

## 運動が骨格筋における核内受容体 NR4A3 遺伝子発現に及ぼす影響

新潟医療福祉大学健康栄養学科・川中健太郎  
新潟医療福祉大学大学院・川崎絵美

### 【背景】

骨格筋は血糖の80%以上を取り込んでおり、筋にインスリン抵抗性(インスリン刺激時の糖取り込み機能低下)が生じると2型糖尿病の発症に繋がる。一方、運動は筋のインスリン感受性を上昇させるので糖尿病の予防に有効である。しかし、その分子機序については不明である。最近、脂肪細胞において核内受容体 NR4A3 がインスリン感受性を調節する働きが報告されているが(1)、この NR4A3 は骨格筋にも発現している。そこで、我々は運動が骨格筋の NR4A3 遺伝子発現増加を介してインスリン感受性を上昇させるとの仮説を考えている。本研究では、この仮説証明のための初段階として、運動が筋の NR4A3 遺伝子発現を増加させる可能性を検討した。

### 【方法】

持久性運動が骨格筋の NR4A3 遺伝子発現量に及ぼす影響を検討するために、ラットにトレッドミル走行(9m/分で3時間)もしくは水泳(鍾なしで3時間)による持久性運動を負荷した。また、スプリント運動の影響を検討するために、ラットに推定 140%V02max 強度に相当する高強度短時間水泳運動(体重の18%に相当する鍾を付けて20秒間×8セット)を負荷した。そして、これらの運動終了直後、4時間後、8時間後に上肢の上腕三頭筋および下肢のヒラメ筋を摘出した。また、局所的な筋収縮活動の影響を検討するために、ラットの片脚坐骨神経に電極を装着して電気刺激(休息をおきながら100Hzで60分間)によって下肢骨格筋を収縮させた。そして、刺激終了3時間後に下肢の前頸骨筋を摘出した。これらの筋について NR4A3 mRNA 発現量を real-time RT-PCR 法を用いて測定した。

また、AMP キナーゼ(AMPK)活性化が筋の NR4A3 遺伝子発現量に及ぼす影響を検討するために、ラット上肢から摘出した滑車筋を8mM glucose を含んだ培養液中で6時間インキュベーションした。この際、培養液中に AMP キナーゼ(AMPK)の薬理的活性化剤である AICAR(0.5 mM)を加えた。インキュベーション終了後、筋における NR4A3 の mRNA 発現量を測定した。

### 【結果】

3時間の持久性水泳運動終了直後に、水泳運動に動員された上肢の上腕三頭筋では NR4A3 の mRNA 濃度が8.3倍の増加を示した。しかし、水泳運動に動員されない下肢のヒラメ筋では増加はみられなかった。

3時間の持久性トレッドミル走行運動終了直後に、走行運動に動員された下肢のヒラメ筋では NR4A3 の mRNA 濃度が30.9倍の増加を示した。しかし、走行運動に動員されない上

肢の上腕三頭筋では増加はみられなかった。

20秒間×8セットのスプリント水泳運動により、活動筋である上腕三頭筋における NR4A3 mRNA 濃度が3.1倍増加した。

1時間の坐骨神経電気刺激によって局所的に収縮させた前傾骨筋では、対側非収縮脚の筋に比べて、NR4A3 の mRNA 濃度が143%の増加を示した。

摘出した滑車筋を AMPK 活性化剤である AICAR とともに6時間インキュベーションすることにより、NR4A3 の mRNA 濃度が3.2倍の増加を示した。

### 【考察】

3時間の持久性水泳運動やトレッドミル走行運動、さらには、20秒間×8セットのスプリント水泳運動は、いずれも骨格筋におけるインスリン感受性を上昇させることが報告されている(2)。そして、本研究によると、これらの運動は同時に筋における NR4A3 mRNA 発現量を増加させる。また、NR4A3 遺伝子を脂肪細胞に過剰発現させるとインスリン感受性が上昇することが報告されていつ(1)。これらの研究結果より、運動は骨格筋の NR4A3 遺伝子発現を増加させることによってインスリン感受性を上昇させる可能性が示唆される。

先行研究によると NR4A3 遺伝子発現は交感神経刺激によって増加する(3)。運動中には交感神経活動が高まるので、運動は交感神経活性化を介して全身の骨格筋における NR4A3 遺伝子発現を増加させる可能性が示唆される。しかし、本研究では、運動は活動筋においてのみ NR4A3 mRNA 発現量を増加させた。また、ラット片脚の骨格筋を電気刺激によって局所的に筋収縮させたところ、対側脚の筋に比べて NR4A3 mRNA 発現量が増加した。これらの結果から、全身性因子である交感神経活動以外にも局所性因子である筋収縮活動が NR4A3 遺伝子発現を調節する因子であること、ならびに、運動は筋収縮由来に NR4A3 遺伝子発現量を増加させることが明らかになった。

それでは、筋収縮はどのような機序で NR4A3 遺伝子発現を増加させるのだろうか？筋収縮によって ATP 低下や AMP 増加などエネルギー状態低下が引き起こされ、これによって細胞内エネルギーセンサーの役割を担う AMPK が活性化される。AMPK は様々な代謝適応反応を筋に引き起こすが、本研究でも、AMPK の薬理的活性化剤である AICAR で刺激するだけで NR4A3 mRNA 発現量が増加した。つまり、筋収縮は AMPK 活性化を介して NR4A3 遺伝子発現量を増加させる可能性が示唆される。

### 【文献】

- 1) Fu Y et al. J. Biol. Chem. 2007;282:31525-31533.
- 2) Koshinaka K. et al. Metabolism. 2009; 58: 246-253.
- 3) Pearen M. A. et al. Endocrinology. 2006; 147: 5217-5227.