

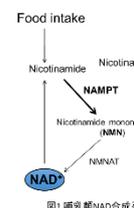
**研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所属</b>	慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科
<b>氏名</b>	山口 慎太郎
<b>研究テーマ</b>	脂肪組織 NAMPT-NAD 合成系を標的とした NAD 中間代謝産物 NMN によるインスリン抵抗性の発症予防・治療法の開発研究

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

**<研究背景・目的>**

NAD<sup>+</sup> (nicotinamide adenine dinucleotide) は、すべての生物種に存在する古典的な補酵素であり、酸化還元反応で中心的役割を果たす。近年、哺乳類 NAD<sup>+</sup> 合成系の鍵酵素である NAMPT (nicotinamide phosphoribosyltransferase) が NAD<sup>+</sup> 量を環境・栄養状態に応答することで調節し、サーチュインに代表される NAD<sup>+</sup> 消費酵素を介して代謝疾患において極めて重要な役割を果たすことが明らかにされてきた。さらに、インスリン抵抗性、2 型糖尿病などに代表される代謝疾患において NAMPT の酵素反応産物である NMN (nicotinamide mononucleotide) や、NR (nicotinamide riboside) などの NAD<sup>+</sup> 中間代謝産物が主要代謝臓器の NAD<sup>+</sup> 量を増加させ、病態を改善することも報告されている (図 1)。我々は、主要代謝臓器の中で白色脂肪組織の NAMPT-NAD<sup>+</sup> 合成系が全身のインスリン抵抗性の発症に中心的役割を担い、インスリン抵抗性発症の予防・治療法開発の標的になり得ることを発見した (Stromsdorfer\*, Yamaguchi\* et al. Cell Rep, 2016)。



これらの知見をもとに、白色脂肪組織 NAMPT-NAD<sup>+</sup> 合成系の障害に伴い、血中で濃度変化をきたすインスリン抵抗性調節液性因子を同定し、さらには NMN 投与開始の指標として用いることで、先制的なインスリン抵抗性の発症予防・治療法の開発が可能になると考え、研究を行った。

**<研究方法・成果>**

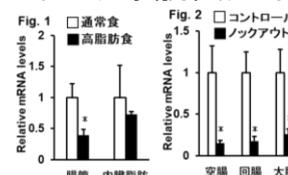
**① 高脂肪食負荷時の主要代謝臓器の NAMPT-NAD<sup>+</sup> 合成系の評価**

中長期の高脂肪食負荷に伴い、主要代謝臓器の NAMPT-NAD<sup>+</sup> 合成系が障害されることは報告されているが (Yoshino et al. Cell Metab, 2011)、我々は短期負荷での *Nampt* 発現量の評価を新規に行った。高脂肪食負荷 4 週間では、白色脂肪組織を含む主要代謝臓器の *Nampt* 発現量は低下していないものの、腸管での *Nampt* 発現量は低下していた (Fig. 1)。この結果より、高脂肪食負荷に伴うインスリン抵抗性および糖代謝障害発症において白色脂肪組織に先行して、腸管 NAMPT-NAD<sup>+</sup> 合成系が障害される可能性が示唆された。

**② 腸管上皮細胞における NAMPT-NAD<sup>+</sup> 合成系のインスリン抵抗性発症における意義の検討**

白色脂肪組織に先行して障害される腸管の NAMPT-NAD<sup>+</sup> 合成系の意義を検討するべく、腸管上皮細胞特異的 *Nampt* ノックアウトマウスを作成した (Fig.2)。これまでに、腸管上皮細胞特異的 *Nampt* ノックアウトマウスでは、インスリン抵抗性は認めないものの、インクレチン分泌不全に伴い糖代謝障害を呈している可能性が得られている。今後は、高脂肪食負荷や aging に伴い、腸管を介して白色脂肪組織が障害され、インスリン抵抗性が生じるかの検討をすすめていく。

これらより、高脂肪食負荷に伴うインスリン抵抗性・糖代謝障害発症の過程で、腸管上皮細胞 NAD<sup>+</sup> 合成系が、白色脂肪組織 NAD<sup>+</sup> 合成系の障害に先行することが示された。さらに、腸管 NAD<sup>+</sup> 合成系によるインクレチン分泌制御の可能性が示され、インクレチンの血中濃度がインスリン抵抗性発症を先制的に予防する NMN 投与の新規指標になり得ることが示唆された。基礎および臨床研究の推進により、腸管 NAD<sup>+</sup> 量の回復が糖代謝を制御する可能性の検討をすすめていく。



