

氏名・(本籍)	保泉 学 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1008 号
学位授与の日付	令和 1 年 9 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Inhibition of GIP signaling extends lifespan without caloric restriction (GIP シグナルの抑制はカロリー制限することなく寿命を延長させる)

論文審査委員	(主査) 飯島 克則 教授	
	(副査) 河谷 正仁 教授	久場 敬司 教授

学位論文内容要旨

論文題目

Inhibition of GIP signaling extends lifespan without caloric restriction
GIP シグナルの抑制はカロリー制限することなく寿命を延長させる

申請者氏名 保泉・学

研究目的

カロリー制限は様々な動物種において寿命延長や抗加齢効果が報告されている。(Nat Commun 2017;8:14063) 肥満・糖尿病患者においてもカロリー制限は有用な治療であるが、しばしば苦痛を伴い、継続が困難になることがある。したがって、カロリー制限に代わる継続しやすい治療が求められている。本研究で我々は、摂食により小腸から分泌される Gastric inhibitory polypeptide(GIP)シグナルの抑制が肥満・糖尿病患者においてカロリー制限に代わる有用な治療戦略となりうることを明らかにする。

研究方法

GIP 受容体欠損マウス (*Gipr*^{-/-}) と野生型マウス (*Gipr*^{+/+}) の寿命の差異を Kaplan-Meyer 法、Gompertz, Gompertz-Makeham, logistic, logistic-Makeham モデル、Boschloo 無条件正確検定を用いて解析した。*Gipr*^{-/-} の *Gipr*^{+/+} との探索行動の差異をオープンフィールド試験と高架式十字迷路を用いて解析した。*Gipr*^{-/-} の筋肉量を測定し、筋組織の Type1、Type2 線維の割合を Myosin-ATPase 染色を用いて評価した。リアルタイム RT-PCR 法にて筋線維マーカーの発現を評価し、運動耐性はトレッドミルを用いて測定した。寿命延長に関係すると報告されているヒストン脱アセチル化酵素の一つである Sirt1 や NAD 律速酵素である Nampt(nicotinamide phosphoribosyltransferase) の遺伝子発現を *Gipr*^{-/-} の白色脂肪組織、筋肉、肝臓、視床下部において検討した。3T3-L1 脂肪細胞において GIP が Sirt1 や Nampt の mRNA の発現に与える影響について検討した。

研究成績

通常食飼育下において *Gipr*^{-/-} と *Gipr*^{+/+} は摂餌量に差異は認めなかった。オープンフィールド試験と高架式十字迷路の結果から、*Gipr*^{-/-} は *Gipr*^{+/+} と比較して新奇探索傾向を示した。数学モデルでの解析から平均寿命は *Gipr*^{+/+} は 806 日に対し、*Gipr*^{-/-} は 917 日と有意に延長していた。最大寿命についても *Gipr*^{-/-} は *Gipr*^{+/+} に比較して有意に延長していた。*Gipr*^{-/-} はヒラメ筋や腓腹筋の筋量が保たれており、これらの筋線維の割合や筋組織の Type1 線維やミトコンドリア関連遺伝子発現、運動耐性において *Gipr*^{+/+} と差異は認めなかった。また、*Gipr*^{-/-} の白色脂肪組織と視床下部において Sirt1 の mRNA 発現量は有意に上昇しており、白色脂肪組織では Nampt の mRNA 発現量も有意に上昇していた。3T3-L1 脂肪細胞において、 α リポ酸は Sirt1 や Nampt の発現を有意に亢進するが、GIP を同時投与するとこれらの発現亢進は抑制された。

結論

GIP シグナルを抑制することによって、カロリー制限することなく、脂肪組織における Sirt1 や Nampt の発現亢進を介して、糖尿病患者の寿命を延長する新しい治療戦略となる可能性がある。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査：飯島克則

申請者：保泉学

論文題名：英文 Inhibition of GIP signaling extends lifespan without caloric restriction

和訳：GIP シグナルの抑制はカロリー制限することなく寿命を延長させる

要旨

カロリー制限は様々な動物種において寿命延長や抗加齢効果が報告されている。肥満・糖尿病患者においてもカロリー制限は有用な治療であるが、しばしば苦痛を伴い、継続が困難になることがある。本研究では、マウスモデルによって、摂食により小腸から分泌される Gastric inhibitory polypeptide (GIP) シグナルの抑制によって、脂肪組織における Siru や NamPt の発現亢進を介して、寿命が延びることが示された。この結果より、GIP 抑制が肥満・糖尿病患者においてカロリー制限に代わる有用な治療戦略となりうることが示唆された。

斬新さ

動物の寿命を延ばす試みが、いくつかなされているが、本研究では、GIP シグナル抑制に着目した点に斬新さがみられる。

重要性

寿命を延ばすことは、いろいろな病気が克服され、長寿社会となっている人間社会において、大きな関心事となっており、このテーマは、今後ますます重要となっていく。本研究では、この重要な課題に新しい解決策を導く可能性があり、その点で、重要性がある。

研究方法の正確性

GIP 受容体欠損マウスで寿命が延びるかとうかは、本研究で、肝となる実験結果である。この研究では、GIP 受容体欠損マウスで寿命が延びることを、複数の数学的解析モデルを駆使して、慎重になされており、ゆるぎない実験結果であることを示している。

また、寿命延長と関係があると報告されている Siru や NamPt の発現を測定し、肥満細胞、視床下部において、これらの遺伝子が発現亢進しており、GIP 受容体欠損マウスで寿命が延びる一つの機序として示されており、実験データは多面的で強固なものとなっている。

表現の明瞭さ

ヒトでの、臨床的に問題となっている課題を抽出し、一つの仮説を立てて、動物実験で、それを証明し、その結果を踏まえ、ヒトでの臨床応用に言及しており、全体の流れが、スムーズで明瞭となっている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。