

機関番号：82606  
 研究種目：基盤研究 (C)  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20500643  
 研究課題名 (和文) Snark ノックアウトマウスモデルを用いた生活習慣改善による発がん抑制の検討  
 研究課題名 (英文) Amelioration of tumor susceptibility by lifestyle modification in Snark-knockout mice  
 研究代表者  
 土原 一哉 (TSUCHIHARA KATSUYA)  
 独立行政法人国立がん研究センター・臨床開発センター・室長  
 研究者番号：00415514

## 研究成果の概要 (和文)：

SNARK (SNF1/AMPK-related kinase) ノックアウトマウスは代謝異常を呈し、エネルギー代謝調節にかかわるサイトカイン、IL-6 の基礎量が低下していた。自発運動は血中 IL-6 濃度の正常化とともに代謝異常も改善した。さらに IL-6 の補充および自発運動の増加により、Snark ノックアウトマウスで亢進していた大腸化学発がん感受性も低下することが示された。発がんリスクと代謝異常の相関とそれらを制御する代謝調節サイトカインの重要性が示唆された。

## 研究成果の概要 (英文)：

SNARK (SNF1/AMPK-related kinase)-deficient mice exhibit metabolic disorders. IL-6, which has been reported to regulate whole body energy expenditure, was low in these mice. Voluntary exercise restored serum IL-6 level and ameliorated metabolic disorders. Snark-deficient mice also exhibited increased carcinogen-induced colorectal tumorigenesis. Both administration of recombinant IL-6 and voluntary exercise significantly reduced the tumor susceptibility. These findings imply that the restoration of systemic IL-6 level suppressed the tumorigenesis of Snark-deficient mice and the concomitance of tumorigenesis and systemic metabolic disorders were suggested.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：腫瘍生物学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：生活習慣病、癌

1. 研究開始当初の背景

肥満が大腸がんなどの発症リスクとなる

ことは疫学的研究から指摘されてきたがこれを説明する生物学的な裏付けは不十分であった。個体、細胞のエネルギー代謝調節を司るリン酸化酵素 AMPK と高い相同性を持つ SNARK (SNF1/AMPK-related kinase) のノックアウトマウスを樹立したところヘテロ接合体変異により晩発性の肥満、耐糖能異常、高脂血症などヒトのメタボリックシンドロームに類似した表現型を示すことが明らかになった。

## 2. 研究の目的

Snark ノックアウトマウスをモデルとして運動、食事などの生活習慣が発がん感受性に及ぼす影響を検討し、その背景にある分子機構について解析をおこなう。

## 3. 研究の方法

Snark ノックアウトマウスにアゾキシメタン (AOM) を投与し、誘発される大腸の腫瘍性病変 (アデノーマ) および前腫瘍性病変 (aberrant crypt foci, ACF) の発生頻度を検討する。発がん感受性が食餌 (高脂肪食) や運動量の違いにより変化するかを全身の代謝マーカーとともに評価する。

## 4. 研究成果

通常の飼料、運動条件の飼育環境下で化学発がん剤アゾキシメタンにより誘導される大腸腫瘍 (腺腫) および前腫瘍性病変の頻度を検討したところ、Snark ノックアウトマウスでは有意に発がん感受性が増加することが明らかとなった。Snark 欠損マウスに見られる肥満と代謝異常は、高脂肪食の投与により増悪する一方、自発運動の増加によって軽減することが示された。また代謝関連サイトカイン群のうち、脂質代謝の促進と基礎代謝の亢進を誘導することが報告されている IL-6 の血中濃度が弱齢時より特異的に低下していることも示された。自発運動の付加により Snark ノックアウトマウスの肥満と代謝異常の改善が認められたが、このとき同時に IL-6 濃度も正常化していた。また IL-6 投与により基礎体温の正常化と高脂血症の改善も認めたことから、Snark ノックアウトマウスにおける代謝異常は IL-6 の基礎量の低下が原因である可能性が強く示唆された。一方、Snark ノックアウトマウスで亢進していた化学大腸発がん感受性は自発運動により有意に低下した。同様の発がん感受性の低下は IL-6 投与によってももたらされたことから、IL-6 の基礎量を維持することが発がんリスクの低下にも寄与することが示唆された。これらの結果は生活習慣の改善による有効ながん予防法を開発するうえでの生物学的基盤のとして活用できるものと期待された。

