

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 7 年 4 月 28 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野
職 名 助教
研究代表者 和泉 優奈

下記のとおり令和6年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 24011)

1. 共同研究課題名	骨格筋のアミノ酸代謝と体温維持機構に対する β 2アドレナリン受容体の関与			
2. 共同研究目的	申請者らは、骨格筋と褐色脂肪組織(BAT)による協調的な体温維持機構において、骨格筋由来のIL-6により骨格筋から遊離した分岐鎖アミノ酸(BCAA)がBATの熱産生に利用されることを見出している。(Elife. Reviewed Preprint. 2024)さらに、骨格筋でのIL-6発現は交感神経活動の活性化を介して誘導されることが示唆されており、骨格筋とBATとの臓器連関による体温・代謝調節機構は寒冷曝露や急性ストレスなど多様な生理的条件下においても作動する可能性がある。本研究では、 β アドレナリン受容体刺激による骨格筋でのアミノ酸代謝制御が全身的な体温・代謝調節に重要な役割を担うと仮説立て、骨格筋のアミノ酸代謝と体温維持機構に対する β アドレナリン受容体の関与について解析することを目的とした。			
3. 共同研究期間	令和6年4月1日 ~ 令和7年3月31日			
4. 共同研究組織				
氏名	所属等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 和泉 優奈	徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野	職名:助教 学位:博士(栄養学) 取得年月日:2022.3.23.	研究の立案・実施	
(分担研究者) 阪上 浩 野村 和弘	徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野 徳島大学大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野	教授 講師	研究の総括 研究の実施	
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	代謝シグナル解析	氏名	北村 忠弘

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

6. 共同研究計画

1. 筋特異的 $\beta 2$ アドレナリン受容体(Adrb2)欠損マウスにおける骨格筋アミノ酸代謝動態の解析

筋特異的 Adrb2 欠損マウスを用いてストレス誘発性筋萎縮モデルを作製し、骨格筋における IL-6 発現を解析するとともに、ストレスによる骨格筋への Adrb2 刺激が骨格筋アミノ酸代謝とストレス誘発性筋萎縮に与える影響について解析する。筋特異的 Adrb2 欠損マウスに急性寒冷曝露を行い、体温維持に与える影響を解析する。

2. Adrb2 刺激が IL-6 を介して骨格筋アミノ酸代謝に与える影響の解析

IL-6 欠損マウスに対して Adrb2 作動薬であるクレンプテロールを投与、あるいは IL-6 を欠損させた培養筋細胞をクレンプテロールで処理し、骨格筋アミノ酸代謝動態を解析する。IL-6 欠損マウスを用いてストレス誘発性筋萎縮モデルを作製し、IL-6 が骨格筋アミノ酸代謝とストレス誘発性筋萎縮に与える影響、体温やエネルギー消費量に与える影響を解析する。さらに、IL-6 が筋タンパク異化を誘導する経路について、関連する機序の解析を行う。

7. 共同研究の成果

C57BL/6J マウスに対して拘束ストレス(6時間)あるいは急性寒冷曝露(4°C, 4 時間)を行ったところ、BAT の UCP1 遺伝子発現量が増加し、骨格筋では IL-6 遺伝子発現量の増加と遊離 BCAA 濃度の上昇が認められた。IL-6 欠損マウスでは、拘束ストレスや急性寒冷曝露による骨格筋での遊離 BCAA 濃度の上昇は認められなかった。さらに、急性寒冷曝露および拘束ストレスにより骨格筋におけるノルアドレナリンのターンオーバーが増加していたことから、マウス培養筋細胞をノルアドレナリンまたは $\beta 2$ アドレナリン受容体作動薬であるクレンプテロールで処理したところ、IL-6 遺伝子発現量の増加と筋細胞中の遊離 BCAA 濃度の上昇(または上昇傾向)が確認された。マウスに対してクレンプテロール投与した場合にも骨格筋での IL-6 遺伝子発現量は増加した。これより、 β アドレナリン受容体刺激は骨格筋での IL-6 発現を介して骨格筋のアミノ酸代謝を制御することが示唆された。今後は、6-OHDA 投与により除神経モデルマウスあるいは筋特異的 Adrb2 欠損マウスを作製し、骨格筋のアミノ酸代謝と体温維持機構に対する β アドレナリン受容体の関与について詳細な解析を進めると同時に、RNA-seq 解析から IL-6 による骨格筋アミノ酸代謝の制御機構を同定する。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・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できる限り記載してください。なお, 論文の場合は, PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係 e-mail : kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp

① 本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

- 1) Nomura K, Yamasaki Y, Takeji K, Deha S, Yamashita K, Izumi-Mishima Y, Yasui-Yamada S, Kuroda M, Harada N, Kitamura T, Tsutsumi YM, Tsutsumi R, Nakaya Y, Sakaue H. Gut-pancreas axis in the control of insulin secretion in streptozotocin-resistant rats. *Biochem Biophys Res Commun* 752: 151487. 2025.
- 2) Nomura K, Kinoshita S, Mizusaki N, Senga Y, Sasaki T, Kitamura T, Sakaue H, Emi A, Hosooka T, Matsuo M, Okamura H, Amo T, Wolf AM, Kamimura N, Ohta S, Itoh T, Hayashi Y, Kiyonari H, Krook A, Zierath JR, Kasuga M, Ogawa W. Adaptive gene expression of alternative splicing variants of PGC-1 α regulates whole-body energy metabolism. *Mol Metab.* 1968. 2024.

②この共同研究に基づくとの記載のある論文 投稿準備中

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)

- ・第 45 回日本肥満学会年次学術集会, 2024 年 10 月, 臓器間アミノ酸代謝連関の調節因子としての骨格筋由来 IL-6 発現メカニズムの解明
- ・第 10 回日本筋学会学術集会 合同学術大会, 2024 年 9 月, Regulatory mechanism of skeletal muscle-derived IL-6 expression: Impact on skeletal muscle-brown adipose tissue amino acid metabolism

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)

- ・モデルマウスの作製について技術的な相談を行った
- ・モデルマウスの骨格筋におけるアミノ酸代謝産物量の変化についてディスカッションを行った
- ・今後の研究方針について相談した