

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19300222

研究課題名 (和文) 新規高運動習性動物モデルを用いた運動習慣形成メカニズムの解明

研究課題名 (英文) Mechanism of increase in physical activity using a novel animal model of high wheel running

研究代表者

中屋 豊 (NAKAYA YUTAKA)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：50136222

研究成果の概要 (和文)：

自発的に高い運動を持続するモデル (SPORTSラット) の構築と、このモデルを用いて運動習性形成のメカニズムを明らかにした。マイクロダイアリシス法による検討では、SPORTSラットにおいて、海馬内で対照ラットに比しノルエピネフリンが高値を示した。この原因として、モノアミン合成酵素A (MAOA) の活性の低下がみられ、その結果海馬におけるノルエピネフリンの分解が抑制されることによると考えられた。

研究成果の概要 (英文)：

To understand mechanisms of modified physical activities, we studied neuropsychological characteristics in SPORTS rat. In the hippocampus of SPORTS rats, the levels of norepinephrine (NE) in the extracellular fluid were increased, whereas those in the whole homogenate of the tissue were decreased. The protein expression and the activity levels of monoamine oxidase A (MAOA) were decreased in the hippocampus of SPORTS rats, suggesting that the elevation of extracellular NE by decreased MAOA activities in hippocampus determine the neural basis of the psychological regulation of exercise motives in the SPORTS rats.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	9,200,000	2,760,000	11,960,000
2008年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2009年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	15,300,000	4,590,000	19,890,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・スポーツ科学

キーワード：スポーツ栄養学

1. 研究開始当初の背景

運動習慣形成のメカニズムを明らかにすることにより、健康の増進あるいは生活習慣病といった疾患の予防、治療に貢献する。このような研究は、自発的に高い運動を持続するモデルの構築によりいっそう可能となる。しかしながら、この研究に適したモデルの報告は他になかった。そのため、高い運動習性を持つ動物モデル系を確立することを最初の目的とした。このラットの運動習性は人における運動習慣とよく似ており、人における運動習慣の形成のメカニズムを検討する。

2. 研究の目的

運動不足は糖尿病などの生活習慣病発症の最も重要な原因であり、生活習慣病予防のための運動習慣の形成は、現在我が国における重要な課題である。運動習慣形成のメカニズムを明らかにすることにより、健康の増進あるいは生活習慣病といった疾患の予防、治療に貢献することが期待される。本研究の目的は、自発的に高い運動を持続するモデルの構築と、このモデルを用いて運動習性形成のメカニズムを明らかにすることである。

3. 研究の方法

回転カゴで高い自発的運動を行うラットを Wister 系より見出し(図1)、その近交系(遺伝子バックグラウンドが均一)を確立した。Spontaneously Running Tokushima-Shikoku (SPORTS) ラットと命名し、現在、25 世代以上交配を行っており、安定した系として確立している。また、高運動性の機序を解明するために、脳内各組織のカテコラミン、セロトニンなどの濃度を測定し、また海馬、線条体において、マイクロダイヤリシス法を用いて、組織間隙液中のカテコラミンなどの濃度を測定した。また、モノアミンオキシダーゼ(MAO)の活性、タンパク量も測定した。

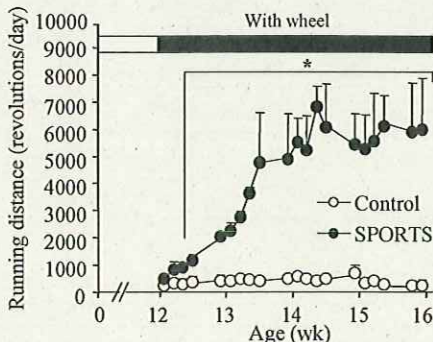


図1 対照および SPORTS ラットの走行距離の変化

4. 研究成果

雄 SPORTS ラットは離乳後徐々に回転カゴ

における走行距離を増し、対照ラットに比し、7-10 倍の距離を走行した(図1)。このラットの高い運動性のメカニズムとして、海馬内の MAOA の活性の低下、および、その結果海馬におけるノルエピネフリンの分解が抑制され、高値になることを明らかにした(図2)。また、対照ラットに対して、MAOA 選択的阻害剤である clorgyline を腹腔内へ慢性投与、あるいは海馬へ直接急性投与した場合にも、SPORTS ラットで観察されたような走行距離の増加がみられた。このことより、SPORTS ラットの高運動性の原因の一つとして海馬の MAOA 活性の低下によることが考えられた。

