

肥満2型糖尿病の治療標的としての皮下脂肪の硬さおよび 内臓/皮下脂肪比と血管内皮細胞NAD⁺合成系

慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科
専任講師 山口 慎太郎

(共同研究者)

慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 助教 小杉 将太郎

はじめに

哺乳類NAD⁺合成系の鍵酵素であるNAMPT(nicotinamide phosphoribosyltransferase)は環境・栄養状態に応答することでNAD⁺量を調節し、生物学的な多彩な局面で重要な役割を果たす。具体的に、我々は脂肪細胞特異的に*Nampt*を欠損したマウスを作成し、肥満・老化に伴い障害される、脂肪組織NAMPT-NAD⁺合成系がインスリン抵抗性・エネルギー代謝を制御することを報告してきた⁽¹⁻⁴⁾。さらに、脂肪組織と同様に肥満により障害される腸管上皮NAMPT-NAD⁺合成系が、食事応答性に膵臓からのインスリン分泌を促がすGlucagon-like peptide-1の分泌を調節し、インスリン初期分泌ならびに食後血糖を制御することを報告した^(5, 6)。このように、肥満・老化により障害される主要代謝臓器のNAMPT-NAD⁺合成系が、2型糖尿病の2大成因である、インスリン抵抗性およびインスリン分泌不全の両者を制御することを報告してきた。また、インスリン抵抗性、2型糖尿病などの肥満・老化関連代謝疾患においてNMN(nicotinamide mononucleotide)や、NR(nicotinamide riboside)などのNAD⁺中間代謝産物が骨格筋、肝臓、脂肪組織、腸管等の主要代謝臓器のNAD⁺量を回復し、病態を改善すること、網膜のNAD⁺合成系を賦活化し虚血性網膜症に対して防御的に作用する⁽⁷⁻⁹⁾ことが続々と報告されている(図1)。しかしながら、肥満・老化において脂肪組織NAMPT-NAD⁺合成系が障害される機序、さらには脂肪組織NAMPT-

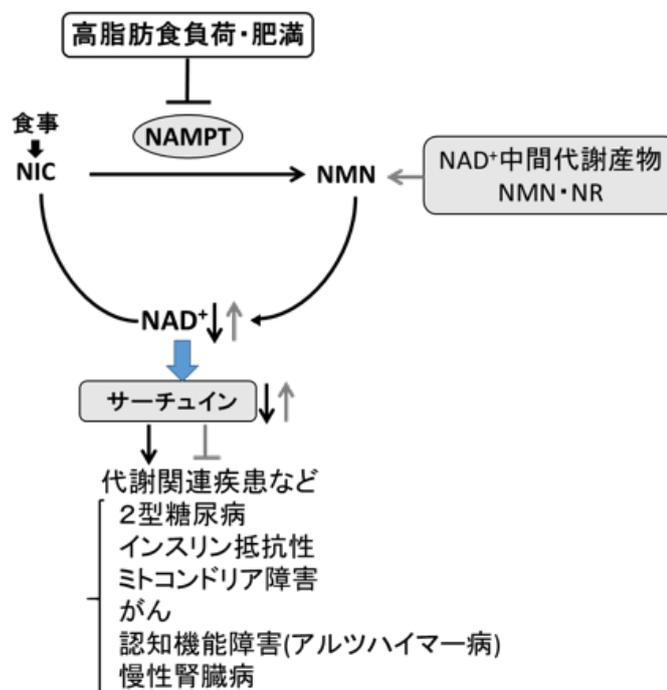


図1 哺乳類NAD合成系および代謝疾患制御
(生化学 第87巻2号239-244, 2015 山口ら,改)

NAD⁺合成系の障害が心血管疾患発症に与える影響はこれまでに明らかにされていない。

近年、脂肪機能制御における血管内皮細胞の重要性が注目されている。そこで、本研究では、肥満・老化における脂肪機能の障害を血管内皮細胞から解明し、肥満・老化2型糖尿病、ならびに大血管疾患障害の先制的な治療法の開発を目的とする。

