

氏名(本籍)	なか	あや	の	中 彩 乃 (東京都)
学位の種類	博 士 (スポーツ医学)			
学位記番号	博 甲 第 6577 号			
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	転写因子 TFE3 が骨格筋機能に及ぼす作用の解析			
主	査	筑波大学教授	博士(医学)	竹 越 一 博
副	査	筑波大学教授	博士(医学)	島 野 仁
副	査	筑波大学教授	医学博士	正 田 純 一
副	査	筑波大学准教授	博士(体育科学)	前 田 清 司

## 論文の内容の要旨

### (目的)

転写因子 TFE3 (transcription factor binding to IGHM enhancer 3) は、糖・脂質代謝やインスリンシグナル関連遺伝子のプロモーター領域に頻出する E-box に強い結合活性を有していることから、新規エネルギー代謝関連転写因子として注目された。先行報告より、肝臓に TFE3 を高発現させたモデルでは、TFE3 が糖代謝関連遺伝子の発現を顕著に上昇させ、インスリン感受性の増強、蛋白合成促進作用、グリコーゲン合成促進作用、脂肪酸合成抑制作用などを一括して制御している事が明らかとなっている。しかしながら他臓器における作用を含め、TFE3 の代謝またそれ以外の機能については未知の部分が多い。本研究は、転写因子 TFE3 が体内最大の代謝臓器である骨格筋において代謝や筋形成にもたらす作用を明らかにしたものである。

### (対象と方法)

研究課題 1 では、TFE3 が骨格筋の代謝にもたらす作用を解析するため、骨格筋組織特異的 TFE3 高発現マウス (Tg マウス) を実験に用いて、骨格筋における糖代謝関連遺伝子の発現変化、及び個体の耐糖能、運動耐用能等について検討した。また、研究課題 2 では、マウス筋芽細胞株 C2C12 細胞を用いてアデノウイルスにより TFE3 を高発現またはノックダウンさせ、分化の形態学的解析、筋分化制御関連遺伝子の発現を解析し、TFE3 が筋形成に与える影響を検討した。

### (結果)

研究課題 1: Tg マウスの骨格筋では、糖利用の重要酵素である hexokinase 2 (HK2)、糖輸送体 GLUT4、グリコーゲン合成経路に関わる glycogen synthase 1 (GYS1) といった糖代謝関連遺伝子の発現が上昇しており、これらの発現変動に伴い、筋グリコーゲン量の増加や、インスリン感受性、運動能の亢進を認めた。また運動負荷トレーニングにより Tg マウスのインスリン感受性が相乗的に増強しており、要因として、HK2, GYS, GLUT4 の増強に加え、運動トレーニング群では Insulin receptor substrate-2 (IRS2) の遺伝子発現が上昇していたことが挙げられた。以上の結果より、骨格筋における転写因子 TFE3 は、糖代謝を制御し、副次的に運動耐容能やインスリン感受性を増強する働きを持っており、これらの効果が生活習慣病への治療に有効的な効果をもたらす可能性が期待された。

研究課題2：アデノウイルスにより TFE3 を高発現またはノックダウンさせた C2C12 の分化過程を観察したところ、TFE3 が筋分化制御因子 MyoD、myogenin の遺伝子発現を介し、筋分化を制御することを認め、TFE3 が新規筋分化制御因子としての可能性を有していることを報告した。また、プロモーター解析より、TFE3 が myogenin の転写活性を抑制していることを認めており、そのメカニズムの一端として myogenin のプロモーター上に存在する E-box (E2) への直接結合が関与している可能性が示唆された。

(考察)

転写因子 TFE3 は、骨格筋において糖代謝や運動能向上に有効的に働く因子であるとともに、新規機能として筋分化制御因子としての可能性を有しており、本研究を通して骨格筋における TFE3 の多面的作用を明らかにした。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究の結果は、TFE3 の筋肉における多面的作用を動物実験と細胞株の2つの系を用いて初めて証明したものと高く評価できる。

平成24年12月27日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(スポーツ医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。