

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：16101

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(A））

研究期間：2019～2023

課題番号：18KK0462

研究課題名（和文）肥満・加齢における骨格筋の質的量的制御メカニズムの解析

研究課題名（英文）Mechanisms of Skeletal Muscle Mass and Quality Maintenance in Obesity and Aging

研究代表者

野村 和弘（NOMURA, Kazuhiro）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・講師

研究者番号：70450236

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,000,000円

渡航期間： 12ヶ月

研究成果の概要（和文）：研究代表者は、骨格筋の運動時のエネルギー代謝制御において、 $\beta$ 2アドレナリンシグナルが重要な役割を担うこと、また、肥満動物の骨格筋ではアドレナリン感受性の減弱、いわば「アドレナリン抵抗性」というべき状態が生じていることを見出した。肥満動物あるいはヒトの骨格筋の $\beta$ 2アドレナリン受容体遺伝子のプロモーター領域ではDNAが高メチル化状態にあり、これが $\beta$ 2アドレナリン受容体遺伝子の発現低下による「アドレナリン抵抗性」の原因となる可能性が考えられた。これらの結果から、骨格筋の $\beta$ 2アドレナリンシグナルは、個体レベルでのエネルギー代謝制御に重要な役割を担うと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では骨格筋のアドレナリンシグナルが個体レベルでのエネルギー代謝制御に重要な役割を担うことを明らかにした。また肥満の骨格筋ではアドレナリン感受性の減弱、いわば「アドレナリン抵抗性」というべき状態が生じており、肥満病態形成の一因になる可能性を示した。本研究をさらにすすめることで、「アドレナリン抵抗性」を標的とした肥満の新規な治療法・治療薬の開発に発展させることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：We found that  $\beta$ 2-adrenergic signaling plays an important role in the regulation of energy metabolism during exercise in skeletal muscle and that adrenergic signaling is reduced in skeletal muscle from obese animals, a condition we termed "adrenaline resistance". DNA in the promoter region of the  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene is highly methylated in skeletal muscle from obese animals and humans, which may be the cause of "adrenaline resistance" due to reduced expression of the  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene. These results suggest that  $\beta$ 2-adrenergic signaling in skeletal muscle may play an important role in the regulation of energy metabolism at the individual level.

研究分野：代謝学

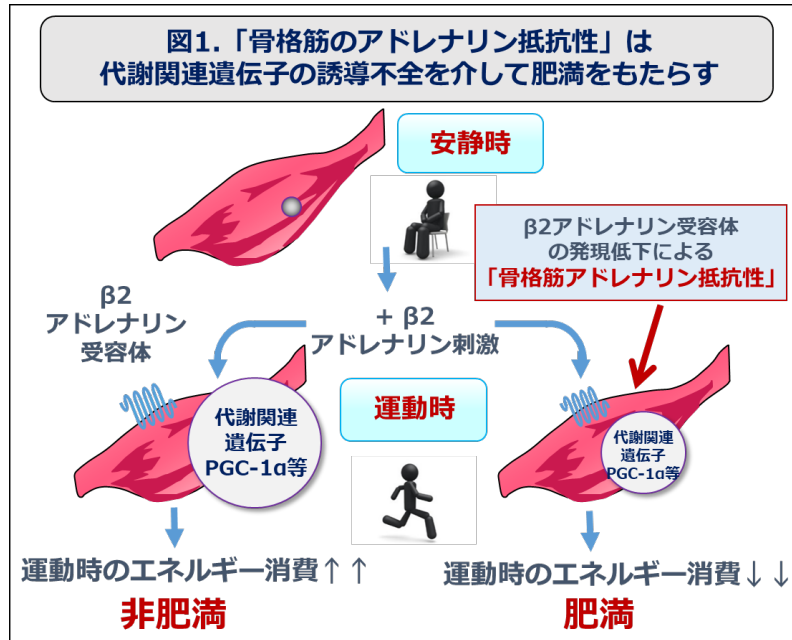
キーワード：骨格筋 肥満 エネルギー代謝 アドレナリンシグナル

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、骨格筋の運動時のエネルギー代謝制御に  $\beta 2$  アドレナリンシグナルが重要な役割を担うこと、また、肥満動物の骨格筋ではアドレナリン感受性の減弱、いわば「アドレナリン抵抗性」が生じることを見出した。肥満で骨格筋に「アドレナリン抵抗性」が生じると

