

(続紙 1)

京都大学	博士 (人間・環境学)	氏名	横川 拓海
論文題目	Exercise training increases expression of mitochondrial translation factors and CISD family (運動トレーニングはミトコンドリア翻訳因子および CISC ファミリーの発現を増加させる)		
(論文内容の要旨)			
<p>骨格筋および白色脂肪組織におけるミトコンドリアの量の減少や機能の低下は、加齢やインスリン抵抗性、2型糖尿病などの多様な病態と関連することが知られている。一方、身体運動は、骨格筋および白色脂肪組織におけるミトコンドリア生合成を亢進させるとともに、ミトコンドリアの機能を向上させることが知られている。近年、身体運動によるミトコンドリアの生合成亢進には、転写制御因子である peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator (PGC) -1α が重要な役割を果たしている可能性が明らかになった。しかし、骨格筋特異的 PGC-1α 欠損マウスを用いた検討において、身体運動によるミトコンドリア生合成亢進が消失しないことが報告されたことから、PGC-1α 以外にも、ミトコンドリア生合成亢進を誘導する細胞内因子の存在が想定されるようになった。本論文は、ミトコンドリア翻訳因子と CDGSH iron sulfur domain-containing protein family (CISDs) とに着目し、両因子が身体運動に反応して増加するか、(もし増加する場合)身体運動による両因子の増加はミトコンドリア生合成の亢進と併行して生じるか、を明らかにすることを通じて、両因子が、身体運動によるミトコンドリア生合成亢進の誘導に関与している可能性を検証したものである。</p> <p>第 1 章では、骨格筋および白色脂肪組織におけるミトコンドリアの重要性ならびに、身体運動によるミトコンドリア生合成亢進および機能向上について概説した上で、ミトコンドリア翻訳因子と CISDs に着目した本研究の意義と目的を記述した。</p> <p>第 2 章では、ミトコンドリア翻訳因子および CISDs に関する主要な先行研究を概説した。前者に関しては、翻訳の各段階 (initiation、elongation、termination および ribosome-recycling) の分子メカニズムについて記述するとともに、身体運動とミトコンドリア翻訳因子の関連を記述した。後者に関しては、ミトコンドリア生合成への関与が大きいと考えられている CISD1 ならびに CISD2 について、作用機序、活性化刺激、生理的機能などについて記述した。</p> <p>第 3 章では、ミトコンドリア翻訳因子に関して行った研究について記述した。まず、マウス骨格筋を用いた検討において、ミトコンドリア翻訳因子が、ミトコンドリアタンパク質と同様、酸化能力の高い筋において発現量が高いこと、また、ミトコンドリア翻訳因子とミトコンドリアタンパク質の発現量には正相関が認められることを示した。次に、1 週間および 8 週間のランニングホイールによる自発的走運動が、マウス足底筋において、ミトコンドリア生合成量の指標となる mitochondrial encoded cytochrome c oxidase I (MTCO1) およびミトコンドリア翻訳因子のタンパク質発現量を包括的に増加させること、また、これらの発現量の間には正相関が認められることを示した。そして、自発的走運動により MTCO1 の増加が生じないヒラメ筋においては、ミトコンドリア翻訳因子</p>			

の包括的増加も生じないことを示した。以上の結果より、ミトコンドリア翻訳因子が身体運動に反応して増加する筋では、その増加がミトコンドリア生合成亢進と併行すると考えられるものと結論した。

第4章では、CISDs に関して行った研究について記述した。本研究では、4週間のランニングホイールによる自発的走運動が、マウス足底筋および精巢上体脂肪組織において、MTCO1 を含むミトコンドリアタンパク質および CISD1、CISD2 のタンパク質発現量を増加させること、また、これらの間には正相関が認められることを示した。さらに、4週間の自発的走運動は、ヒラメ筋においてはミトコンドリアタンパク質や CISD1 を増加させず、逆に一部のミトコンドリアタンパク質および CISD2 を減少させることを示した。加えて、身体運動の急性効果を検討するため、1日間だけの自発的走運動を施し、足底筋および精巢上体脂肪組織において、ミトコンドリアタンパク質および CISDs の増加が観察されないことを示した。以上より、CISDs が身体運動に反応して増加する筋や白色脂肪組織では、その増加がミトコンドリア生合成亢進と併行すると考えられるものと結論した。