結果

肥満2型糖尿病モデルであるdb/dbマウスおよびそのコントロールdb/mマウスの内臓脂肪および内臓脂肪から単離したCD31陽性血管内皮細胞のNAMPT-NAD⁺合成系を評価したところ、db/dbマウスにおいて有意に障害されていることが示された(図2)。

さらに、60週齢の老化マウスおよび生後8週の若年マウスより、それぞれ血管内皮細胞を単離し、*Nampt*発現を検証した。老化マウスの血管内皮細胞では若年マウスと比べて*Nampt*発現が有意に低下した。

こうした、肥満・老化に伴う血管内皮細胞のNAMPT-NAD⁺合成系の障害の意義を検証するために、血管内皮細胞特異的*Nampt*ノックアウト(Vascular Endothelial cell-specific *Nampt* Knockout: VeNKO)マウスを新規に作成した(図3)。

図2 Vascular Endothelial Cells

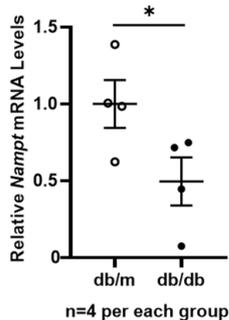
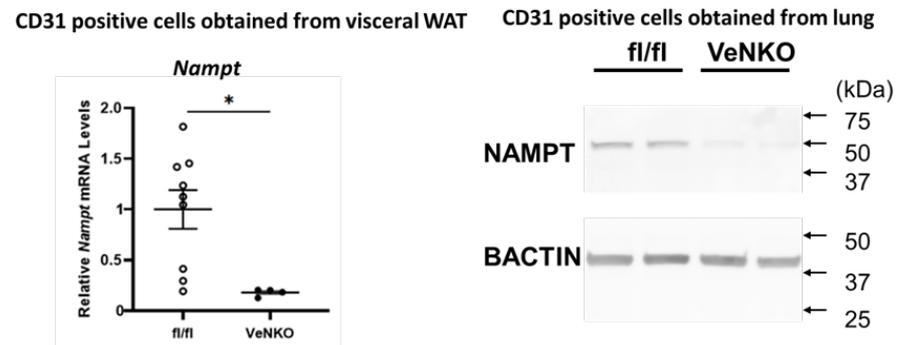
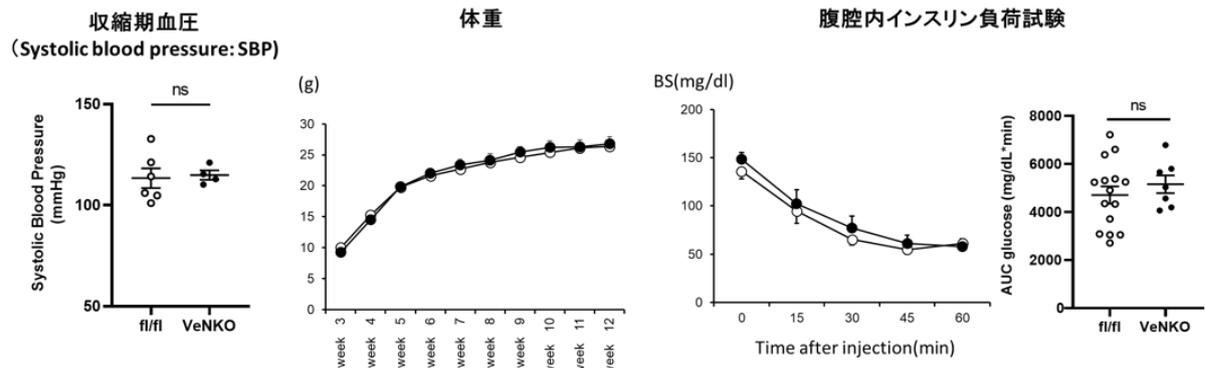


