

2026年6月26日

報道機関 各位

**Deletion of Tgf- $\beta$ 1 From CD206+ M2 Macrophages Ameliorates  
Obesity-Induced Suppression of Myogenesis and AMPK Phosphorylation in  
Skeletal Muscle**

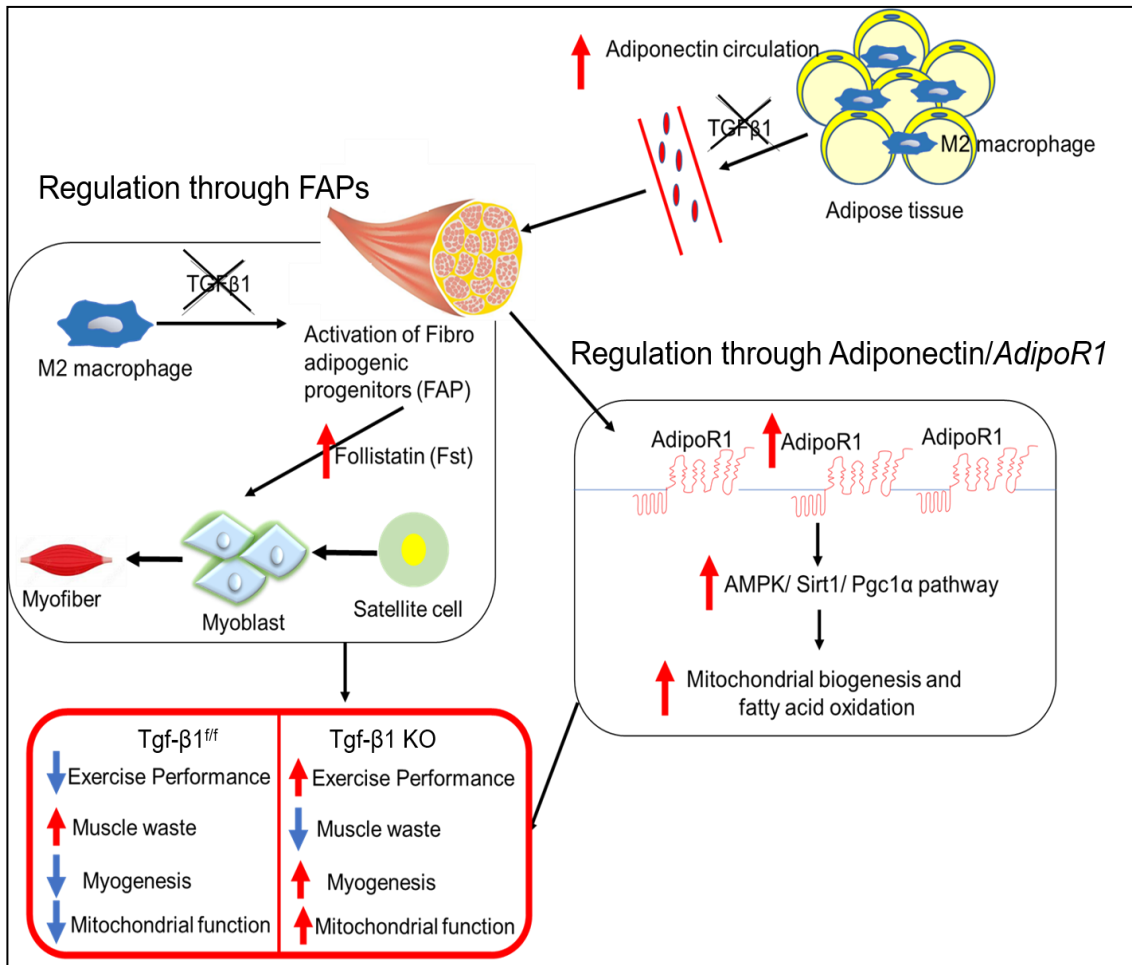
**肥満状態において、CD206+ M2 マクロファージから TGF- $\beta$ 1 を欠損させると、  
肥満によって引き起こされる骨格筋における筋形成の抑制および AMPK のリ  
ン酸化が改善される**

富山大学未病研究センターのムハンマド・ビラール特命助教、戸邊一之特別研究教授および、富山大学学術研究部医学系内科学第一講座(加藤 将教授)の藤坂志帆准教授らの研究グループは、CD206 陽性 M2 マクロファージ<sup>\*1)</sup>に特異的に TGF- $\beta$ 1<sup>\*2)</sup>遺伝子を欠損させたマウスを用いて、高脂肪食による肥満に伴う骨格筋機能障害が改善されることを明らかにしました。

