

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成30年 5月23日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 徳島大学
職 名 助教
研究代表者 堤 理恵

下記のとおり平成29年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:17004)

1. 共同研究課題名	1型糖尿病モデルに生じるサルコペニア発症機構の解明及び栄養学的アプローチ			
2. 共同研究目的	ストレプトドトシン (STZ) 誘発性1型糖尿病モデル動物に認められる著明なサルコペニア発症に対して、SGLT2阻害剤での血糖の正常化では筋萎縮をむしろ悪化させること、インスリン投与自身が最も有効な予防法であること、さらに運動は血糖改善を伴わずサルコペニア発症を軽減させることを申請者は見出した。このような1型糖尿病患者の新たな合併症と考えられるサルコペニアの発症メカニズムを検討し、人にも安全性の高い糖原性アミノ酸や解糖系中間代謝物などの栄養素の効果を明らかとすることで、糖尿病合併サルコペニアに対して栄養学的アプローチが可能かどうかを明らかとすることを目的とする。PET/CTを用いた栄養素の動態研究により栄養学的アプローチの成果を臨床応用に橋渡しすることを目的としたトランスレーショナル研究の基盤技術の確立を目指す。			
3. 共同研究期間	平成29年4月1日 ~ 平成30年3月31日			
4. 共同研究組織				
氏名	所属部局等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 堤理恵	医歯薬学研究部・代謝栄養学分野	助教	研究の実施・統括	
(分担研究者) 阪上浩	医歯薬学研究部・代謝栄養学分野	教授	研究の助言	
黒田雅士	医歯薬学研究部・代謝栄養学分野	特任助教	細胞実験の実施	
山崎幸	医歯薬学研究部・代謝栄養学分野	大学院生	動物実験の実施	
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	代謝シグナル解析分野	氏名	北村忠弘

(課題番号:17004)

6. 共同研究計画

1型糖尿病モデル動物を用いて糖尿病患者の新たな合併症と考えられるサルコペニアの発症メカニズムを検討し、糖原性アミノ酸や解糖系中間代謝物などの栄養素の効果を明らかとする本研究のため、以下の研究計画を立案した。

1. STZ 誘発性 1 型糖尿病モデル動物におけるサルコペニア発症メカニズムの検討

- ・インスリンの絶対的不足である STZ 誘発性 1 型糖尿病モデル動物の各臓器では細胞内のエネルギー (ATP) 枯渇がサルコペニア発症の重要な要因と考えられるため、肝臓や骨格筋でのメタボローム解析を行うことで解糖系及び TCA 回路での中間代謝産物を評価し、ATP を供給し得る作用点を明らかとする。
- ・2型糖尿病患者のサルコペニアの原因の一つとして知られる血中 IGF-1 の低下を始めとして、インスリンの絶対的不足によるホルモン分泌異常を評価し、インスリン作用の標的臓器を明らかとする。
- ・サルコペニア発症を軽減させる自発運動の作用機序をシグナル伝達解析と遺伝子発現から評価、運動の作用点を検討し、エネルギー枯渇やホルモン分泌異常の観点からサルコペニア発症メカニズムを解明する。

2. STZ 誘発性 1 型糖尿病モデル動物におけるサルコペニア発症を予防する栄養素の検討

- ・各臓器で細胞内エネルギー枯渇を呈する STZ 誘発性 1 型糖尿病モデル動物に対して、ロイシンおよび解糖系中間代謝物であるピルビン酸を投与し、サルコペニア発症予防効果を明らかとする。
- ・ロイシンに関しては、mTOR のノックアウトマウスを用いて同様の検討を実施することで、ロイシンの作用点を明らかとする。
- ・ロイシンおよびピルビン酸を投与とサルコペニア発症を軽減させる自発運動との相乗効果を検討する。
- ・以上の検討により、1型糖尿病をはじめとする糖尿病合併サルコペニアに対して栄養学的アプローチが可能かどうかを明らかとする。

3. ロイシンおよびピルビン酸の PET/CT プローブの作製と PET 画像上で四次元的評価

- ・STZ 誘発性 1 型糖尿病モデル動物においてロイシンおよびピルビン酸の取り込みをリアルタイムで視覚化することで標的臓器の同定を試み、さらには運動負荷時の動態を PET-CT により解析することで、生体内でのロイシンおよびピルビン酸の動態を明らかとする。

7. 共同研究の成果

サルコペニアは2型糖尿病患者では高齢者でなくても有病率が高いことが以前から知られているが、本邦の1型糖尿病患者でも約5倍の有病率を有することが徳島大学糖尿病臨床・研究開発センターから報告された。我々は、ストレプトドトシン (STZ) 誘発性 1 型糖尿病モデル動物においても著明なサルコペニアを発症し、SGLT2 阻害剤での血糖の正常化では筋萎縮をむしろ悪化させること、インスリン投与自身が最も有効な予防法であることを見出した。さらに STZ 誘発性 1 型糖尿病モデル動物における運動は血糖改善を伴わずサルコペニア発症を軽減させた。本研究ではこのような 1 型糖尿病モデル動物を用いて糖尿病患者の新たな合併症と考えられるサルコペニアの発症メカニズムの検討としてメタボローム解析による解糖型亢進、TCA、エネルギー産生障害の影響を明らかにした。またこれに対してロイシンの前投与が筋タンパク維持に重要であることが示唆された。また、サルコペニア症例では糖取り込みが抑制されることが PETprobe 実験より明らかとなった。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

現在投稿中

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

現在投稿準備中