また、これらの高運動習性は交感神経β受容体拮抗薬やα1受容体拮抗薬では抑制されず、α2アドレナリン受容体拮抗薬により抑制されることより、α2アドレナリン受容体を介して生じていることが考えられた。

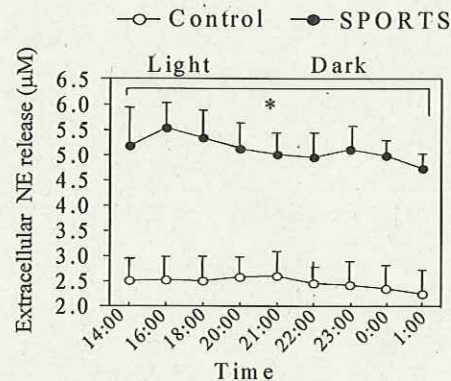


図2 海馬における細胞外液ノルエピネフリン濃度

【まとめ】

高運動習性を示す SPORTS ラット系を確立した。このラットの高い運動習性のメカニズムとしては、海馬における MAOA の活性の低下、その結果ノルエピネフリンが上昇することによると考えられた。

なお、SPORTS ラットは高運動習性を示す他にも、以下に示すような種々の興味ある特徴を示した。

1. 左房内血栓の形成
2. 代謝：体重減少、体脂肪の減少、インスリン感受性増大。
3. 筋肉：グルコースの取り込みが増大。酸化酵素の活性が亢進。安静にしても筋萎縮が少ない。
3. 精神神経：ストレスに対する抵抗性。高い学習能力。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

〔雑誌論文〕 (計 12 件)

- ① Hattori A, Mawatari K, Tsuzuki S, Yoshioka E, Toda S, Yoshida M, Yasui S, Furukawa H, Morishima M, Ono K, Ohnishi T, Nakano M, Harada N, Takahashi A, Nakaya Y, beta-Adrenergic-AMPK pathway phosphorylates acetyl-CoA carboxylase in a high-epinephrine rat model, *SPORTS. Obesity*, 18, 48-54, 2010, 査読有
- ② Kim Chung le T, Hosaka T, Harada N, Jambaldorj B, Fukunaga K, Nishiwaki Y, Teshigawara K, Sakai T, Nakaya Y, Funaki M, Myosin IIA participates in docking of Glut4 storage vesicles with the plasma membrane in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 391, 995-999, 2009, 査読有
- ③ Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, Harada N, Isshiki M, Sato M, Nashiki K, Amo K, Yamamoto H, Higashi Y, Nakaya Y, Takeda E, Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol*, 20, 1504-1512, 2009, 査読有
- ④ Kim Chung le T, Hosaka T, Yoshida M, Harada N, Sakaue H, Sakai T, Nakaya Y, Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, directly induces adiponectin expression through protein kinase A pathway and prevents inflammatory adipokine expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 390, 613-618, 2009, 査読有
- ⑤ Kheirvari S, Uezu K, Yamamoto S, Nakaya Y, High-dose dietary supplementation of vitamin A induces brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor production in mice with simultaneous deficiency of vitamin A and zinc. *Nutr Neurosci*, 11, 228-234, 2008, 査読有
- ⑥ Harada N, Yonemoto H, Yoshida M, Yamamoto H, Yin Y, Miyamoto A, Hattori A, Wu Q, Nakagawa T, Nakano M, Teshigawara K, Mawatari K, Hosaka T, Takahashi A, Nakaya Y, Alternative splicing produces a constitutively active form of human SREBP-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 368, 820-826, 2008, 査読有
- ⑦ Mawatari K, Yasui S, Morizumi R, Hamamoto A, Furukawa H, Koyama K, Hattori A, Yoshioka E, Yoshida M, Nakano M, Teshigawara K, Harada N, Hosaka T, Takahashi A, Nakaya Y, Reactive oxygen species induced by diamide inhibit insulin-induced ATP-sensitive potassium channel activation in cultured vascular smooth muscle cells. *Asia Pac J Clin Nutr*, 17 Suppl 1, 162-166, 2008, 査読有
- ⑧ Wang Y, Morishima M, Zheng M, Uchino T, Mannen K, Takahashi A, Nakaya Y, Komuro I, Ono K, Transcription factors Csx/Nkx2.5 and GATA4 distinctly regulate expression of Ca(2+) channels in neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol*, 42, 1045-1053, 2007, 査読有
- ⑨ Kawai T, Morita K, Masuda K, Nishida K, Sekiyama A, Teshima-Kondo S, Nakaya Y, Ohta M, Saito T, Rokutan K, Physical exercise-associated gene expression