いう知見は過去に全く報告がなく、その病態的意義やメカニズムを明らかにすることは、肥満における代謝異常の発症機構の理解に大きく寄与する可能性がある。これまでに、骨格筋でアドレナリンシグナルを減弱させた骨格筋特異的  $\beta 2$  アドレナリン受容体欠損マウスの解析を通じ、骨格筋アドレナリンシグナルのエネルギー代謝制御、体重・脂肪

量制御における重要性を明らかにしている（図1）。



2. 研究の目的

本国際共同研究ではこれらの知見を基に、骨格筋のアドレナリンシグナルの生理的意義と肥満や加齢によって生じる「アドレナリン抵抗性」の発症機構と病理的意義について明らかにすることを目的とした。また海外共同研究者が収集しているヒト骨格筋生検サンプルを用いて、モデル動物で得た知見のヒトへの外挿性の検証することで本研究を加速・展開させ、肥満やサルコペニアの新規な治療法・治療薬の開発に繋げることを目的とした。

3. 研究の方法

既に樹立している骨格筋特異的  $\beta 2$  アドレナリン受容体欠損マウス、PGC-1 $\alpha$  スプライシングバリエーション欠損マウスなど、骨格筋のアドレナリンシグナルやその下流の分子機能に介入した遺伝子改変マウスを対象として、代謝表現型の解析に加え、加齢による筋量減少やトレーニングによる筋量増加などの解析を行った。

アドレナリン抵抗性の原因となる  $\beta 2$  アドレナリン受容体遺伝子の発現低下におけるエピジェネティックなメカニズムの関与について検討した。

肥満、2型糖尿病、加齢など、様々な病態のヒト骨格筋試料を用いた解析を通じ、モデル動物で得た知見のヒトへの外挿性の検証を進めた。

4. 研究成果

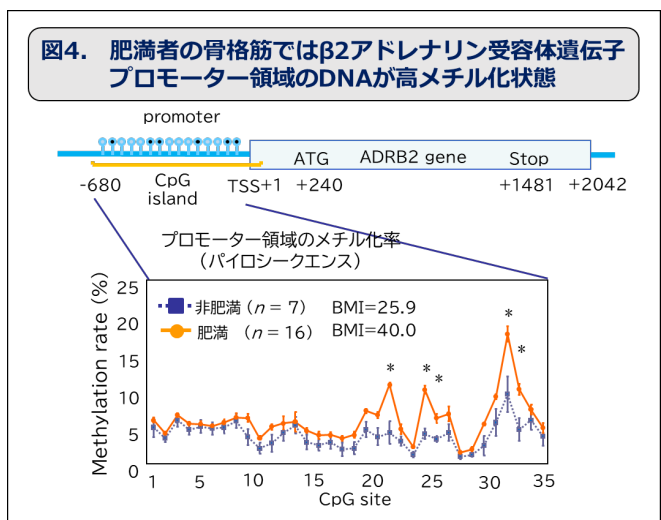
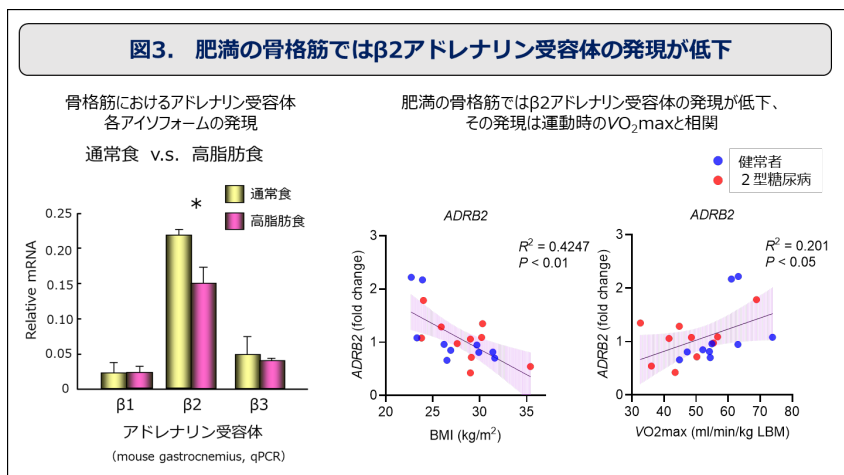
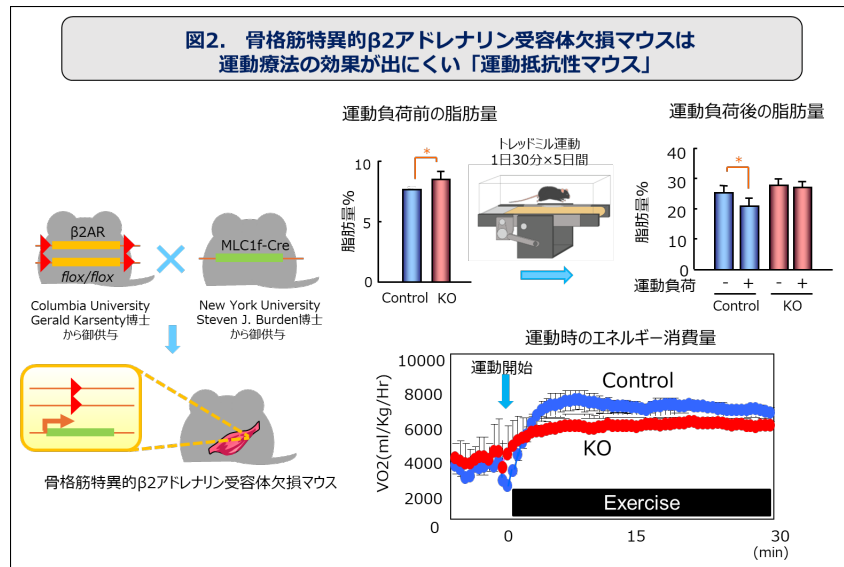
骨格筋特異的  $\beta 2$  アドレナリン受容体欠損マウスは運動時の体重減少率が低下し、運動時のエネルギー消費が減弱したマウスであることを明らかにした（図2）。また、肥満モデルマウス

の骨格筋では、 $\beta_2$  アドレナリン受容体の遺伝子発現が低下し、アドレナリンシグナルが減弱していることを見出した(図3)。肥満モデル動物の骨格筋の $\beta_2$  アドレナリン受容体遺伝子プロモーター領域ではDNAが高メチル化状態にあり、これが $\beta_2$  アドレナリン受容体遺伝子の発現低下によるアドレナリン抵抗性の原因となる可能性が考えられた。

以上の様なモデル動物で得た知見のヒトへの外挿性を検証した結果、ヒト骨格筋生検試料を用いた解析でも、肥満者で

は $\beta_2$  アドレナリン受容体遺伝子プロモーター領域のDNAが高メチル化状態にあり、その結果 $\beta_2$  アドレナリン受容体の遺伝子発現の低下をきたし、エネルギー消費を減弱させている可能性が考えられた(図4)。また、この過程で「アドレナリン抵抗性」が加齢によっても生じることや骨格筋の $\beta_2$  アドレナリンシグナルが骨格筋量の生理的制御因子であることも明らかとした。

以上のように、本研究では骨格筋のアドレナリンシグナルの生理的意義と肥満によって生じる「アドレナリン抵抗性」の発症機構と病理的意義について明らかとした。またヒト骨格筋生検サンプルを用いてヒトへの外挿性を検証することで、肥満やサルコペニアの新規な治療法・治療薬の開発に発展することが期待できる。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hirata Y, Nomura K, Kato D, Tachibana Y, Niikura T, Uchiyama K, Hosooka T, Fukui T, Oe K, Kuroda R, Hara Y, Adachi T, Shibasaki K, Wake H, Ogawa W	4. 巻 132
2. 論文標題 A Piezo1/KLF15/IL-6 axis mediates immobilization-induced muscle atrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/JCI154611	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kuramoto N, Nomura K, Kohno D, Kitamura T, Karsenty G, Hosooka T, Ogawa W.	4. 巻 11
2. 論文標題 Role of PDK1 in skeletal muscle hypertrophy induced by mechanical load.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3447
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-83098-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizusaki N, Nomura K, Hosooka T, Shiomi M, Ogawa K, Tsunoda T, Tamori Y, Ogawa W.	4. 巻 65
2. 論文標題 The Novel Lipid-Lowering Drug D-47 Ameliorates Hepatic Steatosis and Promotes Brown/Beige-Like Change of White Adipose Tissue in db/db Mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kobe J Med Sci.	6. 最初と最後の頁 E36-E43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 7件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 小川 渉、平田 悠、野村 和弘
2. 発表標題 糖尿病による筋量減少の分子機構
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村和弘、小川渉
2. 発表標題 運動による骨格筋リモデリングの活性化と加齢による破綻メカニズム
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平田悠、野村和弘、小川渉
2. 発表標題 高血糖および不動化における筋量制御のメカニズム
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山奏、平田悠、野村和弘、Hendy Wijaya、谷口将之、北岡志保、古屋敷智之、小川渉
2. 発表標題 ストレスはC/EBP-KLF15経路を介して筋萎縮を促進する
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村和弘、小川渉
2. 発表標題 運動による代謝改善とその破綻メカニズム -ヒト骨格筋のエピゲノム解析も踏まえて-
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Katayama M, Nomura K, Mudry J, Chibalin A, Krook A, Zierath J
