

天生高低有氧運動表現小鼠平臺用於發現和創新於演化以及慢性疾病之用途

黃啟彰、徐藝洳*

一、前言

在各項運動賽事中我們都知道有很多的著名選手是來自於運動世家，為何有些人未曾接受過訓練其運動表現就是特別優秀，為何具有身體素質與相同訓練條件下，運動表現卻無法超越；想要成為一位頂尖的運動選手，除了勤奮的練習、科學化的分析、營養的增補之外，還有一個關鍵的因素，所謂的天賦就是遺傳背景。

現今運動研究領域著重於世界各地個人或團體的身體適能、身體活動量、健康促進、疾病預防及功能提升等。有氧運動對於各種疾病發生率或死亡率的正面效益與影響，也是當前生物醫學科學日益增加的議題。了解運動能力在演化上的變化情形，也可研究運動能力在不同性別與不同生命週期的健康促進與慢性疾病形成過程等所扮演的角色。為了驗證天生有氧運動能力表現不僅與健身有關，也和各式複雜的慢性病成因或壽命長短有息息相關之處，學者們能夠結合天生運動能力表現於慢性病、臨床症狀或與健康促進有關的研究主題，因此我們選用動物模式進行探討。

二、先天運動能力動物模式應用與價值

基因的表現差異度是與生理生化特性息息相關的，例如：有氧運動過程中氧氣利用能力就涵蓋了廣泛且多樣的生理生化特性於個體上。此一複雜的特性往往涉及過去多種影響因子，也包括不同的基因表現與環境刺激等因素。運動能力與運動所誘發的生理上的適應性是可由基因層次上的調控並具有可遺傳特性 (Voisin et al., 2014)。因此，此特性多常處於有氧能力環境挑戰下，相關基

* 黃啟彰，國立體育大學運動科學研究所教授兼研發長；徐藝洳，國立體育大學運動科學研究所助理教授。

因、環境與適應能力表現的複雜結果，可以藉由動物模式的選定測試疾病和基因／組織功能的分子機制的假設論述，並藉由實驗證實來了解和推進我們對人類生物學的理解。

有鑑於此動物實驗模式的建立，除了實驗動物全基因序列已完全定序完成外，外部環境的影響因素也可減至最小，對於研究運動能力差異下基因所造成的變異是具有研究價值存在。由費雪自然選擇定理 (Fisher's Fundamental Theorem of Natural Selection) 也說明對於演化適應上所需要的以下特性，如型態與生理調控上等，在無天擇壓力下可呈現較多基因變異性於該族群中。因此在遺傳學的理論上，如果有足夠的基因特異性存在於該族群中，經由人為的育種選殖此複雜的生物特性下是有機會建立一理想的遺傳模式，因為等位基因的變異 (Allelic variation) 會在不斷的人為刻意選殖並世代遺傳下，被集中並凸顯基因 (特性) 的表現與影響能力 (Falconer & Mackay, 1996)。因此在運動能力的實驗動物選殖上，Koch 等人首次在 1998 年利用實驗動物專用跑步機來篩選外交品系 SD 大鼠之衰竭運動耐力測試，經過三代的能力評估與選殖後，成為後續研究相關研究運動能力複雜的基因表現上重要的動物模式 (Koch et al., 1998)。有氧運動已知對於健康的促進與疾病的改善具有相對的重要性，其可能藉由規律的運動所活化或調控相關的基因而產生對於健康與生理上正面的助益與改善 (Bray, 2000)。因此，Koch 等人於 2001 年改良運動處方使其對於運動能力篩選上更具有顯著效果外，將實驗動物替換成遺傳異質性 (Genetically heterogeneous) 的 N:NIH 大鼠，同時將該母群體增加使得高、低運動能力的區分更為明顯，結果顯示經由篩選出來的高、低運動能力族群後，在分別連續育種 28 代後，顯示高運動能力組運動耐力上顯著高於低運動能力組別約 8.3 倍，此外在體重的差異上也愈有顯著不同，低運動能力的體重均較高運動能力個體顯著較重約 68% 倍 (Ren et al., 2013)，並建立該族群穩定的世系以供後續研究使用，未來可針對不同層次方向進行相關研究與比較；在實驗小鼠針對運動能力人為選殖研究報導上，Swallow 等人在 1998 年同樣利用外交品系 Hsd:ICR 小鼠，是利用自主轉輪活動 (Voluntary wheel running) 的程度來進行選殖，因此屬於行為 (Behavior) 上活動度 (Physical activity) 上進行的篩選，結果顯示經過 10 代的育種相較於控制組提高了 75% 的活動度，此外在最大攝氧量上也顯著上升 12% (Swallow et al., 1998)。

