

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成26年 4月 28日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 徳島大学大学院  
職 名 准教授  
研究代表者 阪上 浩  
勤務先所在地 〒770-8503  
徳島県徳島市蔵本町3丁目18番地15  
電 話 番 号 088(633)9249  
ファックス番号 088(633)7113  
E - メ - ル hsakaue@nutr.med.tokushima-u.ac.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 11023)

1. 共同研究課題名	新規骨格筋由来生理活性分子による運動制御機構の解明			
2. 共同研究目的	新規骨格筋由来生理活性分子による運動制御機構を解明し、さらには生体運動調節系を制御する脳内分子基盤を解明することを共同研究の目的とする。			
3. 共同研究期間	平成 25年 4 月 1 日 ~ 平成 26年 3 月 31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	年齢	所属部局等	職名等	役割分担
(研究代表者) 阪上 浩	53	ヘルスバイオサイエンス研究部代謝栄養学	准教授	研究の立案と総括
(分担研究者) 原田 永勝	41	ヘルスバイオサイエンス研究部代謝栄養学	助教	研究の実施
佐藤 路子	24	ヘルスバイオサイエンス研究部代謝栄養学	大学院生	研究の実施
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	代謝シグナル解析	氏 名	北村 忠弘

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

## 6. 共同研究計画

申請者が新規に同定した骨格筋由来生理活性分子の運動習慣獲得に与える影響を検討し、骨格筋分泌因子による新たな運動制御法の可能性を探索する。

### (1) 高運動性モデル SPORTS ラットの責任遺伝子同定

高運動性モデル SPORTS ラットの全ゲノムシーケンス実施し、変異を伴い骨格筋に特異的に発現する新たな分泌因子の同定を試みる。さらに遺伝形式と遺伝子変異が一致するかどうか、保存受精卵や F2 ラットを用いて確認する。同時に実際の遺伝子発現変化を DNA マイクロアレイ解析にて実施する。

### (2) 新規に同定された骨格筋由来分泌因子の自発運動に対する機能解明

高運動性モデル SPORTS ラットで同定された新規分泌因子に関して、組換えタンパク質を作製し、ラット・マウスへ全身及び中枢投与にてその機能を確認する。さらに投与ラット・マウスにおいて、高脂肪食を用いて肥満時と同様な状態を個体で再現し、糖負荷試験、インスリン感受性試験などの各種負荷試験及び代謝ケージを用いたエネルギー消費量測定試験を実施する。

## 7. 共同研究の成果

本研究の最終的な目標は、申請者が SPORTS ラットで新規に同定された骨格筋由来分泌因子の自発運動に対する制御機能を明らかとし、末梢性シグナル分子の制御機構を治療標的とした創薬や医療への応用における基盤確立にある。

### (1) 既知末梢性シグナル分子や摂取栄養素による運動習慣獲得への作用解明

中枢に投与したグレリンが回転カゴ自発運動を著明に抑制し、アディポネクチンがオープンフィールド自発運動を抑制することを見出した。一方でレプチンはコントロール Wister ラットにおいて、自発運動を刺激することを確認した。栄養素としては適切な食塩摂取が自発運動確立に必要なことを確認した。またエネルギー代謝調節や摂食調節における脂肪細胞でのグレリン、アディポネクチン、食塩の生理的機能を明らかとした。

### (2) 既知末梢性シグナル分子や摂取栄養素による運動制御機構の分子基盤の解明

運動制御には大脳新皮質の扁桃体や前頭前野などの脳の様々な領域が関係するが、グレリン、レプチン、アディポネクチンなどの代謝シグナル分子による運動制御機構の脳内分子基盤を検討したところ、グレリンとレプチンは海馬を標的とし、レプチンとアディポネクチンは視床下部を標的とすることを見出した。

### (3) 高運動性モデル SPORTS ラットの責任遺伝子同定

高運動性モデル SPORTS ラットは優性遺伝を示しコントロール Wister ラットへの戻し交配でも F1 は全て高運動能を示す。そこで責任遺伝子同定のため全ゲノムシーケンスを実施し、27個のアミノ酸変異を有する遺伝子変異が見出し、変異を伴い骨格筋に特異的に発現する新たな分泌因子を同定した。本分泌因子をラット脳室内に投与し運動抑制効果を確認した。現在遺伝子欠損マウスを作製中である。

## 8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

- (1) Role of the new microtubule-associated protein in the development of obesity. 国際肥満学会 2013
- (2) Role of DNA methylation for Leptin Gene Promoter in 3T3-L1 Adipocytes. 国際肥満学会 2013
- (3) Role of DNA methylation for Leptin Gene Promoter in 3T3-L1 Adipocytes 米国糖尿病学会 2013
- (4) グレリンによる自発運動の制御機構の解明 日本糖尿病学会 2013
- (5) レプチン発現におけるインスリンシグナルの検討 日本糖尿病学会 2013