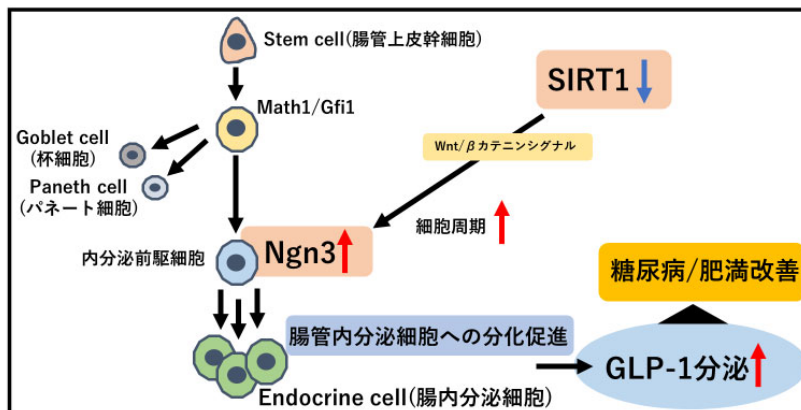


## 腸管の SIRT1 は腸管内分泌細胞数の重要な制御因子である ——腸管内分泌細胞数の増加による糖代謝改善効果に期待——

### 発表のポイント

- ◆腸管上皮の SIRT1 は、腸管内分泌前駆細胞の増殖状態を規定する重要な制御因子である。
- ◆腸管上皮の SIRT1 発現制御により腸管の内分泌細胞数を増加させることが可能である。
- ◆腸管上皮の SIRT1 発現制御により GLP-1 分泌量を増加させることは、2 型糖尿病や肥満症の新たな治療標的になりうる。



腸管上皮幹細胞から腸管内分泌細胞へ分化する際のシエーマ

### 発表概要

東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科の三浦雅臣特任臨床医、五十嵐正樹講師、山内敏正教授らによる研究グループは、腸管における NAD<sup>+</sup> 依存性脱アセチル化酵素 SIRT1 (注 1) が腸管内分泌細胞数を規定する重要な制御因子であることを明らかにしました。

まず始めに、腸管上皮において遺伝的に SIRT1 が欠失したマウス (VilK0 マウス) に高脂肪食を投与して、その表現型 (注 2) を解析しました。その結果、SIRT1 が欠失したマウスでは、インクレチン (注 3) の一つである GLP-1 を分泌する細胞の数が増加しており、GLP-1 分泌も増大していました。そして、高脂肪食による体重増加が抑制されており、糖代謝も改善していました。次に、内分泌前駆細胞 (注 4) において SIRT1 が欠失したマウス (NgnK0 マウス) を使用して、そのマウスに高脂肪食を投与し、その表現型を確認したところ、VilK0 マウスと同様、GLP-1 を分泌する細胞の数の増加と、GLP-1 分泌の増大を認めました。また、腸管の SIRT1 発現変化による内分泌細胞数調節の機序として Neurogenin3 という転写因子 (注 5) が関与していることが示唆されました。さらには、腸管オルガノイド (注 6) を使用し、SIRT1 発現変化による Wnt/β カテニンシグナル (注 7) と細胞周期の変化が、腸管内分泌細胞数増加のメカニズムであることを明らかにしました。SIRT1 発現変化による内分泌細胞数の調節は 2 型糖尿病や肥満への治療として期待されます。

本研究成果は、8 月 18 日 (現地時間) に米国の学術誌「Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology」に掲載されました。