図3 VeNKOマウス作成の確認



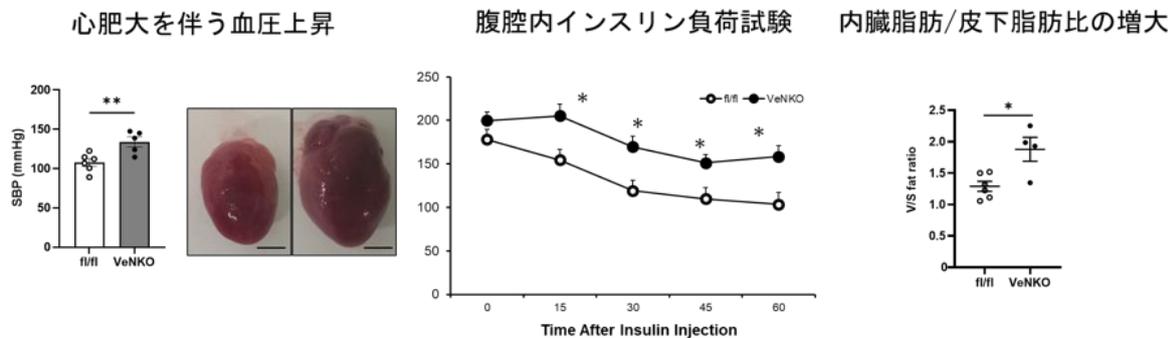
通常食投与下では、VeNKOマウスでは、対照群のflox/flox (fl/fl)マウスと比較して、血圧、体重、インスリン抵抗性に有意な変化を認めなかった(図4)。

図4 通常食投与下のVeNKOマウスの表現型



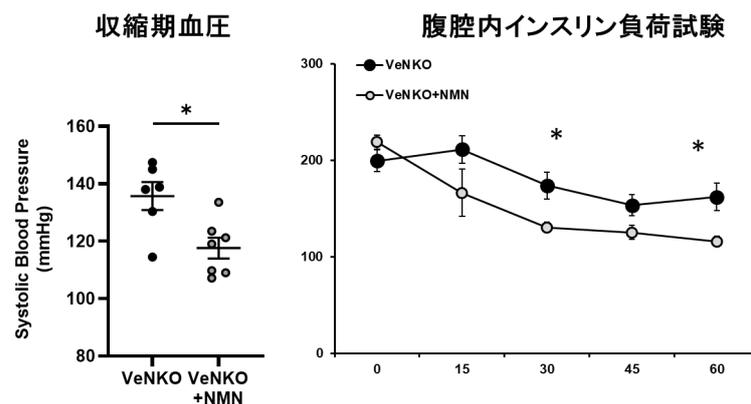
そこで、VeNKOマウスに高脂肪食高脂肪食 (High fat diet: HFD, 45% kcal) を負荷したところ、体重には有意な差は認めなかったが、心肥大を伴う血圧の上昇、インスリン抵抗性、皮下脂肪の萎縮を主体とする内臓/皮下脂肪比 (Visceral/subcutaneous adipose tissue: V/S fat ratio) の増大を認めた (図5)。

図5 高脂肪食負荷下におけるVeNKOマウスの表現型



VeNKOマウスにNMNを投与し、血管内皮細胞のNAD⁺合成系を賦活化させたところ、V/S比が回復し、血圧の低下、インスリン抵抗性の改善を認めた (図6)。

図6 NMN投与に伴うVeNKOマウス表現型の回復



こうした、血管内皮細胞NAMPT-NAD⁺合成系の障害に伴う、V/S比上昇の機序として、脂肪組織においてdepot-specificに血管新生能が障害されることに起因することを見出した。

考 察

肥満・老化に伴う血管内皮細胞NAMPT-NAD⁺合成系の障害は、depot-specificに脂肪組織の血管新生能を制御し、V/S比の上昇を介して、血圧・糖代謝に影響を与えることが示された。我々の検討では、血管内皮細胞NAMPT-NAD⁺合成系は、アディポネクチン分泌を制御しており、肥満や老化に伴う脂肪機能低下の重要な制御因子の1つであると考えられる。血管内皮細胞NAMPT-NAD⁺合成系は、肥満・老化に伴う2型糖尿病の発症および心血管疾患予防・治療の重要な標的となる可能性が示された。将来的には、高齢者でみとめる皮下脂

