

論文内容の要旨

氏名	岩井 聡始
Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, semaglutide attenuates chronic liver disease-induced skeletal muscle atrophy in diabetic mice	
(和訳) グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬であるセマグルチドは、糖尿病合併マウスにおける慢性肝疾患に起因した骨格筋萎縮を抑制する。	

論文内容の要旨

【背景】サルコペニアは慢性肝疾患の重要な合併症であるが、有効な治療法に乏しい。グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) は、慢性腎臓病モデルマウスやデキサメタゾン誘発筋萎縮モデルマウスにおける骨格筋萎縮抑制作用が報告されており、糖尿病合併肝硬変 (DM-LC) においても骨格筋萎縮を抑制するか基礎的に検討した。

【方法】KK-Ay マウス (雄性 10 週齢) に 5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine (DDC) 含有食を与えて DM-LC 関連サルコペニアを発症させ、GLP-1RA である semaglutide を投与して骨格筋萎縮への影響を検討した。また、分子的機序について C2C12 筋芽細胞を用いて検証した。

【結果】DDC は肝臓において脂肪化や炎症、線維化を惹起するが、semaglutide はこれらを抑制するとともに、肝臓でのインスリン様成長因子-1 (IGF-1) 産生を増加させ、活性酸素種 (ROS) の蓄積を減少させた。これにより肝由来の炎症性サイトカインや ROS による骨格筋へのストレスが軽減された。また、骨格筋では GLP-1R を介したユビキチン-プロテアソーム系抑制のほか、cAMP を介した PKA および AKT の活性化、ミトコンドリア機能改善、ROS 蓄積抑制、熱ショック転写因子-1 (HSF-1) 活性化など、複数の経路を介して萎縮が抑制された。

【結論】GLP-1RA は多機能に渡って DM-LC に関連するサルコペニアを抑制し、新たな治療選択肢となる可能性が示唆された。