

論文の内容の要旨

論文題目 運動によって制御される生理活性物質の病態生理的意義の検討

氏名 小田原（中村） 紗羅

序論

糖尿病は、健康寿命の短縮を引き起こす主要な要因の一つであり、糖尿病有病者数は日本のみならず、世界中で増加の一途をたどっており、大きな社会問題となっている。糖尿病有病者数の増加の主な原因として、食生活の欧米化（動物性高脂肪・高タンパク食）に加え、社会全般のオートメーション化に伴う運動不足が大きく関与しており、それらに伴う肥満の増加も重要な問題となっている。

肥満や 2 型糖尿病に対して、運動療法が有効な治療法であることは多くの大規模臨床研究によって証明されており、運動が代謝改善に有用であることは広く知られているが、その詳細なメカニズムについては解明されていない。

我々の研究室では、運動により骨格筋から分泌される生理活性物質の一つである Exercise-induced protein derived from muscle 1（EXPM1）が、糖代謝に関与する可能性を見出してきた。

そこで今回私は、EXPM1 欠損マウスを用いて、生体内における EXPM1 の糖・脂質代謝に与える影響の検討と運動による糖・脂質代謝改善メカニズムについての解明を行った。

結果

野生型マウスと EXPM1 欠損マウスで、各臓器における EXPM1 の遺伝子発現を検討したところ、野生型マウスにおいて、EXPM1 は特に骨格筋に多く発現している事が明らかになった。

これらのマウスについて 8 週齢において解析を行ったところ、野生型マウスと比較して、EXPM1 欠損マウスの摂餌量および体重に差はなかったが、野生型マウスと比較して EXPM1 欠損マウスでは、脂質代謝異常、耐糖能障害およびインスリン抵抗性を認め、糖・脂質代謝の増悪を認めることが明らかとなった。

次に、運動による糖代謝改善作用を検討するために、野生型マウスおよび EXPM1 欠損マウスそれぞれに、3 週間のトレッドミル運動を行った。3 週間の運動後、野生型マウスの非運動群と運動群、EXPM1 欠損マウスの非運動群と運動群、計 4 群のマウスについてそれぞれ解析を行った。

3 週間の運動期間中においても、EXPM1 欠損マウスと野生型マウスの摂餌量に差はなく、野生型マウスと EXPM1 欠損マウスの非運動群と運動群のそれぞれの摂餌量にも差はな

かった。また週齢の増加に伴い、EXPM1 欠損マウスの体重は増加して、野生型マウスと比較して EXPM1 欠損マウスは体重が有意に増加していた。運動により、野生型マウスでは、体重が減少したが、EXPM1 欠損マウスでは運動により体重が減少しない事が明らかとなった。

そこで、精巣周囲白色脂肪組織の重量について測定したところ、野生型マウスと比較して、EXPM1 欠損マウスは精巣周囲白色脂肪組織の重量が有意に増加していた。野生型マウスでは、運動により精巣周囲白色脂肪組織の重量が減少していたが、EXPM1 欠損マウスでは、運動により精巣周囲白色脂肪組織の重量は減少しなかった。HE 染色を行ったところ、精巣周囲白色脂肪組織の重量変化と一致した、脂肪組織の組織学的変化が認められた。

野生型マウスと EXPM1 欠損マウスのエネルギー消費について検討する目的で、酸素消費量の測定を行った。野生型マウスと比較して EXPM1 欠損マウスでは酸素消費量が有意に低下しており、また野生型マウスでは、運動により酸素消費量が増加していたが、EXPM1 欠損マウスでは、運動により酸素消費量は増加しなかった。呼吸商を測定したところ、野生型マウスと EXPM1 欠損マウスでは呼吸商に差はなかった。また野生型マウス、EXPM1 欠損マウス共に、非運動群と運動群の呼吸商にも差はなかった。

さらに体温について検討したところ、野生型マウスと比較して EXPM1 欠損マウスは、安静時の体温が有意に低下していた。また野生型マウスは運動により有意に体温が上昇していたが、EXPM1 欠損マウスでは、運動による体温上昇が認められなかった。

以上の実験結果から、EXPM1 は、運動によって遺伝子発現が増加し、運動によるエネルギー消費量の増加、体温上昇に関与し、体重減少に関わっている事が示唆された。

EXPM1 を介したエネルギー代謝調節メカニズムについて、さらに詳細に検討するため、白色脂肪組織における遺伝子発現について検討したところ、野生型マウスでは運動によって、ミトコンドリア関連遺伝子、脂肪酸燃焼の関連遺伝子の発現が上昇していたが、EXPM1 欠損マウスでは運動によって上昇しない事が示され、EXPM1 が白色脂肪組織のベージュ化に関与している可能性が示唆された。

野生型マウスと EXPM1 欠損マウスにおける、運動による脂質代謝への作用について検討したところ、野生型マウスと比較して、EXPM1 欠損マウスでは、脂質代謝が増悪しており、また野生型マウスでは運動により脂質代謝が改善していたが、EXPM1 欠損マウスでは、運動による脂質代謝の改善は認められなかった。また、EXPM1 欠損マウスは、耐糖能障害およびインスリン抵抗性を有すること、さらに EXPM1 欠損マウスでは、野生型マウスで認められた運動による耐糖能障害の改善とインスリン抵抗性改善作用が認められない事が明らかとなった。

インスリン抵抗性についてさらに詳細に検討するため、グルコースクランプ試験を行ったところ、野生型マウスと比較して EXPM1 欠損マウスでは全身の糖取り込みが低下している事が明らかとなった。また野生型マウスでは運動によって全身の糖取り込みが増加したが、EXPM1 欠損マウスでは、野生型マウスで認められた、運動による全身の糖取り込みの増加が認められない事が明らかとなった。

考察

今回の実験結果より、運動による代謝改善作用の一部に EXPM1 が関与していることが明らかになった。そのメカニズムとして、EXPM1 欠損マウスの解析により、EXPM1 が運動による白色脂肪組織のベージュ化に関与し、全身のエネルギー代謝を正に制御し、糖・脂質代謝を改善していることが明らかになった。

今後さらに、EXPM1 による白色脂肪組織のベージュ化のメカニズムを明らかにすることは、運動による代謝調節メカニズムを解明するだけでなく、先制医療の実現を目指した肥満や 2 型糖尿病に対する予防法・治療法の道を切り開く可能性があり、非常に重要と考えられた。