

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	SGLT2 変異モデルによる高糖質摂取と運動のエネルギー代謝に対する影響				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	井口 和明
	研究分担者	所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	井口 和明

講演題目	SGLT2 変異モデルによる高糖質摂取と運動のエネルギー代謝に対する影響
------	--------------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望	<p>糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬は著しい血糖降下効果を示す。老化促進モデルマウス SAM のなかで、P10 系統（以下、P10）は、本学の海野らにより遺伝子解析され、腎 SGLT2 遺伝子の変異が見つかり、グルコース再吸収が十分でなく、糖尿および低血糖傾向であることが分かった。P10 は短命で、加齢による脳萎縮もみられる。このことは、低血糖に基づくエネルギー代謝が脳機能や脳萎縮、寿命等に影響する可能性が考えられた。本研究では、P10 マウスの糖質代謝およびエネルギー代謝について、エネルギー代謝関連の基礎的解析を遺伝子レベルで解析し、その因果関係を明らかにすることを目的とした。SGLT2 変異のない SAMR1 系統マウス（以下、R1）を対照群として、10 週間の高糖質摂取による代謝変化を比較検討した。P10 は 6 週令時点ですでに R1 より約 10% 低体重であり、10 週後の 16 週令では R1 より 17% 低体重の 31g 前後であった。10% グルコースを飲水に混ぜて摂取させる群（高糖質摂取群）では、SAMP10 の体重は 16 週令で約 37g と、R1 とほぼ同じレベルに伸びた。このことは、P10 では標準の餌だけでは、糖質が十分でないことが示唆された。なお、R1 の高糖質摂取群では体重変化は水摂取群と全く変わらなかった。10 週間の摂餌量は P10 と R1 で全く変わらず、高糖質摂取では、R1 で約 30%、P10 で約 55% 低下した。10 週間の摂水量は、R1 に比し P10 では約 50% 増加しており、グルコース再吸収能の低下に伴う浸透圧調節等の変化が起きていることが示唆された。なお、腎における水再吸収の遺伝子発現が著しく低下していた。また、高糖質摂取により、R1、P10 ともに摂水量が約 3.6 倍に増加した。カロリーベースで比較すると、水摂取では R1 と P10 での差異はなかったが、高糖質摂取により R1 で約 20% 減、P10 で約 40% 減であった。16 週令の精巣上体脂肪量は、R1 では高糖質摂取により増減はなかったが、P10 では約 2 倍になった。血糖値は 16 週令で P10 が R1 とほぼ同じレベルであった。糖質摂取により R1 では 15% 程度増加し、P10 ではむしろ低下していた。肝の糖新生関連の遺伝子発現は、R1 に比し P10 で約 3 倍高かったが、高糖質摂取により R1 と同等のレベルまで低下していた。また、血中ケトン体は高糖質摂取でいずれも 10% 程度増加していた。肝および脂肪組織の脂肪合成関連の遺伝子発現は高糖質摂取により著しく増加していた。以上から、総エネルギー摂取量が低下し高糖質に偏っても、正常マウス R1 では体重では変化がなく、SGLT2 変異 P10 では、体重は増加するものの脂肪蓄積が顕著であった。回転輪のついたケージでの自由運動飼育環境においても同様に検討したが、通常ケージでのそれとの顕著な差異は認めなかった。今後、本条件下での長期摂取による脳の機能変化を詳細に検討する。</p>
-----------------	---