



心血管疾患発症リスクである食後高血糖の原因メカニズムの一つを発見 —腸管NAD⁺量の増加は、GLP-1の産生促進をもたらす—

研究者所属・職名： 医学部・助教

ふりがな やまぐち しんたろう

氏名：山口 慎太郎

主な採択課題：

- [若手研究\(B\)「ヒトES・iPS細胞由来腎臓・血管前駆細胞と脱細胞化技術の融合による新規腎臓再生」\(2014-2015\)](#)

分野：代謝学、内分泌学、内科学一般関連

キーワード：腸管、NAMPT-NAD⁺合成系、インクレチン、インスリン分泌不全、NMN

課題

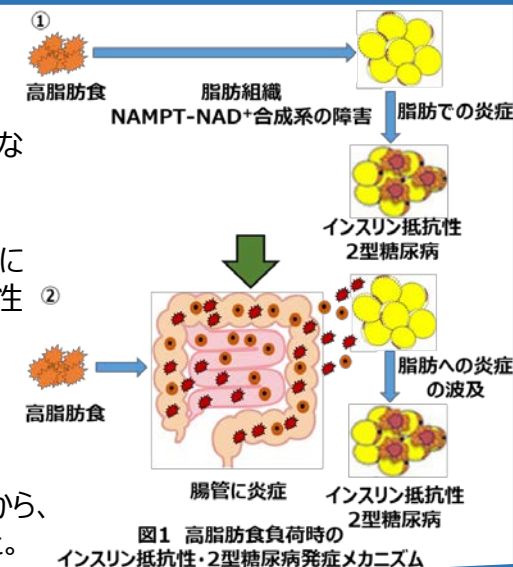
●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

近年、老化や肥満により、主要代謝臓器で障害されるNAMPT-NAD⁺合成系が、代謝疾患発症において重要な役割を果たすことが明らかにされてきた。私は、脂肪組織のNAMPT-NAD⁺合成系が全身のインスリン抵抗性、エネルギー代謝を制御することを報告してきた (*Cell Rep* 2016, *Bioessays* 2017, *PNAS* 2019)(図1-①)。

最近になり、高脂肪食により全身のインスリン抵抗性が発症する過程で、腸管の炎症が、脂肪組織の炎症・障害に先行することが報告された(図1-②)。そこで本研究では、高脂肪食投与に伴う、腸管の障害によるインスリン抵抗性発症の制御因子として、腸管NAMPT-NAD⁺合成系に注目し、本研究を開始した。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

腸管特異的に*Nampt*を欠損したマウスを作成し、マウスの糖代謝機能を評価する過程で、インスリン抵抗性は認めなかったが、食後高血糖を呈することが判明した。その背景となるメカニズムを検討するにあたり、インクレチン、なかでもGlucagon-like peptide-1 (GLP-1)の測定を試みた。しかし、GLP-1は採血後すぐに分解してしまうことから、安定した測定結果を得ることは困難であった。採血条件の検討・修正を繰り返し行い、GLP-1の測定が可能となった。





心血管疾患発症リスクである食後高血糖の原因メカニズムの一つを発見 —腸管NAD⁺量の増加は、GLP-1の産生促進をもたらす—

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

C57BL/6マウスに高脂肪食投与を行ったところ、腸管のNAMPT-NAD⁺合成系が障害され、この変化は脂肪組織のNAMPT-NAD⁺合成系の低下に先行した。

続いて、腸管におけるNAMPT-NAD⁺合成系障害の糖代謝制御における意義を検討するため、腸管特異的に*Nampt*をノックアウトしたマウスを作成した。腸管特異的*Nampt*ノックアウトマウスは、対照群と比較して、体重に有意な差を認めなかった。しかし、経口ブドウ糖負荷試験では、腸管特異的*Nampt*ノックアウトマウスで食後高血糖を呈した。そのメカニズムとして、腸管上皮細胞のNAD⁺量低下により、GLP-1産生・分泌が障害されることで、インスリンの初期分泌不全を呈し、食後高血糖が惹起されることを見出した。

さらに、NAD⁺中間代謝産物であるNMNは、腸管上皮細胞のNAD⁺量を回復し、GLP-1産生・分泌を改善することが示された。

以上より、腸管NAMPT-NAD⁺合成系の賦活化による腸管NAD⁺量の回復が、GLP-1産生・分泌を促進し、心血管疾患発症の重大なリスクである食後高血糖の発症予防・治療法になることが示唆された。

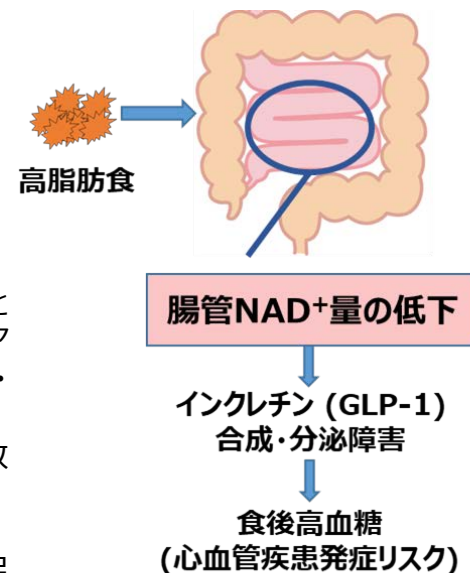


図2 高脂肪食負荷時の食後高血糖発症メカニズム

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

腸管特異的*Nampt*ノックアウトマウスを用いて、心血管疾患イベント発症率を対照群と比較する。さらに、NMN投与による腸管NAD⁺量の回復が、その発症を抑制することが可能であるかを検討する。また、マウスを用いて、腸管のNAMPT-NAD⁺合成系を賦活化する食事内容・様式、さらには生活習慣の検討を行う。

最終的には、ヒトにおいてNMNの長期内服が、GLP-1産生・分泌を亢進するかを検討する臨床研究を行う。



図3 NMN投与による腸管NAD⁺量回復に伴う食後高血糖・心血管疾患発症予防