signatures in peripheral blood. Clin J Sport Med, 17, 375-383, 2007, 査読有

- ⑩ Kishi K, Mawatari K, Sakai-Wakamatsu K, Yuasa T, Wang M, Ogura-Sawa M, Nakaya Y, Hatakeyama S, Ebina Y, APS-mediated Ubiquitination of the Insulin Receptor Enhances its Internalization, but does not Induce its Degradation. Endocr J, 54, 77-88, 2007, 査読有
- ⑪ Harada N, Hara S, Yoshida M, Zenitani T, Mawatari K, Nakano M, Takahashi A, Hosaka T, Yoshimoto K, Nakaya Y, Molecular cloning of a murine glycerol-3-phosphate acyltransferase-like protein 1 (xGPAT1). Mol Cell Biochem, 297, 41-51, 2007, 査読有
- ⑫ Takahashi A, Miyoshi S, Takata N, Nakano M, Hamamoto A, Mawatari K, Harada N, Shinoda S, Nakaya Y, Haemolysin produced by *Vibrio mimicus* activates two Cl(2) secretory pathways in cultured intestinal-like Caco-2 cells. Cell Microbiol, 9, 583-595, 2007, 査読有

[学会発表] (計 7 件)

- ① Kim Chung le T, Hosaka T, Jambaldorj B, Fukunaga K, Nishiwaki Y, Nakaya Y, Funaki M, Myosin IIA enhances membrane fusion of GLUT4-containing vesicles, but not recycling endosomes, with the plasma membrane. 第 5 2 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪, 2009 年 5 月 22 日
- ② Li Q, Hosaka T, Jambaldorj B, Nakaya Y, Funaki M, Extracellular matrix with

the rigidity of adipose tissues helps 3T3-L1 adipocytes maintain insulin responsiveness. 第 5 2 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪, 2009 年 5 月 22 日

- ③ 森島 真幸、王 岩、秋吉 裕子、中屋 豊、小野 克重、SPORTS ラットの自発運動において L 型カルシウムチャンネルは重要な調節因子である、日本生理学会大会、2008、東京、3 月 25-27 日
- ④ 森島真幸、中屋豊、小野克重、高運動性モデルラット (SPORTS) の海馬ノルエピネフリン神経伝達亢進が体循環に及ぼす影響。日本病態生理学会、東京、2008 年 3 月 20 日
- ⑤ Morishima M, Nakaya Y, Ono K, High-intensity voluntary exercise attenuates cardiac sympathetic activity in SPORTS (Spontaneously-Running- Tokushima-Shikoku) rats. Internal society for Heart Research, Italy, 2007 年 6 月 21 日
- ⑥ 中屋豊、高い運動習性を持つラット系 (SPORTS) の確立と運動習性形成メカニズム。第 4 回運動器科学研究会、鳴門市、2007 年 8 月 29 日
- ⑦ 森島真幸、中屋豊、小野克重、高運動性モデルラット (SPORTS) の海馬ノルエピネフリン神経伝達亢進が体循環に及ぼす影響、第 17 回日本病態生理学会、那覇市、2007 年 1 月 28 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等
Dr. Nakaya's Lab
<http://square.umin.ac.jp/stress/english/nakaya.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中屋 豊 (NAKAYA YUTAKA)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
研究者番号：50136222

(2) 研究分担者 無し

(3) 連携研究者

原田永勝 (HARADA NAGAKATSU)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教
研究者番号：40359914