

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 4 年 3 月 24 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 神戸大学大学院医学研究科  
職 名 医学研究員  
研究代表者 吉田 尚史

下記のとおり令和3年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 21004)

1. 共同研究課題名	褐色脂肪組織におけるマクロファージが BCAA 代謝に与える影響の解明			
2. 共同研究目的	申請者はこれまで腸内細菌と代謝疾患の関連解明研究を行い、肥満を抑制する腸内細菌種を同定し、作用機序の解明を行ってきた。その中で、褐色脂肪組織においてマクロファージが増加すると BCAA 代謝が増悪し、肥満が促進される現象を捉えたが(免疫-代謝関連)、マクロファージと BCAA 代謝の因果関係は解明できていない。そこで、本研究の目的は、褐色脂肪組織におけるマクロファージの浸潤が BCAA 代謝を増悪させているのかについて、その因果関係を証明する事である。			
3. 共同研究期間	令和3年 4月 1日 ~ 令和4年 3月31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 吉田 尚史	循環器内科学分野	医学研究員	研究の実施と統括	
(分担研究者)				
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝エピジェネティクス分野	氏 名	稲垣 毅 教授

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

## 6. 共同研究計画

マクロファージが褐色脂肪細胞の BCAA 代謝に与える影響を解明するため、*in vitro* の実験系を立案した。

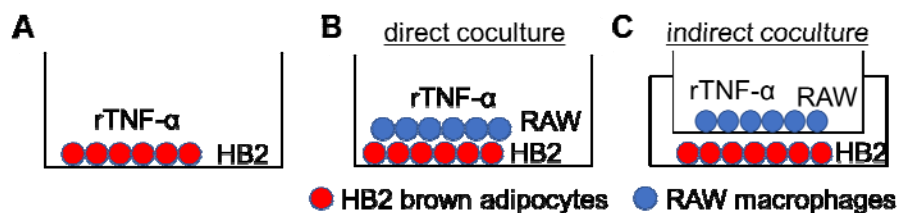


図1 実験系。この3つの実験系それぞれで、BCAA代謝を評価する。

A HB2褐色脂肪細胞をrTNF- $\alpha$ のみで刺激

B 直接接触系において、HB2褐色脂肪細胞をrTNF- $\alpha$ で刺激したRAWマクロファージと培養する

C 非直接接触系において、HB2褐色脂肪細胞をrTNF- $\alpha$ で刺激したRAWマクロファージと培養する

BCAA 代謝は同代謝の律速酵素である BCKDHA とそのリン酸化(不活性化)の割合、ならびに C14 でラベルした BCAA (Valine) の酸化を液体シンチレーションカウンタで計測する事により評価した。

## 7. 共同研究の成果

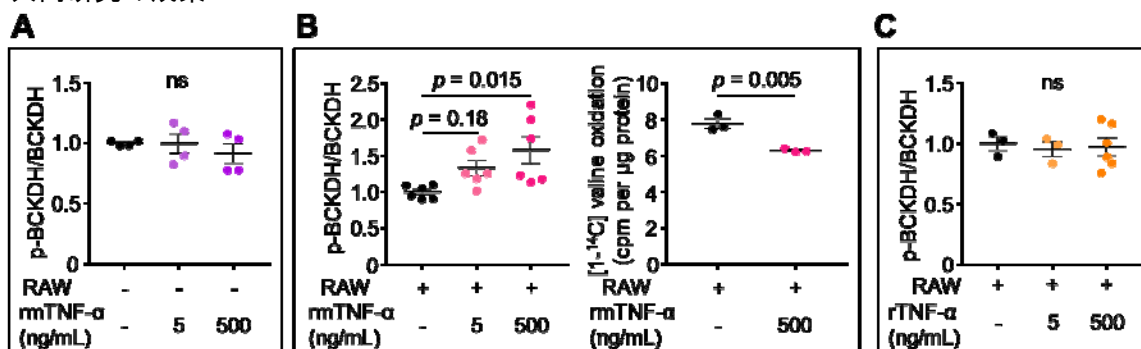


図2 実験系A-Cに一致した結果。

上記より、褐色脂肪細胞と TNF- $\alpha$  で刺激されたマクロファージの Cell-to-cell の刺激が褐色脂肪細胞の BCAA 代謝を停滞させる事が分かった。今後はどのようなマーカーを発現するマクロファージが褐色脂肪組織の BCAA 代謝を制御しているかについて、より詳細に検討を行いたい。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換 (本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

### ①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

**Yoshida N.**, Yamashita T, Osone T, Hosooka T, Shinohara M, Kitahama S, Sasaki K, Sasaki D, Yoneshiro T, Suzuki T, Emoto T, Saito Y, Ozawa G, Hirota Y, Kitaura Y, Shimomura Y, Okamatsu-Ogura Y, Saito M, Kondo A, Kajimura S, **Inagaki T.**, Ogawa W, Yamada T, Hirata KI. Bacteroides spp. promotes BCAA catabolism in brown fat and inhibits obesity. *iScience*. 24(11); 103342: 2021. doi:10.1016/j.isci.2021.103342.

### ②この共同研究に基づくとの記載のある論文

上記と同じ。

### ③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名、開催日、演題)

特になし。

### ④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

- ・腸内細菌投与後の褐色脂肪細胞のエピジェネティックな変化に関する解析
- ・腸内細菌投与後のマクロファージのエピジェネティックな変化に関する解析
- ・減量術施行前後のヒト白色脂肪のエピジェネティックな変化に関する解析