2. 発表標題 Changes in Skeletal Muscle DNA Methylation in Rats Following Concurrent High-Fat Diet and Exercise Training
3. 学会等名 Meeting of the Scandinavian Physiological Society 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平田悠、野村和弘、小川渉
2. 発表標題 高血糖および不動化における筋量制御のメカニズム
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平田悠、野村和弘、加藤大輔、橘吉寿、内山奏、細岡哲也、原雄二、安達貴弘、柴崎貢志、和氣弘明、小川渉
2. 発表標題 不動化はPiezo1/KLF15経路を介して筋萎縮を促進する
3. 学会等名 第42回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山奏、平田悠、野村和弘、北岡志保、古屋敷智之、小川渉
2. 発表標題 C/EBP-KLF15経路はストレスによる筋萎縮に関与する
3. 学会等名 第42回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 倉本尚樹、野村和弘、細岡哲也、小川渉
2. 発表標題 骨格筋の 2アドレナリン受容体-PDK1経路は運動による筋量増加を制御する
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平田悠、野村和弘、新倉隆宏、橘吉寿、加藤大輔、内山奏、福井友章、大江啓介、細岡哲也、和氣弘明、黒田良祐、小川渉
2. 発表標題 不動化はCa <sup>2+</sup> シグナルの減弱を通じて筋萎縮を制御する
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平田悠、野村和弘、新倉隆宏、橘吉寿、加藤大輔、内山奏、福井友章、大江啓介、細岡哲也、和氣弘明、黒田良祐、小川渉
2. 発表標題 不動化はCa <sup>2+</sup> シグナルの減弱を通じて筋萎縮を制御する
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平田悠、野村和弘、小川渉
2. 発表標題 高血糖および不動化における筋量制御のメカニズム
3. 学会等名 第41回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平田悠、野村和弘、小林憲太、岡本土毅、箕越靖彦、小田崇弘、福井友章、大江啓介、新倉隆宏、黒田良祐、細岡哲也、小川渉
2. 発表標題 骨格筋量制御におけるKLF15の機能の解析
3. 学会等名 第56回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 倉本尚樹、野村和弘、小川渉
2. 発表標題 運動による筋肥大への 2アドレナリン受容体/PDK1経路の関与
3. 学会等名 第56回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田悠、野村和弘、千賀陽子、岡田裕子、小林憲太、岡本土毅、箕越靖彦、今村道博、武田伸一、小田崇弘、福井友章、大江啓介、新倉隆宏、黒田良祐、細岡哲也、小川渉
2. 発表標題 骨格筋量制御におけるKLF15の機能の解析
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田悠、野村和弘、小林憲太、岡本土毅、箕越靖彦、今村道博、武田伸一、小田崇弘、福井友章、大江啓介、新倉隆宏、黒田良祐、細岡哲也、小川渉
2. 発表標題 骨格筋量制御におけるKLF15の機能の解析
3. 学会等名 第40回日本肥満学会第37回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 野村和弘、 A. Krook、 J. Zierath、 小川渉
2. 発表標題 肥満と老化による骨格筋機能の低下メカニズム
3. 学会等名 第40回日本肥満学会第37回日本肥満症治療学会学術集会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学ホームページ  
<http://www.med.kobe-u.ac.jp/im2/>

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
クルック アンナ  (KROOK Anna)	カロリンスカ研究所・Department of Physiology and Pharmacology・Professor	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
	ジェラス ジュリー  (ZIERATH Juleen)	カロリンスカ研究所・Department of Physiology and Pharmacology・Professor	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
スウェーデン	カロリンスカ研究所			
米国	コロンビア大学	ニューヨーク大学		