

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 剣持 佑介
 学位 博士 (農学)
 学位記番号 新大院博 (農) 第 179 号
 学位授与の日付 平成 30 年 3 月 23 日
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
 博士論文名 肥満 2 型糖尿病モデル SDT fatty ラットの骨格筋についての病態生理学的解析

論文審査委員 主査 教授・山田 宜永
 副査 教授・高田 良三
 副査 教授・中野 優
 副査 准教授・杉山 稔恵
 副査 所長・新村 末雄 (放送大学新潟学習センター)
 副査 主席研究員・太田 毅 (日本たばこ産業株式会社)

博士論文の要旨

我が国は世界に先駆けて超高齢社会を迎え、従来は単なる加齢現象とされてきた身体変化が疾患として注目されてきている。サルコペニアは骨格筋量の減少と筋力の低下で定義される老年症候群で、転倒、骨折、寝たきり及び要介護などの大きなリスクファクターとなり、高齢者の QOL を大きく損なう要因でもある。高齢化の進む国や社会においてサルコペニアは重要な健康問題となり、その対策の必要性が高まっている。現状、サルコペニアを適応とする薬剤はなく、有用な治療法はない。正常動物の加齢を待つには数年単位の研究期間が必要となることや、表現型がヒトの筋萎縮と類似した適切な動物モデルが少ないことがサルコペニア研究を難しくしている。

サルコペニアは、加齢のみに起因するものは一次性 (加齢性)、その他の要因 (疾患など) に関連するものは二次性に分類される。二次性サルコペニアをもたらす疾患のうち、糖尿病や肥満などの生活習慣病はサルコペニアを増悪させることが知られる。加齢性・糖尿病性いずれのサルコペニアもその要因は多因子が複合的に関与しており十分なメカニズムの解明には至っていないものの、その根底にはインスリン抵抗性や筋タンパク合成系の低下などが病態の共通因子にあるといわれる。したがって、糖尿病に関連したサルコペニアのメカニズムを解明することは、糖尿病性のサルコペニアの対策のみならず、加齢性のサルコペニアのメカニズム解明につながる可能性がある。そこで、肥満 2 型糖尿病モデルの SDT fatty ラットを用いて、8 週齢から 40 週齢までの骨格筋の病態生理学的解析を実施し、糖尿病に関連したサルコペニアモデルとしての有用性を検討した。

SDT fatty ラットの血糖値、血中トリグリセリド及び総コレステロールは 8 週齢時から有意に高値を示し、糖脂質代謝異常を発現することが確認された。過食とインスリン抵抗性に関連して肥満を呈し、8 週齢では体重が高値 (正常対照ラットに比較し+23%) であったのにも関わらず、骨格筋重量はヒラメ筋 (I 型筋優位) で -10%、長趾伸筋 (II 型筋優位) で -34% と低値を示した。16 週齢以降、SDT fatty ラットでは骨格筋重量の低値を示し、これに一致して組織学的には筋線維あたりの横断面積の低値が認められた。

また、筋タンパク合成系の指標の血漿中 IGF-1 レベルの低下、握力測定による筋力の低下などが 24 週齢以降の SDT fatty ラットで確認された。一方、筋タンパク分解系の評価については、骨格筋蛋白の分解系マーカーである Murf-1 及び Atrogin-1 の mRNA 量測定を実施したが、いずれの週齢の SDT fatty ラットにおいても両因子の有意な増加は認められなかった。骨格筋の病理組織検査においては、SD ラットは加齢性に筋線維の面積が増加したのに対し、SDT fatty ラットは加齢に伴う筋線維面積の増加の程度が小さく、その程度は II 型筋線維が I 型筋線維に比べて明らかであった。これは加齢性の筋萎縮が白筋優位に進行するという文献報告に一致していた。SDT fatty ラットの骨格筋では脂肪膜蛋白である Adipophilin についての免疫染色で陽性となる脂肪滴 (intramyocellular lipid droplet: IMCL) が認められ、加えて電顕的にも脂肪滴であることを確認した。IMCL は、インスリン抵抗性や筋量・筋力低下などに関連するという報告がなされている。さらに、骨格筋線維細胞内のミトコンドリアの内部構造に異常が認められた。骨格筋の機能及び形態の調節にミトコンドリアは深く関わっており、本ラットの骨格筋の萎縮性変化にミトコンドリアの機能異常が関与している可能性が示唆された。さらに、筋力 (握力) の測定では、SDT fatty ラットは 24 及び 40 週齢で有意な低値を示した。以上、SDT fatty ラットでは、筋量減少、筋力低下、筋蛋白合成系シグナルの低下など、サルコペニアの指標となる病態生理学的変化が認められた。SDT fatty ラットは糖尿病・肥満サルコペニアのモデルとして有用となる可能性が示唆された。

審査結果の要旨

超高齢化社会の到来により、寝たきりや要介護のリスク因子となるサルコペニアに対する社会的な注目は年々高くなっており、研究対象としての注目度も高い。糖尿病はサルコペニアの増悪因子であり、糖尿病モデル動物を用いた研究によりそのメカニズムの解明が期待される。SDT fatty ラットは重篤な糖脂質代謝異常を示すモデルとして知られるが、骨格筋の病態についての報告はなく、本研究は SDT fatty ラットの骨格筋の病態を詳細に解析した初めての報告となる。

SDT fatty ラットは、正常対照に比較して、骨格筋量の低値、筋線維面積の低値、骨格筋蛋白合成系のシグナルであるインスリン及び IGF-1 の低値、筋線維内の脂肪滴の増加・ミトコンドリア形態異常及び筋力の低下を示すことが明らかとなった。これらはヒトで報告されているサルコペニアの特徴と類似しており、糖尿病に関連するサルコペニアの研究における SDT fatty ラットのモデル動物としての有用性が示された。これらの研究成果は、サルコペニアの病態解明に寄与する重要な学術的知見を提供している。

本研究の内容は、いずれもレフリースシステムの確立された学術雑誌に 5 件掲載されており、学術的価値が非常に高いと評価された。

よって、本論文は博士 (農学) の博士論文として十分であると認定した。