

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月1日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22700693

研究課題名（和文） 摂食調節因子による自発運動及びエネルギー代謝調節機構の解明
 研究課題名（英文） Research for the regulation of voluntary exercise and energy metabolism by appetite-regulating factors.

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：40352372

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、Prepro-Ghrelin 由来因子をはじめとする摂食調節因子が自発運動やエネルギー代謝に影響を及ぼすかを検討した。SPORTS ラットを Saline 投与群、Ghrelin 投与群、Ghrelin+Obestatin 投与群（100 µg/kg BW/day を筋注投与）に分け、6日間処置を行った。Ghrelin 群では自発運動が抑制され、摂食量や体重及び内臓脂肪量が増加した。Obestatin は Ghrelin による摂食量や体重及び内臓脂肪量の増加を抑制したが、自発運動には影響しなかった。以上の結果より、2つの Prepro-Ghrelin 由来因子は自発運動と食欲の調節では異なる経路で作用している可能性が示唆された。本研究結果より、摂食調節因子が自発運動やエネルギー代謝の調節へ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 voluntary wheel running and low level of plasma total Ghrelin. The aim of this study was to investigate the *in vivo* effect of Ghrelin and Obestatin, which are appetite-regulating factors generated from prepro-Ghrelin, on voluntary wheel running and energy metabolism using the SPORTS animal model. We divided SPORTS rats into two groups, which were intramuscularly administrated Saline, Ghrelin, or Ghrelin+Obestatin for six days (100 µg/kg BW/day). Voluntary wheel running was significantly decreased in Ghrelin groups. Food intake, body weight, and abdominal visceral fat were significantly increased in Ghrelin groups. Obestatin suppressed Ghrelin-induced food intake, body weight, and abdominal visceral fat gains, but did not have any effect on voluntary wheel running. Our results suggest that Ghrelin and Obestatin may exert different pathway on the voluntary exercise or appetite. Some appetite-regulating factors may regulate voluntary exercise or energy metabolism.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：自発運動、摂食調節因子、Ghrelin、内臓脂肪、肥満

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。先進国における身体活動量の低下や運動不足の要因の1つは社会経済構造などの変化によるものと考えられているが、自発的な運動意欲の低下も深刻な一因と考えられている (Biddie *et al.* 1998)。さらに近年、Ghrelinをはじめとする新規の摂食(食欲)調節因子が同定され、それらと慢性代謝性疾患の関連性が報告されてきた。しかし、摂食調節因子と自発的な運動調節との関連性は明確ではない。

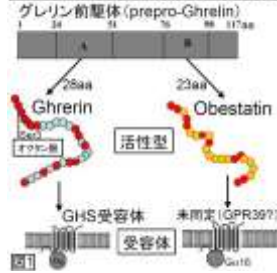
2. 研究の目的

私たちはこれまでに個々人の運動意欲を決定する背景には遺伝的要素があると考え、回転カゴにおいて高い自発的運動を行うモデル動物、SPORTS (Spontaneously Running Tokushima- Shikoku) rat を Wistar 系より確立した。本研究では、高自発運動モデル動物を用いて、Ghrelin 前駆体 (prepro-Ghrelin) 由来因子の摂食調節因子の自発運動やエネルギー代謝調節機構を解明することを目的とした。

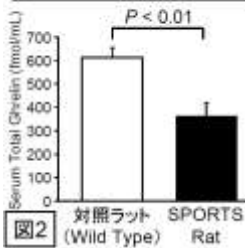
3. 研究の方法

まず、高自発運動モデル動物 SPORTS rat の血漿中 Total Ghrelin 量を測定した。Ghrelin 前駆体由来因子は、2つの活性型 (Ghrelin 及び Obestatin) として生体内で作用する (図1)。この Ghrelin 及び Obestatin を SPORTS rat へ1日1回筋注投与 (100 µg/kg BW) し、自発運動量 (回転カゴ走行量)、摂食量、体重を経過観察した。また、投与期間中に酸素消費量及び非タンパク質呼吸商 (npRQ) を測定した。1週間投与後、内臓脂肪量を測定した。

グレリン由来因子の活性化経路



血中グレリン濃度

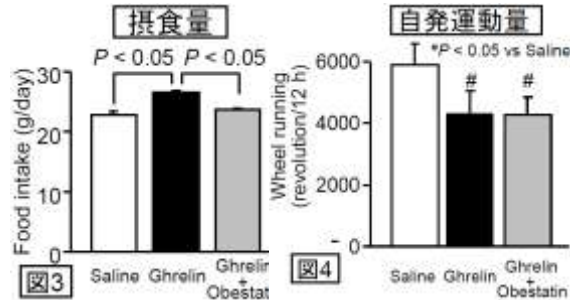


4. 研究成果

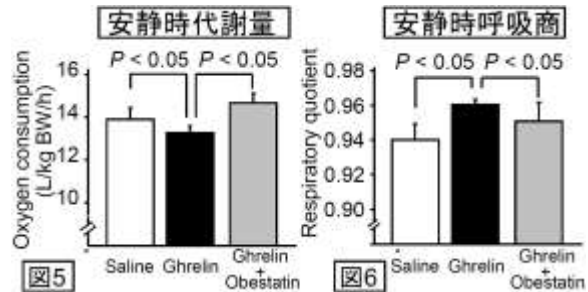
SPORTS rat は対照ラット (Wild type) と比較して、通常飼育下によるには差はなかったが、顕著に血漿中 Total Ghrelin 濃度が有意に

