

令和4年度 ほくぎん若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名	助成金額
夜久 圭介	分子医科薬理学講座・助教	750,000 円
研究課題名	関節リウマチ発症における BST1 の役割の解明	
研究の概要	<p>BST1(Bone marrow stromal cell antigen 1)はリウマチ患者由来の骨髄細胞から見出されたタンパク質である。その発現は特に好中球やマクロファージに多く、また炎症によって誘導されることが知られている。一方で BST1 の炎症過程やリウマチの病態における役割は不明である。従来、BST1 の活性は酸化還元反応の補酵素である NAD<sup>+</sup>(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)に対する分解活性およびサイクラーゼ活性であると考えられていた。NAD<sup>+</sup>は酸化還元反応を含む数多くの生体内反応に関わる補因子であり、また近年では老化や様々な疾患における NAD<sup>+</sup>の役割が注目されている。そのため、BST1 の役割も NAD<sup>+</sup>代謝を介したものであると考えられてきた。しかし、我々が BST1 活性を詳細に検討したところ、BST1 の基質は NR(ニコチンアミドリボシド)であることを明らかにした。また、BST1は単純な NR 分解活性に加えて、NR と NA(ニコチン酸)を用いた塩基交換活性を有していた。そこで本研究では、我々の見出した活性を基盤として BST1 のリウマチ発症における役割について明らかにすることを目的とした。</p>	
研究の成果	<p>疾患モデル動物の解析に先だって、BST1 の基質特異性について検討した。BST1 は NR と NA を用いてヌクレオシドである NAR を生成する。そこで、生体内に豊富な核酸塩基を NA の代わりに用いた場合に同様の反応が起こるかを検討した。興味深いことに、BST1 は NR とプリン塩基を用いてアデノシンやグアノシンといったプリンヌクレオシドを合成する活性を有していた。また、プリンヌクレオシドの合成活性は NAR の合成活性を上回っていた。</p> <p>BST1 の発現は炎症によって促されることが報告されている。そこで、炎症による BST1 の発現増加がヌクレオシド合成を介して免疫機能を制御しているかを検討した。マウス骨髄由来マクロファージに炎症を誘導し、NR とアデニンと同時に添加したところ、NR とアデニンは協調的に炎症性サイトカインである IL-1b の発現を増加させた。また、この効果は BST1 をノックアウトしたマクロファージでは見られなかった。以上の結果より、BST1 は塩基交換反応を介して炎症機構を調節することが示唆された。</p> <p>本研究で得られた知見をもとに、今後疾患モデルの解析を進めたいと考えている。</p>	
研究成果発表状況	<p><b>投稿論文</b></p> <p>1) Tsuneki H, Sugiyama M, Ito T, Sato K, Matsuda H, Onishi K, Yubune K, Matsuoka Y, Nagai S, Yamagishi T, Maeda T, Honda K, Okekawa A, Watanabe S, <b>Yaku K</b>, Okuzaki D, Otsubo R, Nomoto M, Inokuchi K, Nakagawa T, Wada T, Yasui T, Sasaoka T. Food odor perception promotes systemic lipid utilization. <i>Nat Metab.</i> 4(11):1514-1531. 2022.</p> <p>2) Mahmood A, <b>Yaku K</b>, Hikosaka K, Gulshan M, Inoue SI, Kobayashi F, Nakagawa T. Nmnat3 deficiency in hemolytic anemia exacerbates malaria infection. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 637:58-65. 2022.</p> <p>3) Iqbal T, Nawaz A, Karim M, <b>Yaku K</b>, Hikosaka K, Matsumoto M, Nakagawa T. Loss of hepatic Nmnat1 has no impact on diet-induced fatty liver disease. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 636:89-95. 2022.</p>	

	区分	執行額(円)	備考
経費の執行 状況	設備備品	501,600	LC/MS 保守業務
	消耗品	248,400	一般試薬類、その他消耗品、プライマー