

184 <b>グルタミン代謝を標的とした糖尿病性心筋症の病態解明</b>	長尾 学
--------------------------------------	------

**【目的】** 2型糖尿病は心不全の独立した危険因子であることが報告され、その原因として“糖尿病性心筋症”という病態が知られている。本研究では2型糖尿病における心筋でのグルタミン代謝に注目した。グルタミンは血中に最も豊富に存在するアミノ酸で、細胞増殖に必要な核酸や脂質の合成に利用される他、“グルタミノリシス”と呼ばれる代謝経路を通して、生体の主要なエネルギー産生系であるTCAサイクルへ、 $\alpha$ -ケトグルタル酸を補填している。腫瘍学分野ではグルタミノリシスは精力的に研究され、細胞増殖能の高い癌細胞は、グルタミンをエネルギー源としてのみでなく、細胞増殖に必要な核酸や脂質・タンパク質合成のための炭素・窒素の供給源として利用するため、グルタミンに強く依存することがわかっている。一方、インスリン抵抗性により、糖利用が障害された心筋におけるグルタミン代謝機構や役割については明らかにされていない。そこで本研究では糖尿病性心筋症におけるグルタミン代謝制御機構を明らかにし、同疾患の病態を解明する。

**【方法】** インスリンシグナルにおいて中心的な役割を担う分子である3-ホスホイノシチド依存性プロテインキナーゼ(PDK1)を脂肪細胞特異的にノックアウトしたマウス(*Adipo-PDK1* KOマウス)を2型糖尿病のモデル動物として用いた。最初に同マウスの心臓phenotypeおよび心筋インスリン抵抗性について評価した。続いて、血中・心臓組織中のアミノ酸やグルタミノリシス関連代謝物を液体クロマトグラフィー質量分析計で測定した。さらに、安定同位体( $^{13}\text{C}$ )で標識したグルタミンを同マウスに投与し、標識された代謝物をガスクロマトグラフィー質量分析計で測定することで、2型糖尿病という病態下でのグルタミン利用を定量評価した。

**【結果】** *Adipo-PDK1* KOマウスの心筋はインスリン抵抗性を示し、糖尿病性心筋症の特徴の一つである心肥大を呈することを確認した。また、心臓組織中のグルタミンに加えて、グルタミン酸、 $\alpha$ -ケトグルタル酸もノックアウト群で有意な増加を示した。安定同位体を用いた実験では投与した外因性のグルタミンが心臓組織中の全グルタミン量に占める割合は数%程度で、外因性グルタミンはほぼ心臓には取り込まれなかった。

糖尿病性心筋症におけるグルタミン代謝制御

