

早稲田大学審査学位論文

博士（スポーツ科学）

概要書

Investigation of the Role of Exercise-Induced
Humoral Factors and Their Receptors

運動によって分泌される液性因子および
その受容体の役割の検討

2023年1月

早稲田大学大学院 スポーツ科学研究科

富永 貴輝

TOMINAGA, Takaki

研究指導教員： 鈴木 克彦 教授

Chapter 1: Background

身体運動は2型糖尿病の改善、がんの予防効果、慢性炎症に対する抗炎症作用などの健康増進効果を持つ。このような運動効果のメカニズムの一つとして、運動によって分泌される液性因子群が関与することが明らかとなってきた。この運動によって分泌される液性因子群は Exerkine と呼ばれ、代表的な Exerkine として Interleukin (IL)-6、IL-1 β 、Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)、細胞外小胞などが挙げられる。これまでに行われてきた Exerkine 研究の問題点として、(1)新規 Exerkine の生理作用の検討が不十分であること、(2)Exerkine の受容体に関する研究が不十分であること、(3)解析手法の発展に伴う新規 Exerkine の探索が必要であること、(4)Exerkine 産生臓器、産生細胞の同定が困難であること、などが挙げられる。そこで本学位論文では(2)と(3)の問題点の解決に寄与すべく、以下の研究を行った。

1. Exerkine である MCP-1 の受容体 CC chemokine receptor 2 (CCR2)の持久性運動における役割の検討
2. 運動トレーニングが骨格筋が分泌する細胞外小胞中の microRNA (miRNA)プロファイルに及ぼす影響の検討
3. 一過性運動における Amphiregulin (Areg) や Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF)の諸臓器における変化の検討

Chapter 2: Pharmacological Inhibition of CCR2 Signaling Exacerbates Exercise-Induced Inflammation Independently of Neutrophil Infiltration and Oxidative Stress in Mice

MCP-1 は運動によって血中濃度が上昇する主要な Exerkine であり、その主要な受容体である CCR2 を介してシグナル伝達が行われる。一方、CCR2 を介したシグナル伝達が運動時にどのような役割を持つのか明らかとなっていない。そこで、CCR2 シグナルを阻害する CCR2 antagonist をマウスに投与し、運動を負荷した結果、腓腹筋において、炎症性マクロファージの浸潤、炎症性サイトカインである IL-6, IL-1 β , Tumor necrosis factor- α (TNF- α)をはじめとする炎症性サイトカインの遺伝子発現が亢進した。また、肝臓、腎臓、脂肪組織においても同様の傾向が認められた。以上のことから CCR2 antagonist を用いた CCR2 シグナルの阻害は運動誘発性炎症反応を悪化させることが明らかとなった。

Chapter 3: Six Weeks of Voluntary Exercise Training and High Fat Diet Feeding do not Change the miRNA Profile in Muscle-Derived Extracellular Vesicles

細胞外小胞はタンパク質や miRNA をはじめとする様々な生理活性物質を内包している小胞であり、運動によって分泌されることから新規 Exerkine として同定された。細胞外小胞は一過性運動時には骨格筋から分泌され、内包されている生理活性物質が変化するこ

とが明らかとなっているが、骨格筋によって分泌される細胞外小胞に内包されている miRNA の運動トレーニングによる影響は明らかとなっていない。そこで、*ex vivo* 骨格筋組織培養モデルを用いて、6 週間の自発運動トレーニングの骨格筋によって分泌される細胞外小胞に内包されている miRNA に及ぼす影響を網羅的に検討したが、細胞外小胞に内包されている miRNA への影響は認められなかった。トレーニング期間が短いことが要因であると考えられるが、トレーニング期間の検討を行っていないため、運動トレーニングが骨格筋によって分泌される細胞外小胞に内包されている miRNA プロファイルを変化させるかどうかについて、結論付けることはできなかった。

Chapter 4: The Impact of Acute Exercise on Amphiregulin and HB-EGF Expression

運動トレーニングは筋肥大を引き起こすが、そのメカニズムの一つとして骨格筋由来の液性因子（マイオカイン）の関与が明らかとなっている。近年、Epidermal growth factor (EGF) family である Areg や HB-EGF が筋の成長を促進する働きを持つことが明らかとなった。運動によって筋肥大が引き起こされることから、これらの液性因子は運動によって分泌される新規 Exerkine である可能性が考えられる。そこで、マウスを用いて一過性運動における諸臓器の Areg や HB-EGF の経時的变化を検討した。腓腹筋において、Areg と HB-EGF の遺伝子発現が運動後に亢進したが、タンパク質発現の変化は認められなかった。一方、Areg のタンパク質発現は肝臓において増加し、脂肪組織において減少した。また、HB-EGF のタンパク質発現は腎臓において増加した。これらのタンパク質は液性因子であり、本研究の結果から Areg と HB-EGF は新規 Exerkine である可能性が示唆された。

Chapter 5: Conclusion

本学位論文では、Exerkine である MCP-1 の主要な受容体 CCR2 の役割の解明など、Exerkine の受容体の運動時における役割の一端を明らかにした。加えて、新規 Exerkine 候補である細胞外小胞や Areg、HB-EGF の運動応答について検討した。本研究より、更なる新規 Exerkine 探索の可能性と Exerkine に加え、Exerkine の受容体の役割の検討も行うことが重要であるという結論を得られた。

今後の展望として、運動は疾患の予防や健康増進に有効であるため、Exerkine を着目にした新薬の開発および個人の特性に合わせた運動処方への応用が期待される。しかし、ヒトの健康増進に Exerkine を応用するには解決すべき課題がある。新規 Exerkine の探索およびその役割の解明にはげっ歯類を用いた研究が頻繁に行われている。そのため、げっ歯類から得られた結果がヒトでも同様の結果が得られるかどうかの検討が必要である。