

平成 22 年 6 月 3 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20700551
 研究課題名 (和文) 高自発運動ラットを用いたモノアミンによる自発運動及び内臓脂肪量調節機構の解明
 研究課題名 (英文) Investigation in the mechanism of regulation of voluntary exercise and abdominal visceral fat accumulation by monoamines.

研究代表者 馬渡 一諭 (MAWATARI KAZUAKI)
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・講師
 研究者番号：40352382

研究成果の概要 (和文)：

本研究では私達が確立した高自発運動性を示すモデル動物 SPORTS (Spontaneously-Running Tokushima-Shikoku) rat を用いて、このモデルラットが有する高モノアミン状態が内臓脂肪量の調節に関与するかどうか、またその詳細な調節機構を検討した。SPORTS rat は対照ラットと比べて、耐糖能が有意に高く、さらに体重増加と内臓脂肪量・脂肪サイズが顕著に低かった。これは、SPORTS rat の脂肪細胞において β -adrenergic receptor - AMP-activated protein kinase (AMPK) の経路が活性化され、脂肪合成に関わる acetyl-CoA carboxylase (ACC) 活性を抑制している可能性が考えられた。私達はこれまでに、高モノアミン状態が SPORTS rat の高自発運動性に関与していることを報告してきたが、本研究結果より、モノアミンが自発運動の調節だけでなく、内臓脂肪量の調節に関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

We established a new animal model called SPORTS (Spontaneously-Running Tokushima-Shikoku) rats, which show high-epinephrine (Epi) levels. The aim of this study was to investigate the *in vivo* effect of Epi on acetyl-CoA carboxylase (ACC) and abdominal visceral fat accumulation. We divided both 6-week male control and SPORTS rats into two groups, which were fed either normal diet or high fat and sucrose (HFS) diet for 16 weeks. Food intake was not different among the groups, but SPORTS rats showed significantly lower weight gain than control rats in both diet groups. After 10 weeks of diet treatment, glucose tolerance tests (GTTs) revealed that SPORTS rats had increased insulin sensitivity. Furthermore, SPORTS rats had lower quantities of both abdominal fat and plasma triglyceride (TG). In abdominal fat, elevated ACC Ser-79 phosphorylation was observed in SPORTS rats and suppressed by an antagonist of β -adrenergic receptor (AR), propranolol, or an inhibitor of AMP-activated protein kinase (AMPK), Compound C. From these results, high level of Epi induced ACC phosphorylation mediated through β -AR and AMPK signaling pathways in abdominal visceral fat of SPORTS rats, which may contribute to reduce abdominal visceral fat accumulation and increase insulin sensitivity. Our results suggest that β -AR-regulated ACC activity would be a target for treating lifestyle-related diseases, such as obesity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：応用健康科学・生活習慣病

キーワード：モノアミン、内臓脂肪、自発運動、肥満、脂質

1. 研究開始当初の背景

運動不足や身体活動量の低下に伴う慢性代謝性疾患の増加は、我が国における深刻な問題である。これらの慢性疾患は、内臓脂肪量の増加に伴う代謝性疾患（メタボリックシンドローム）と呼ばれ、動脈硬化など深刻な疾患につながる。肥満を伴う代謝性疾患の主要な因子の1つは生活習慣であるが、私達の研究グループは個人々の生活習慣を決定する背景には遺伝的要素が強いと考え、これまでに回転カゴにおいて高い自発的運動を行う SPORTS (Spontaneously Running Tokushima-Shikoku) ラットを Wistar rat の近交系（遺伝子バックグラウンドが均一）より確立した (Morishima *et al. Life Sciences* 2005.)。

