



Title	Monocyte-derived extracellular Nampt-dependent biosynthesis of NAD ⁺ protects the heart against pressure overload
Author(s)	矢野, 正道
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55761
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	矢野 正道
論文題名 Title	Monocyte-derived extracellular Nampt-dependent biosynthesis of NAD ⁺ protects the heart against pressure overload (単球由来のeNampt依存性の心臓NAD ⁺ 合成系が圧負荷に対する心保護作用を有する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 NAD⁺は解糖系、脂肪酸酸化、TCA回路、ミトコンドリアの酸化的リン酸化といった反応の補酵素として作用している。また種々のヒストン・タンパクの修飾(脱アセチル化(Sirtuin活性増加)、ポリADPリボシル化)における基質としても作用する。NamptはこのNAD⁺合成系の律速酵素であるが、Namptの心臓に対する作用については様々な報告があり明確にはなっていない。またNamptは組織内(iNampt)、血管内(eNampt)に存在し、心不全の状態においてはNAD⁺がiNampt、eNamptそれぞれにどのように制御されているのか定かではない。そこで今回我々はin vivoではラット新生児心筋を、in vitroではマウスの大動脈縮窄モデル(TAC)を用いて、上記事項の解明を行うこととした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 ラット新生児心筋にドキソルピシン負荷を行うとNAD⁺濃度、Sirt1活性(標的タンパクのアセチル化も含めて)、ミトコンドリア関連遺伝子の発現低下、cell viability低下を認め、FK866(Nampt阻害薬)でその効果が増強した。NAD⁺のprecursorであるNMNを加えることで、NAD⁺濃度等の低下を軽減することができた。 次にTACにおけるNAD⁺合成系の評価を行った。TACの心臓にて心臓Nampt(iNampt)発現が低下しているにも関わらずNamptの反応産物のNMN(iNMN)はむしろ上昇し、心臓NAD⁺濃度・Sirt1活性は維持されていることを確認した。この一見矛盾する結果を説明するため血液中のNamptに注目した。血液中のNampt(eNampt)、NMN(eNMN)はTACで上昇しておりNMNの血中から心臓への供給を考えた。またNamptの分泌臓器として脾臓、血中のCD11b(+) Monocyteを同定した。薬理的介入としてまずNampt阻害薬FK866の投与を行うとTAC後の生存率低下や心臓NAD⁺濃度・Sirt1活性低下を伴う心機能低下を認め、これらはNMN投与にて改善された。またNamptの供給源と推察した単球をClodronate liposomeにて減少させてもTAC後の生存率低下や心臓NAD⁺濃度・Sirt1活性低下を伴う心機能低下を認め、これらはNMN投与にて改善を認めた。 〔総 括(Conclusion)〕 不全心での心臓NAD⁺濃度維持にはeNamptによる代償機構が作用し、心不全に対する治療標的となる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		矢野正道	
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主査	大阪大学教授	坂田泰史
	副査	大阪大学教授	柴本宏実
	副査	大阪大学教授	高島成二
論文審査の結果の要旨			
NAD⁺はミトコンドリアの酸化的リン酸化の補酵素として作用し、また種々のヒストン・タンパクの修飾(脱アセチル化)における基質としても作用する。我々は単球由来の血中Nampt (eNampt) が圧負荷モデルマウスにおけるNAD⁺濃度維持あるいはSirt1活性に重要であることを示した。具体的には心臓内Namptが心不全モデルマウスで減少しているにも関わらずNAD⁺濃度が維持されており、単球から分泌されたeNamptがそのNAD⁺濃度維持の代償機構に関与していること、またeNamptの阻害、クロドロネートリボソームによって供給源の単球を減少させることで代償機構の破綻を認め、NAD⁺前駆体のNMNの供給により代償機構が維持できたことを今回の研究で示した。このことから心臓NAD⁺合成系が心不全治療の標的となる可能性が示された。 以上の研究内容から上記の者が博士(医学)の学位授与に値するものと判断する。			