

## 論文内容要旨

報告番号	甲 栄 第 254 号	氏名	阿部 愛波
題 目	Distinct Gene Expression Profile Distinguishes Increased Metabolic Activity in Spontaneously Hyperactive Rats While Sedentary from That Induced by Exercise (自発的高運動ラットの安静時遺伝子発現パターンと野生型ラット運動時遺伝子発現パターンの違い)		
<p>The <u>Spontaneously-Running Tokushima Shikoku (SPORTS)</u> ラットは Wistar ラット由来の独自の系統で、6 km/日以上回転カゴで自発的に走行する。野生型 Wistar ラットより耐糖能が高く、体脂肪が少ないという特徴がある。しかし、SPORTS ラット固有の代謝調節の分子機構は不明である。本研究は、ほとんど体を動かさない(安静)環境下で飼育した SPORTS ラットの骨格筋の遺伝子発現様式を、運動時や安静時の野生型ラットの骨格筋のそれと比較し、SPORTS ラットの骨格筋における代謝の特異性を明らかにすることを目的とした。</p> <p>SPORTS ラットは持久能力が高いので、まずミトコンドリア機能を解析した。安静環境で飼育された Wistar (SED-Wistar) ラットと比較し、同じく安静環境で飼育したSPORTS (SED-SPORTS) ラットのヒラメ筋において、ATP合成酵素6 (<i>mt-Atp6</i>) やシトクロムcオキシターゼサブユニット6c (<i>Cox6c</i>) などのミトコンドリア呼吸鎖酵素をコードする遺伝子の発現レベルが高かった。長趾伸筋においても同様の傾向の発現パターンを示したが、有意差はみられなかった。さらに、呼吸鎖酵素をコードする遺伝子の転写調節を行う <i>Pgc-1</i> を検討したところ、<i>Pgc-1<math>\alpha</math></i> mRNA量はヒラメ筋でSED-SPORTSが約3倍の発現であったが、長趾伸筋では差はなかった。SED-SPORTSラットの <i>Pgc-1<math>\beta</math></i> mRNA量はSED-Wistarヒラメ筋では同程度であったが、長趾伸筋ではSED-SPORTSが有意に高かった。SED-SPORTSの筋繊維タイプを調べると、ヒラメ筋ではSED-WistarとSED-SPORTSともにType I 繊維、Type II a繊維が同程度発現していた。対照的に、長趾伸筋ではType II a繊維の割合がSED-SPORTSにおいて有意に高かった。遅筋での呼吸鎖酵素の発現や白筋でのType II a繊維の発現が高いことが、SPORTSラットの高い持久運動能力に寄与している可能性が示唆された。</p> <p>興味深いことに、SED-SPORTSラットの耐糖能は、SED-Wistarラットやトレッドミルで毎日トレーニングしているWistar (Trained Wistar)ラットそれぞれと比較して、最も高い値を示した。そこで、DNAマイクロアレイ解析を用い、SED-SPORTSの耐糖能向上に寄与する候補遺伝子を検討した。SED-SPORTSのヒラメ筋において116個の発現が増大した遺伝子のうち、トレーニングしたWistarラットにおいて19個の遺伝子発現の増大を確認した。その中で、筋細胞においてグルコース輸送に関与していることが報告されているv-erb-b2赤芽球性白血病ウイルス性癌遺伝子相同体3 (<i>ErbB3</i>) に焦点を当てた。<i>ErbB3</i>の発現レベルをSED-WistarラットとSED-SPORTSラットを比較したところ、ヒラメ筋においてSED-SPORTSの<i>ErbB3</i>の発現レベルが有意に高かった。さらに、運動していないSPORTSラットでもその体脂肪は有意に減少していたので、脂質の合成と分解に関与する酵素の発現と活性を測定した。その結果、遺伝子発現には有意な差は見られなかったが、脂質の<math>\beta</math>酸化の重要な律速酵素である<math>\beta</math>-ヒドロキシアシルCoAデヒドロゲナーゼ (<math>\beta</math>-HAD) SED-SPORTSラットのヒラメ筋内<math>\beta</math>-HAD活性が、SED-Wistarラットよりも有意に高いことを見出した。以上のようなSPORTSラット骨格筋の高い<i>ErbB3</i>の発現や<math>\beta</math>-HAD活性が、SPORTSラットにおける耐糖能の向上に貢献しているのではないかと考えられた。</p> <p>これらの結果から、SPORTSラットの骨格筋(特にヒラメ筋)において増大した代謝活性は先天性のものであり、骨格筋の遺伝子発現様式は大きく異なることがSPORTSラットと野生型Wistarラットの持久運動能や耐糖能の違いを生んでいることが示唆された。しかしながら、どのような遺伝子背景がこのようなSPORTSラットの筋代謝を特徴づけているのかは不明であり、さらなる研究が必要である。</p>			