SPORTS ラットは、同系の対照ラットに比べ、回転カゴ飼育では自発運動で約 10 倍の走行距離を示すが、知能の低下や情動の不安定は認めない。この回転カゴでの自発運動は脳内モノアミン動態の変化（モノアミン酸化酵素 A の活性低下）によることを報告してきた (Morishima *et al. Neuropsychopharmacology* 2006.)。その後、この SPORTS ラットは他にも注目すべき身体的特徴を有することがわかった。回転カゴのない通常カゴ（安静飼育）では、対照ラットと比較して、活動量と摂食量は同程度であるにも関わらず、体重増加量と内臓脂肪蓄積量が顕著に低いことがわかった。本研究では、SPORTS rat の高自発運動性に働く因子、モノアミンが内臓脂肪量の調節に関与しているかどうかを検討した。

2. 研究の目的

本研究では、SPORTS rat の高自発運動性に働く因子、モノアミンが内臓脂肪量の調節に関与しているかどうか、またその詳細な調節機構を明らかにすることを目的とした。

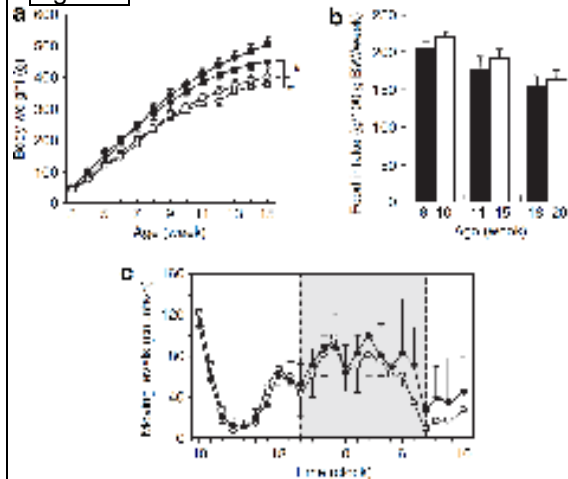
3. 研究の方法

本研究では活動量（自発運動量）の影響を除外する為に、実験動物を安静ケージにて飼育した。6 週齢の SPORTS rat および対照ラット（オス）を通常食投与群（ND）と高脂肪・高スクロース食投与群（HFS）に分け、16 週間飼育した。投与期間中は体重変化と摂食量をモニターした。投与 10 週後に糖負荷試験を行い、耐糖能を比較した。投与 16 週後、内臓脂肪と血中脂質を解析した。

4. 研究成果

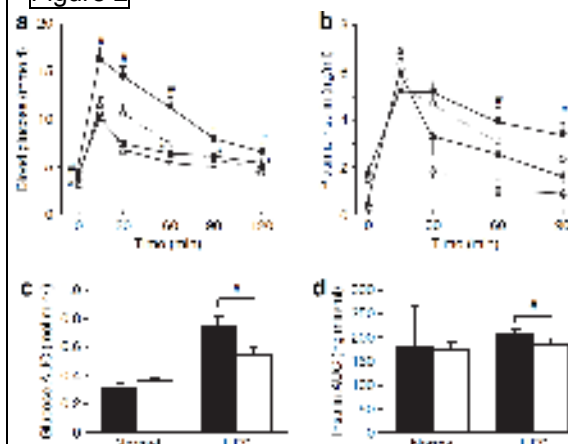
飼育期間中を通して、SPORTS rat は対照ラットと比較して有意に体重増加が低かったが (Fig. 1a)、SPORTS rat と対照群との間に摂食量 (Fig. 1b) と活動量 (Fig. 1c) に違いはみとめられなかった。

Figure 1



さらに、糖負荷試験を行った結果、SPORTS rat は対照ラットと比較して血糖の上昇が小さく (Fig. 2a, 2c)、血中インスリン濃度の上昇が小さかった (Fig. 2b, 2d)。よって、SPORTS rat は対照群と比して、耐糖能が高いことが明らかになった。