**研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>**

所	属	慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科
氏	名	山口 慎太郎

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>・ 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。</li> <li>・ 国内外雑誌を問わない。</li> <li>・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>	
1	<p><b>Shintaro Yamaguchi*</b>, Michael P. Franczyk*, Maria Chondronikola, Nathan Qi, Subhadra C. Gunawardana, Kelly L. Stromsdorfer, Lane C. Porter, David F. Wozniak, Yo Sasaki, Nicholas Rensing, Michael Wong, David W. Piston, Samuel Klein, Jun Yoshino. Adipose tissue NAD<sup>+</sup> biosynthesis is required for regulating adaptive thermogenesis and whole-body energy homeostasis in mice. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences</i>. in press (査読有) * co-first authors</p>
2	<p>Junichiro Irie, Emi Inagaki, Masataka Fujita, Hideaki Nakaya, Masanori Mitsuishi, <b>Shintaro Yamaguchi</b>, Kazuya Yamashita, Shuhei Shigaki, Takashi Ono, Hideo Yukioka, Hideyuki Okano, Yo-ichi Nabeshima, Shin-ichiro Imai, Masato Yasui, Kazuo Tsubota, Hiroshi Itoh. Effect of oral administration of nicotinamide mononucleotide on clinical parameters and nicotinamide metabolite levels in healthy Japanese men. <i>Endocrine Journal</i>. in press (査読有)</p>
3	<p>Ken Hiratsuka, Toshiaki Monkawa, Tomohiko Akiyama, Yuhki Nakatake, Mayumi Oda, Sravan Kumar Goparaju, Hiromi Kimura, Nana Chikazawa-Nohtomi, Saeko Sato, Keiichiro Ishiguro, <b>Shintaro Yamaguchi</b>, Sayuri Suzuki, Ryuji Morizane, Shigeru B. H. Ko, Hiroshi Itoh, Minoru S. H. Ko. Induction of human pluripotent stem cells into kidney tissues by synthetic mRNAs encoding transcription factors. <i>Sci Rep</i>.9(1):913,</p>
4	<p>Ryan W. Logan, Puja K. Parekh, Gabrielle N. Kaplan, Darius D. Becker-Krail, Wilbur P. Williams III, <b>Shintaro Yamaguchi</b>, Jun Yoshino, Micah A. Shelton, Xiyu Zhu, Hui Zhang, Spencer Waplinger, Ethan Fitzgerald, Jeffrey Oliver-Smith, Poornima Sundarvelu, John F. Enwright III, Yanhua H. Huang &amp; Colleen A. McClung. NAD<sup>+</sup> cellular redox and SIRT1 regulate the diurnal rhythms of tyrosine hydroxylase and conditioned cocaine reward. <i>Mol Psychiatry</i>. 2018.(査読有)</p>

5	Lane C. Porter, Michael P. Franczyk, Terri Pietka, <b>Shintaro Yamaguchi</b> , Jonathan B. Lin, Yo Sasaki, Eric Verdin, Rajendra S. Apte, and Jun Yoshino. NAD <sup>+</sup> -dependent deacetylase SIRT3 in adipocytes is dispensable for maintaining normal adipose tissue mitochondrial function and whole body metabolism. <i>Am J Physiol Endocrinol Metab.</i> 315(4):E520-E530, 2018. (査読有)
6	<b>Shintaro Yamaguchi</b> , Anna Moseley, Paloma Almeda-Valdes, Kelly Stromsdorfer, Michael Franczyk, Adewole Okunade, Bruce Patterson, Samuel Klein, and Jun Yoshino. Diurnal variation in <i>PDK4</i> expression is associated with plasma free fatty acid availability in people. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 103(3):1068-1076, 2018. (査読有)

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019/10/15	The 10th APRU Population Aging Conference. <b><u>Shintaro Yamaguchi</u></b> , Taichi Nagahisa, Junichiro Irie and Hiroshi Itoh. The pathophysiological roles of intestinal NAMPT-mediated NAD <sup>+</sup> biosynthesis in whole body glucose metabolism.
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		