

平成 26 年 5 月 9 日

平成 25 年度共同研究報告書

京都大学再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者）

所属：京都大学医学部附属病院

職名：特定准教授

氏名：西 英一郎

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

記

1. 研究課題：幹細胞の stemness 維持を司る新規分子の研究

2. 再生医科学研究所共同研究者：河本 宏 教授

3. 研究期間： 短期研究課題 ・ 長期研究課題
(平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日)

4. 研究経過及び研究成果：

我々は、M16 ファミリーのメタロエンドペプチダーゼ nardilysin (NRDc) を、増殖因子 HB-EGF の受容体として同定し (Nishi 他 EMBO. J, 2001)、NRDc が ADAM プロテアーゼの活性化を介して HB-EGF の細胞外ドメインシエディングを増強すること、NRDc のシエディング増強効果は HB-EGF に限定されず、TNF-alpha など広範な膜蛋白質に及ぶことを明らかにした (Nishi 他 JBC, 2006、Hiraoka 他 J. Neurochem, 2007 など)。さらに NRDc 欠損マウスの解析より、NRDc がニューレギュリンのシエディングを介して神経軸索・髄鞘形成を司ること (Ohno 他 Nat. Neurosci. 2009)、TNF-alpha のシエディングとその下流の IL-6 発現増強を介して胃がん進行に関わること (kanda 他 EMBO Mol Med 2012) を明らかにし、NRDc のシエディング調節因子として重要性を明らかにしてきた。一方 NRDc が核内で修飾特異的 (ジメチル H3K4) にヒストン H3 に結合し転写調節に関わっていること (Lin 他 JBC 2012)、PGC-1alpha と結合し、その転写コアクチベーター機能の調節を介して *in vivo* での適応熱産生を制御していることを明らかにし (Nat. Commun. 2014)、NRDc が局在依存性に多機能を有することを明らかにした。

NRDc 欠損マウスを用いた予備的データは、同分子が造血幹細胞の機能維持に重要である可能性を示唆した。また、複数のマウスがんモデルにおいて NRDc 欠損マウスは著明な発がん抵抗性を

呈した。以上から、本研究では造血およびがん幹細胞 stemness 維持における NRDC の役割を明らかにすることを目的とした。今年度は、血球系細胞および各臓器特異的に NRDC を欠損させることで、造血および発がんにおける NRDC の臓器特異的役割を明らかにするため floxed マウスの作製に取り組み、複数の臓器特異的 NRDC 欠損マウスの作出に成功した。

5. 研究成果の公表

※発表論文リスト（掲載予定、プレプリントを含む。準備中も可）、学会発表等

・論文

Ohno M, Hiraoka Y, Lichtenthaler S, Nishi K, Saijo S, Matsuoka T, Tomimoto H, Araki W, Takahashi R, Kita T, Kimura T and Nishi E*

Nardilysin prevents amyloid plaque formation by enhancing α -secretase activity in an Alzheimer's disease mouse model

Neurobiol Aging 35: 213-22, 2014.

doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.014.

Hiraoka Y, Matsuoka T, Ohno M, Nakamura K, Saijo S, Matsumura S, Nishi K, Sakamoto J, Chen Po-Min, Inoue K, Fushiki T, Kita T, Kimura T and Nishi E*

Critical roles of nardilysin in the maintenance of body temperature homeostasis

Nat. Commun. 5: 3224, 2014.

doi: 10.1038/ncomms4224

・学会発表

Nishi K, Sato Y, Ohno M, Hiraoka Y, Saijyo S, Sakamoto J, Chen P, Kita T, Inagaki N, Kimura T, Nishi E.

Nardilysin is a critical regulator of insulin secretion and glucose metabolism

American Heart Association scientific sessions 2013. Nov 18 (15-19), 2013, Dallas, USA.

Hiraoka Y, T. Matsuoka, M. Ohno, K. Nishi, K. Nakamura, K. Kita, T. Kimura and E. Nishi.

Critical roles of a metalloendopeptidase nardilysin in cold-induced adaptive thermogenesis

ASCB (American Society for Cell Biology), Dec 14-18, 2013, New Orleans, USA

Ohno M, Watanabe S, Hiraoka Y, Nishi K, Saijo S, Sakamoto J, Chen PM, Kita T, Nishi E, Kimura T.

Nardilysin, an Activator of Ectodomain Shedding, is a Novel and Potent Biomarker for Acute Coronary Syndrome

(English session 最優秀賞)

第 115 回日本循環器学会近畿地方会 (2013 年 6 月 15 日 京都)

大野美紀子、平岡義範、松浦博、西清人、西城さやか、坂本二郎、陳博敏、牧山武、北徹、木村剛、西英一郎

ナルディライジンによる心拍数制御機構

(学会奨励賞受賞)

第 18 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会 (2013 年 8 月 16-17 日、大阪)

西城さやか, 平岡 義範, 松岡 龍彦, 大野 美紀子, 中村 和弘, 松村 成暢, 西 清人, 坂本 二郎, 陳 博敏,
北 徹, 木村 剛, 西 英一郎

体温恒常性維持におけるナルディライジンの役割

平成 25 年度 温熱生理研究会 (2013 年 9 月 5-6 日、岡崎)

西城さやか, 平岡 義範, 松岡 龍彦, 大野 美紀子, 中村 和弘, 松村 成暢, 西 清人, 坂本 二郎, 陳 博敏,
北 徹, 木村 剛, 西 英一郎

ナルディライジンは PGC-1 α を制御することで体温恒常性維持機構と適応熱産生を調節する

第 36 回日本分子生物学会年会 (2013 年 12 月 3-6 日、神戸)

西 清人, 佐藤 雄一, 大野 美紀子, 平岡 義範, 西城 さやか, 坂本 二郎, 陳 博敏, 松岡 龍彦, 北 徹,
稲垣 暢也, 木村 剛, 西 英一郎

ナルディライジンはグルコース応答性インスリン分泌を制御する

第 36 回日本分子生物学会年会 (2013 年 12 月 3-6 日、神戸)

大野 美紀子, 平岡 義範, Lichtenthaler Stefan F, 富本 秀和, 荒木 互, 高橋 良輔, 坂本 二郎,
陳 博敏, 北 徹, 木村 剛, 西 英一郎

アルツハイマー病におけるナルディライジンの意義

第 36 回日本分子生物学会年会 (2013 年 12 月 3-6 日、神戸)

Nishi K, Sato Y, Ohno M, Hiraoka Y, Saijyo S, Sakamoto J, Chen P, Kita T, Inagaki N, Kimura T, Nishi E.

Nardylisin controls glucose metabolism through the regulation of insulin secretion

第 78 回日本循環器学会学術集会 (2014 年 3 月 21 日、東京)

Saijo S, Hiraoka Y, Matsuoka T, Ohno M, Nakamura K, Matsumura S, Nishi K, Sakamoto J, Chen P, Kita T, Kimura T, Nishi
E.

Nardylisin Regulates Adaptive Thermogenesis and Body Temperature Homeostasis through Modulation of PGC-1 α

第 78 回日本循環器学会総会 (2014 年 3 月 23 日、東京)

Sakamoto J, Chen PM, Saijo S, Nishi K, Ohno M, Kita T, Kimura T, Nishi E.

Nardylisin is Involved in Pressure Overload-induced Dysfunction and Fibrosis of Left Ventricle.

第 78 回日本循環器学会学術集会 (2014 年 3 月 21 日、東京)