

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名三浦 雅臣

本研究は、腸管内分泌細胞における **SIRT1** の役割を明らかにするため、腸管特異的 **SIRT1** ノックアウトマウスおよび内分泌前駆細胞特異的 **SIRT1** ノックアウトマウスを用いて解析を行った。また、オルガノイド解析も行い、下記の結果を得ている。

1. 腸管特異的 **SIRT1** ノックアウトマウスの解析から、腸管における **SIRT1** をノックアウトすると体重増加抑制、耐糖能改善、**GLP-1** 濃度の上昇に繋がることが示された。
2. 腸管特異的 **SIRT1** ノックアウトマウスにおける上記の代謝改善効果は、**GLP-1** 分泌量の増大によるものと考えられ、その原因として、**GLP-1** 陽性細胞数が増加していることが明らかとなった。
3. 内分泌前駆細胞特異的 **SIRT1** ノックアウトマウスによる解析から、腸管内分泌細胞における **SIRT1** の活性低下は内分泌細胞数を増加させるものと考えられた。
4. 内分泌前駆細胞特異的 **SIRT1** ノックアウトマウスおよびオルガノイドの解析から、腸管における **SIRT1** の活性低下は、転写因子 **Ngn3** の上昇を通じて **GLP-1** 陽性細胞の増加に繋がることが示唆された。

以上、本論文は腸管内分泌細胞における **SIRT1** の機能について、腸管内分泌細胞の分化制御を行っていることを明らかにした。また、その分化制御のメカニズムに **Ngn3** が関与していることが示された。本研究は、糖尿病治療において、腸管内分泌細胞数の増加を通じて **GLP-1** 分泌量を増加させるという新たな薬剤開発等のアプローチに繋がる重要な貢献をしたものと考えられる。

よって本論文は博士（医学 学）の学位請求論文として合格と認められる。