



Regular exercise and branched-chain amino acids prevent ischemic acute kidney injury-related muscle wasting in mice

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 永田, 総一郎 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003833

論文審査の結果の要旨

急性腎障害 (AKI) はサルコペニアやフレイル等骨格筋萎縮に関連するが、筋萎縮・運動機能低下の機序は不明である。申請者はマウスモデルにおいて機序を検討し、運動と分枝鎖アミノ酸 (BCAA) による治療介入の有効性を評価した。

野生マウスの右腎摘出 2 週間後、左腎に 15 分間の虚血再灌流 (IR) を加え AKI を作成した。これを介入群 (トレッドミル運動と BCAA 投与) と非介入群に分け、IR なしの sham 手術群 (Sham 群) を設けた。1・7 日後の前脛骨筋 (TA) 重量と筋線維断面積 (CSA)、最大持久運動時間とミトコンドリア体積密度 (VVi)、糸球体濾過量 (GFR)、血清尿素窒素 (BUN)、腎組織障害度を評価した。また myostatin、atrogin-1、PGC-1 α の mRNA 発現量、リン酸化 Akt のタンパク質発現量を測定し、筋萎縮に関わるタンパク質同化経路と異化経路を検討した。

非介入群では 7 日後の TA 重量と CSA、最大持久運動時間と VVi は低下し、1・7 日後の myostatin と atrogin-1 が増加、7 日後のリン酸化 Akt が低下したが、介入群では軽減された。また非介入群では 1 日後の PGC-1 α が低下したが、介入群では改善した。非介入群と介入群では GFR と腎組織障害度に差は認めなかったが、7 日後の BUN は介入群で低値であった。

以上より申請者は、虚血性 AKI は myostatin 経路の活性化と Akt の不活性化によるタンパク質同化障害と異化亢進を介して急性筋萎縮を引き起こすが、運動と BCAA はこれらを是正し、PGC-1 α を介したミトコンドリア生合成の増強作用も加わり運動機能改善に寄与すると結論した。

審査委員会では、本研究が AKI による急性筋萎縮に対する運動と BCAA による治療介入の有効性と機序を示した初めての報告であることを高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 椎谷 紀彦

副査 前川 裕一郎 副査 山内 克哉