

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20887

研究課題名（和文）サルコペニアにおけるIL-15による骨格筋分化とオートファジーの調整機構の解明

研究課題名（英文）Regulation of skeletal muscle differentiation and autophagy by IL-15 in sarcopenia.

研究代表者

吉田 紫乃 (Yoshida, Shino)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：80962612

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：サルコペニアの進展機序におけるマイオカインIL-15による骨格筋細胞の分化やオートファジーの調整機構の関与の証明を目的とした。IL-15TGマウスでは骨格筋リン酸化AMPKが増加し、オートファジーが亢進して骨格筋代謝にかかわる因子や筋力の改善効果が認められた。また、IL-15KOマウスは運動時に下肢骨格筋量が減少してAMPKによる運動効果も確認できず、骨格筋の運動効果にはIL-15発現が必要であると示唆された。オートファジー誘導の低下も認め、IL-15遺伝子欠損はオートファジー誘導の低下を誘導することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢性筋肉減少症（サルコペニア）は、高齢者の予後を大きく左右するため、その発症予測、重症度、治療のためのマーカーや効果的な特異的治療法の開発が望まれている。本研究ではマイオカインIL-15が筋分化やオートファジーの調整機構を介してサルコペニアの進展機序に与える影響に関する検討を行った。IL-15は骨格筋に対する運動効果の発現やオートファジーに関与していることが示された。骨格筋のオートファジーにおけるIL-15の制御は、オートファジー誘発性筋萎縮症に対する治療法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to prove the involvement of myokine IL-15 in regulating skeletal muscle cell differentiation and autophagy in the mechanism of sarcopenia development. IL-15TG mice showed increased skeletal muscle phosphorylated AMPK and enhanced autophagy, which improved factors related to skeletal muscle metabolism and muscle strength. IL-15KO mice showed decreased lower limb skeletal muscle mass during exercise, and the exercise effect by AMPK could not be confirmed, suggesting that IL-15 expression is required for the exercise effect in skeletal muscle. Decreased autophagy induction was also observed, indicating that IL-15 gene deficiency induces decreased autophagy induction.

研究分野：老年医学

キーワード：IL-15

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

加齢性筋肉減少症(サルコペニア)は、高齢者の予後を大きく左右するため、その発症予測、重症度、治療のためのマーカーや効果的な特異的治療法の開発が望まれている。骨格筋はサイトカインの一種であるマイオカインを分泌し、末梢組織の調節に関与している。特に、インターロイキン(IL)-15 は、筋収縮時に分泌されるマイオカインの一つであり、IL-15 の投与は、筋タンパク質の分解を減少させて筋肥大を促進することが示唆されている。我々は IL-15 が AMP 活性化プロテインキナーゼ(AMPK)依存的に糖取りこみを促進させることを見出した。AMPK はオートファジーの促進因子であり、本研究ではサルコペニアの進展機序に骨格筋細胞における IL-15 の筋分化とオートファジーの調整機構不全が関与することを証明することを目的とした。また、血清中・骨格筋の IL-15、受容体、オートファジー関連因子を測定し、加齢・肥満によるサルコペニア発症のバイオマーカーとしての可能性を検討することも目的とした。

### 2. 研究の目的

本研究はマイオカイン IL-15 が筋分化やオートファジーの調整機構を介してサルコペニアの進展機序に与える影響に関する検討を行うことを目的とした。また、IL-15 が AMPKa の活性化を介してオートファジーを活性化する可能性があると考え、骨格筋オートファジーの制御における骨格筋由来のインターロイキン(IL)-15 の役割を評価することも目標とした。IL-15 ノックアウト(KO)マウスおよびトランスジェニック(TG)マウスを用いて、オートファジーに関連する筋量や筋質調節を標的とした、新たな治療に応用できるマイオカインモデルを確立することを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では、雄性 C57BL/6 野生型(WT)マウス、IL-15 KO マウス、IL-15 TG マウスを用いて比較検討を実施した。両系統のマウスに対して運動負荷を行い、腓腹筋における筋肉量、前肢の握力、コハク酸脱水素酵素(SDH)活性、オートファジーの主要な制御因子および指標の遺伝子およびタンパク質発現レベル、包括的遺伝子発現、DNA メチル化の変化を解析した。また、筋芽細胞 C2C12 を用いて *in vitro* の評価を行った。