Figure 2

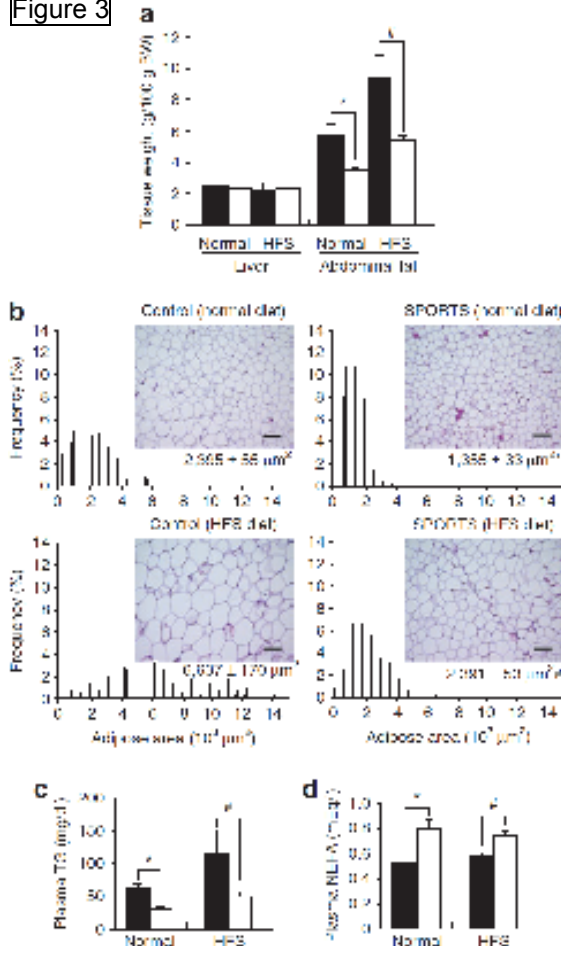


次に、肝臓と内臓脂肪の重量を比較した。肝臓の重量は、対照ラットと SPORTS rat との間に差はなかったが、SPORTS rat の内臓脂肪重量は対照ラットと比較して有意に低かった (Fig. 3a)。次に、脂肪細胞のサイズを組織学的に検討すると、SPORTS rat は対照ラットと比して顕著にサイズが小さかった (Fig. 3b)。

