

報告番号	甲栄第 280 号	氏名	新井田 裕樹
題目	Reduction of stearoyl-CoA desaturase (SCD) contributes muscle atrophy through the excess endoplasmic reticulum stress in chronic kidney disease (stearoyl-CoA desaturaseの低下は慢性腎臓病における過剰な小胞体ストレスを介して筋萎縮に寄与する)		
<p>筋萎縮は筋肉量の減少と筋力の低下などを特徴とする。慢性腎臓病 (CKD) による筋萎縮はCKD患者の予後悪化に関与する。しかし、CKDによる筋萎縮の発症機序は多岐にわたり、有効な治療・栄養療法および詳細な機序は解明できていない。近年、CKDにおける脂肪酸不飽和化酵素Stearoyl-CoA desaturase (SCD) 活性低下を介した不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸比の不均衡が過剰な小胞体 (ER) ストレス応答活性化による血管石灰化や腎機能低下を惹起することが報告されている。しかし、CKDに伴う筋萎縮へのこれらの関与は検討されていない。本研究では、CKDモデル動物および筋管細胞における骨格筋の脂肪酸代謝異常がCKDに伴う筋萎縮に与える影響を検討した。</p> <p>8週齢雄性Wistar ratにアデニンを含む食餌(0.3%)を6週間与え、アデニン誘導性CKDモデルラット (CKD群) を作製した。筋萎縮を判断するため腓腹筋の重量および筋断面積を評価した。Control群と比してCKD群の骨格筋では、腓腹筋の重量および平均筋断面積の減少が確認された。さらに、Control群と比してCKD群の腓腹筋ではERストレス応答 (BiP、s-XBP1、ATF4、CHOP) および筋特異的ユビキチンE3リガーゼ関連遺伝子 (Atrogin1、MuRF1) mRNA発現量が増加した。腓腹筋の脂肪酸組成を解析した結果、Control群と比較してCKD群の不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸比 (16 : 1/16 : 0比および18 : 1/18 : 0比) 低下が確認された。Control群と比してCKD群で腓腹筋のSCD1およびSCD2遺伝子 mRNA発現量の減少がみられた。</p> <p>次に、筋管細胞を用いて骨格筋におけるSCD活性低下を介した筋萎縮への関与を検討した。マウス筋芽細胞株であるC2C12細胞を分化用培地にて6日間培養し、筋管細胞へと分化させた。分化後、SCD活性阻害剤を添加により筋萎縮の影響を評価した。Vehicle (DMSO) 群と比してSCD活性阻害剤群の平均筋管径の減少がみられ、ERストレス応答および筋特異的ユビキチンE3リガーゼ関連遺伝子mRNA発現量の増加が確認された。加えて、これらは不飽和脂肪酸である18 : 1の同時投与により改善した。</p> <p>さらに、筋管細胞を用いて骨格筋のSCD活性の低下を介した筋萎縮に過剰なERストレス応答活性化の関与を検討した。SCD活性阻害剤を投与した筋管細胞へのERストレス抑制剤 (4-PBA) 同時投与は、SCD活性阻害剤投与群と比して平均筋管径の増加およびERストレス応答および筋特異的ユビキチンE3リガーゼ関連遺伝子mRNA発現量の減少が確認された。</p> <p>最後に、CKDモデル動物での過剰なERストレス抑制による筋萎縮への影響を検討した。8週齢雄性C57BL/6Jマウスにアデニン (0.2%) を含む食餌を6週間与え、CKDモデルマウス (CKD群) を作製した。また、アデニンに加え4-PBA (0.88%) を混餌投与したCKD + 4-PBA群も作製した。CKD群と比較してCKD + 4-PBA群では腓腹筋の重量および平均筋断面積、握力の有意な増加を認めた。加えて、CKD群と比較してCKD + 4-PBA群の腓腹筋におけるERストレス応答および筋特異的ユビキチンE3リガーゼ関連遺伝子mRNA発現量の減少が確認された。以上より、CKDの骨格筋におけるSCD活性の低下は、過剰なERストレスを介したCKDによる筋萎縮を引き起こす可能性が示唆された。</p>			

報告番号	甲 栄 第 280 号	氏名	新井田 裕樹
審査委員	主査 阪上 浩 副査 宮本 賢一 副査 中尾 玲子		
題目	Reduction of stearoyl-CoA desaturase (SCD) contributes muscle atrophy through the excess endoplasmic reticulum stress in chronic kidney disease (stearoyl-CoA desaturaseの低下は慢性腎臓病における過剰な小胞体ストレスを介して筋萎縮に寄与する)		
著者	Yuki Niida, Masashi Masuda, Yuichiro Adachi, Aika Yoshizawa, Hirokazu Ohminami, Yuki Mori, Kohta Ohnishi, Hisami Yamanaka-Okumura, Takayuki Uchida, Takeshi Nikawa, Hironori Yamamoto, Makoto Miyazaki, and Yutaka Taketani		
	令和 2年 3月 10日 Journal of Clinical Biochemistry and Nutritionに受理済		
要旨	<p>本研究は慢性腎臓病 (CKD) の病態において、骨格筋における脂肪酸代謝異常が過剰なERストレスを介して筋萎縮を引き起こす可能性を検討したものである。</p> <p>CKDによる筋萎縮は、CKD患者の予後悪化に関与する。しかし、CKDによる筋萎縮の発症機序は多岐にわたり、詳細な発症機序は解明されていない。近年、CKDにおける脂肪酸不飽和化酵素Stearoyl-CoA desaturase (SCD) 活性低下を介した不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸比の不均衡が生じ、その結果、過剰な小胞体 (ER) ストレス応答活性化による血管石灰化や腎機能低下を惹起することが報告されている。しかし、CKDに伴う筋萎縮へのこれらの機序の関与は検討されていない。本研究では、CKDに伴う筋萎縮の発症機構を明らかにするために、CKDモデル動物および筋管細胞を用い、骨格筋の脂肪酸代謝異常による筋萎縮発症機序を検討した。</p> <p>8週齢雄性Wistar ratにアデニン食(0.3%)を6週間与えた後、通常食で5週間飼育しCKDモデルラットを作製した。Control群と比してCKD群の腓腹筋は、筋重量の減少および筋繊維の萎縮が確認された。CKD群の腓腹筋においてERストレス応答遺伝子 (BiP, ATF4, CHOP) 及び筋萎縮関連遺伝子 (Atrogin1, MuRF1) のmRNA発現量が増加した。また、腓腹筋における脂肪酸代謝を解析した結果、SCD1, SCD2 mRNA発現量および不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸比はCKD群で低下した。次に、筋管細胞におけるSCD阻害剤の添加により、ERストレス応答や筋萎縮関連遺伝子のmRNA発現量増加および筋管径が縮小すること、ならびに、これらは不飽和脂肪酸投与により改善することを見出した。さらに、アデニン誘導性CKDモデルマウスにおける6週間の小胞体ストレス抑制剤 (4-PBA) 混餌投与は、腓腹筋におけるERストレス応答および筋萎縮関連遺伝子mRNA発現量を抑制するとともに筋萎縮を改善した。</p> <p>以上より、CKD病態下では、骨格筋におけるSCD活性が低下し、過剰なERストレスを介したCKDによる筋萎縮を引き起こす可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、CKDの骨格筋における脂肪酸代謝異常がCKDに伴う筋萎縮の機序の一つであることを示唆するものであり、博士 (栄養学) の学位授与に値すると判定した。</p>		