

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-136	B-820	20-221	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
PPAR $\delta$ attenuates alcohol-mediated insulin resistance by enhancing fatty acid-induced mitochondrial uncoupling and antioxidant defense in skeletal muscle. 骨格筋で PPAR $\delta$ は脂肪酸誘導性ミトコンドリア脱共役と抗酸化防御を亢進してアルコールによるインスリン抵抗性を軽減する			
<b>執筆者</b>			
Koh JH, Kim KH, Park SY, Kim YW, Kim JY.			
<b>掲載誌</b>			
Front Physiol. 2020; 11:749. doi: 10.3389/fphys.2020.00749.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
インスリン抵抗性、PPAR $\delta$ 、ミトコンドリア脱共役、mTOR、UCP3、骨格筋、カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ、抗酸化防御、脂肪酸			32760285
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコール (Alc) 消費は、肝臓や心臓、骨格筋などの多様な臓器の機能不全を生じる。肝臓でのインスリン (Ins) 抵抗性に対する Alc の効果は良く知られているが、骨格筋における効果については混乱している。骨格筋はグルコースの処理と貯蔵の主要部位で、筋肉の Ins 抵抗性は肥満や身体的不活動に関連した代謝機能不全の基礎をなしている。Alc は、脂肪組織の機能不全を亢進して臓器の調節不全を生じることが示唆されている。すなわち、Alc 乱用が脂肪組織での脂肪恒常性を障害して骨格筋での Ins 抵抗性を生じる。しかし、その機序はわかっていない。本研究は、この点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性 ICR マウスと C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> 筋管細胞を使用した。マウスへエタノール (EtOH) (5%) を 5 週間投与し、骨格筋と骨格筋から調製したミトコンドリア (Mit) で解析を行った。グルコース代謝は腹腔内糖負荷試験 (IPGTT) で評価した。細胞でのグルコース取込みは、<sup>14</sup>C-2-deoxy-D-glucose を使用して測定した。Mit の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の放出は H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 検出蛍光タンパク質 (HyPermito) を使用して、酸素消費は酸素電極を使用して測定した。タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> EtOH 投与マウスで、血液遊離脂肪酸レベルと骨格筋 TG (トリグリセリド) 蓄積が増加したが、Mit 代謝関連タンパク質 LCAD は減少した。また、IPGTT の結果は血液グルコース処理速度の低下を示した。これらの変化は、GW501516 (GW, 40 mg/kg) [PPAR<math>\delta</math> 受容体刺激薬] の投与で抑制された。一方、GW は、EtOH 処置とは関わりなく、CACT と UCP3 レベルを増加した。C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> 細胞の EtOH 処置で、リン酸化 (p-) AMPK、CPT1、GLUT4、p-mTOR、p-Rictor [mTORC2 複合体構成タンパク質] レベルが低下した。さらに、グルコース取込みが減少し、Ins 感受性の低下が示された。PPAR<math>\delta</math> を過剰発現した C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> 細胞では p-AMPK と p-Rictor の低下が回復し、EtOH による AKT-S473 リン酸化の低下が阻止された。GW 投与マウスの Mit では、CACT と UCP3 が増加し、また、EtOH 処置で増加した H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の放出が抑制された。Mit 共役効率の検討から、GW は UCP3 を介して Mit 呼吸鎖の脱共役を生じ、脂肪酸を基質として Mit の脂肪酸酸化を亢進することが示され、これらによって、EtOH による骨格筋での TG レベルの増加を抑制することが示唆される。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、骨格筋で PPAR<math>\delta</math> は脂肪酸の利用度の亢進と UCP3 を介した呼吸の脱共役を生じ、EtOH による脂肪毒性 (lipotoxicity) と Ins 抵抗性を防御することを示している。慢性 Alc 消費は、脂肪組織からの TG の蓄積によって代謝機能不全を生じ、AMPK や mTORC2 の活性化を低下させ、ROS 産生を生じる。一方、PPAR<math>\delta</math> は AMPK や mTORC2、ROS の変化を回復し、これらの効果による脂肪酸酸化、Mit 脱共役、UCP3 による抗酸化防御を介して、酸化ストレスに関連した Alc による代謝機能不全を改善する。PPAR<math>\delta</math> の活性化は、Alc の消費による Ins 抵抗性や酸化ストレスを改善する治療標的になると考えられる。</p>			