

## 1 運動制御性臓器連関から解明する発がん予防メカニズム

青井 渉

**【目的】** 我が国における大腸がんによる死亡率は年々高まっている。各国の疫学研究から、大腸がんの罹患リスクを低下させるための生活習慣として、運動習慣が効果的であることが示されているものの、その機序の詳細は不明である。我々は、Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC) が、運動による発がん予防効果に寄与する可能性を示唆してきた。本研究は、骨格筋特異的 *Sparc* 遺伝子欠損マウスを用いたマイオカイン SPARC の機能、便移植法を用いた腸内容物の機能を明らかにすることを目的とし、運動習慣による大腸発がん予防のメカニズムについて筋と腸の臓器連関の観点から検討した。

**【方法】** 骨格筋特異的 *Sparc* 欠損型マウスおよび野生型マウスを用いて、アゾキシメタン誘発大腸発がんモデルにより評価した。アゾキシメタンを投与した後、各マウスを運動群と安静群にそれぞれ分け、運動群には低強度走運動を馴化させた。大腸上皮の Aberrant crypt を観察し、群間で比較した。また、欠損型マウスと野生型マウス（ドナー）から便を採取し、無菌マウス（レシピエント）に経口投与した。大腸発がんモデルにおいて大腸上皮の Aberrant crypt の形成を評価した。

**【結果】** 野生型マウスにおいて、大腸上皮における Aberrant crypt 形成は運動群で有意に少なかった。この効果に、caspase を介したアポトーシス活性化が関与すると示唆された。一方、*Sparc* 欠損型マウスでは、Aberrant crypt 形成およびアポトーシス活性に運動馴化による影響はみられなかった。また、*Sparc* 欠損型マウスでは、骨格筋糖代謝シグナル活性が低く、血糖上昇を誘発することが観察された。便移植試験において、レシピエントにおける大腸の Aberrant crypt 形成に、ドナーの遺伝子型による影響はみられなかった。以上より、骨格筋由来の SPARC が、直接あるいは代謝改善作用を介して大腸発がんの予防に寄与することが示唆された。

## 筋腸連関を介した発がん予防