血中脂質は対照ラットと比較して SPORTS rat は中性脂肪が顕著に低く、遊離脂肪酸が顕著に高かった (Fig. 3c)。

以上の結果より、SPORTS rat は対照群より脂肪の合成や蓄積が低い、もしくは分解が亢進している可能性が考えられた。

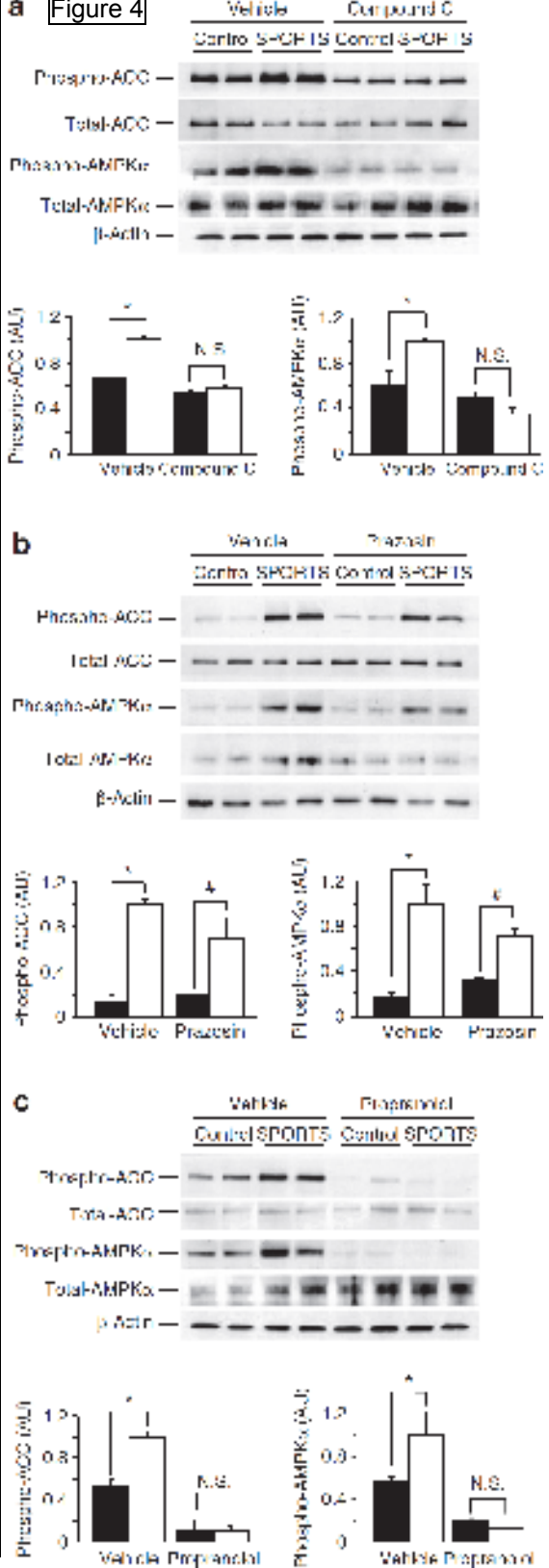
Figure 3



SPORTS rat において内臓脂肪蓄積が低い要因を検討するために、私達は脂肪合成や蓄積に関わる acetyl-CoA carboxylase (ACC) 活性に注目した。ACC は 79 番目のセリン残基 (Ser79) がリン酸化されると活性が低下することが知られている。ウェスタンブロット (WB) 法で内臓脂肪 (白色脂肪) の ACC リン酸化 (Ser79) を確認すると、SPORTS rat では有意に上昇していた (Fig. 4)。以上の結果より、SPORTS rat の内臓脂肪組織では ACC 活性の低下により、脂肪合成が低下している可能性が考えられた。また、SPORTS rat の脂肪組織では、ACC リン酸化を調節するキナーゼ、AMP-activated protein kinase (AMPK) 活性 (Thr172 のリン酸化) が上昇しており、AMPK 阻害剤、Compound C によって ACC リン酸化上昇は抑制された。さらに、β-adrenergic receptor (AR) 受容体拮抗剤、propranolol を前処理すると、AMPK と ACC のリン酸化は有意に抑制された (Fig. 4a, 4c)。

以上の結果より、SPORTS rat の内臓脂肪では、高モノアミン (エピネフリン) 状態による β-AR の活性化により、AMPK が活性化され、その下流の因子 ACC の活性抑制により脂肪合成や蓄積が抑えられている可能性が考えられた。

Figure 4



私達はこれまでに、高モノアミン状態が SPORTS rat の高自発運動性に関与していることを報告してきたが、本研究結果より、モノアミンが自発運動の調節だけでなく、内臓脂肪量の調節に関与している可能性が示唆された。その調節機構は、これまでに *in vivo* での研究がされていなかった β -AR-AMPK の活性化による ACC 活性調節によるものである可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- [1] 『 β -Adrenergic-AMPK Pathway Phosphorylates Acetyl-CoA Carboxylase in a High-epinephrine Rat Model, SPORTS.』
Kazuaki Mawatari, Atsushi Hattori, Satomi Tsuzuki, Emiko Yoshioka, Satomi Toda, (他 11 名、1 番目) Obesity (査読有) 第 18 巻第 1 号 48-54 ページ (2010)
- [2] 『運動習慣形成と脳内神経伝達物質』
中屋豊, 原田永勝, 馬渡一諭. 臨床スポーツ医学 (査読無) 第 25 巻第 10 号 1181-1186 ページ (2008)

[図書] (計 1 件)

『栄養科学シリーズ NEXT「応用栄養学」(第 2 版)』講談社サイエンティフィック. 中坊幸弘, 木戸康博, 馬渡一諭 (他 24 名) 12-19 ページ担当 (2009 年)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

馬渡 一諭 (MAWATARI KAZUAKI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部・講師
研究者番号: 40352382

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

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

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