が証明され、エネルギー代謝を制御する遺伝子群が、寿命決定にも重要であることが明らかになってきた。

我々は、メタロプロテアーゼであるナルディライジン (NRDc) を増殖因子の結合タンパク質として同定し、NRDc が様々な膜タンパク質の細胞外ドメインシェディングを活性化することを報告してきた。例えば NRDc は炎症性サイトカイン TNF $\alpha$  のシェディングを介してインターロイキン6の分泌を調節し、炎症・がん細胞増殖を制御している(図)。NRDc 欠損マウス (NRDc $^{-/-}$ ) の解析から、NRDc がシェディング活性化機能を介して、中枢および末梢神経系の髄鞘形成を制御することを報告したが、NRDc $^{-/-}$  は、神経系表現型以外に、“やせ”の表現型および低体温を呈し、NRDc がエネルギー代謝における重要な調節因子であることが示唆された。特記すべきは、個体レベルのエネルギー消費が亢進していることであり、同分子が統合的に代謝を調節し、さらに炎症制御に関わることで、ひいては寿命決定に関与している可能性が示唆された。本課題では、NRDc がいかなる分子機構を介してエネルギー代謝



を制御しているかを解明し、さらに NRDc の加齢と寿命制御における役割を明らかにすることを目的として研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。

本年度は NRDc $^{-/-}$  のエネルギー代謝に焦点を当て、同マウスが低体温を呈する一方、エネルギー消費が亢進しているメカニズムの解明に注力した。同時に C57BL6 への戻し交配を終了した NRDc $^{+/+}$  (ヘテロマウスは普通食下で、体重、糖脂質代謝プロファイルなど、野生型と差がないため、寿命・老化における意義をより正確に判定できる) と同腹の野生型マウスを、通常条件 (普通食、23°C、14/10 時間昼夜サイクル、両遺伝型混合 6 匹/ケージ (雌雄別)) で飼育し、寿命解析を開始した。対応者である堀内教授との研究打合わせは、2-3ヶ月に1回のペースで定期的に京都大学にて行った。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、NRDc $^{-/-}$  が常温下で低体温を呈するのみならず、寒冷暴露下で体温が低下することから、NRDc が体温恒常性維持に必須であることがわかった。

第2に、寒冷暴露下で体温保持ができない原因として、(1) 褐色脂肪組織 (BAT) における適応熱

産生が障害されていること、(2) 寒冷刺激による皮膚血管収縮が充分起こらず、熱放散抑制機構が障害されていること、のふたつがあることを明らかにした。(1) については、熱産生に重要な UCP1、PGC-1alpha などの mRNA 発現レベルは NRDC-/- の BAT において、室温下では明らかに上昇していた。しかし、野生型マウスの UCP1、PGC-1alpha mRNA 発現が、寒冷負荷時に大きく増加するのに対して、NRDC-/- では寒冷負荷に対する mRNA 発現の増加をほとんど認めないことから、室温下で NRDC-/- の BAT における熱産生は亢進しているが、寒冷負荷時に体温を保持するために必要な適応熱産生が著しく障害されていることが示唆された。実際に BAT 温を測定したところ、野生型マウスでは皮膚冷却時の BAT 温上昇を観察できたが、NRDC-/- では BAT 温の上昇は認めず、適応熱産生の障害が確認できた。

### (3-2) 波及効果と発展性など

本研究では、これまで代謝制御における役割は全く不明であった NRDC が、体温恒常性維持などエネルギー代謝制御に極めて重要であることを明らかにした。この分子を切り口にして研究を進めることで、これまで明らかになっていない、代謝制御における蛋白分解、細胞外ドメインシェディングの重要性と意義の解明に迫れる可能性がある。本年度内には、主題として掲げた NRDC の老化・加齢における意義

の解明には至らなかったが、エネルギー代謝における重要性がさらに明らかになったことから、今後の展開が期待される。

### [4] 成果資料

(1) Kanda K, Komekado H, Sawabu T, Ishizu S, Nakanishi Y, Nakatsuji M, Akitake-Kawano R, Ohno M, Hiraoka Y, Kawada M, Kawada K, Sakai Y, Matsumoto K, Kunichika M, Kimura T, Seno H\*, Nishi E\*, and Chiba T

(\*Co-corresponding author)

Nardilysin and ADAM proteases promote gastric cancer cell growth by activating intrinsic cytokine signaling via enhanced ectodomain shedding of TNF- $\alpha$

*EMBO Mol Med*, 2012 in press

(2) Li J, Chu M, Wang S, Chan D, Qi S, Wu M, Zhou Z, Li Z, Nishi E, Qin J and Wong J

Identification and Characterization of Nardilysin as a Novel Dimethyl H3K4 Binding Protein Involved in Transcriptional Regulation

*J Biol Chem*, 2012; 287:10089-98.