報告番号	甲 栄 第 254 号	氏名	阿部 愛波
審査委員	主査 宮本 賢一 副査 濱田 康弘 副査 首藤 恵泉		
題目	Distinct Gene Expression Profile Distinguishes Increased Metabolic Activity in Spontaneously Hyperactive Rats While Sedentary from That Induced by Exercise (自発的高運動ラットの安静時遺伝子発現パターンと野生型ラット運動時遺伝子発現パターンの違い)		
著者	<u>Manami Abe</u> , Yuki Matsuo, Akiko Harada-Sukeno, Takayuki Uchida, Kanako Kitahata, Chisato Tomida, Katsuya Hirasaka, Shigetada Teshima-Kondo, Nagakatsu Harada, Yutaka Nakaya, Hiroshi Sakaue, Reiko Nakao, Takeshi Nikawa		
	平成29年 12月 26日 Advances in Biological Chemistry に受理済		

## 要旨

The Spontaneously-Running Tokushima Shikoku (SPORTS) ラットは Wistar ラット由来の独自の系統で、6 km/日以上回転カゴで自発的に走行する。野生型 Wistar ラットより耐糖能が高く、体脂肪が少ないという特徴がある。しかし、SPORTS ラット固有の代謝調節の分子機構は不明である。本研究は、ほとんど体を動かさない(安静)環境下で飼育した SPORTS ラットの骨格筋の遺伝子発現を、運動時や安静時の野生型ラットの骨格筋の遺伝子発現と比較し、SPORTS ラットの骨格筋における代謝の特異性を明らかにすることを目的とした。

SPORTSラットは持久能力が高いため、まずミトコンドリア機能を解析した。安静環境で飼育されたWistar (SED-Wistar) ラットと比較し、同じく安静環境で飼育したSPORTS (SED-SPORTS) ラットのヒラメ筋において、ATP合成酵素6 (*mt-Atp6*) やシトクロムcオキシターゼサブユニット6c (*Cox6c*) などのミトコンドリア呼吸鎖酵素をコードする遺伝子の発現レベルが高かった。長趾伸筋においても同様の傾向の発現パターンを示したが、有意差はみられなかった。さらに、呼吸鎖酵素をコードする遺伝子の転写調節を行う*Pgc-1* を検討したところ、*Pgc-1α* mRNA量はヒラメ筋でSED-SPORTSラットがSED-Wistarラットの約3倍の発現であったが、長趾伸筋では差はなかった。SED-SPORTSラットの*Pgc-1β* mRNA量はヒラメ筋ではSED-Wistarラットと同程度であったが、長趾伸筋ではSED-SPORTSラットが有意に高かった。SED-SPORTSラットの筋繊維タイプを調べると、ヒラメ筋ではSED-WistarラットとSED-SPORTSラットともにType I 繊維、Type II a繊維が同程度発現していた。対照的に、長趾伸筋ではType II a繊維の割合がSED-SPORTSラットにおいて有意に高かった。以上の結果より、遅筋での呼吸鎖酵素の発現が高いことや白筋でのType II a繊維量の多いことが、SPORTSラットの持久運動能力に寄与していることが示唆された。

興味深いことに、SED-SPORTSラットの耐糖能はトレッドミルで毎日トレーニングしているWistar (Trained Wistar)ラットと同様に良かった。そこで、DNAマイクロアレイ解析を用い、SED-SPORTSラットの耐糖能向上に寄与する候補遺伝子を検討した。SED-Wistarラットに比し、SED-SPORTSラットとTrained Wistarラットのヒラメ筋において共通して発現が上昇する19個の遺伝子を同定した。その中には筋細胞内へのグルコース輸送に関与していることが報告されているv-erb-b2赤芽球性白血病ウィルス性癌遺伝子相同体3 (*ErbB3*) が含まれていた。さらに、運動していないSPORTSラットでもその体脂肪は有意に減少していたので、脂質の合成と分解に関与する酵素の活性を測定した。その結果、脂質のβ酸化の重要な律速酵素であるβ-ヒドロキシアシルCoAデヒドロゲナーゼ (β-HAD) 活性がSED-SPORTSラットのヒラメ筋内でSED-Wistarラットよりも有意に高いことを見出した。SPORTSラット骨格筋の高い*ErbB3*の発現やβ-HAD 活性もSPORTSラットにおける耐糖能の向上に貢献しているのではないかと考えられた。

これらの結果から、SPORTSラットの骨格筋において増大した代謝活性は先天性のものであり、SPORTSラット骨格筋の遺伝子発現が野生型Wistarラットと異なることがSPORTSラットの高い持久運動能や耐糖能を生んでいることが示唆された。この研究は、自発的高運動ラットと野生型ラットの骨格筋の遺伝子発現の比較を通して、運動の自発性や高い耐糖能のメカニズムの解明に迫るものであり、博士(栄養学)に値すると判断した。