

Improved endurance capacity of diabetic mice during SGLT2 inhibition: Role of AICARP, an AMPK activator in the soleus

中村, 慎太郎

<https://hdl.handle.net/2324/7182353>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2023 The Authors



氏 名： 中村 慎太郎

論文名： Improved endurance capacity of diabetic mice during SGLT2 inhibition: Role of AICARP, an AMPK activator in the soleus

(SGLT2阻害による糖尿病マウスの持久力向上： ヒラメ筋における内因性AMPK活性化因子AICARPの役割の可能性)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】糖尿病は骨格筋の量と機能の低下を促進させることが報告されている。骨格筋は代謝特性の異なる遅筋線維と速筋線維で構成され、遅筋は酸化的リン酸化、速筋は解糖系によるエネルギー産生を行い、それぞれ持久的運動、瞬発的運動で利用される。2型糖尿病患者の骨格筋においては遅筋線維が減少しているとの報告がある。SGLT2阻害薬は糖排泄によるカロリーロスが亢進し、筋蛋白分解が亢進することでサルコペニアを進行させる可能性が指摘されている一方で、一部の臓器において代謝改善に伴う臓器保護効果が報告されている。現時点でSGLT2阻害薬が骨格筋に与える影響は十分に解明されておらず、特に遅筋、速筋に分けての報告は少ない。以前我々は非糖尿病マウスへのSGLT2阻害薬の投与により遅筋、速筋で異なる代謝変化を認めることを報告しており、今回肥満糖尿病マウスの骨格筋に与える影響を遅筋と速筋に分けメタボロミクス解析を含む評価を行った。

【結果】8週齢の雄性 db/db マウスと $db/+$ マウスを、通常食あるいはCANA混餌食により4週間飼育した。糖尿病では非糖尿病に比し骨格筋重量は遅筋で51.4%、速筋で59.1%減少したが、CANA投与ではいずれも有意な変化は認めなかった。一方で運動機能は、糖尿病で握力に有意差はなく、CANA投与でも変化を認めなかったが、トレッドミル走行距離は糖尿病では非糖尿病に比し95%低く、CANA投与により4.7倍増加した。メタボローム解析で遅筋において糖尿病ではアセチルCoAを含むTCAサイクルの代謝物の減少を認めたが、CANA投与で増加に転じた。遅筋におけるアセチルCoAおよびTCAサイクルの代謝物の変化に関して、脂質代謝に注目した。非糖尿病に比し糖尿病の遅筋において長鎖アシルCoA (C18)の増加を認め、中鎖～短鎖アシルCoAは不変～減少を認め、 β 酸化の停滞が示唆された。一方でCANA投与群では中鎖～短鎖アシルCoAの増加を認め、 β 酸化が進行しアセチルCoAの供給が増加していると考えられた。CANA投与の遅筋において脂肪酸酸化の亢進を認めた原因として、遅筋において糖尿病CANA投与群で非投与群の2.85倍増加したAICARPに注目した。AICARPはAMPKを活性化することが知られており、遅筋では糖尿病でAMPKのリン酸化は40%低下したが、CANA投与により1.88倍上昇した。速筋では糖尿病およびCANA投与でAMPKのリン酸化に有意な変化を認めなかった。また、AMP/ATP比はCANA投与により変化を認めなかったことから、CANA投与による遅筋のAMPKのリン酸化にはAICARPが寄与している可能性が考えられた。

【結論】CANA投与による肥満糖尿病マウスの遅筋、速筋への影響を評価した。CANAは肥満糖尿病で低下した骨格筋重量に影響を与えず、低下した持久運動機能を改善させた。持久運動機能の改善にはCANA投与の遅筋で増加した内因性AICARPがAMPKの活性化させることで脂質代謝 (β 酸化) を促進させ、エネルギー産生を改善させたことが寄与している可能性が示された。