

博士論文(要約)

エネルギー代謝調節の多臓器連関における骨格筋の役割の解明

上原 昌晃

【背景】

19世紀から20世紀にかけ、C. Bernard、W. Cannonらによって恒常性の概念が確立された。生体の恒常性維持には内外の環境変化への適応が必須である。個体のエネルギー代謝系も栄養状態や身体活動状況など様々な変化に応じてエネルギー代謝を柔軟に変化させており、このような適応機構は代謝可塑性と呼ばれ、その解明は恒常性維持機構の本質的理解に必須である。

体組成はエネルギー代謝の調節機構に立脚しており、これらは液性因子を介した臓器連関によって影響を受ける。グルココルチコイド(GC)の過剰は劇的な体組成変容とエネルギー代謝の調節機構の揺らぎを引き起こすが、近年の報告ではそのGC過剰における体組成の変容に臓器間の連関が関与する可能性が示唆され、また骨格筋特異的GC受容体(GR)欠損マウス(GRmKO)を用いた解析から骨格筋のGC作用を介した臓器間の連関が体組成の変容に関与することが示された。これらのことから、骨格筋のGC作用を介した臓器間の連関がエネルギー代謝の調節機構の重要な構成要素の一つである可能性が示唆された。

【目的】

骨格筋のGC作用を介した臓器間の連関がエネルギー代謝の調節機構の重要な構成要素の一つであることを示すことを目的とした。

【方法】

GC過剰モデルマウスは、野生型マウスまたはGRmKOに4週間にわたりコルチコステロン(CORT)溶液を飲水として投与することで作成した。体組成の変容の指標として、解剖による臓器重量の計測とともにコンピュータ断層撮影(CT)による定量的解析を行った。

【結果】

1. CORT投与群は、副腎萎縮に加えて、高血糖・高インスリン血症・HOMA-IR上昇・高トリグリセリド血症などのエネルギー代謝異常、内臓脂肪増加・皮下脂肪増加・骨格筋量減少などの体組成変容を認めた。脂肪組織のCT値を-200HUから0HUまでと定義することにより、腰部の内臓脂肪と皮下脂肪の断面積と体積を定量的に解析し、内臓脂肪増加、皮下脂肪増加、および内臓脂肪と皮下脂肪の体積比の増加をそれぞれ示した。さらに、上記で示した副腎重

量、体組成、エネルギー代謝の変化は相互に相関関係を示した。

2. GRmKO では、CORT 投与群における脂肪蓄積や筋萎縮など体組成の変容やエネルギー代謝の異常が、食事量や副腎重量の変化は野生型マウスと同様だったにも関わらず抑制された。そして、1.にて見られた体組成の変容とエネルギー代謝異常の相関関係のほとんどが見られなくなった。

【考察】

遺伝子背景・週齢・飼育環境を揃え一様に CORT を投与したマウスであっても副腎重量にばらつきがあり、個体によっては対照群の範疇との差が小さいものもあったことから、同じ CORT 投与群の中でも GC 過剰のレベルは全く異なることが示唆された。それにも関わらず副腎重量、体組成の変容、エネルギー代謝の異常が相互に相関関係を示したことより、GC 作用に応じて体組成やエネルギー代謝を変化させる共通の分子生物学基盤として、おそらくは液性因子や代謝産物を介した臓器間の連関の存在が示唆された。

そして、GRmKO では上記の相関関係の多くが見られなくなったことから、体組成やエネルギー代謝を変化させる臓器間の連関が主に骨格筋を介した GC 作用によって調節されること、すなわち骨格筋 GR が臓器間の連関に基づくエネルギー代謝調節の基幹的要素の一つであると結論づけられた。かかる結果は、GC 過剰に限らず、中枢神経系による視床下部-下垂体-副腎系を介したエネルギー代謝調節が生体の恒常性維持に深く関わることの証左と言える。