2026 年 11 月19日

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学
藤田医科大学

食べていても筋肉が衰える

～心血管・代謝ストレスに腎不全が重なることで進む筋肉衰弱をマウスで実証～

【本研究のポイント】

・心血管代謝へのストレスに腎不全が重なると、「肥満・耐糖能異常」から、「カロリー摂取量が保たれていても進行するサルコペニア・フレイル」へと劇的にシフトした。
・腎不全追加による臓器間代謝適応の障害の可能性が示された。
・ゆっくり消化される炭水化物（コーンスターチ）で、サルコペニアが改善した。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学の丸山彰一教授、小島光晴客員研究員、藤田医科大学医学部腎臓内科学の坪井直毅教授、佐藤由香准教授らの研究グループは、心血管代謝ストレスに腎不全が重なると、摂取カロリーが保たれていても筋肉が衰えることを、マウスの実験で明らかにしました。

慢性腎臓病（CKD）では、筋肉量や筋力が低下するサルコペニアや、心身の活力が低下するフレイルが問題となります。また、CKD は加齢や高血圧、肥満、心血管疾患などと重なって生じることが多く、近年はこれらの相互関係を捉える「心血管・腎臓・代謝（CKM）症候群」という枠組みが注目されています。

そこで本研究では、高脂肪食と血管への負荷（一酸化窒素合成酵素阻害薬）を組み合わせた既報の心不全モデルに、腎部分切除による腎不全を加えるマウスモデルを作製しました。その結果、肥満・耐糖能異常が目立たなくなる一方、同程度のカロリー摂取にもかかわらず、体重増加が抑えられ、サルコペニア・フレイルの特徴を呈しました。肝臓・腎臓の糖新生と骨格筋の糖利用に関わる遺伝子と代謝物に変化が認められ、糖新生の材料を投与した際の血糖上昇反応も弱まっていました。これらは、臓器間の糖の供給と利用を調節する仕組みの障害が関わる可能性を示しています。マウスの餌を緩慢消化性炭水化物のコーンスターチに置き換えるとサルコペニアが改善されることも実証しました。さらに高齢マウスでは、高脂肪食や血管負荷を加えずとも腎不全だけで、筋肉の衰えと血糖応答の異常が認められ、今回見いだした病態が、加齢に腎不全が重なる状況にも共通する可能性を示しています。（図1）

本成果は、CKD に伴う筋肉の衰えを全身の代謝適応から捉え直す知見です。今後、臓器間の代謝の流れと因果関係を検証し、栄養療法や腎臓の糖新生機能を標的とする新たな治療法への発展が期待されます。

本研究成果は、学術誌 iScience（Cell Press）の 2026 年 11 月 20 日付の号に掲載される論文として、2026 年 10 月 30 日にオンライン公開されました。