本研究では、マクロファージ由来 TGF- $\beta$ 1 の欠損が、骨格筋内の線維脂肪前駆細胞 (fibro-adipogenic progenitors: FAPs)<sup>\*3)</sup>を活性化し、フォリスタチン (Fst)<sup>\*4)</sup>およびフォリスタチン様タンパク質 1 (Fstl1) の発現を増加させることで、筋形成を促進することを示しました。さらに、脂肪組織からのアディポネクチン<sup>\*5)</sup>分泌を増加させ、骨格筋における AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  シグナル経路<sup>\*6)</sup>を活性化することで、ミトコンドリア機能を改善することも明らかにしました。

その結果、運動耐容能、握力および懸垂時間が顕著に改善しました。本研究成果は、肥満や 2 型糖尿病に伴うサルコペニア(筋肉量および筋機能の低下)に対する新たな治療標的の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2026年6月18日に英国科学誌「Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle」にオンラインで公開されました。



## ■ 成果のポイント

- 肥満に伴うサルコペニア（骨格筋機能の低下や筋量の減少）では、骨格筋におけるインスリン抵抗性、慢性炎症、ミトコンドリア機能障害が生じ、筋力や運動機能の低下を引き起こします。しかし、骨格筋に存在するCD206陽性M2マクロファージが分泌するTGF- $\beta$ 1が、骨格筋機能の維持にどのような役割を果たしているかは明らかではありませんでした。
- 研究では、CD206陽性M2マクロファージ特異的にTGF- $\beta$ 1遺伝子を欠損させたマウス（TGF- $\beta$ 1 KOマウス）を作製し、高脂肪食誘導性肥満モデルにおける骨格筋機能を解析しました。その結果、TGF- $\beta$ 1 KOマウスでは、骨格筋内の線維脂肪前駆細胞（FAPs）が活性化され、フォリスタチン（Fst）およびフォリスタチン様タンパク質1（Fstl1）の発現が増加しました。これに伴い、筋形成関連遺伝子やI型・II型筋線維関連遺伝子の発現が上昇し、筋萎縮が抑制されました。

- さらに、TGF- $\beta$ 1 KO マウスでは脂肪組織からのアディポネクチン分泌が増加し、骨格筋におけるAdipoR1 発現の増加を介して AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  シグナル経路が活性化されました。その結果、ミトコンドリア機能および脂肪酸酸化能が改善し、運動耐容能（走行距離・走行時間）、握力、懸垂時間が対照群と比較して有意に向上しました。

## ■ 研究の背景と概要

肥満および2型糖尿病は、全身性のインスリン抵抗性、脂質代謝異常、慢性炎症、酸化ストレスを介して、骨格筋を含む全身の組織に悪影響を及ぼします。高脂肪食による肥満は骨格筋の萎縮を引き起こし、筋肉量や運動機能の低下につながることで知られています。肥満状態では、過剰な脂肪が内臓脂肪組織だけでなく骨格筋にも異所性に蓄積し、慢性炎症を惹起することで、筋力や身体機能の全般的な低下を特徴とする「サルコペニア性肥満」<sup>\*)</sup>を引き起こします。

マクロファージ(免疫細胞の一つ)は、筋形成(myogenesis)を制御するサイトカインなどの分泌因子の重要な供給源であることが知られています。骨格筋の損傷後には、まず炎症性のM1マクロファージが集積し、筋衛星細胞の増殖・分化を促進する因子を分泌します。その後、抗炎症性のM2マクロファージへと移行し、細胞外マトリックスの再構築や組織の修復・再生を促進すると考えられています。これまでに私たちは、CD206陽性M2マクロファージを除去すると、線維脂肪前駆細胞(fibro-adipogenic progenitors: FAPs)がフォロスタチン(Fst)を発現し、筋修復が促進されることを報告してきました。しかし、肥満状態において、マクロファージ由来 TGF- $\beta$ 1 が骨格筋機能にどのような影響を及ぼすかは明らかになっていませんでした。

また、ミトコンドリア機能の低下はサルコペニアの主要な病態の一つとされています。AMPKは細胞内のエネルギーセンサーとして機能し、SIRT1/PGC-1 $\alpha$  経路を介してミトコンドリア合成を制御します。さらに、脂肪組織から分泌されるホルモンであるアディポネクチンは、AdipoR1を介してAMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  経路を活性化し、骨格筋のミトコンドリア機能を向上させることが知られています。そこで本研究では、CD206陽性M2マクロファージ特異的にTGF- $\beta$ 1を欠損させることで、肥満に伴う骨格筋機能障害がどのように改善されるのか、その分子機構を解明することを目的としました。

