

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	永 久 太 一
論文審査担当者 主 査 内科学 伊 藤 裕 内科学 金 井 隆 典 小児科学 長谷川 奉 延 薬理学 安 井 正 人 学力確認担当者： 審査委員長：金井 隆典 試問日：2022年 6月20日				
(論 文 審 査 の 要 旨) 論文題名：Intestinal Epithelial NAD ⁺ Biosynthesis Regulates GLP-1 Production and Postprandial Glucose Metabolism in Mice (腸管上皮細胞NAMPT-NAD ⁺ 合成系はGLP-1産生および食後血糖をマウスにおいて制御する) 哺乳類NAD ⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide) 合成系の鍵酵素、NAMPT (nicotinamide phosphoribosyltransferase) は、サーチュイン等のNAD ⁺ 消費酵素を介し代謝や加齢で重要な役割を担う。これまで脂肪組織NAMPT-NAD ⁺ 合成系の障害が脂肪局所の炎症を生じる事、高脂肪食負荷で腸管マクロファージが脂肪組織の炎症を制御しインスリン抵抗性を調節する事が報告された。そこで腸管NAMPT-NAD ⁺ 合成系の糖代謝制御での意義を検証すべく腸管上皮細胞特異的 <i>Nampt</i> 欠損 (INKO) マウスを作成した。INKOマウスは経口ブドウ糖負荷試験の結果、Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) ・インスリン分泌減少と血糖曲線下面積悪化を認めたが、NAD中間代謝産物 NMN (nicotinamide mononucleotide) の経口投与により <i>Proglucagon</i> 発現量の回復と血糖改善を認めた。 質疑では、本研究は回腸末端に主に存在するL細胞のGLP-1分泌におけるNAMPT-NAD ⁺ 合成系の意義を検証したものだが、 <i>Villin-Cre</i> を用いた全腸管の <i>Nampt</i> 欠損マウスでなく腸管内分泌細胞特異的 <i>Nampt</i> 欠損マウスが望ましかったと指摘された。近年内分泌細胞のマーカーと同定されたCCK・neurogenin3の活用を問われ、検討課題と回答された。また、L細胞のNAD ⁺ 合成経路の検証を問われ、L細胞が単離困難だったと回答された。全腸管 <i>Nampt</i> 欠損マウスの表現型がL細胞でのNAD ⁺ の直接作用といえるか、更に、小腸上部のNMN吸収がL細胞へ到達するNMN濃度に影響し表現型を呈す可能性もありINKOマウスのNMNトランスポーターの発現を問われた。未検討だが培養細胞を用いた実験系で少なくともNMNがGLP-1分泌に直接関与する点は示せたと回答された。過食の際、小腸上部で栄養素としての吸収を免れたNMNがL細胞に作用し食欲や食後血糖抑制に寄与する可能性を指摘された。また脂肪酸受容体 (GPR40,41,120,CD36) を介するGLP-1分泌制御や、脱分極・Ca刺激に関連し活動電位やCaイメージングからのアプローチの有用性についても指摘された。高脂肪食負荷後の腸管NAMPT低下の理由を問われ、肝・白色脂肪ではNAMPTを制御するAMPK低下の報告があり、腸管AMPKが関与する可能性を回答された。更に腸内細菌叢のdysbiosisを介したNAMPT-NAD ⁺ 合成系制御やSGLT1発現低下との関連も想定されるのでそれらも考慮すべきと指摘があった。またNMN投与を500mg/kgとした根拠や有害事象を問われ、既報に準拠した事、臨床試験で有害事象の報告はないが臨床応用に適した用量に相当するかは更に検討が必要と回答された。NMNの血糖降下作用の持続性を問われ投与期間限定と考えるが未検証と回答された。今後のNMNの臨床試験に有用な対象を問われ、肥満糖尿病患者が想定されると回答された。 以上、L細胞のNAD ⁺ の動態やGLP-1分泌機構の解析に関し更に検討を要するが、腸管NAMPT-NAD ⁺ 合成系のGLP-1分泌での意義、肥満糖尿病のGLP-1分泌改善を介したNMNの臨床応用の可能性を見出した点で有意義な研究と評価された。				