

2023年4月21日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

ニコチンアミドメチル基転移酵素による脂質代謝制御 —S-アデノシルメチオニン量の調節を介したしくみの解明—

【発表のポイント】

- ニコチンアミドメチル基転移酵素(NNMT)^{注1}がニコチンアミド代謝と脂質代謝を繋ぐことを明らかにしました。
- このリンクの鍵は、NNMT およびその他多くのタンパク質が基質として利用する「S-アデノシルメチオニン」であることを明らかにしました。
- NNMT の脂質代謝における貢献度はその細胞の系譜や状態によって異なることも明らかにしました。

【概要】

NNMT はがんに起因する肝臓の異常において重要な分子で、脂肪肝などとの関わりも指摘されています。しかし NNMT が肝臓の代謝をどのように調節しているのかについてはよくわかっていませんでした。

東北大学 加齢医学研究所 生体情報解析分野 河岡慎平准教授 (兼務：京都大学医生物学研究所 臓器関連研究チーム 特定准教授) の研究チームは、NNMT による S-アデノシルメチオニン^{注2}の制御が間接的に脂質代謝に影響することを発見しました。

NNMT は脂肪肝などとの関わりも指摘されており、本研究が NNMT という重要な分子の作用機序を理解する重要な基盤となることが期待されます。

本研究成果は 2023 年 4 月 4 日に日本生化学会英文誌 The Journal of Biochemistry に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

東北大学 加齢医学研究所 生体情報解析分野 河岡慎平准教授 (兼務：京都大学 医生物学研究所 臓器連関研究チーム 特定准教授) の研究チームは、がんに関与する不調に関する研究を行ってきました。その過程で NNMT が、がんに関与する肝臓の異常に重要であることを見出しました^{注3}。一方、NNMT がどのように肝臓の代謝を調節しているのかについては未解明な点が多く残されています。今回研究チームは、AML12 株というマウスの肝細胞の培養株を活用して、NNMT がはたらくしくみを調べることにしました。

今回の取り組み

研究チームは、siRNA によるノックダウン法^{注4}によって、AML12 細胞株における NNMT の量を減少させました。すると、S-アデノシルメチオニンの量が増加し、メチルニコチンアミドの量が減少しました。

これらの代謝物変動が細胞にどのように影響するのかを調べるべく、トランスクリプトーム解析^{注5}とメタボローム解析^{注6}を行いました。その結果、NNMT のノックダウンによって、脂質合成に関わる遺伝子群の発現量が減少していました。また、O-ホスホエタノールアミンという脂質合成に関わる代謝物の量が減少していることもわかりました。以上のことから、研究チームはこの細胞株では NNMT が脂質合成に関わるのではないかと推測しました。そこで細胞に含まれる中性脂質を測定したところ、NNMT のノックダウンによって中性脂質が減少することがわかり、上記の仮説が支持されました。

次に、NNMT のノックダウンによる「S-アデノシルメチオニンの蓄積・メチルニコチンアミドの減少」と「中性脂質の減少」の因果関係を調べました。すなわち、NNMT をノックダウンした細胞にシクロロイシンという S-アデノシルメチオニン合成の阻害剤あるいはメチルニコチンアミドを添加し、S-アデノシルメチオニンの蓄積ならびにメチルニコチンアミドの減少を緩和することを試みました。

するとシクロロイシンの添加によって、NNMT ノックダウンによる S-アデノシルメチオニンの蓄積が起こらなくなること、また、この条件下では、中性脂質の減少が強く緩和されることがわかりました。このことから、NNMT のノックダウンによって中性脂質が減少する原因が S-アデノシルメチオニンの増加にあると考えられました。なおメチルニコチンアミドの添加によっても中性脂質の減少はわずかに緩和され、メチルニコチンアミドの貢献も示唆されました。これらの結果から、NNMT が S-アデノシルメチオニンとメチルニコチンアミドを介して AML12 細胞株における脂質合成を制御していると考えられます。

なお、ある分子の機能が細胞や臓器の種類あるいは状態によって異なるように見えることがあります。例えば、健康なマウスで NNMT の機能を阻害しても S-アデノシルメチオニンが蓄積しませんが、がんをもつマウスで NNMT の機能を阻害すると S-アデノシルメチオニンが蓄積します。AML12 細胞株の結果はがんをもつマウスのデータとよく似ていました。なぜこのようなことが起こるのでしょうか。なぜ、NNMT の量と S-アデノシルメチオニンの量は単純な相関を示さないのでしょうか。

それは、S-アデノシルメチオニンのメチル基を利用する酵素は NNMT だけではないからです。S-アデノシルメチオニンの総量に対して NNMT が S-アデノシルメチオニンのメチル基を利用する量が少なければ、NNMT が減っても S-アデノシルメチオニンの総量には影響が出ないということになります。S-アデノシルメチオニンの「主な消費者」の量の変動することと「マイナーな消費者」の量の変動することの S-アデノシルメチオニンの量に与える影響は全く異なるということです。この背景から、今回の研究は、NNMT の阻害によって S-アデノシルメチオニンが蓄積する条件下においては NNMT が脂質合成に関わるように観察される、というある種の文脈特異性を明らかにした研究であるともいえます。

