

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	田 蒔 昌 憲
主 論 文 題 名 Chronic kidney disease reduces muscle mitochondria and exercise endurance and its exacerbation by dietary protein through inactivation of pyruvate dehydrogenase (慢性腎臓病では骨格筋ミトコンドリアが減少して持久力が低下し、高蛋白食によるピルビン酸デヒドロゲナーゼの抑制で持久力がさらに低下する)				
(内容の要旨) 慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) ではその初期から身体能力が低下し、身体活動の低下は腎機能悪化リスクとなるのみならず、心血管病発症率や生命予後に大きな影響を与える。これまでCKD患者における身体能力低下の主たる原因は筋量減少 (サルコペニア) と考えられ、重要な身体能力規定因子である骨格筋ミトコンドリアについては十分検討されていない。そこで我々は軽症CKDモデルである5/6腎摘マウスにおいて身体能力の経時的変化を評価し、筋肉量やミトコンドリア量が増化するメカニズムを検討した。さらには高蛋白食がCKDモデルマウスの身体能力に与える影響を検討した。また培養骨格筋細胞C2C12を用いて、アミノ酸がエネルギー代謝に与える影響や、CKDで増加する炎症性サイトカインや酸化ストレスがミトコンドリアに与える影響を検討した。 6, 7週齢のC57Bl/6マウスに5/6腎摘を施行した後、16-20週齢における身体能力 (握力、持久力) を評価し、その後回収した組織にて筋肉量、骨格筋ミトコンドリア量、筋肉量やミトコンドリア量を規定する分子の蛋白レベルならびに遺伝子発現を評価した。16-20週齢の若齢5/6腎摘マウス骨格筋ではミトコンドリア量を規定する分子であるPGC-1 α の発現が低下して持久力が低下した。一方、筋肉量と筋力は保たれており、骨格筋分解シグナルである活性型Caspase-3と肥大シグナルであるS6K1双方の亢進を認めた。48-52週齢の加齢5/6腎摘マウス骨格筋ではS6K1活性が減弱し、持久力のみならず筋力および筋肉量の減少を認めた。つぎに5/6腎摘マウスに高蛋白食を与えると筋肉量と筋力は増加したが、好氣的解糖促進分子であるピルビン酸脱水素酵素 (pyruvate dehydrogenase; PDH) 活性が抑制され、酸素消費が減少し乳酸産生が増加することで持久力が低下した。一方、PDH活性を賦活するdichloroacetateを投与すると高蛋白投与5/6腎摘マウスの持久力は有意に増加した。C2C12細胞に、高蛋白食で増加するアミノ酸を添加して24時間後にエネルギー代謝の変化を解析すると、PDH活性が低下して酸素消費とATP量も低下した。C2C12細胞に、CKDで増加する炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6) ないしは酸化ストレス関連物質 (acrolein, 4-hydroxyenoal) を添加すると、用量依存的にミトコンドリア量が低下した。 以上より、軽症CKDを模倣する5/6腎摘マウスにおいて、筋肉量と筋力の低下に先行して骨格筋ミトコンドリアが減少し、それに伴い持久力が低下することを見出した。CKDで増加する炎症性サイトカインや酸化ストレスがミトコンドリアに影響を与えることが示唆された。高蛋白食による持久力低下において、PDH活性低下に伴う好氣的解糖の抑制が重要な役割を果たすと考えられた。				