## 発表内容

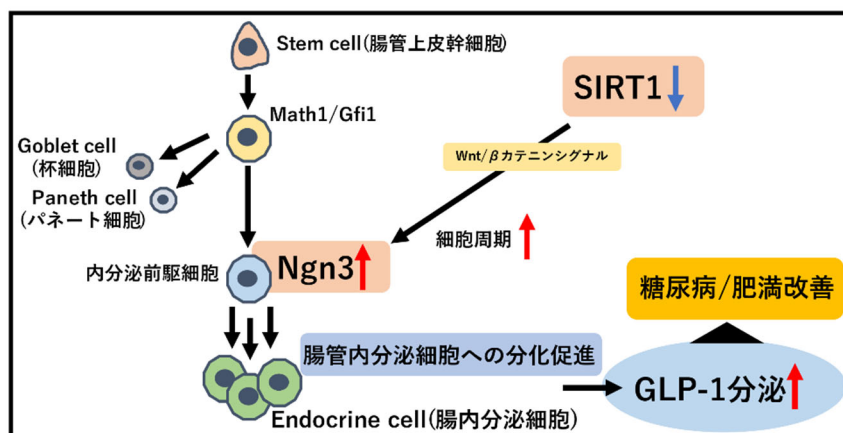
### 〈研究の背景〉

腸管上皮は、栄養の吸収、腸内細菌叢の調節、腸管ホルモン分泌などのプロセスを通じて代謝を調節する主要な組織です。そのなかでも、腸管内分泌細胞は、腸管上皮幹細胞（注8）に由来する増殖能の高い前駆細胞に由来しており、様々な転写因子による制御を受けて分化することが知られています。インクレチンである GLP-1 は、インスリン分泌、食欲、消化管運動を調節し、代謝に有益な効果をもたらします。そのため、腸管内分泌細胞の数、延いては GLP-1 分泌細胞数を増加させることは、2 型糖尿病や肥満症に対する潜在的な治療戦略となりえます。一方で、NAD<sup>+</sup>依存性脱アセチル化酵素である SIRT1 は、代謝、発生、腫瘍形成の制御、加齢や長寿など、生命のあらゆるプロセスに関与しています。特に、腸管上皮での SIRT1 は、カロリー制限を行った際に腸管上皮幹細胞の自己再生と拡大を促進するプロセスに関与することが分かっていますが、腸管内分泌細胞における SIRT1 の役割はまだ明らかにされていませんでした。そこで、本研究では、SIRT1 が腸管内分泌細胞においてどのような機能を持つのかを解明することにしました。

### 〈研究の内容〉

腸管の SIRT1 を欠失させたマウス (Vi1K0 マウス)、内分泌前駆細胞の SIRT1 を欠失させたマウス (NgnK0 マウス) を用いて、それらのマウスに高脂肪食を与え、その表現型を解析しました。Vi1K0 マウス、NgnK0 マウスにおいて、腸管の免疫組織化学染色を行ったところ、GLP-1 分泌細胞数が増加しており、続いて GLP-1 分泌の増大が確認されました。また、Vi1K0 マウスでは、体重増加の抑制、糖代謝の改善が認められました。そして、NgnK0 マウスでのフローサイトメーターを使用した解析や腸管の免疫組織化学染色の結果から、GLP-1 分泌細胞数の増加には、内分泌前駆細胞の分化に重要な役割を果たす転写因子の Neurogenin3 が関与していることが示唆されました。また、全身で SIRT1 を過剰発現させたマウス (Sir2d マウス) や、絶食によって腸管上皮の SIRT1 が活性化されたマウスでは、Vi1K0 マウスや NgnK0 マウスとは対照的に、GLP-1 分泌細胞数が減少していました。これらの変化には、内分泌前駆細胞における Wnt/ $\beta$ -カテニン活性とそれに伴う細胞周期の変化が関連していることが、イムノブロットや免疫染色によって示唆されました。また、メカニズムをさらに解析するため、腸管オルガノイドを用いて実験を行いました。Vi1K0 あるいは NgnK0 マウス由来のオルガノイドでは、腸管内分泌細胞や GLP-1 分泌細胞の数が増加していましたが、Wnt/ $\beta$ -カテニン阻害剤や細胞周期を阻害する薬剤を添加すると、その増加が完全に抑制されました。このことから、SIRT1 の発現制御による腸管内分泌細胞の増大に wnt/ $\beta$ -カテニンシグナルが関与していることが示唆されました。

本研究によって、腸管内分泌細胞における SIRT1 は、 $\beta$ -カテニン活性を制御することにより、腸管内分泌細胞数を制御できることが明らかとなりました。



図：腸管上皮幹細胞から腸管内分泌細胞へ分化する際のシエーマ

腸管上皮幹細胞 (Stem cell) から腸管内分泌細胞 (Enteroendocrine cell) に分化する際、SIRT1 が wnt/ $\beta$ -カテニンシグナルを制御することにより腸管内分泌前駆細胞の細胞周期に影響を与え、腸管内分泌細胞への分化が促進されることを表しています。

