

自己評価報告書

平成 23 年 3 月 31 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2012

課題番号：20500628

研究課題名（和文）酸化ストレスから見た糖尿病性筋萎縮のメカニズムとその抑制に関する研究

研究課題名（英文）Study on the mechanism for muscle atrophy and associated with diabetes and suppress it using anti-oxidant.

研究代表者

大森 大二郎 (Daijiro Ohmori)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：00124967

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：生活習慣病、2型糖尿病、インスリン抵抗性、筋萎縮、抗酸化物質

1. 研究計画の概要

本研究では糖代謝のターゲット臓器として骨格筋に注目し、2型糖尿病発症予防および合併症の軽減を達成目標とする。抗酸化物質としては赤色カロテノイドであるアスタキサンチンを採用し、2型糖尿病モデルラットとして OLETF を用いて以下の計画で研究を行う。

2型糖尿病モデルラット (OLETF) の糖尿病発症初期の臓器を用いて、酸化傷害タンパク質、リン酸化タンパク質にターゲットを絞ったプロテオーム解析の手法を用いて、筋萎縮発症に伴う細胞内シグナル伝達物質の変化に関する知見を得る。得られた知見を基にして、抗酸化物質投与によるインスリン抵抗性軽減と糖尿病に伴う筋萎縮抑制との関連について考察する。

次に、糖尿病後期（約2年後）まで飼育を続け、抗酸化物質投与の糖尿病合併症に対する影響を調べる。まず、糖負荷試験・血中インスリン・コレステロール・中性脂肪・HDL量・体重・筋重量・尿タンパク量を測定した後、臓器、主に骨格筋・血管・心臓・膵臓・腎臓の組織像および酸化傷害マーカー等の生化学的知見を得る。得られた知見を基にして、抗酸化物質投与と糖尿病合併症との関連について考察する。

以上の実験の結果をふまえて、ホイールを用いた自由運動負荷を与えた場合の効果についての実験を実施し、規則的な運動と抗酸化物質投与がインスリン抵抗性の改善、糖尿病に伴う骨格筋萎縮抑制に対して相乗効果を与えるかについての知見を得る。

2. 研究の進捗状況

現時点で以下の知見が得られた。

(1) 2型糖尿病発症初期における知見：インスリン抵抗性発症をしたモデルラット (OLETF、25 週齢) では、骨格筋の萎縮が起こり、この時、骨格筋における Akt のリン酸化が低下した。この筋萎縮は抗酸化物質投与により抑制され、Akt のリン酸化は維持されていた。その後、52 週齢では抗酸化物質投与群でも筋萎縮が進行し Akt のリン酸化が低下した。

(2) 2型糖尿病後期における知見：98 週齢では糖尿病発症群の体重はコントロール群に対して有意に減少していたが、抗酸化物質投与群では体重減少は認められなかった。また、抗酸化物質投与群では、糖負荷試験で血中インスリン濃度が維持されていた。

(3) (1) の知見から糖負荷に伴う Akt のリン酸化の変動について、心筋を用いて調べたところ、骨格筋と異なり空腹時では Akt のリン酸化は認められず、血中インスリン濃度増加依存性に Akt はリン酸化され、リン酸化 Akt に解糖系酵素の GAPDH が結合し、結合した GAPDH がリン酸化されていることが分かった。

3. 現在までの達成度

区分：③やや遅れている。

当初の計画から派生して新規な知見（上記(3)）が得られたため運動と抗酸化物質の相乗効果についての実験の着手が遅れている。

他の計画はおおむね順調に進捗している。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 糖尿病発症初期の臓器を用いて、酸化傷害タンパク質、リン酸化タンパク質にターゲットを絞ったプロテオーム解析を実施する。

(2) 糖尿病初期、後期で採取した臓器試料について酸化障害マーカー等の生化学的知見を得る。特に糖尿病後期におけるインスリン保全に注目し、膵臓を中心に実験を進める。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

(1) Iwasaki, T., Samoilova, R.I., Kounosu, A., Ohmori, D. and Dikanov, S. A., Continuous-Wave and Pulsed EPR Characterization of the [2Fe-2S](Cys)₃(His)₁ Cluster in Rat MitoNEET., J. Am. Chem. Soc., 査読有り, 131, 13659–13667, 2009

(2) Baba T, Kobayashi H, Kawasaki H, Mineki R, Naito H and Ohmori D. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase interacts with phosphorylated Akt resulting from increased blood glucose in rat cardiac muscle., FEBS Letter, 査読有り, 584, 2796-2800, 2010

〔学会発表〕(計2件)

(1) 馬場猛、小林裕幸、内藤久土、川崎広明、大森大二郎、心筋における血糖値制御に関わる新規ネットワークの探索、第82回日本生化学会大会、2009年10月24日、神戸ポートアイランド

(2) Kobayashi H, Baba T, Naito H, Uchida K and Ohmori D. Effects of astaxanthin on type II diabetes model rat, Otsuka Long -Evans Tokushima Fatty rats (OLETF), Pacificchem 2010, Dec. 19, 2010, Honolulu, Hawaii, USA