由上述天生運動能力實驗動物大鼠模式的建立主要是利用跑步方式進行，如衰竭耐力方式，所建立的上述不同世系的實驗動物可以被廣泛的應用於運動生理學、演化生理學和行為心理學等不同的基礎科學，並了解可能的機轉影響。

Gut microbiota (腸道菌相)

In response to acute HFD, LCR rats exhibited greater reductions in SCFA producers as well as their metagenomic potential for energy and carbohydrate metabolism.

(Panasevich et al., 2016; Pekkala et al., 2017)

Energy balance and metabolism (能量平衡與代謝)

The elevated energy expenditure in the HCR versus LCR indicates differences in efficiency.

HCR rats possess enhanced skeletal muscle mitochondrial content and FAO, in addition to a coordinated response for PPAR δ and PGC-1 α .

(Thyfault & Morris, 2017; Overmyer et al., 2015)

Hepatic metabolism and disease (肝臟代謝與疾病)

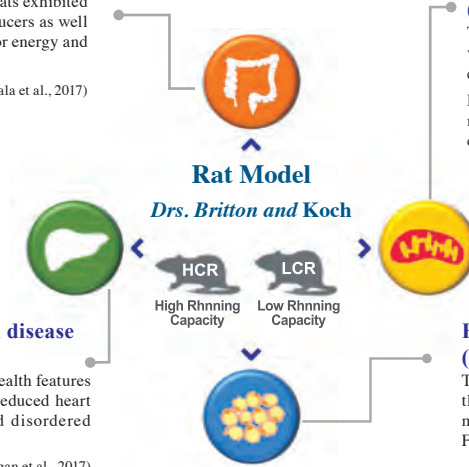
The LCR present with negative health features including metabolic syndrome, reduced heart function, hepatic steatosis and disordered sleep.

(Morris et al., 2014; Falegan et al., 2017)

Fat acids oxidation (FAO) (脂肪酸氧化作用)

The higher whole-body FAO in the HCR over the LCR is likely due to the greater skeletal muscle and hepatic mitochondrial content and FAO capacity witnessed in the HCR.

(Overmyer et al., 2015; Morris et al., 2016)



圖一：國際間著名天生跑步能力強弱大鼠平臺之應用

(圖片來源：黃啟彰、徐藝洳教授)