肪萎縮型の痩せの病態への血管内皮細胞NAMPT-NAD⁺合成系の役割の検証をすすめたい。

要 約

肥満・老化に伴い脂肪組織のNAMPT-NAD⁺合成系・脂肪機能が障害される。本研究では、脂肪機能の制御機構として、血管内皮細胞のNAMPT-NAD⁺合成系に着目して検討を行った。具体的には、血管内皮細胞特異的*Nampt*ノックアウト（Vascular Endothelial cell-specific *Nampt* Knockout : VeNKO）マウスを作成した。本マウスの検証により、血管内皮細胞NAMPT-NAD⁺合成系が、血管新生能を制御することで、血圧および内臓脂肪/皮下脂肪比を調節し、心肥大・インスリン抵抗性を惹起することを見出した。こうした、血管内皮細胞のNAMPT-NAD⁺合成系の障害は肥満・老化において認めることより、血管内皮細胞NAMPT-NAD⁺合成系は、肥満・老化に伴う2型糖尿病の発症および心血管疾患予防・治療の重要な標的になる可能性が示された。

貴重な研究助成を頂戴いたしまして、誠にありがとうございました。心より御礼申し上げます。

文 献

1. Stromsdorfer KL*, **Yamaguchi S*** (* equal contribution), Yoon MJ, Moseley AC, Franczyk MP, Kelly SC, Qi N, Imai S, Yoshino J. NAMPT-Mediated NAD(+) biosynthesis in adipocytes regulates adipose tissue function and multi-organ insulin sensitivity in mice. *Cell Reports* 2016; 16: 1851-1860.
2. **Yamaguchi S**, Yoshino J. Adipose tissue NAD (+) biology in obesity and insulin resistance: From mechanism to therapy. *BioEssays* 2017; 39.
3. **Yamaguchi S**, Franczyk M, Chondronikola M, Qi N, Gunawardana S, Stromsdorfer K, Porter L, Wozniak D, Sasaki Y, Rensing N, Michael Wong, David W. Piston, Klein S, Yoshino J. Adipose tissue NAD⁺ biosynthesis is required for regulating adaptive thermogenesis and whole-body energy homeostasis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2019; 116: 23822-23828.
4. Franczyk MP, Qi N, Stromsdorfer KL, Li C, **Yamaguchi S**, Itoh H, Yoshino M, Sasaki Y, Brookheart RT, Finck BN, DeBosch BJ, Klein S, Yoshino J. Importance of adipose tissue NAD⁺ biology in regulating metabolic flexibility. *Endocrinology* 2021; 162: 1-12. Chosen for the Endocrinology Thematic Issue on Lipids and Adipocytes 2022.
5. Nagahisa T, **Yamaguchi S (corresponding author)**, Kosugi S, Homma K, Miyashita K, Irie J, Yoshino J, Itoh H: Intestinal Epithelial NAD⁺ Biosynthesis Regulates GLP-1 Production and Postprandial Glucose Metabolism in Mice. *Endocrinology* 2022; 163 (4) :bqac023.

6. Nagahisa T, Kosugi S, **Yamaguchi S** (corresponding author). Interactions between Intestinal Homeostasis and NAD⁺ Biology in Regulating Incretin Production and Postprandial Glucose Metabolism. *Nutrients* 2023 15 (6) :1494.
7. Lee D, Tomita Y, Shinojima A, Ban N, **Yamaguchi S**, Nishioka K, Negishi K, Yoshino J, Kurihara T. Nicotinamide mononucleotide therapy in ocular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* in press.
8. Lee D, Tomita Y, Miwa Y, Jeong H, Shinojima A, Ban N, **Yamaguchi S**, Nishioka K, Negishi K, Yoshino J, Kurihara T. Nicotinamide Mononucleotide Protects against Retinal Dysfunction in a Murine Model of Carotid Artery Occlusion. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022, 23, 14711.
9. Lee D, Tomita Y, Miwa Y, Shinojima A, Ban N, **Yamaguchi S**, Nishioka K, Negishi K, Yoshino J, Kurihara T. Nicotinamide mononucleotide prevents retinal dysfunction in a mouse model of retinal ischemia/reperfusion injury. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022, 23, 11228.