低かった (図2)。

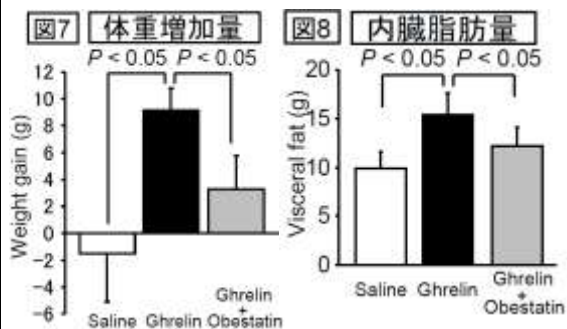
SPORTS rat へ Ghrelin を腹腔投与すると、摂食量は顕著に増加した。Obestatin は Ghrelin による摂食量の増加を抑制した (図3)。さらに、Ghrelin は自発運動量が低下させたが、Obestatin はこの Ghrelin の作用へは影響しなかった (図4)。以上の結果から、摂食調節因子 Ghrelin と Obestatin では、Ghrelin のみが自発運動を抑制する可能性が示唆された。



また、Ghrelin 投与は安静時代謝の低下と呼吸商の上昇させた。Obestatin はこれらの Ghrelin の作用を抑制した (図5、図6)。以上の結果から、Ghrelin と Obestatin は安静時代謝やエネルギー基質を変化させる可能性が考えられた。



1週間投与後の体重の変化及び内臓脂肪量の変化を観察したところ、Ghrelin 投与は体重や内臓脂肪量の増加させた。一方、Obestatin はこれらの Ghrelin の作用を抑制した (図7、図8)。



近年、Ghrelin などの摂食調節因子の異常が

生活習慣病と関連しているとの報告がされるなど (Shiyya *et al.* 2002)、慢性代謝性疾患の治療への応用が期待されている。本研究結果は、Ghrelin や Obestatin などの食欲調節因子が自発運動の調節に関与している可能性を示唆するもので、これらが運動意欲や運動習慣の形成にも関連しているのではないかと考えた。

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 2 件)

- ① Hiroko Furukawa, Kazuaki Mawatari, Kei Koyama, Sonoko Yasui, Ran Morizumi, Takaaki Shimohata, Nagakatsu Harada, Akira Takahashi, Yutaka Nakaya.
Telmisartan increases localization of glucose transporter 4 to the plasma membrane and increases glucose uptake via peroxisome proliferator- activated receptor γ in 3T3-L1 adipocytes. *European Journal of Pharmacology*, 査読有、Vol. 660, No. 2-3, pp. 485-491 (2011) DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.04.008
- ② Atsushi Hattori, Kazuaki Mawatari, Satomi Tsuzuki, Emiko Yoshioka, Satomi Toda, Masaki Yoshida, Sonoko Yasui, Hiroko Furukawa, Masaki Morishima, Katsushige Ono, Takamasa Ohnishi, Masayuki Nakano, Nagakatsu Harada, Akira Takahashi, Yutaka Nakaya. β -Adrenergic-AMPK Pathway Phosphorylates Acetyl-CoA Carboxylase in a High-epinephrine Rat Model, *SPORTS. Obesity*, 査読有、Vol. 18, No.1, pp. 48-54 (2010) DOI: 10.1038/oby.2009.145

[学会発表] (計 4 件)

- ① 戸田 聡美, 阪上 浩, 谷口 康子, 原田 永勝, 馬渡 一諭, 中屋 豊, 志内 哲也, 箕越 靖彦, 自発運動制御における Ghrelin の役割, 第 14 回日本病態栄養学会年次学術集会, 2011.1.16, パシフィコ横浜 (横浜市)
- ② 戸田 聡美, 阪上 浩, 谷口 康子, 原田 永勝, 馬渡 一諭, 中屋 豊, 志内 哲也, 箕越 靖彦, 自発運動制御における Ghrelin の役割, 第 31 回日本肥満学会,

2010.10.1, 前橋テルサ (前橋市)

- ③ 戸田 聡美, 阪上 浩, 谷口 康子, 志内 哲也, 箕越 靖彦, 原田 永勝, 馬渡 一諭, 中屋 豊, 自発運動制御における Ghrelin の役割, 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2010.5.28, 岡山コンベンションセンター (岡山市)
- ④ 戸田 聡美, 阪上 浩, 谷口 康子, 志内 哲也, 箕越 靖彦, 原田 永勝, 馬渡 一諭, 中屋 豊, 自発運動制御における Ghrelin の役割, 第 64 回日本栄養・食糧学会大会, 2010.5.23, アスティ徳島 (徳島市)

[図書] (計 2 件)

- ① 中坊幸弘, 木戸康博, 馬渡一諭 (他 24 名) 栄養科学シリーズ NEXT 「応用栄養学」 (第 3 版), 講談社サイエンティフィック, 2012
- ② 岡崎光子, 饗場直美, 馬渡一諭 (他 13 名) 栄養教育論演習, 建帛社, 2012

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

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: 40352372
- (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
阪上 浩 (SAKAUE HIROSHI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授
研究者番号: 60372645

原田 永勝 (HARADA NAGAMATSU)
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