

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 廣重 俊典

〔題名〕

Single bolus injection of nicotinamide mono nucleotide increases systemic insulin sensitivity in association with activation of NAD salvage pathway in the liver and adipose tissue in mice
(ニコチンアミドモノヌクレオチドの単回投与は、マウスの肝臓および脂肪組織において NAD サルベージ経路の活性化を介して全身のインスリン感受性を向上させる)

〔要旨〕

【背景・目的】ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD⁺)レベルの上昇は、代謝性疾患を含む加齢関連疾患の発症と進行を軽減する。NAD⁺レベルは前駆体であるニコチンアミドモノヌクレオチド(NMN)摂取を介して効率的に上昇させることが可能であり、それによって代謝性疾患を予防できることが報告されているが、NMN 投与の代謝に対する急性効果は不明のままである。本研究では NMN 単回投与後の代謝動態を観察した。

【方法】12-13 週齢の C57BL6 マウスに NMN(500mg/kg)を腹腔内へ単回投与を行い、3 時間後の Sirt、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ(Nampt)の mRNA の定量を行い、NAD⁺レベルの上昇を間接的に確認した。それを確認した上で NMN 投与 6 時間後での OGTT、インスリン負荷試験 (ITT)、NMN 投与後の呼吸商の測定、投与前後での血中遊離脂肪酸(NEFA)の変化を検討した。また、2-deoxy glucose(2-DG)を用いた肝臓、腓腹筋での糖取り込み、肝臓、腓腹筋、精巣上体脂肪での Akt のリン酸化を検討した。

【結果】肝臓における Sirt1 および Nampt mRNA レベルが増加し、NMN 単回投与後に肝細胞内 NAD⁺が増加したことが示された。OGTT では血糖値とインスリン分泌に有意な変化はみられなかったが、ITT では NMN によるインスリン感受性の増大が認められ、この効果は高脂肪食誘発肥満マウスでも同様であった。また、NMN 投与によってインスリン投与 90 分後の腓腹筋での 2-DG 取り込みは増加したが、肝臓や脂肪組織では有意な変化は認められなかった。NMN 投与群では、インスリン投与 15 分後の AKT のリン酸化が、筋肉と脂肪組織では増加したが、肝臓では低下した。NEFA については、増加した対照群に対し、NMN 投与群で顕著に低下し、呼吸商も有意に低下した。脂肪組織においても Sirt1、Nampt の mRNA 発現は増加し、AKT リン酸化も増加したが、血清 LDL/VLDL 濃度も NMN 投与群で有意に低下した。

【結論】NMN の単回投与により、肝臓と脂肪組織からの両方で脂質の放出が抑制され、その結果筋肉でのインスリン感受性が増加するという急性効果が認められた。

学位論文審査の結果の要旨

令和 8 年 2 月 25 日

報告番号	医博甲第 1752 号	氏名	廣重 俊典		
論文審査担当者	主査教授	高見 太郎			
	副査教授	朝霧 成亨			
	副査教授	太田 康晴			
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)					
Single bolus injection of nicotinamide mono nucleotide increases systemic insulin sensitivity in association with activation of NAD salvage pathway in the liver and adipose tissue in mice (ニコチンアミドモノヌクレオチドの単回投与は、マウスの肝臓および脂肪組織において NAD サルベージ経路の活性化を介して全身のインスリン感受性を向上させる)					
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)					
Single bolus injection of nicotinamide mono nucleotide increases systemic insulin sensitivity in association with activation of NAD salvage pathway in the liver and adipose tissue in mice (ニコチンアミドモノヌクレオチドの単回投与は、マウスの肝臓および脂肪組織において NAD サルベージ経路の活性化を介して全身のインスリン感受性を向上させる)					
掲載雑誌名					
Endocrine Journal 第 72 巻 第 9 号 P. 1051~1060 (2025 年 9 月 掲載)					
著者 (全員を記載)					
Shunsuke Hiroshige, Yasuko Kajimura, Yuko Nagao, Akihiko Taguchi, Ryoko Hatanaka, Chika Yodokawa, Yuka Fujioka, Masaru Akiyama, Yukio Tanizawa and Yasuharu Ohta					
(論文審査の要旨)					
【背景・目的】ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD ⁺)レベルの上昇は、代謝性疾患を含む加齢関連疾患の発症と進行を軽減するが、前駆体であるニコチンアミドモノヌクレオチド(NMN)摂取を介して効率的に上昇させることが可能であり、それによって代謝性疾患を予防できることが報告されている。NMN 投与の代謝に対する急性効果は不明のままであり、本研究ではNMN 単回投与後の代謝動態を観察した。					
【方法】12-13 週齢の C57BL/6 マウスに NMN(500mg/kg)を腹腔内へ単回投与を行い、Sirt、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ(Nampt)の mRNA の定量を行い、NAD ⁺ レベルの上昇を間接的に確認した。また NMN 投与後 OGTT、インスリン負荷試験 (ITT)、呼吸商の測定を行い、投与前後での血中遊離脂肪酸(NEFA)の変化を検討した。また肝臓、腓腹筋、精巣上体脂肪で 2-deoxy glucose(2-DG)を用いた糖取り込みや、Akt のリン酸化を検討した。					
【結果】NMN 単回投与後肝臓において Sirt1、Nampt mRNA レベルが増加し、肝細胞内 NAD ⁺ が増加したことが示された。OGTT では血糖値とインスリン分泌に有意な変化はみられなかったが、ITT ではインスリン感受性の増大が認められた。また腓腹筋での 2-DG 取り込みは増加したが、肝臓や脂肪組織では有意な変化は認められなかった。NMN 投与群では、インスリン投与 15 分後の AKT のリン酸化が、筋肉と脂肪組織では増加したが、肝臓では低下した。NEFA については、増加した対照群に対し、NMN 投与群で顕著に低下し、呼吸商も有意に低下した。血清 LDL/VLDL 濃度の低下も認めた。脂肪組織においても Sirt1、Nampt の mRNA 発現は増加し、AKT リン酸化の増加も認めた。					
【結論】NMN の単回投与により、肝臓と脂肪組織からの両方で脂質の放出が抑制され、その結果筋肉でのインスリン感受性が増加するという急性効果が認められた。					
本研究は、NMN の単回投与により脂肪組織・肝臓・骨格筋の代謝応答を変化させ、急性効果として上記の結論を示した。今まで未検討であった急性効果を示し、学位論文として価値あるものと認めた。					