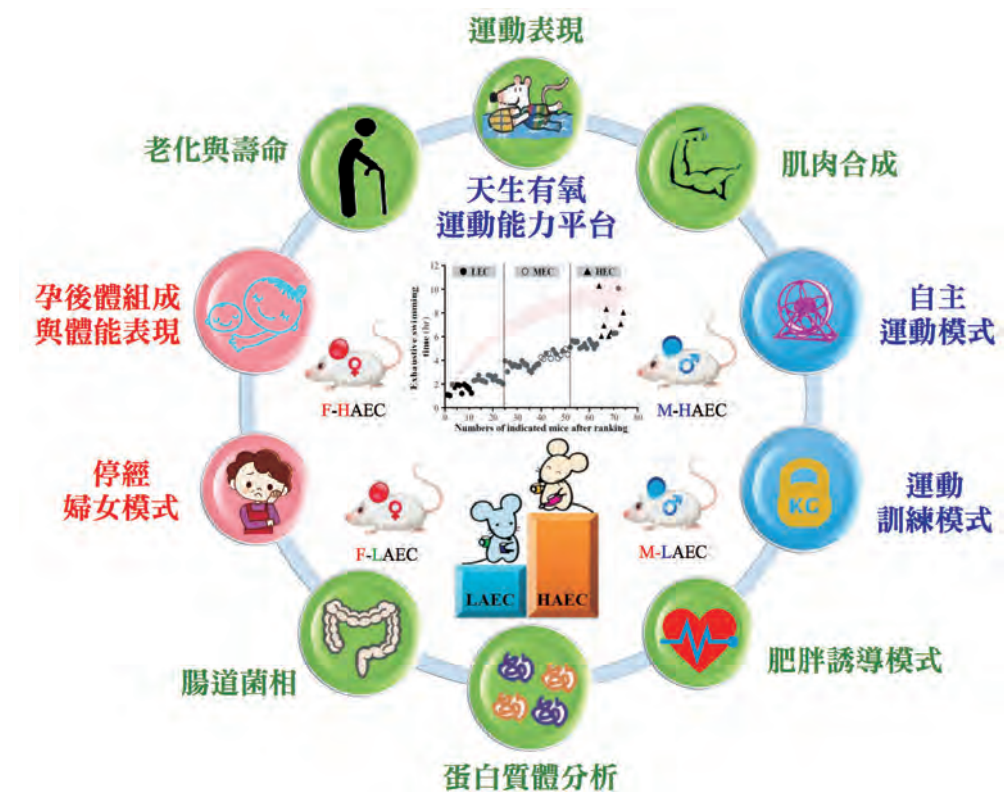
三、技術之產業應用性

運動能力的高低無非取決於遺傳因素和環境因素（如生活方式和運動訓練）的相互作用，這些因素在確定特定個體運動能力方面的相對貢獻很難估計。在本人與研究團隊所建立之高低有氧運動能力平臺結合各式慢性病或生命週期之變化（如圖二所示），探討天生運動能力與代謝疾病是否有關聯，對象除了年輕的老鼠外也針對老化鼠方面進行琢磨，若本研究證實低有氧運動能力可能是代謝疾病危險因子之一，高有氧運動能力具有保護以及延緩作用，此成果將能夠提供運動科學或醫學領域所應用，作為預防醫學之研究參考。

此項研究成果之技術產業應用性，可分作下列幾點來作說明：

1. 運動生技產業，推動競技運動發展之重要實務應用：此平臺可供篩選具有提升運動表現的保健品素材。
2. 女性健康產業，應用於女性健康相關研究：此平臺可供研發產後婦女及更年期女性健康促進與疾病預防新用途。
3. 高齡醫學產業，應用於高齡族群健康相關研究：此平臺可供尋找延緩老化的關鍵因子或預防老化過程的肌肉流失。

平臺不僅可以探討天生高低有氧運動能力在體能演化上的變化，也可應用於代謝疾病、體能活動不足相關病症、女性疾病及高齡醫學等議題。可以供作未來在進行營養增補劑或不同運動訓練計畫時的重要監測指標，也可以為精準醫療提供另一個解決方案，此成果能夠供運動科學或遺傳醫學所應用。



圖二：本研究室所建立天生高低有氧運動能力小鼠核心平臺之應用。高有氧耐力運動能力 (High intrinsic Aerobic Exercise Capacity, HAEC)、低有氧耐力運動能力 (Low intrinsic Aerobic Exercise Capacity, LAEC)

四、2018 未來科技展

科技部於 107 年 12 月 13 日至 15 日在臺北世貿三館舉辦「2018 未來科技展」，匯集 101 家學研單位參與，展品內容共有 123 項創新技術，集結國內尖端科技與前瞻技術，包含生技與新藥、醫材、AI 智慧應用／電子／光電、金屬化工與新穎材料等四大技術主題區。展覽之前，科技部致力於平面媒體與電子媒體之行銷宣傳，期能促成廠商簽約，以利學研成果商品化，更特別針對各技術內容製作手冊與影片。

我們的研究團隊所研發之「天生高低有氧運動表現小鼠平臺用於發現和創新於演化以及慢性疾病之用途」技術，榮獲 2018 年未來科技展之「未來科技突破獎」，並受邀代表人文及社會科學研究發展司展出產業應用的前瞻技術，現場除了展覽本項技術，也對於技術之內容、應用及未來發展性進行說明，參觀民眾反應熱烈並展現對此項技術的高度興趣及對本技術團隊的高度肯定。



圖三：2018 未來科技展——本技術團隊攤位展出



圖四：科技部陳良基部長頒授「未來科技突破獎」予本研究團隊

五、結語

在系統性的紀錄與追蹤下，發現隨著配種代數增加，高天生有氧運動能力血統小鼠游泳時間持續提升，而體重在高天生運動能力雄性及雌性小鼠，也都比低運動能力小鼠顯著較輕。在研究中也觀察到天生運動能力高低血統小鼠，天生基礎的身體素質就有所差異，包括在體型、體重、白色脂肪量以及組織切片皆有顯著性的不一樣。在生命期觀察試驗中，也發現到高天生運動能力小鼠也有較高的存活率與壽命表現。

