

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		骨格筋エネルギー代謝機構における遺伝子発現制御の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Analysis of gene regulation for energy homeostasis in skeletal muscle			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓) ナカガワ	名) ヨシミ	研究期間 B	2008 ~ 2009 年
	漢字 CB	中川	嘉	報告年度 YR	2010年
	ローマ字 CZ	Nakagawa	Yoshimi	研究機関名	筑波大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		筑波大学大学院人間総合科学研究科 講師			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>糖尿病、高脂血症、高血圧などの生活習慣病は、終局的には虚血性心疾患や脳卒中などの動脈硬化疾患や失明、透析などの糖尿病性合併症を生じて、日本人の QOL および生命予後を著しく悪化させており、その管理予防が現代社会における危急の課題である。我々は肝臓において生活習慣病を改善する因子として機能する転写因子 TFE3 を同定した(Nakagawa Y Nat. Med 2006)。本研究では肝臓とともにエネルギー代謝調節に重要な組織である筋肉における TFE3 の機能を明らかにすることを目的とした。筋肉については骨格筋特異的 TFE3 発現マウスを作成した。作製されたマウスの筋肉内のグリコーゲン量の増加が見られており、TFE3 が骨格筋内のグルコース代謝への関与が推測される。遺伝子発現解析からもグリコーゲン合成に関わる遺伝子群 (GLUT4, HKII, Glycogen synthase のなど) 発現が誘導されていた。このことは肝臓と同様に糖代謝の責任臓器である筋肉の機能を向上させ、血中グルコースを骨格筋に取り込み血糖値を低下させる機能を示している。さらに、4週間の運動負荷実験ではトランスジェニックマウスでは正常マウスに比べ、IRS-2 の発現が増強されるのに伴い、グルコース抵抗性、インスリン感受性が増強された。</p> <p>つまり、筋肉での解析は TFE3 が生活習慣病改善に機能する可能性を示唆する結果であり、現在、詳細な検討を行っている。</p>					
キーワード FA	骨格筋	TFE3	グリコーゲン合成		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

The roles of TFE3, a bHLH transcription factors, originally has been studied in its relation to immunology and cancer. Recently, we reported novel aspects of this transcriptional factor in the liver that TFE3 activated hepatic IRS2 and hexokinase and participated in insulin signaling thereby ameliorate diabetes. However the effects of this molecule in other organs are poorly understood. Here, we examined the effect of TFE3 on skeletal muscle as one of the main organs that metabolize glucose. For the purpose, we generated transgenic mice that selectively express TFE3 in skeletal muscle. The generation was achieved using the human α -skeletal actin promoter. The transgenic mice exhibited a slight acceleration in growth at a young stage and a trend of increased muscle mass. In transgenic muscles, glycogen storage was significantly increased (more than 2-fold in gastrocnemius muscles as compared with wild type muscles), which was associated with an upregulation of genes involved in glucose metabolism, such as glucose transporter 4, hexokinase 2 and glycogen synthase. These consequences resulted in an enhanced endurance capacity in this transgenic model. In addition, concomitant with the increased expression of IRS-2, glucose tolerance and insulin sensitivities were significantly enhanced in transgenic mice after 4 wk of exercise training. These potentials of TFE3 to regulate metabolic genes and insulin signaling in skeletal muscles suggest that it may provide favorable effects and be a therapeutic strategy for type 2 diabetes.