

7.5 学位論文要旨 (別紙様式博 5)

学位論文要旨

学位授与申請者

氏名 杉本 拓海

題目 : Study of biological regulation by PGC1 α in skeletal muscle
(骨格筋の PGC1 α による生体制御に関する研究)

本研究は、運動時に骨格筋で発現が増加するペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ 転写共役因子 1 α (PGC1 α) に着目し、遺伝子改変マウスを用いた実験により、運動とカロリー制限の併用による 2 型糖尿病の改善機構や運動モデルマウスの血液における水溶性代謝産物の変化、PGC1 α による神経筋接合部の形成促進機構を明らかにするために行ったものである。

Chapter 1: General introduction (序論)

肥満に伴うインスリン抵抗性は、2 型糖尿病の主要な危険因子である。運動やカロリー制限は、2 型糖尿病の予防や治療に効果的であることが知られている。そこで Chapter 2 では、2 型糖尿病モデルマウスである KKAy マウスを用いて、運動とカロリー制限の併用による 2 型糖尿病の改善効果について検討した。

PGC1 α は、運動により骨格筋で発現が増加する転写共役因子であり、エストロゲン受容体関連受容体 (ERR) などの核内受容体を活性化することで、ミトコンドリアの生合成、脂肪酸酸化など運動に関連するさまざまな代謝を促進する。PGC1 α が多くの遺伝子発現を変化させ、筋代謝の活性化を誘導することから、血液中へ分泌される代謝産物も変化することが予想された。そこで Chapter 3 では、運動モデルマウスである骨格筋特異的に PGC1 α が過剰発現しているマウスを用いて、血液における水溶性代謝産物の変化を解析した。また、運動により神経筋接合部の形成が改善することが報告されている。しかしながらその分子機序は明らかにされていない。そこで Chapter 4 では、骨格筋特異的に PGC1 α が欠損または過剰発現しているマウスを用いて、神経筋接合部の形成に PGC1 α が寄与するか検討した。

Chapter 2: A combination of exercise and calorie restriction improves the development of obesity-related type 2 diabetes mellitus in KKAy mice (運動とカロリー制限の併用は、KKAy マウスにおける肥満に関連した 2 型糖尿病の発症を改善する)

糖尿病は高血糖を特徴とする慢性疾患であり、主な治療方法は運動療法、食事療法、薬物療法である。薬物療法は低血糖のリスクがあるため、安全な血糖管理のためには運動療法と食事療法が望ましい。肥満に伴う 2 型糖尿病モデルマウスである KKAy マウスを用いて、運動とカロリー制限の併用による糖尿病改善効果について

運動単独と比較しながら検討した。運動とカロリー制限の併用は、運動単独よりも強い抗肥満効果や耐糖能の改善が認められた。骨格筋を解析したところ、体重における骨格筋重量の割合が運動とカロリー制限の併用により増加した。さらに、糖取り込みに重要な輸送体であるグルコーストランスポーター4型 (GLUT4) や脂質分解酵素である脂肪トリグリセリドリパーゼ (ATGL)、リポタンパクリパーゼ (LPL) の遺伝子発現が増加した。本研究より、運動とカロリー制限の併用は運動単独よりも抗肥満・抗糖尿病効果が得られることが示された。このメカニズムの一部として、糖取り込みに重要な骨格筋量やトランスポーターの増加を介して、糖尿病の抑制に働いている可能性が考えられた。

Chapter 3: Comprehensive analysis of the blood of skeletal muscle-specific PGC1 α overexpressing mice (骨格筋特異的 PGC1 α 過剰発現マウスの血液における網羅的な解析)

PGC1 α は、ミトコンドリア生合成、筋線維のタイプ変化、脂肪酸酸化に関与していると考えられており、その発現は運動により増加する。これまでの骨格筋特異的に PGC1 α が過剰発現しているマウス (PGC1 α -mTg マウス) における骨格筋の解析より、TCA 回路や分岐鎖アミノ酸異化経路が活性化していることが示され、PGC1 α がエネルギー代謝において重要な役割を果たしていることが示唆された。このように PGC1 α が筋代謝を変化させることから、血液中の代謝産物も変化することが予想されたため、PGC1 α -mTg マウスの血液における代謝産物の変化を骨格筋の変化とともに考察した。PGC1 α -mTg マウスの血液では、ドーパミンの最終代謝産物であるホモバニリン酸が増加していた。さらに骨格筋においても、ドーパミン異化代謝酵素の発現が増加しており、ホモバニリン酸が増加していた。このことから、骨格筋の PGC1 α により産生されたホモバニリン酸が血液中に分泌されたことが考えられた。また、分岐鎖アミノ酸の代謝産物である分岐鎖 α -ケト酸や TCA 回路の基質となる β -アラニンが PGC1 α -mTg マウスの血液で減少した。これらの代謝酵素の発現は増加していた。本研究より、PGC1 α -mTg マウスの血液でいくつかの代謝産物が増加することが観察された。これらの代謝産物の変化は、運動などの PGC1 α の増加に伴う骨格筋の状態を反映していることが考えられた。

Chapter 4: The transcriptional co-activator PGC1 α regulates Dok-7 expression, which is important for neuromuscular junction formation (転写共役因子 PGC1 α は神経筋接合部の形成に重要である Dok-7 発現を制御する)

運動神経終末と骨格筋線維の間に形成される神経筋接合部は、筋収縮などの筋機能に重要な役割を果たしている。骨格筋線維に発現している Downstream of tyrosine kinase-7 (Dok-7) は、神経筋接合部の形成に必須であることが報告されている。ま

た、運動は加齢による神経筋接合部の変性を改善することが報告されている。そこで、骨格筋特異的に PGC1 α が欠損または過剰発現しているマウス (PGC1 α -mKO / mTg マウス) を用いて、Dok-7 発現や神経筋接合部の形成について検討した。PGC1 α -mKO マウスでは、Dok-7 発現の減少や骨格筋側の神経筋接合部であるアセチルコリン受容体の面積の減少が観察された。一方、PGC1 α -mTg マウスでは、Dok-7 発現の増加やアセチルコリン受容体面積の増加が観察され、PGC1 α が Dok-7 の発現を制御していることが示された。さらに、PGC1 α は ERR α と協調的に働くことで、Dok-7 プロモーター活性を増加させることも示した。本研究より、神経筋接合部の形成に重要な Dok-7 の発現が PGC1 α によって制御されていることを示した。これらの結果は、運動を介した神経筋接合部形成の回復に PGC1 α が関与していることが考えられた。

Chapter 5: General discussion and Conclusion (総括と結論)

本学位論文の Chapter 2 では運動に着目し、運動とカロリー制限の併用が KKAY マウスにおいて、抗肥満や抗糖尿病効果があり、これは骨格筋量や代謝関連遺伝子の増加によるものであることが示唆された。Chapter 3 からは運動時に骨格筋で発現増加する PGC1 α に着目した。PGC1 α -mTg マウスの血液解析から、骨格筋の遺伝子発現の増加と関連してホモバニリン酸が増加し、血液中に分泌された可能性が示唆された。さらに、分岐鎖アミノ酸や TCA 回路の代謝産物が減少し、これらの変化は PGC1 α による骨格筋の代謝変化を反映している可能性が示唆された。Chapter 4 では、PGC1 α が神経筋接合部の形成に必要な Dok-7 の発現を制御し、PGC1 α の増加が運動を介した神経筋機能の保持に寄与する可能性があることが示唆された。

これらの知見は、肥満に関連した 2 型糖尿病や加齢に関連した神経筋機能障害などの病態に対する標的治療アプローチをさらに探求するための基盤となるものである。