

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：32503

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17860

研究課題名（和文）免疫系に着目した運動トレーニングによる熱産生機能向上のメカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of improvement of thermogenic function by exercise training focusing on the immune system

研究代表者

川西 範明（Kawanishi, Noriaki）

千葉工業大学・先進工学部・准教授

研究者番号：00706533

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、運動トレーニングによる脂肪組織の熱産生機能向上に対する好中球の役割を検証した。急性運動は骨格筋での脂肪組織の熱産生機能を促進するMetrn1の発現を増加させるが、好中球の浸潤阻害の影響は見られなかった。また、自発運動トレーニングは皮下脂肪組織の熱産生機能を制御するPGC-1のmRNA発現量が増加させるが、好中球の浸潤阻害の影響は見られなかった。したがって、運動トレーニングによる脂肪組織の熱産生機能の変化には好中球は関与しない可能性が考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動は脂肪組織の熱産生機能を向上させることから、肥満の予防あるいは改善の効果が期待されている。本研究により、運動による熱産生機能の変動の分子メカニズムの解明を進めることによって、効果的な運動方法を開発することが可能となる。

研究成果の概要（英文）：In this study, it was examined the role of neutrophils in improving the thermogenic function in adipose tissue by exercise training. Acute endurance exercise increased the mRNA expression of Metrn1 in skeletal muscle, but inhibition of neutrophil infiltration did not affect Metrn1 mRNA expression in skeletal muscle. In addition, voluntary exercise training increased the mRNA expression of PGC-1, but inhibition of neutrophil infiltration did not affect PGC-1 mRNA expression in skeletal muscle. Therefore, it is possible that neutrophils are not involved in changes in the thermogenic function of adipose tissue by exercise training.

研究分野：スポーツ科学

キーワード：脂肪組織 熱産生機能 運動トレーニング 好中球

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

先進諸国では不活動や過栄養などの生活習慣の変化に伴い肥満患者が急増している。肥満は糖尿病などの様々な合併症を併発し、その末期には生活の質を著しく低下させる。肥満症はエネルギー摂取とエネルギー消費のバランスの慢性的な破綻が発症基盤となることから、栄養を中心としたエネルギー摂取の減少と運動を中心としたエネルギー消費量の増大が治療法として有効と考えられている。運動は骨格筋の肥大や代謝的適応により安静時のエネルギー消費量を増大させる効果を有するが、脂肪組織も骨格筋同様に安静時のエネルギー消費の増大に寄与する。これらのように運動は肥満の予防あるいは改善の効果が期待されているが、適切な運動療法を実施する上でも分子機序を解明することが重要である。

肩甲骨周辺の褐色脂肪組織に局在する褐色脂肪細胞は熱産生を介してエネルギー消費を高めることが知られている。興味深いことに、鼠径部皮下脂肪などの白色脂肪組織にも熱産生を介してエネルギー消費を増大させる作用を持つベージュ脂肪細胞と呼ばれる脂肪細胞が存在する。一方で、これらの脂肪細胞の熱産生機能は加齢や肥満に伴い低下することから、脂肪組織の熱産生機能の向上を標的とした治療法の開発が重要視されている。

近年、寒冷暴露や肥満によるベージュ脂肪細胞の活性と熱産生機能の変化は、脂肪組織に局在する免疫担当細胞によって制御されることが明らかになってきた。興味深いことに、寒冷暴露時には皮下白色脂肪組織において免疫担当細胞の数が増加するが、これらの免疫担当細胞が分泌するサイトカインやホルモンなどの液成因子の作用により、ベージュ脂肪前駆細胞の増殖や分化の亢進、熱産生の増大が惹起される。このように免疫担当細胞由来の液性因子はベージュ脂肪細胞の増殖・分化を制御することから、脂肪組織に局在する各種の免疫担当細胞が協調的に熱産生機能の向上あるいは減弱に関与することが想定される。

近年、運動トレーニングは寒冷暴露と同様に皮下白色脂肪組織での熱産生機能の向上を惹起することが明らかにされてきたが、その制御機構は不明瞭な点が数多く残されており、これらの課題を解明する研究が必要不可欠である。

### 2. 研究の目的

運動による脂肪組織の熱産生機能の向上などの代謝的適応現象に関しては、これまでに勢力的な研究が進められているが、これらの適応現象に対する免疫系の役割について着目した研究はほとんど行われていない。そこで、本研究では免疫系に着目して、運動トレーニングによる脂肪組織の熱産生機能の向上効果とその分子メカニズムを解明することを目的とした。