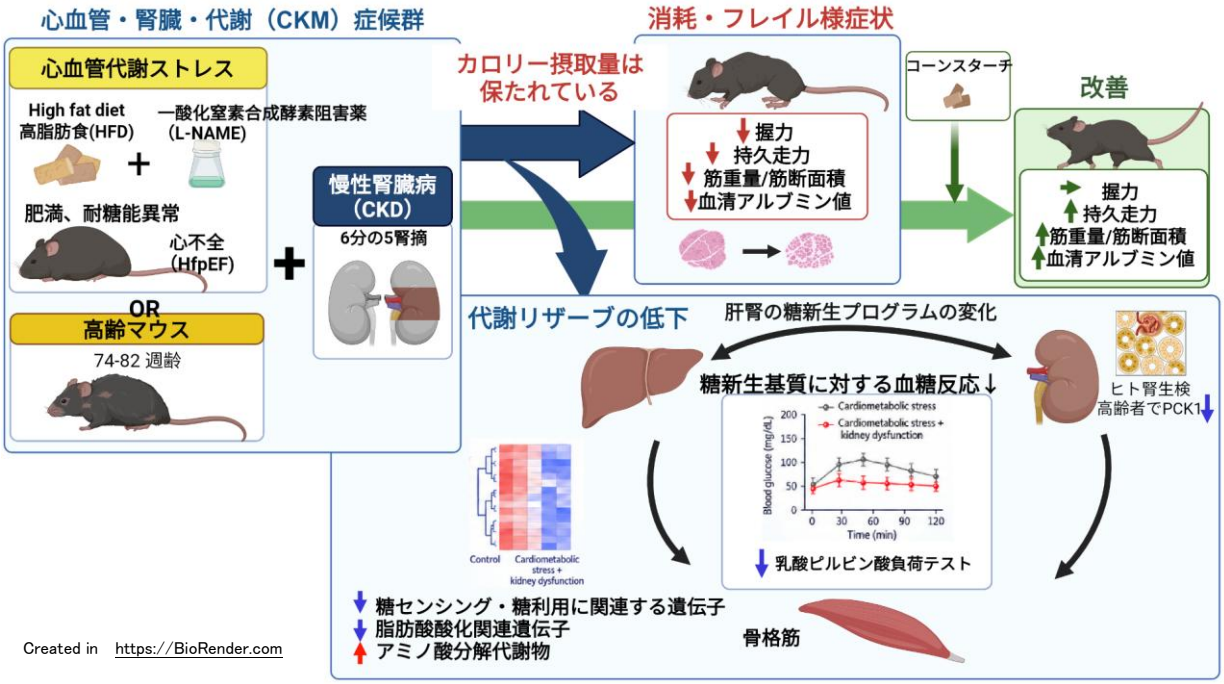


図1

1. 背景

慢性腎臓病（CKD）は高齢者に極めて高頻度に認められ、筋肉量の減少（サルコペニア*1）や身体機能の低下（フレイル*1）を伴いやすく、生活の質（QOL）低下や死亡リスクの上昇に直結します。糖は筋肉などが活動するための重要なエネルギー源であり、筋肉の維持には、体内で糖を供給し利用する仕組みが重要です。空腹時には肝臓に加えて腎臓も、糖を新たにつくる「糖新生」によって全身への供給を支えています。しかし、腎不全が全身のエネルギー代謝をどのように変え、筋肉へどのような影響を与えるか、十分にわかっていません。

従来の CKD に伴うサルコペニア研究では、食事量の低下、全身性炎症、アシドーシス、尿毒素の蓄積などが原因と考えられてきました。しかし、実験モデルにおいて単に腎臓を摘出（CKD モデル）しただけでは明らかな筋萎縮が再現されないことが多く、実際の臨床で CKD 患者が抱える加齢や心血管代謝疾患（高血圧、脂質異常症、肥満など：Cardiovascular-Kidney-Metabolic［CKM］症候群*2）という複合的ストレスの中で、なぜ重篤な筋肉衰弱が引き起こされるのか、その分子・代謝メカニズムは不十分な理解にとどまっていました。

2. 研究成果

研究グループは腎部分切除による腎不全に、高脂質食と一酸化窒素合成酵素阻害薬（L-NAME）による心血管代謝ストレスを組み合わせた新モデルを構築し、解析しました。

① カロリー摂取量に依存しない筋萎縮とフレイルの出現：心血管代謝ストレス単独（High-fat +L-NAME; HL 群）では著しい体重増加と肥満・高インスリン血症・耐糖能異常を呈したのに対し、そこに腎部分切除（Nephrectomy; N 群）を加えた High-fat+L-NAME+Nephrectomy; HLN 群では、カロリー摂取量が等しいに

も関わらず体重増加が抑制され、握力低下、トレッドミル運動耐容能低下、腓腹筋重量の減少、筋線維断面積の縮小、血清アルブミン値の低下（栄養状態の低下）を認めました。（図2）

