九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

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

KYUSHU UNIVERSITY

（別紙様式２）

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
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　上住　聡芳 副　査　　九州大学　　教授　　中島　康晴 副　査　　九州大学　　教授　　今井　猛

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

（主論文内容の要旨）

【背景】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を指摘されているが、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。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(糖尿病マウス)と*db/+*マウス（非糖尿病マウス）を、通常食あるいはCANA混餌食により4週間飼育した。糖尿病マウスでは遅筋、速筋いずれも骨格筋量は減少したが、CANA投与で変化を認めなかった。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は増加したが、中～短鎖アシルCoAは減少した。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。また糖尿病マウスの遅筋においてCANA投与により増加したAICARPに着目した。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。

【結論】CANAは肥満糖尿病で低下した骨格筋重量に影響を与えず、肥満糖尿病状態で低下した持久的運動機能を改善させた。CANA投与により内因性のAICARPが増加しAMPKを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可能性が示された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。