※Ngn3 : Neurogenin3 の略

#### 〈今後の展望〉

これまでの研究では、いくつかの薬剤が腸管内分泌細胞数を増加させ、GLP-1 分泌の増加をもたらすことが明らかになっており、また、一部の肥満外科手術では、手術後の GLP-1 分泌細胞の増加や、それに続く GLP-1 分泌の増加が確認されています。本研究によって、SIRT1 阻害を行うことによっても、GLP-1 分泌細胞を含む腸管内分泌細胞数が増加することが示され、腸管における SIRT1 活性の調節が、2 型糖尿病や肥満症の治療に有益である可能性が示唆されました。

#### 発表者

東京大学

医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

三浦 雅臣 (特任臨床医)

医学部

五十嵐 正樹 (講師) <東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科>

大学院医学系研究科

山内 敏正 (教授) <東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科>

## 論文情報

〈雑誌〉 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology  
〈題名〉 SIRT1 controls enteroendocrine progenitor cell proliferation in high-fat diet-fed mice  
〈著者〉 三浦 雅臣、五十嵐 正樹、磯谷 亮輔、中川 佳子、蔵並 慧、成瀬 京子、門脇 孝、山内 敏正  
〈DOI〉 10.1016/j.jcmgh.2023.08.006  
〈URL〉 <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.08.006>

## 研究助成

本研究は、科研費「GLP-1 分泌に関する新規制御メカニズムの解明（課題番号：22K16407）」（三浦）、「長寿遺伝子 SIRT1 による腸管を介した糖代謝制御機構の解明（課題番号：17H06631）」（五十嵐、以下全て五十嵐）、「腸管上皮が高齢者耐糖能障害に与える影響の解明研究課題（課題番号：19K09017）」、鈴木万平糖尿病財団、かなえ医薬振興財団、ヤクルト・バイオサイエンス研究財団、タニタ健康体重基金、花王健康科学研究会、三井住友海上福祉財団、日本糖尿病協会研究助成、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、テルモ生命科学振興財団、先進医薬研究振興財団、MSD 生命科学財団、アステラス病態代謝研究会、日本糖尿病財団の支援により実施されました。

## 用語解説

（注 1）NAD<sup>+</sup>依存性脱アセチル化酵素 SIRT1

SIRT1 は、NAD<sup>+</sup>（ニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド）濃度に依存し、タンパクやヒストンのアセチル化・脱アセチル化によって生物における様々な細胞内プロセスに関与する。

（注 2）表現型

生物において、観察可能な特徴や形質を表す遺伝学の用語。遺伝子をもつ影響を調べるために対照と比較して観察される。

（注 3）インクレチン

血糖値依存的にインスリン分泌を促進する消化管ホルモンとして定義され、具体的には GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）、GIP（グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド）の 2 つがある。

（注 4）前駆細胞

幹細胞から発生し、最終分化細胞へと分化することができる細胞。幹細胞は前駆細胞を経て最終分化細胞へと分化するため、前駆細胞を幹細胞と最終分化細胞の中間の存在、分化中の幹細胞として考えることができる。

（注 5）転写因子

DNA に特異的に結合するタンパク質であり、DNA の遺伝情報を RNA に転写する過程を促進、あるいは抑制することで細胞内の多くの反応で重要な役割を果たす。

(注6) オルガノイド

臓器・組織を模倣した3次元構造体のことを指し、ミニ臓器とも呼ばれる。各臓器の発生や分化、疾患モデルや試薬のスクリーニング等、様々なアプリケーションとして使用できる。

(注7) Wnt/ $\beta$ -カテニン

多種多様な生物学的プロセスで重要な役割を果たしており、腸管においては、腸管上皮幹細胞の運命決定の制御スイッチの一つとして考えられており、幹細胞の増殖と分化過程を調節する。

(注8) 腸管上皮幹細胞

腸管上皮に存在する様々な細胞の起源となる細胞で、永続的な自己複製能と、全ての腸管上皮細胞へ分化する能力を有する。

## 問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

講師 五十嵐 正樹 (いがらし まさき)

教授 山内 敏正 (やまうち としまさ)

〈報道に関する問合せ〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp