

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 8 年 4 月 30 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 学習院大学  
職 名 助教  
研究代表者 椎葉一心

下記のとおり令和7年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:24004)

1. 共同研究課題名	褐色脂肪組織のミトコンドリア酵素による代謝制御機構の解明			
2. 共同研究目的	本共同研究では、褐色脂肪組織中のミトコンドリア酵素に着目し、ミトコンドリア形態・機能と全身性の代謝との関連を見出すことを目的とする。褐色脂肪組織の機能低下は糖尿病、肥満に関連することが示唆されており、褐色脂肪組織中のミトコンドリア形態・機能と代謝との関連が明らかになれば、さまざまな代謝性疾患の理解に繋がる。			
3. 共同研究期間	令和7年4月1日 ~ 令和8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) 椎葉一心	学習院大学理学部	職名:助教 学位:博士(生命科学) 取得年月日:2022.3.18	研究の総括	
(分担研究者) 大塩聖 石川悠人	学習院大学理学部 学習院大学理学部	大学院生 大学院生	共同研究に係る実験・解析 共同研究に係る実験・解析	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	分子糖代謝制御分野	氏 名	藤谷与士夫

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

褐色脂肪組織は代謝中枢組織の一つであり、ミトコンドリアを豊富に含む。申請者の研究室ではミトコンドリアに着目した研究を進めており、これまでにミトコンドリア形態および機能調節に重要な酵素を同定してきた。特に、ミトコンドリア機能維持に関わる酵素 MITOL (mitochondrial ubiquitin ligase) を褐色脂肪組織特異的に欠損させると、3 週齢から 8 週齢にかけて褐色脂肪組織量が著しく減少することを見出している。このことは、ミトコンドリアの恒常性維持が褐色脂肪組織の維持に必須であることを示唆する。

一方で、褐色脂肪組織の機能低下や消失が、個体レベルでどのような代謝変化を引き起こすのかについては未だ十分に明らかとなっていない。特に、加齢や週齢依存的な変化、ならびにモデルマウス間での表現型の違いについて体系的な理解が必要である。

そこで本共同研究では、呼吸代謝モニタリングシステム (Oxymax) を用い、褐色脂肪組織におけるミトコンドリア機能異常が全身のエネルギー代謝に与える影響を、時間的・条件依存的に解析することを目的とする。具体的には、(1) UCP1C305 ノックインマウスを用いた週齢依存的な呼吸代謝変化の解析、(2) 褐色脂肪組織特異的 MITOL 欠損マウスを用いた BAT 機能低下モデルの詳細な代謝表現型の評価、を実施する。

さらに、BAT 機能の評価においては、基礎代謝測定に加え、イソプロテレノール等の薬理的刺激を用いた条件下での酸素消費量測定を行い、褐色脂肪組織の熱産生能を定量的に評価する。また、週齢ごとの個体数を十分に確保することで、データのばらつきを低減し、表現型の再現性および発現時期の精緻な解析を行う。本研究により、褐色脂肪組織におけるミトコンドリア機能異常が全身代謝に与える影響の時間的ダイナミクスを明らかにするとともに、代謝疾患の理解を深めるための新たな知見の獲得を目指す。

#### 7. 共同研究の成果

本年度は、褐色脂肪組織 (BAT) におけるミトコンドリア機能と全身代謝との関連解明を目的として、群馬大学生体調節研究所の設備である呼吸代謝モニタリングシステム (Oxymax、アルコシステム) を用いた解析を実施した。まず、UCP1C305 ノックイン (KI) マウスを用いた呼吸代謝解析を行った。その結果、25 週齢個体において酸素消費量の低下傾向が認められ、加齢に伴い呼吸代謝の表現型が顕在化する可能性が示唆された。一方、若齢から中齢個体においては解析個体数が限定的であったことから測定値のばらつきが大きく、明確な結論には至らなかった。これより、表現型の再現性および発現時期の厳密な評価には、週齢ごとのサンプル数の拡充が不可欠であることが明らかとなった。

次に、褐色脂肪組織特異的 MITOL 欠損マウスを用いた解析を行った。本モデルでは前年度より解析個体数を増やした結果、安定したデータ取得が可能であった。その結果、MITOL 欠損により褐色脂肪組織が著しく減少／欠失した条件下において、イソプロテレノール刺激に依存した酸素消費量の変化を指標とする BAT 活性評価系を確立し、褐色脂肪組織機能低下を明瞭に検出できることを示した。

以上の結果から、BAT におけるミトコンドリア機能異常の全身代謝への影響は週齢およびモデルに依存して顕在化すること、ならびに評価条件 (個体数・刺激条件) の最適化が表現型の解釈に重要であることが示された。特に MITOL 欠損モデルは、BAT 機能低下を定量的に評価可能な有用な実験系であり、今後の詳細な代謝解析および作用機序の解明に向けた基盤となることが期待される。

#### 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: [kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp](mailto:kk-msomu4@ml.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

なし

② この共同研究に基づくとの記載のある論文

なし

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)

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)

- 藤谷与士夫先生および福中彩子先生と、複数回にわたり直接ディスカッションを実施
- 直腸温度および VO<sub>2</sub> 測定後のマウスからのサンプリング (組織採取) も共同で行った
- 福中彩子先生とは、実験条件やデータに関する詳細なやり取りをメールにて継続的に行った