

【目的】糖尿病は世界で最も罹患率が高い慢性疾患であり、その有病者数は爆発的に増加し続けている。糖尿病が筋萎縮を誘導することを示した論文は数多く報告されている一方で、その発生機序や治療法に関する知見は乏しいのが現状である。これまでの研究において、幹細胞機能を制御することが知られている *Notch2* が成熟筋線維にも発現し、*Notch* シグナルが糖尿病性筋萎縮を誘導する可能性を見出した。そこで、筋線維における *Notch2* の機能を明らかにし、糖尿病性筋萎縮の発生機序を解明することを目的とした。

【方法】筋線維特異的 *Notch2* 欠損マウス (N2-mKO) を作製し、ストレプトゾトシン (STZ) を投与することで糖尿病を誘導し、筋萎縮耐性を評価した。また、*Notch* の活性化に必要な γ -secretase の阻害剤である DAPT を投与したマウスでも同様の実験を行った。

【結果】N2-mKO マウスは定常状態で著明な表現系を示さなかった。STZ を投与して糖尿病を誘導し 14 日後に筋組織を回収したところ、野生型マウスで顕著な筋重量および筋線維横断面積の減少が確認された一方で、N2-mKO マウスはほとんど変化しなかった。このことから、*Notch2* を欠損させることで糖尿病による筋萎縮を抑制できる可能性が示唆された。また、 γ -secretase 阻害剤である DAPT を投与したマウスにおいても、筋萎縮抵抗性が認められたことから、*Notch2* によって誘導される筋萎縮は、 γ -secretase の活性化によって生じる可能性が示唆された。以上より、本研究は糖尿病性筋萎縮を制御する分子基盤として *Notch* シグナルが関与することを突き止めた。今後は、*Notch2* の上流および下流の制御因子を明らかにすることで、筋萎縮制御メカニズムの包括的な理解を目指す。

糖尿病による筋萎縮