第5章では、本論文の要約を記述するとともに、結語として、身体運動によってミトコンドリア生合成が亢進する組織では、ミトコンドリア翻訳因子および CISDs がその誘導因子として作用し、これらが運動誘導性に増加することを通じて、ミトコンドリア生合成の亢進が成立している可能性を提唱した。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

ミトコンドリアは好気呼吸を介したエネルギー産生機能を持つ細胞内器官であり、骨格筋におけるミトコンドリアの量や機能は、その個体の有酸素運動能力を規定する重要な因子である。また、ミトコンドリアの量や機能を保持することは、加齢によるエネルギー代謝の劣化を軽減し、2型糖尿病やメタボリックシンドロームなどの生活習慣病を予防する観点からも重要だと考えられている。身体運動は、ミトコンドリアの生合成および機能を亢進させる強力な生理的刺激として知られているが、この現象が生じる分子機序には不明な点が多く残されている。近年、転写調節因子の1種である peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator (PGC)-1 α が盛んに研究され、骨格筋をはじめとする多様な細胞種において、ミトコンドリア生合成の調節に関わっていることが明らかにされてきた。その一方で、遺伝子改変によって骨格筋特異的に PGC-1 α を欠損させたマウスにおいて、運動誘導性のミトコンドリア生合成が抑制されないことが示されたことから、PGC-1 α 以外の何らかの細胞内分子が、運動誘導性のミトコンドリア生合成に関与している可能性が想定された。本論文は、ミトコンドリア翻訳因子および CDGSH iron sulfur domain-containing protein family (CISDs) に焦点をあて、これらの細胞内分子が運動誘導性のミトコンドリア生合成に寄与する可能性を、実験動物 (マウス) を用いて検証したものである。

申請者は、第1の研究として、自発的走運動が骨格筋のミトコンドリア翻訳因子の発現量にもたらす影響について解析した。その結果、ミトコンドリア翻訳因子は、ヒラメ筋などの酸化的代謝能力の高い筋において発現量が高く、ミトコンドリアタンパク質の発現量と正相関を示すことが明らかとなった。また、1週間および8週間の自発的走運動は、足底筋において、ミトコンドリア生合成の指標となる mitochondrial encoded cytochrome c oxidase I (MTCO1) を増加させ、同時にミトコンドリア翻訳因子のタンパク質発現量を包括的に増加させた。さらに、これらの発現量の間には有意の正相関が認められた。一方、自発的走運動によって MTCO1 が増加しなかったヒラメ筋においては、ミトコンドリア翻訳因子の包括的な増加も認めなかった。これらの結果は、運動誘導性にミトコンドリア生合成が生じる筋では、ミトコンドリア翻訳因子が併行して増加することを示唆するものであり、ミトコンドリア翻訳因子が運動誘導性のミトコンドリア生合成に重要な役割を果たしている可能性を提示するものである。本研究成果は、国際専門誌 *Physiological Reports* 第6巻 第20号 e13893 (2018年発行) に掲載された。

申請者は、第2の研究として、自発的走運動が骨格筋および白色脂肪組織の CISDs の発現量にもたらす影響について解析した。その結果、4週間の自発的走運動は、足底筋および精巣上体脂肪組織において、ミトコンドリアタンパク質および CISD1、CISD2 のタンパク質発現量を増加させることが明らかとなった。また、これらの間には有意の正相関が認められた。一方、ヒラメ筋においてはミトコンドリアタンパク質や CISD1、CISD2 の増加はなく、逆に一部のミトコンドリアタンパク質および CISD2 が減少した。加えて、急性の運動効果を検討するために、1日だけの自発的走運動を

施したところ、足底筋および精巣上体脂肪組織ともに、ミトコンドリア生合成および CISDs の増加は観察されなかった。これらの結果は、運動誘導性にミトコンドリア生合成が生じる組織では、CISDs が併行して増加することを示唆するものであり、CISDs が運動誘導性のミトコンドリア生合成に重要な役割を果たしている可能性を提示するものである。本研究成果は、国際専門誌 **Biochemical and Biophysical Research Communications** 第506巻 第3号 571-577頁（2018年発行）に掲載された。

本論文は、ミトコンドリア翻訳因子と CISDs に着目し、両因子が身体運動に対するミトコンドリア適応を誘導する可能性を新規に提示した点で、きわめて学術的意義の高いものである。また、本論文は、身体運動に伴うミトコンドリア生合成の分子基盤の全容解明につながる重要な知見を提供したものであり、人間・環境学研究科 認知・行動科学講座 身体機能論分野の研究として高く評価できる。

よって、本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成31年2月5日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日以降