

様式(7)

論文内容要旨

報告番号	甲栄第 294 号	氏名	三島 優奈
題 目	Assessment of insulin resistance in the skeletal muscle of mice using positron emission tomography/computed tomography imaging (PET/CTを用いたマウス骨格筋インスリン抵抗性の評価)		
<p>肝臓と骨格筋は主要なインスリン感受性組織として知られているが、この2つの臓器のインスリン感受性は異なり、生体での骨格筋のグルコース取り込みを単独で測定することは糖代謝異常やインスリン抵抗性を評価するために有効であると考えられる。一般にインスリン感受性を評価する最も標準的な方法としてはグルコースクランプ法が知られているが、本研究では^{18}F-fluoro-2-deoxy-D-Glucose (FDG)をトレーサとしてPositron emission tomography/computed tomography (PET/CT)を用いて、マウス骨格筋の糖取り込みを非侵襲的かつ経時的に捉えることを試みた。</p> <p>C57BL/6Jマウス(7週齢,雄)に^{18}F FDGを静脈投与(10MBq)し、PET/CTにてグルコース取り込み量を評価したところ、腹腔内へのインスリンの投与(1U/kg BW)または単回の運動を負荷(15m/min 1hr)した後に、後肢骨格筋における^{18}F FDG集積は有意に増加した。PET/CTによる画像評価の信頼性は、2-Deoxy-D-glucose(2DG)を用いた糖取り込みの測定により確かめられた。肥満を呈する糖尿病モデルであるdb/dbマウスのPET/CTによる骨格筋グルコース取り込みは、インスリン誘導性のAktあるいはS6Kリン酸化の減弱が認められた14週齢において、7週齢と比し有意に低下した。インスリン抵抗性指数HOMA-Rの有意な上昇を認めた食餌性肥満モデル (Diet Induced Obesity :DIO) マウスでも骨格筋^{18}F-FDG集積は低下した。骨格筋における^{18}F-FDG集積は血糖値の上昇により競合的に阻害されることが知られているが、SGLT2阻害剤のダパグリフロジン投与によりDIOマウスの高血糖を一時的に是正しても、^{18}F FDG集積の低下には影響が認められなかった。さらに、20週齢DIOマウスのインスリン投与による骨格筋糖取り込みは著明に抑制されていたが、単回運動負荷により^{18}F FDG集積は有意に増加した。</p> <p>以上から、PET/CTはマウス骨格筋の糖取り込みを評価する有効な手段であり、糖尿病モデルマウスにおいても血糖値に依存せずにインスリン抵抗性の変化を捉えることは可能であることが示唆された。また、本論文ではインスリン抵抗性モデルマウスの骨格筋糖取り込みに対するインスリン投与と運動負荷の影響を非侵襲的に視覚化することで、インスリン抵抗性の予防や治療における運動の役割について新たな情報を得ることができた。</p> <p>本研究成果より、骨格筋糖取り込みの経時的変化をPET/CTを用いて捉えることは、インスリン抵抗性などの骨格筋の機能的変化を捉える有効なツールとなり得ることが示された。</p>			

報告番号	甲 栄 第 294 号	氏名	三島 優奈
審査委員	主査 竹谷 豊 副査 二川 健 副査 三好 弘一		
題目	Assessment of insulin resistance in the skeletal muscle of mice using positron emission tomography/computed tomography imaging (PET/CTを用いたマウス骨格筋インスリン抵抗性の評価)		
著者	Yumiko Miyatake, <u>Yuna Mishima</u> , Rie Tsutsumi, Tamaki Otani, Naoya Suemasa, Saeko Masumoto, Masashi Kuroda, Hiroshi Sakaue		
	令和 2 年 6 月 30日発行 Biochemical and Biophysical Research Communications 528巻 3号 499~505ページに発表済		
要旨	<p>本論文では、$[^{18}\text{F}]$-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)をトレーサとして positron emission tomography/computed tomography (PET/CT)を用いて非侵襲的かつ簡便な骨格筋代謝変化の測定を提供することを試みている。マウス骨格筋におけるグルコース取り込みを測定する方法を確立し、骨格筋におけるグルコース代謝の変化を経時的に観察できることを明らかにしている。</p> <p>インスリン感受性の評価にはグルコースクランプ法が最も信頼のおける検査法であるが、手技が煩雑であることから、簡便な方法が探索されている。本論文では、FDG-PET/CTを用いて、マウス骨格筋のグルコース取り込みを非侵襲的かつ経時的に捉えることを目的とした。</p> <p>インスリン投与(1 U/kg BW)または1時間の単回運動負荷(15 m/min)後に、後肢骨格筋におけるFDGの集積は有意に増加した。このFDG-PET/CTによる評価の妥当性は、2-deoxy-D-glucoseを用いたグルコース取り込みの測定により確かめられた。次に、肥満を呈する糖尿病モデルである <i>db/db</i> マウスおよび食餌誘発性肥満モデルである diet-induced obesityマウス (DIOマウス)において、骨格筋グルコース取り込みの変化を同様にFDG-PET/CTを用いて評価したところ、インスリン抵抗性に伴って骨格筋におけるFDG取り込み量の減少が認められ、さらに血糖値に依存せず評価できることも示された。また、DIOマウスにおけるインスリン依存性のグルコース取り込み抑制が認められた後肢骨格筋において、運動負荷によりFDG取り込み量が増加することも示された。</p> <p>以上の結果から、PET/CTはマウス骨格筋グルコース取り込みを評価する有効な手段であり、糖尿病モデルマウスにおいても血糖値に依存せずインスリン抵抗性の変化を捉えることが可能であることが示唆された。また、インスリン抵抗性を有した骨格筋グルコース取り込み量の改善に対する運動の重要性も明らかにした。骨格筋グルコース取り込み量の経時的変化をPET/CTを用いて捉えることは、インスリン抵抗性などの骨格筋の機能的変化を捉える有効なツールとなり得ることが示された。</p> <p>本研究は、骨格筋グルコース代謝における非侵襲的な研究方法を提案し、骨格筋代謝異常の診断および予防・治療法を確立するための重要な知見となることから、博士(栄養学)の学位授与に値すると判定した。</p>		