

講演番号：1G03-08

質疑応答日時、会場：3月14日 10:00～ ミーティングルーム G

NAD代謝系の活性化を介した大豆イソフラボンの抗肥満効果について

Soy isoflavones exert anti-obesity effects by activating the NAD metabolic pathway.

○三谷 壘一^{1,2}、渡邊 駿²、春山 莉輝¹ (¹信州大農学部、²信州大院総合理工(農学))

○Takakazu MITANI^{1,2}, Shun WATANABE², Riki HARUYAMA¹ (¹Fac. Agr., Shinshu Univ., ²Dep. Agr, Grad. Sci. Tech., Shinshu Univ.)

【目的】Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) は NAD 合成経路の律速酵素であり、高脂肪食摂取や加齢によって発現量が減少する。脂肪組織中の NAD 量が減少するとインスリン抵抗性を惹起する。従って、細胞内 NAD 量を維持することが 2 型糖尿病などの肥満関連疾患を予防する鍵となる。これまでに私達は、大豆イソフラボンであるゲニステイン (Gen) が NAMPT の発現誘導を介して NAD 量を増加することを培養細胞で見出している。本研究では、Gen が NAMPT の発現増加を介して抗肥満効果を発揮するのかを検証した。

【方法と結果】高脂質食に 0.2% の Gen を混餌した飼料を野生型マウス (WT) と *Nampt* のヘテロノックアウト (KO) マウスに 3 ヶ月間自由摂食させ、経時的な体重変化を観察した。WT では、Gen 摂取により高脂肪食摂取による体重増加を緩和と耐糖能の改善が示されたが、KO では Gen による体重増加の軽減や耐糖能の改善効果は示されなかった。従って、Gen は NAMPT の発現誘導を介して抗肥満効果を発揮することが示唆された。続いて、Gen による NAMPT 発現誘導メカニズムを解析したところ、Gen は細胞膜タンパク質である prohibitin 1 (PHB1) と結合することを見出した。さらに、Gen は細胞内シグナル伝達の ERK のリン酸化量を増加し、この効果は PHB1 のノックダウンによって解除された。また、Gen による NAMPT の発現誘導は ERK 阻害剤によって抑制された。以上をまとめると、Gen による抗肥満効果の一端には NAMPT の発現量の増加が関与することが示された。さらに、Gen は PHB1 に結合することで ERK シグナルを活性化することで NAMPT の発現を誘導していることが明らかとなった。

NAMPT is the rate-limiting enzyme in the NAD synthesis pathway, and its expression decreases with a high-fat diet and aging. Decreased NAD levels in adipose tissue cause insulin resistance. Previously, we have found that Gen, a soy isoflavone, increases NAD levels via induction of NAMPT expression. In this study, we examined whether Gen exerts its anti-obesity effect by increased expression of NAMPT. In wild-type (WT) mice, Gen consumption was shown to alleviate weight gain and improve glucose tolerance induced by high-fat diet intake, but Gen did not exert anti-obesity effects in *Nampt* heterozygous knockout mice. Therefore, it is suggested that Gen exerts anti-obesity effect dependent on the induction of NAMPT expression. Furthermore, we showed that Gen binds to a plasma membrane protein, prohibitin 1 (PHB1), and knockdown of PHB1 suppressed Gen-induced NAMPT expression. These results indicated that Gen induces NAMPT expression by binding to PHB1.

obesity, NAD, isoflavone

発表責任者：三谷壘一 (mitani@shinshu-u.ac.jp)