

## 運動が脳の Sirt1 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

川上 心也

### 1 目的

NAD 依存性脱アセチル化酵素である Sirt1 は、全身の細胞に存在し、カロリー制限にともなった細胞内のエネルギー不足(NAD の増加)により活性化され、細胞のストレス耐性を上昇させる。その結果、加齢に伴い発症する疾病や老化を抑制する効果が導かれることから、Sirt1 の寿命延長効果の可能性が近年大きく着目されている。また、Sirt1 は海馬をはじめとした脳の各部位でも発現しており、酸化ストレスによる神経細胞の変性や壊死を防ぐとともに、脳由来の神経成長因子(BDNF)の発現量増加を介した神経細胞の増殖を引き起こすとも考えられている。一方、身体運動は海馬における神経細胞の代謝活動を活発化させ、それに伴った BDNF の発現量増加により神経細胞の増殖が惹起され、認知・学習能力が向上するという報告がある。

そこで本研究では、認知・学習機能を高めると考えられている自発運動が、海馬神経細胞の代謝活動を活発にし、神経細胞内のエネルギー不足を引き起こすことで Sirt1 の発現量上昇が誘起され、これが原因となり BDNF の発現量を増加させると予想した。この予想を検証するため、ラットを用いて自発運動時における海馬の Sirt1 遺伝子発現量を測定した。また、どのような条件の運動が Sirt1 遺伝子発現量増加に効果的であるか検討するために、異なる運動強度を負荷した場合の Sirt1 遺伝子発現量を測定した。

### 2 仮説

- ① BDNF 発現量を増加させると考えられている自発運動は、海馬の Sirt1 遺伝子発現量を増加させる。
- ② 運動条件の違いで Sirt1 遺伝子発現量は変化する。

以上2点を仮説とした。

### 3 供試動物

供試動物として Wistar 系成熟雄ラットを用いた。

### 4 方法

ラットは非運動群(n=8)、自発運動群(n=8)、低強度運動群(n=8)、および中強度運動群(n=8)の4群に分けた。非運動群は個別ケージ内で、自発運動群は回転ドラム式自発運動装置付ケージ内において4週間飼育した。また、トレッドミルを用いて、低強度運動群には乳酸性作業閾値(LT)未満の運動(速度 10 m/min)を、中強度運動群には LT 相当の運動(速度 20 m/min)をそれぞれ負荷した。トレッドミルによる運動時間は1日1時間であり、これを4週間継続した。全ての群とも、自由摂食・自由飲水下で飼育した。

飼育後、各ラットの脳から海馬を摘出して可溶化処理を施し、Sirt1 抗体を用いてウェスタンブロッティング(WB)法により Sirt1 遺伝子の発現量を測定した。

統計学的検討(検定)には一元配置分散分析法を用いた。

### 5 結果

WB 法により得られた各群の Sirt1 遺伝子発現量を下図に示した。各群の海馬の神経細胞において Sirt1 遺伝子の発現が確認できた。非運動群と自発運動群の発現量を比較した場合、両群間に差はほとんど認められなかった。また、非運動群と低強度運動群を比較しても発現量に差はなく、非運動群と中強度運動群の比較では、中強度運動群で若干の発現量低下がみられたものの、統計学的な有意差は得られなかった。同様に、低強度・中強度群間で比較した場合も発現量に統計学的有意差は認められなかった。

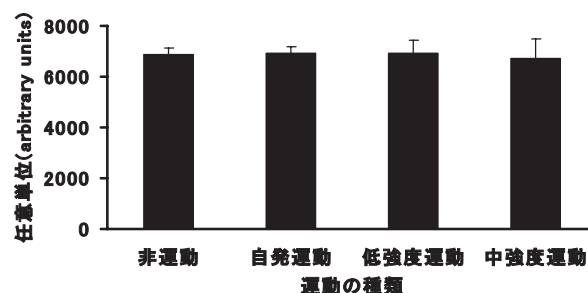


図. Sirt1 遺伝子発現量(平均値と標準誤差)

### 6 考察

本実験の結果、海馬では運動の有無に関わらず Sirt1 遺伝子が一定量発現していることが確かめられた。しかしながら、本実験で採用した全ての運動条件において、発現量には統計学的な差異がなかったことから、自発運動や低・中強度程度の運動は Sirt1 遺伝子発現量の増減に影響を及ぼさないことが示唆された。

一方、ラットでは、自発運動が海馬における BDNF 発現量を増加させ、海馬の神経細胞増加ならびに学習能力の向上を引き起こすと考えられている。本実験では、この自発運動により生じた海馬神経細胞内のエネルギー不足が Sirt1 遺伝子発現量を上昇させ、その結果 BDNF 発現量が増加すると予想した。本実験の結果から、非運動群と自発運動群との間で発現量には有意な差を認めなかったことから、自発運動による BDNF 発現量増加は、Sirt1 遺伝子の発現量増加を介さずに、他の経路により誘起されていることが推察された。

また、非運動群、低強度(LT 強度以下)ならびに中強度(LT 強度程度)運動群の発現量の間にもそれぞれ有意な差は認められなかったことから、Sirt1 遺伝子発現量は運動強度に依存しないと推察された。しかしながら、本実験の運動条件は軽度であったため、今後は高強度(LT 強度以上)の運動を負荷した場合の Sirt1 遺伝子発現量を確認する必要がある。

さらに、本実験では運動強度のみに着目したが、運動条件は主として強度ならびに時間の因子によって決定される。したがって今後は、運動時間を延長した場合における Sirt1 遺伝子発現量が、運動時間依存的に変化するかどうかを検討する必要性も考えられた。