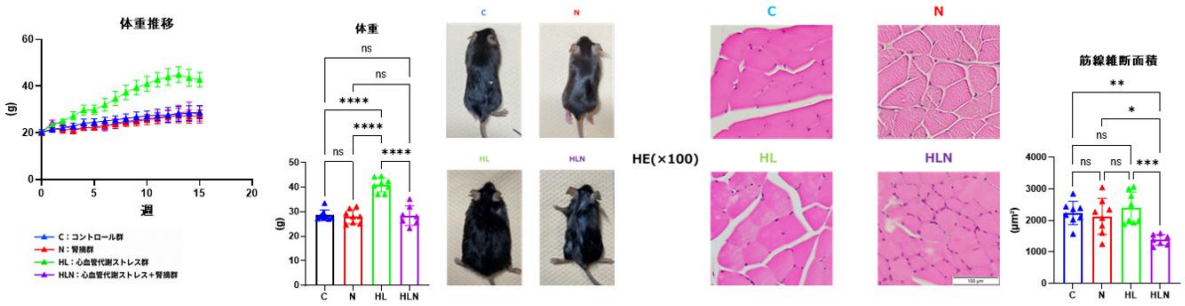


図 2

② 従来と異なる代謝不全型筋萎縮：HLN 群の骨格筋では、従来の筋萎縮関連遺伝子（*Mstn, Fbxo32, Trim63*）の発現亢進は見られませんでした。代わりに、ヘキソキナーゼ 2（*Hk2*）や ChREBP（*Mlxipl*）といった糖センシング・糖利用に関連する遺伝子群の発現が低下し、筋グリコーゲンの減少、解糖系代謝物の蓄積、および 3-メチルヒスチジンの増加（アミノ酸異化の亢進を示唆する変化）が認められました。さらに、高脂質食に応じた脂質利用関連遺伝子の発現増加も乏しくなっていました。（図3）

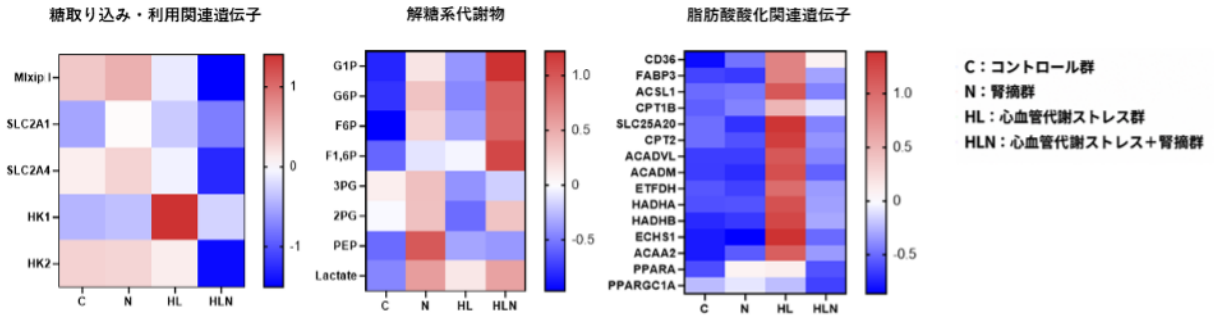


図3

③ 肝・腎・筋を巡る糖新生適応の障害：糖新生基質（乳酸・ピルビン酸）を投与する負荷試験（LPTT）において、HLN 群では耐糖能異常ではなく、かえって血糖上昇反応が著しく鈍化していました。これは、肝臓および腎臓における糖新生酵素（*Pck1*[*3], *G6pc*）の調節異常と相まって、全身の糖供給適応能（代謝リザーブ）の低下を示唆します。（図 4）

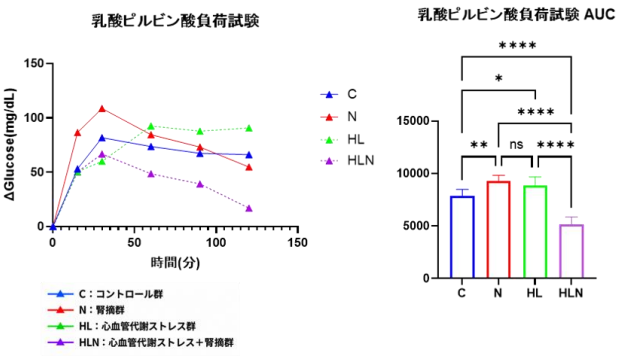


図 4

④ 加齢モデルおよびヒト CKD 腎組織での検証：自然加齢マウスへ腎部分切除を行うと、同様の血糖上昇反応の鈍化とフレイル様筋萎縮が再現されました。さらに、名古屋大学医学部附属病院の腎生検組織を用いて、腎機能が比較的保たれた腎硬化症患者のうち、75 歳以上の高齢患者 16 例と 50 歳以下の若年患者 14 例を比較したところ、高齢患者では腎近位尿細管における糖新生酵素 PCK1*3 タンパク質の発現が有意に低下していました。