今後の展開

今後研究チームは、S-アデノシルメチオニンやメチルニコチンアミドが脂質代謝を制御する詳細なメカニズムを明らかにしていく予定です。NNMT は、がんに起因する肝臓の代謝異常のみならず、脂肪肝などの肝疾患との関わりも指摘されています。今回の研究を基盤として NNMT の作用機序に関する理解が進むことが期待されます。

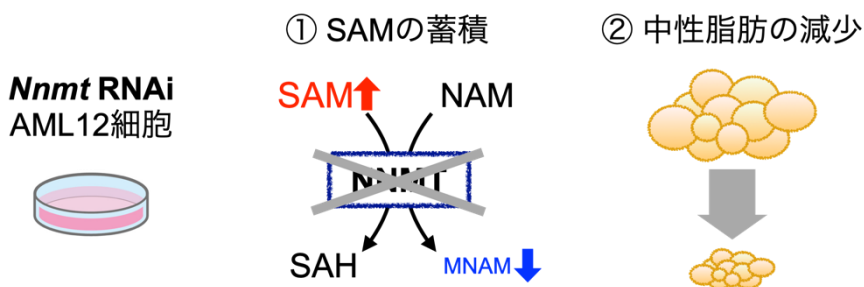
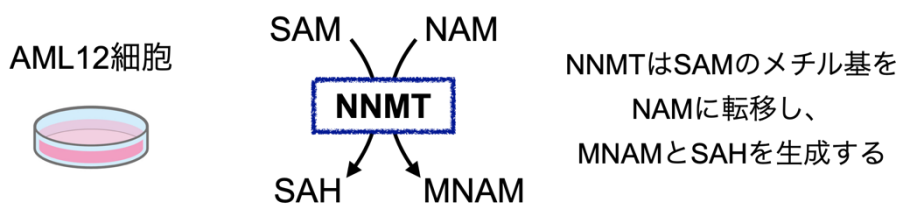


図 1. AML12 細胞では NNMT は S-アデノシルメチオニン (SAM) の主な消費者であり、NNMT を阻害すると SAM が蓄積し、その結果として中性脂肪が減少することが今回明らかになりました。NAM; ニコチンアミド、MNAM; メチルニコチンアミド、SAH; S-アデノシルホモシステイン。

【謝辞】

本研究は主に「JST 創発的研究支援事業 (課題番号: JPMJFR2062)」「科学研究費助成事業 新学術領域 代謝統合オミクス 公募研究・総括班支援 (課題番号: JP17H06299, JP18H04810, JP20H04842)」「科学研究費助成事業 基盤研究 B (課題番号: JP20H03451)」等の支援によって行われました。

【用語説明】

注1. ニコチンアミドメチル基転移酵素 (NNMT)

S-アデノシルメチオニンのメチル基をニコチンアミドへと移し、メチルニコチンアミドと S-アデノシルホモシステインを生成する酵素。マウスでは肝臓や脂肪組織で強く発現している。

注2. S-アデノシルメチオニン

代謝物の一種で、メチル基の供与体としてはたらく。S-アデノシルメチオニンのメチル基はさまざまな酵素に利用され、メチル基の受け手となるタンパク質や代謝物の性質を変化させる。S-アデノシルメチオニンのメチル基がとれたものが S-アデノシルホモシステインである。

注3. がんが引き起こす宿主の不調

身体にがんがあると、食欲の減衰、脂肪・筋肉・体重の減少、全身性の炎症などさまざまな悪影響が生じること。

注4. siRNA をもちいたノックダウン法

標的遺伝子と相補的な配列を持つ 21 塩基程度の 2 本鎖 RNA を使って、その遺伝子の mRNA の発現を抑制する方法。

注5. トランスクリプトーム

ある検体における遺伝子の発現量を網羅的に測定する方法。遺伝子から転写されてできる RNA の量を測定する。

注6. メタボローム

ある検体における代謝物の量を網羅的に測定する方法。今回の研究では、親水性の代謝物の量を調べた。

【参考文献】

* Mizuno, R., Hojo, H., Takahashi, M. et al. Remote solid cancers rewire hepatic nitrogen metabolism via host nicotinamide-N-methyltransferase. Nat Commun 13, 3346 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30926-z>

【論文情報】

論文タイトル: Nicotinamide-N-methyltransferase regulates lipid metabolism via SAM and 1-methylnicotinamide in the AML12 hepatocyte cell line

著者: Mayuko Yoda, Rin Mizuno, Yoshihiro Izumi, Masatomo Takahashi, Takeshi Bamba, Shinpei Kawaoka*

*責任著者: 東北大学加齢医学研究所生体情報解析分野 准教授 河岡慎平

掲載誌: Journal of Biochemistry

DOI: 10.1093/jb/mvad028

URL: <https://academic.oup.com/jb/advance-article/doi/10.1093/jb/mvad028/7103439>

【問い合わせ先】

<本研究に関すること>

東北大学加齢医学研究所 生体情報解析分野

担当 河岡 慎平

電話 022-717-8568

E-mail shinpei.kawaoka.c1@tohoku.ac.jp

<報道に関すること>

東北大学加齢医学研究所 広報情報室

電話 022-717-8443

E-mail ida-pr-office@grp.tohoku.ac.jp