

研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科
氏 名	宮地 康高
研 究 テーマ	骨格筋機能におけるプリン代謝産物の生理的並びに病態生理学的意義の解明

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
 （図表、写真等の貼付を含む）

高齢化社会の日本で、サルコペニアの予防・治療法の確立は喫緊の課題である。糖尿病・肥満を含む慢性疾患は、サルコペニアの危険因子であるが運動機能低下に関する分子基盤には不明な点が多い。更に、慢性疾患患者を対象とした骨格筋に関する臨床研究は、測定の簡便さから筋肉量や握力を評価したものが多く、持久力を評価することは稀である。結果として、肥満者は筋肉量が多く握力も強いいため、従来の研究方法で肥満者の骨格筋は“健康”と解釈され得る。

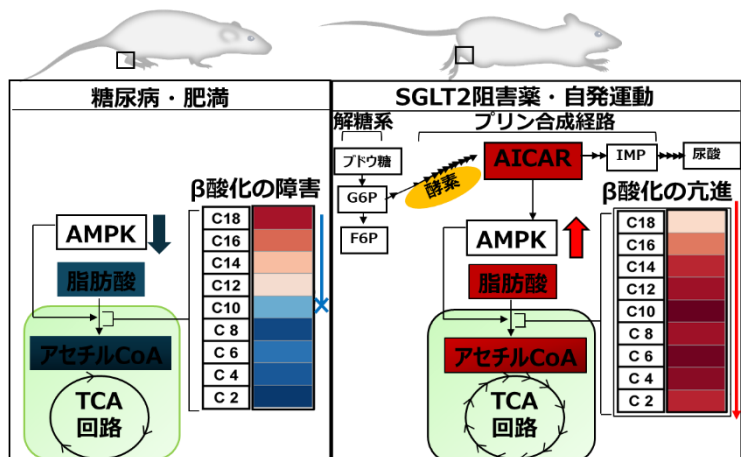
応募者らは、糖尿病・肥満モデルマウスにおいて、肥満糖尿病マウスは握力が保たれているにも関わらず、若齢から持久力が顕著に低下していること、並びに尿糖排泄（SGLT2 阻害）を介したエネルギーの排出により骨格筋内の脂肪酸酸化が亢進し、トレッドミル走行距離が 5 倍弱に増加することを報告した(**J Cachexia Sarcopenia Muscle** 14: 2866-2881, 2023, 責任著者)。その分子機構として、骨格筋内でプリン代謝の中間代謝物で内因性 AMPK 活性化物質である AICAR が 2~3 倍増加し、AMPK シグナルを活性化させ、脂肪酸β酸化を亢進させていることを見出した。

これらの背景を踏まえて、本研究では、運動による骨格筋内の代謝物変化を解析した。すると尿糖排泄増加のみならず、自発運動により骨格筋内で AICAR が増加することを見出した（**未発表データ**）。更にアデノ随伴ウイルス（AAV）をベクターとして骨格筋でプリン合成関連酵素をノックダウンさせると、持続的運動能力が低下した（**未発表データ**）。加えて、骨格筋の培養細胞においてプリン合成関連酵素をノックダウンすると、脂肪酸酸化に重要な CPT 1 酵素が減少し、ミトコンドリア機能（酸素消費速度：OCR）が低下した。

以上から、尿糖排泄や自発運動により、AICAR が骨格筋内で内因性に増加し、AMPK シグナルを介して脂肪酸代謝ならびにミトコンドリア機能を調節し、運動能力向上に寄与していることが示唆された。

今後、AICAR の生理的・病態生理学的意義を明らかにして、骨格筋内で特異的に AICAR を増やすことでサルコペニア治療のひとつの選択肢を創出することを目指す。

糖尿病・肥満マウスにおける持続的運動能力の向上と骨格筋内代謝変化



J Cachexia Sarcopenia Muscle 14: 2866-2881, 2023, 未発表データ

様式 4-3①

研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科
氏 名	宮地 康高
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線を引く</u>こと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。 	
1	Kitamoto T, Watanabe H, <u>Miyachi Y</u> , Miyabayashi M, Qiang L, Ajiro M, Yoshimi A, Maezawa Y, Yokote K, Accili D. Concerted Actions of FoxO1 and PPAR α in Hepatic Gene Expression and Metabolic Adaptation. Diabetes 74(10):1748-1760, 2025 査読あり
2	Nakamura Y, Horie I, Yano H, Nomoto H, Fukui T, Yuyama Y, Kawamura T, Ueda M, Yamamoto A, Hirota Y, Kusunoki Y, Nishida K, Sekiguchi D, Maeda Y, Minami M, Nagayama A, Iwata S, Minagawa H, Furukawa S, Miyake T, Ueno H, Chinen R, Nakayama Y, Masuzaki H, <u>Miyachi Y</u> , Okada Y, Okamoto M, Ono K, Tanaka K, Kurozumi A, Sakai T, Yamasaki H, Yasui J, Ito A, Kawakami A, Abiru N. Adjunct Therapy with Ipragliflozin Exerts Limited Effects on Kidney Protection in Type 1 Diabetes: A Retrospective Study Conducted at 25 Centers in Japan (IPRA-CKD). Biomedicines 13(6):1287, 2025 査読あり
3	Kajitani N, Umakoshi H, Kajitani Y, Kaneko H, Matsuzaki C, <u>Miyachi Y</u> , Sakamoto R, Ogawa Y. Relationship between extracellular water to total body water ratio and severe diabetic retinopathy in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 110(7):e2248-e2255, 2025 査読あり
4	
5	
6	
7	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2025年3月29日	第38回日本糖尿病・肥満動物学会、宮地康高、「突撃！全国研究室訪問の旅：糖尿病・肥満研究の今を探る旅、研究室9」（口演）
2	2024年5月19日	第67回日本糖尿病学会年次学術集会、宮地康高；中村慎太郎；小川佳宏、「Effects of SGLT2 inhibition on skeletal muscle metabolism and exercise performance」（口演）
3	2025年12月4日	第48回日本分子生物学会年会、宮地康高；中村慎太郎；小川佳宏、「Impact of Glucose-lowering Medications on Skeletal Muscle Metabolic Adaptation and Exercise Capacity」
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		