本研究では脂肪組織で免疫担当細胞の浸潤を阻害するモデルマウスを用いることで、運動による脂肪組織の代謝的適応現象における免疫系の詳細な役割の検証を行った。具体的には、(1)急性の持久的走行運動による脂肪組織の熱産生機能の制御因子の骨格筋での発現変動に対する好中球の影響、(2)自発性走行運動トレーニングによる脂肪組織での熱産生機能に関連する因子の発現変動に対する好中球の影響を検討した。

### 3. 研究の方法

実験(1): 10週齢のC57BL/6J雄マウスを使用した。トレッドミル装置を用いた走行運動の走行訓練の1週間後に、マウスに好中球中和抗体(1A8)およびコントロール抗体(2A3)を腹腔内に投与した。投与24時間後に、トレッドミル装置を用いて速度24m/minの条件で走行運動を90分間負荷した。運動前、運動直後、運動の2時間後、6時間後、24時間後、72時間後に麻酔下で解剖を行い、骨格筋組織を採取した。腓腹筋からTotal RNAを抽出して、cDNAを作製した。cDNAは各標的プライマーを用いてmRNAの増幅を行い、real-time PCRにより発現量の定量を行った。

実験(2): 10週齢のC57BL/6J雄マウスを使用した。回転かごが設置された飼育ケージを用いた3週間の自発運動トレーニングを行った。マウスは運動トレーニングの1日前から3日毎に好中球中和抗体(1A8)およびコントロール抗体(2A3)を腹腔内に投与した。運動トレーニング期間の終了1日後に麻酔下で解剖を行い、鼠径部周辺の皮下脂肪組織を採取した。脂肪組織からTotal RNAを抽出して、mRNAシーケンス解析用のライブラリを作製した。大規模並列シーケンサーを用いて、脂肪組織のmRNA発現を網羅的に解析した。また、脂肪組織から抽出したTotal RNAからcDNAを作製した。cDNAは各標的プライマーを用いてmRNAの増幅を行い、real-time PCRにより発現量の定量を行った。

#### 4. 研究成果

実験(1): サイトカインの一種であるインターロイキン (Interleukin: IL) 1 および IL-6 の骨格筋の mRNA 発現は運動前と比較して持続的運動の直後に高値を示した (図1)。一方で、運動直後の IL-1 の mRNA 発現はコントロール抗体 2A3 を投与した群と比較して好中球中和抗体 1A8 を投与した群では有意に低値を示した (図1)。

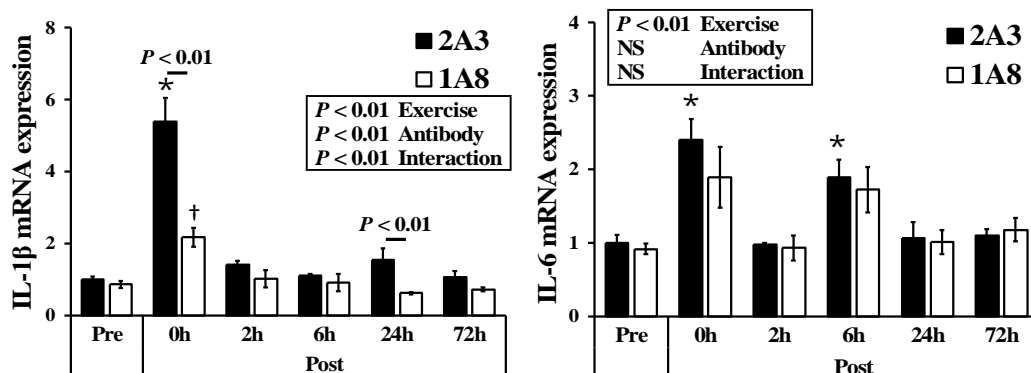


図1 持続的運動および抗好中球抗体投与による骨格筋のサイトカインmRNA発現の影響

骨格筋に発現する転写因子の Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator (PGC) -1 は熱消費などの様々な遺伝子発現の制御に関与する。PGC-1 の骨格筋 mRNA 発現は運動前と比較して持続的運動の2時間後に高値を示した。しかしながら、PGC-1 の mRNA 発現は好中球中和抗体による影響は認められなかった (図2)。脂肪組織の熱産生を制御するメテオリン様タンパク質 (Meteorin-like protein: Metrnl) の骨格筋 mRNA 発現は運動前と比較して持続的運動後に高値を示したが、Metrnl の mRNA 発現は好中球中和抗体による影響は認められなかった (図2)。