目前已完善的建立天生有氧運動能力高低血統小鼠，並育種至第 18 代，希望未來針對天生高低有氧運動能力與代謝疾病、體能活動不足 (physical inactivity) 有關的病症、有氧運動訓練介入以及生命週期等議題，探討在分子層次上參與調控的重要作用機制或生化路徑。我們有相當大的機會創造出巨量資料 (Big Data)，讓世人了解運動能力差異對於健康、疾病、老化、生理、心理等議題的分子層次意義。此外，也可預期透過生物資訊學方式將這些巨量資料進行系統性分類成不同運動科學研究領域上有用的資料庫，包括：運動傷害、運動內分泌或運動免疫等相關的功能性蛋白質或小分子代謝物生物標記。這些重要的系統性生物資料也可以提供未來在進行營養增補劑或不同運動訓練計畫時的重要監測指標。

藉由此開發之平臺提供未來運動競技實務應用，運動訓練的型態會影響選手專項的運動表現，並供教練作為選訓參考，能更有效率與效益的科學化訓練選手，也可透過天生高低有氧運動能力小鼠來模擬競技運動選手，透過此動物模式更能貼近競技選手的背景，對未來具有實質的應用價值。

參考文獻

- Voisin S, Eynon N, Yan X, Bishop DJ. (2014). Exercise training and DNA methylation in humans. *Acta Physiol.* 213: 39-59.
- Falconer DS, Mackay TFC. (1996). Introduction to quantitative genetics. 4th edition. Harlow, Essex, UK: Addison Wesley Longman.
- Koch LG, Meredith TA, Fraker TD, Metting PJ, Britton SL. (1998). Heritability of treadmill running endurance in rats. *Am J Physiol.* 275: 1455-60.
- Bray MS. (2000). Genomics, genes, and environmental interaction: the role of exercise. *J. Appl. Physiol.* 88: 788-792.
- Ren YY, Overmyer KA, Qi NR, Treutelaar MK, Heckenkamp L, Kalahar M, Koch LG, Britton SL, Burant CF, Li JZ. (2013). Genetic analysis of a rat model of aerobic capacity and metabolic fitness. *PloS One.* 8: e77588.
- Swallow, JG, Garland JT, Carter, PA, Zhan, WZ, Sieck, GC. (1998). Effects of voluntary activity and genetic selection on aerobic capacity in house mice (*Mus domesticus*). *J Appl Physiol.* 84, 69-76.
- Morris EM, Jackman MR, Johnson GC, Liu TW, Lopez JL, Kearney ML, Fletcher JA, Meers GM, Koch LG, Britton SL, Rector RS, Ibdah JA, MacLean PS, Thyfault JP. (2014). Intrinsic aerobic capacity impacts susceptibility to acute high-fat diet-induced hepatic steatosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 307: E355-E364.
- Overmyer KA, Evans CR, Qi NR, Minogue CE, Carson JJ, Chermiside-Scabbo CJ, Koch LG, Britton SL, Pagliarini DJ, Coon JJ, Burant CF. (2015). Maximal oxidative capacity during exercise is associated with skeletal muscle fuel selection and dynamic changes in mitochondrial protein acetylation. *Cell Metab.* 21: 468-478.

- Morris E, Meers GM, Koch LG, Britton SL, MacLean PS, Thyfault JP. (2016). Increased aerobic capacity reduces susceptibility to acute high-fat diet-induced weight gain. *Obesity (Silver Spring)*. 24: 1929-1937.
- Falegan OS, Vogel HJ, Hittel DS, Koch LG, Britton SL, Hepple RT, Shearer J. (2016). High Aerobic Capacity Mitigates Changes in the Plasma Metabolomic Profile Associated with Aging. *J Proteome Res*. 16: 798-805.
- Thyfault JP & Morris EM. (2017). Intrinsic (genetic) aerobic fitness impacts susceptibility for metabolic disease. *Exerc Sport Sci Rev*. 45(1), 7-15.