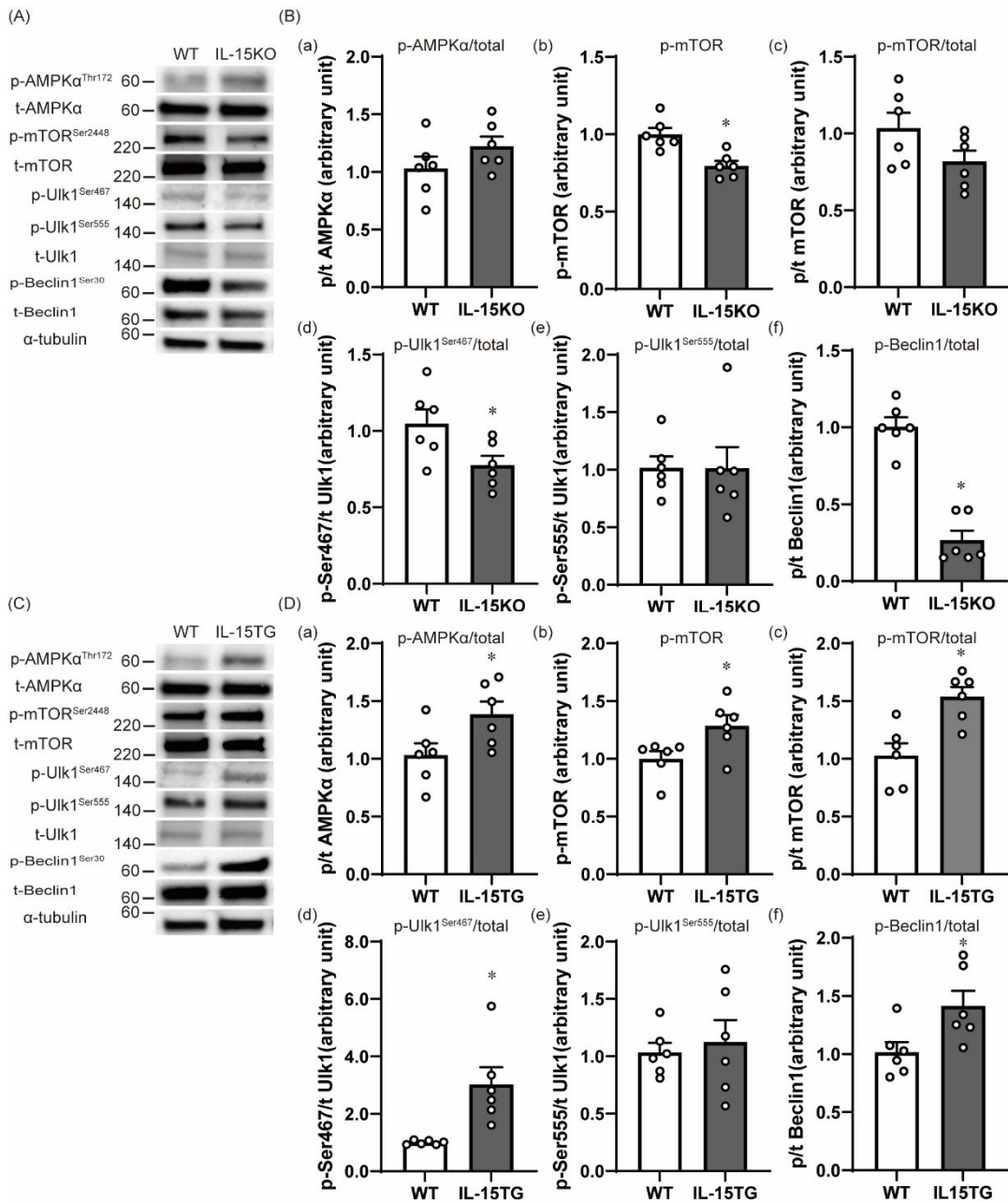
### 4. 研究成果

先行研究と同様に IL-15TG マウスで骨格筋リン酸化 AMPK の上昇が確認された。また、IL-15TG マウスにおいてオートファジーが亢進していることが確認され、骨格筋の代謝に関わる因子(SDH 活性)や筋力の改善効果が確認された。さらに、IL-15 の過剰発現によるオートファジーの亢進に対して、過剰亢進を抑制するためのエピジェネティクス制御によるネガティブフィードバック機構が存在していることも示唆された。IL-15TG マウスは、通常飼育群に対して、運動群で骨格筋量の変化は見られなかった。一方で、IL-15KO マウスでは、運動実施群で通常飼育群に比較して、下肢骨格筋(腓腹筋)の骨格筋量/体重比が有意に低下していた。

運動後の下肢骨格筋(腓腹筋)筋量測定を行ったところ、TG マウスでは運動による変化は観察されず KO マウスでは運動により減少することが観察された。これらの結果から、IL-15 が運動時の骨格筋量維持に必要な因子であることが示唆された。IL-15KO および TG において運動の効果は、確認されなかった。さらに IL-15KO においては AMPK による運動効果は確認されなかった。このことから、骨格筋における運動の効果を引き出すためには、骨格筋内の IL-15 発現が必要であることが示唆された。

マウス骨格筋のエンリッチメントパスウェイ解析を行い、IL-15 遺伝子欠損の病態はオートファゴソーム経路と関連していることが明らかになった。さらに、IL-15 KO マウスでは腓腹筋量は維持されていたが、オートファジー誘導の低下を示した。IL-15 TG マウスでは、腓腹筋量が減少し、前肢の握力と骨格筋の SDH 活性が上昇した。腓腹筋では、リン酸化アデノシンリン酸化活性化プロテインキナーゼ(AMPK)の全 AMPK に対する比率、unc-51 様オートファジー活性化キナーゼ 1 および Beclin1 タンパク質の発現は、IL-15 TG 群で WT 群よりも高かった。IL-15 遺伝子欠損はオートファジー誘導の低下を誘導する。対照的に、IL-15 の過剰発現は、筋肉量を減少させる一方で、オートファジー誘導を活性化することによって筋肉の質を改善し得た。骨格筋におけるオートファジーに対する IL-15 の制御は、オートファジー誘発性筋萎縮症に対する治療法の開発につながる可能性がある。

これらの結果から IL-15 遺伝子の欠損はオートファジーの誘導を減少させることが分かった。しかし、IL-15 の過剰発現は筋肉量の減少を誘導したが、筋肉の質の改善につながった。骨格筋内のオートファジー経路を制御する IL-15 の役割を理解することは、オートファジーによって誘導される骨格筋量および細胞の質制御のための治療法の開発につながる可能性がある。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tanaka Minoru, Sugimoto Ken, Akasaka Hiroshi, Yoshida Shino, Takahashi Toshimasa, Fujimoto Taku, Xie Keyu, Yasunobe Yukiko, Yamamoto Koichi, Hirabayashi Takumi, Nakanishi Ryosuke, Fujino Hidemi, Rakugi Hiromi	4. 巻 326
2. 論文標題 Effects of interleukin-15 on autophagy regulation in the skeletal muscle of mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E326 ~ E340
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpendo.00311.2023	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔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
---------	---------