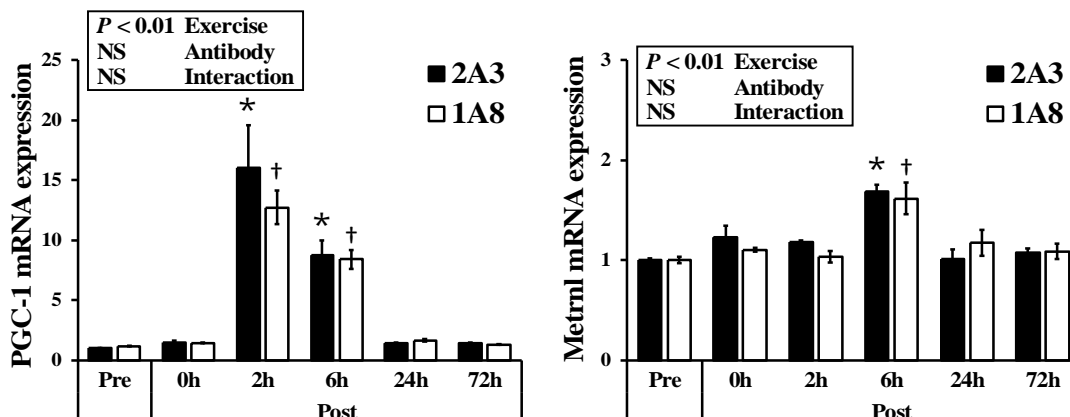


図2 持続的運動および抗好中球抗体投与による骨格筋のPGC-1およびMetrnl mRNA発現の影響

実験(2): コントロール抗体投与マウスの安静群と運動トレーニング群での脂肪組織の mRNA 発現プロファイルの違いを検証した結果として、運動トレーニングで2倍以上に高値を示す mRNA は162種類、0.5倍以下に低値を示す mRNA は67種類であった (図3)。

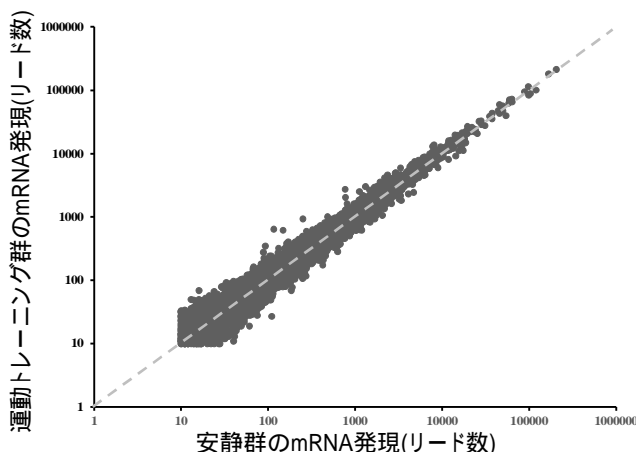


図3 コントロール抗体投与マウスの安静群と運動トレーニング群の脂肪組織のmRNA発現プロファイルの違い

運動トレーニング負荷マウスのコントロール抗体投与群と好中球中和抗体投与群での脂肪組織の mRNA 発現プロファイルの違いを検証した結果として、好中球中和抗体投与で2倍以上に高値を示す mRNA は 108 種類、0.5 倍以下に低値を示す mRNA は 96 種類であった(図4)。

発現プロファイルで変動が見られた mRNA で脂肪組織の熱産生機能に関連する因子に着目して検証した結果として、運動トレーニングにより皮下脂肪組織での熱産生機能を制御する PGC-1 やミトコンドリアの呼吸鎖酵素複合体である Cox7b などの mRNA 発現量が増加することが示された。一方

で、好中球の浸潤阻害抗体の投与による PGC-1 や Cox7b などのミトコンドリアの呼吸鎖酵素複合体の mRNA 発現量への変化は示されなかった。したがって、運動トレーニングによる脂肪組織の熱産生機能の変化には好中球は関与しない可能性が考えられる。

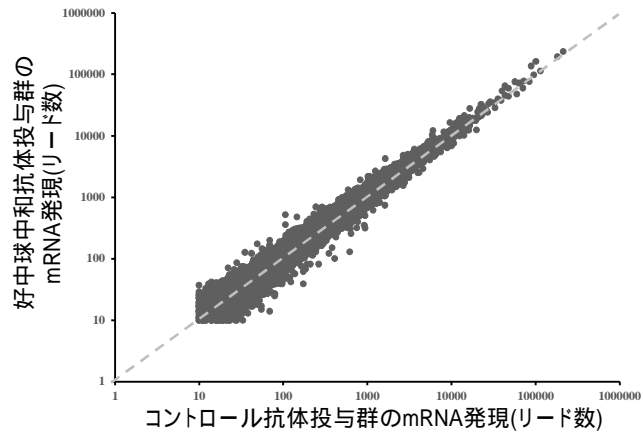


図4 運動トレーニング負荷マウスのコントロール抗体投与群と好中球中和抗体投与群の脂肪組織のmRNA発現プロファイルの違い

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------