## 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 4 件)

1. Tsuchihara K, Ogura T, Fujioka R, Fujii S, Kuga W, Saito M, Ochiya T, Ochiai A, Esumi H. Susceptibility of Snark-deficient mice to azoxymethane-induced colorectal tumorigenesis and the formation of aberrant crypt foci. *Cancer Sci*. 査読有, 99(4), 2008, 677-682
2. Kuga W, Tsuchihara K, Ogura T, Kanehara S, Saito M, Suzuki A, Esumi H. Nuclear localization of SNARK; its impact on gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読有, 377(4), 2008, 1062-1066
3. Ichinoseki-Sekine N, Naito H, Tsuchihara K, Kobayashi I, Ogura Y, Kakigi R, Kurosaka M, Fujioka R, Esumi H. Provision of a voluntary exercise environment enhances running activity and prevents obesity in Snark-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 査読有, 296(5), 2009, E1013-1021
4. Koh HJ, Toyoda T, Fujii N, Jung MM, Rathod A, Middelbeek RJ, Lessard SJ, Trebak JT, Tsuchihara K, Esumi H, Richter EA, Wojtaszewski JF, Hirshman MF, Goodyear LJ. Sucrose nonfermenting AMPK-related kinase (SNARK) mediates contraction-stimulated glucose transport in mouse skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 査読有, 107(35), 2010, 15541-15546

[学会発表] (計 8 件)

1. Tsuchihara K: "Mature-onset and high fat diet-induced obesity concomitant with decreased IL-6 production in Snark-deficient mice" FASEB Summer Research Conference. 2008年8月11日, デンマーク王国ストックホルム市
2. 土原一哉: "Concomitant suppression of colorectal tumor susceptibility and metabolic disorders in Snark-deficient mice by exercise" 第 67 回日本癌学会学術総会. 2008年10月29日, 名古屋市
3. 土原一哉: "生活習慣による Snark 欠損マウスにおける大腸発がん感受性・全身代謝環境の変化" 第 31 回日本分子生物学会年会. 2008年12月10日, 神戸市
4. Tsuchihara K: "Reduced tumor tibility

and improved metabolic disorders by voluntary exercise in Snark-deficient mice” American Association for Cancer Research 100th Annual Meeting. 2009年4月21日, 米国デンバー市

5. Tsuchihara K: “Snark-deficiency and obesity-associated metabolic disorders” American Diabetes Association 69th Scientific Sessions. 2009年6月7日, 米国ニューオーリンズ市
6. 土原一哉: “Voluntary exercise concomitantly suppressed Snark-deficiency-induced colorectal tumorigenesis and obesity” 第68回日本癌学会学術総会. 2009年10月01日, 横浜市
7. 土原一哉: “自発運動による Snark 欠損マウスにおける血中 IL-6 濃度の正常化とがん感受性、代謝異常の改善” 第82回日本生化学会大会. 2009年10月24日, 神戸市
8. 土原一哉: “Snark ノックアウトマウスの大腸化学発がん感受性における IL-6 基礎量の役割” 第21回日本消化器癌発生学会. 2010年11月18日, 軽井沢町

[図書] (計1件)

1. 土原一哉、メディカルドゥ、メタボロミクス: その技術解析と臨床・創薬応用研究の最前線、2009、pp160-163

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

土原 一哉 (TSUCHIHARA KATSUYA)  
国立がん研究センター・東病院臨床開発センター・室長  
研究者番号: 00415514

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: