

【目的】 骨格筋は種々の生理活性物質（総称してマイオカイン）を分泌していることが明らかになってきた。我々は、「運動がもたらす様々な健康効果は、骨格筋から分泌されたマイオカインが全身に届けられることによって生じる」という仮説を有している。本研究は、我々がこれまでに発見した新規マイオカインの発現量を骨格筋のみで変化させた遺伝子組み換えマウスを解析することで、運動によってもたらされる様々な健康効果には、マイオカインを介した骨格筋—諸臓器間のコミュニケーションが必要かどうかを検証することを最終目的としている。本報告書では、検証を試みた複数のマイオカインのうち、最も解析の進んだペルオキシレドキシニン-6 の骨格筋特異的過剰発現マウスについて報告する。

【方法】 過剰発現用の DNA コンストラクトは、ヒト骨格筋 α -actin プロモーターと、その制御を受けるヒト・ペルオキシレドキシニン-6 遺伝子で作製した。完成した DNA コンストラクトを C57BL/6N マウス受精卵の前核に注入し、仮親の子宮に移植してキメラマウスを得た。一部のキメラマウスは、生殖系列細胞に TG コンストラクトが挿入されたゲノム DNA が認められたため、野生型マウスと交配させることで、全細胞に組換えゲノムを持つ仔マウスを得た。一晚絶食させたマウスの尾部先端を約 2 mm 切り、血糖値測定器を用いて空腹時血糖値を測定した。100 mg/mL グルコース溶液を腹腔内投与（10 μ L/g Body Weight）し、15、30、60、90、および 120 分後の血糖値を測定した。これらの値を、経過時間および血糖値を軸とするグラフ上にプロットし、空腹時血糖値のベースラインと血糖値推移に囲まれた面積（上昇曲線下面積：iAUC）を算出した。また摘出したヒラメ筋を用いて、糖取り込み量を測定した。

【結果】 骨格筋特異的にペルオキシレドキシニン-6 を過剰発現させたマウス（TG マウス）の骨格筋では、野生型マウス（WT マウス）と比較して約 10~40 倍のペルオキシレドキシニン-6 が発現していた。また、ウェスタンブロッティングで定量した血中のペルオキシレドキシニン-6 含有量は、TG マウスでは WT マウスと比較して約 2 倍に増加しており、実際に生体内で骨格筋からペルオキシレドキシニン-6 が分泌されていることが示された。TG マウスに対して耐糖能試験を行ったところ、WT マウスと比較して亢進傾向が認められた（ $p < 0.08$ ）。そこで遅筋を代表するヒラメ筋を摘出して糖取り込み量を測定したところ、TG マウスではインスリン非刺激時の糖取り込み量が増加していた（ $p < 0.05$ ）。ヒラメ筋でグルコース・トランスポーター1 のタンパク質発現量の増加も認められた。

野生型マウス（WT）と骨格筋特異的ペルオキシレドキシニン-6 過剰発現マウス間で
糖耐能試験（a）と摘出骨格筋の糖取り込み量（b）を比較