⑤ 緩慢消化性炭水化物による治療的効果：ゆっくりと消化・吸収されるデンプン（コーンスターチ）を餌として投与したところ、8 時間絶食時の血糖値がショ糖群より高く保たれ、腎機能の有意な改善を伴わずに筋重量・筋線維断面積・運動耐容能が有意に改善することを発見しました。

3. 今後の展開

本研究は、CKD に伴うサルコペニア・身体的フレイルでは、摂取カロリーが保たれていても筋肉が衰えることを示し、「腎機能低下に伴う全身性代謝リザーブの枯渇と骨格筋の代謝柔軟性*4 の不全」から捉える新たな病態モデルを提案しました。

また、マウスでは食事中の糖質をショ糖からコーンスターチに置き換えることで、腎機能の有意な改善を伴わずに筋肉量や運動持久力が改善しました。この成果は、糖質の種類や供給のされ方に着目した栄養療法の研究につながると期待されます。今後は、その作用機序と CKD 患者における有効性・安全性の検証が必要です。

さらに本研究は、従来の糸球体濾過率を中心とした腎機能評価に加え、尿細管の糖新生機能を新たな評価軸として捉える意義を示唆しています。今後、肝臓・腎臓・骨格筋をつなぐ糖代謝の流れと因果関係を検証し、尿細管の糖新生機能の維持・回復を目指した新たな治療戦略の探索につながることが期待されます。

4. 支援・謝辞

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（基盤研究 C：26K11191）、公益財団法人中京長寿医療研究推進財団、および公益財団法人日東学術振興財団の支援を受けて行われました。

【用語説明】

＊1）サルコペニア（Sarcopenia）・フレイル（Frailty）：加齢や慢性疾患に伴い筋肉量、筋力、身体機能が低下する状態。フレイルは要介護状態の前段階となる虚弱状態を指す。

＊2）心血管・腎臓・代謝症候群（Cardiovascular-Kidney-Metabolic: CKM 症候群）：心臓病、腎臓病、糖尿病・肥満などの代謝異常が相互に影響し合い、多臓器障害を悪化させる病態概念。

＊3）PCK1（ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ 1）：肝臓や腎臓で乳酸やアミノ酸などからブドウ糖をつくる「糖新生」の過程に関わる重要酵素。

＊4）代謝柔軟性：空腹や食後、運動などの環境変化に応じて、体が使用するエネルギー源（糖質と脂質）を円滑に切り替える能力。Metabolic Flexibility とも呼ばれる。

【論文情報】

雑誌名：iScience（Cell Press）
論文タイトル：Kidney dysfunction under cardiometabolic stress promotes calorie-intake–independent wasting and frailty-like muscle phenotypes

著者：
Mitsuharu Kojima [1 8], Yuka Sato [2 8 9], Akiyoshi Hirayama [3], Akihiro Ryuge [1], Takahiro Imaizumi [4], Kayahо Maeda [1], Noritoshi Kato [1], Yohei Kozaki [1], Masahiro Sugimura [1], Yuhei Noda [1], Katsuaki Shibata [1], Chikao Onogi [1], Kota Tanabe [1], Mikito Takefuji [5], Kenya Terabe [6], Kazuhiro Furuhashi [1], Tomoki Kosugi [1], Naotake Tsuboi [2], Kenji Kadomatsu [7], Shoichi Maruyama [1]

[1]Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine

[2]Department of Nephrology, School of Medicine, Fujita Health University

[3]Institute for Advanced Biosciences, Keio University

[4]Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine

[5]Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine

[6]Department of Orthopedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

[7]Institute for Glyco-core Research (iGCORE), Nagoya University/Gifu University

[8]These authors contributed equally, [9]Lead contact

DOI:10.1016/j.isci.2026.118058