CD206陽性M2マクロファージ特異的TGF- $\beta$ 1欠損マウス(TGF- $\beta$ 1 KOマウス)を作製し、6週齢でタモキシフェンを投与してTGF- $\beta$ 1遺伝子を欠損させた後、12週間の高脂肪食を負荷しました。その結果、TGF- $\beta$ 1 KOマウスでは、対照群と比較して運動耐容能(走行距離および走行時間)が約2倍に向上し、握力および懸垂時間も有意に増加しました。さらに、糖負荷試験およびインスリン負荷試験では、TGF- $\beta$ 1 KOマウスで血糖値の上昇が抑制され、糖代謝およびインスリン感受性の改善が認められました。

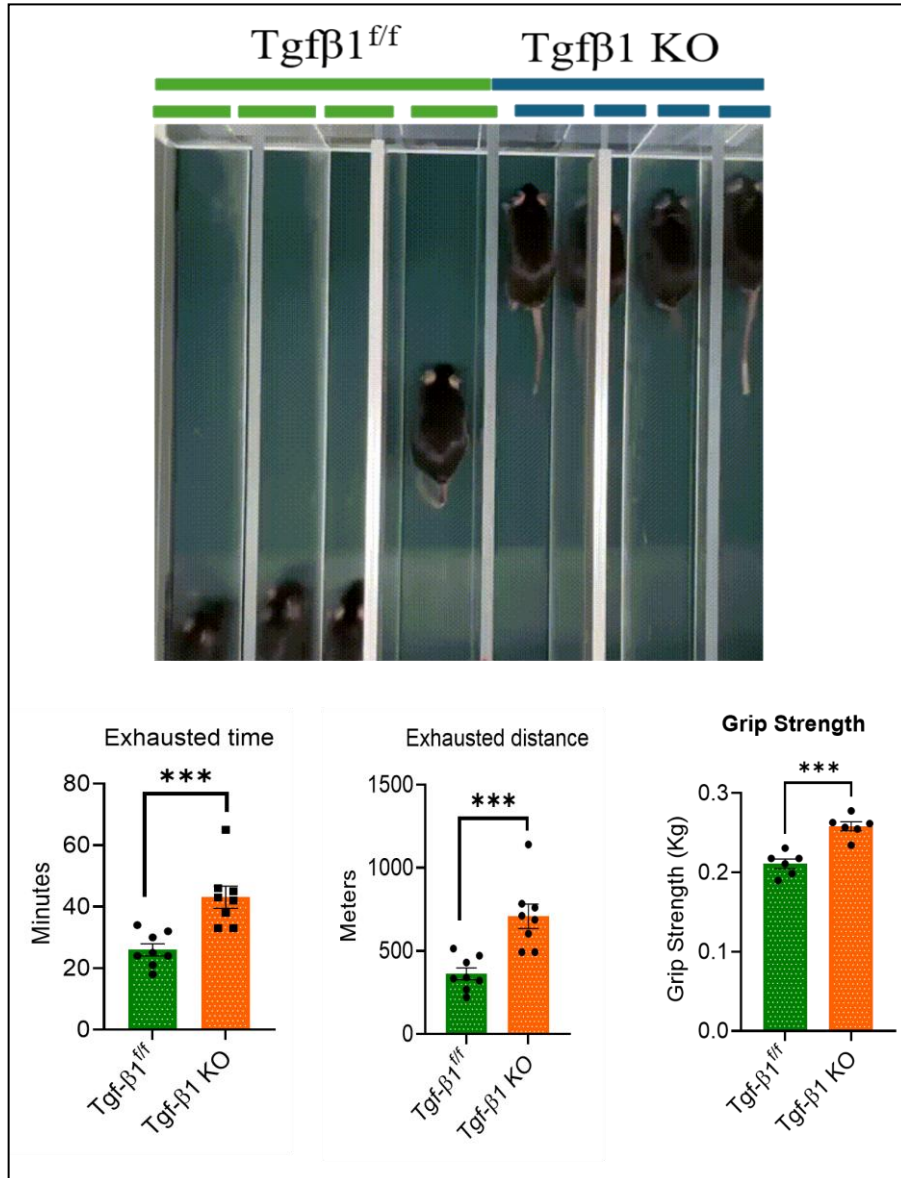


図1 : CD206 陽性 M2 マクロファージ特異的な *Tgf-β1* 欠損は、高脂肪食による肥満マウスの運動耐容能、握力を改善する。

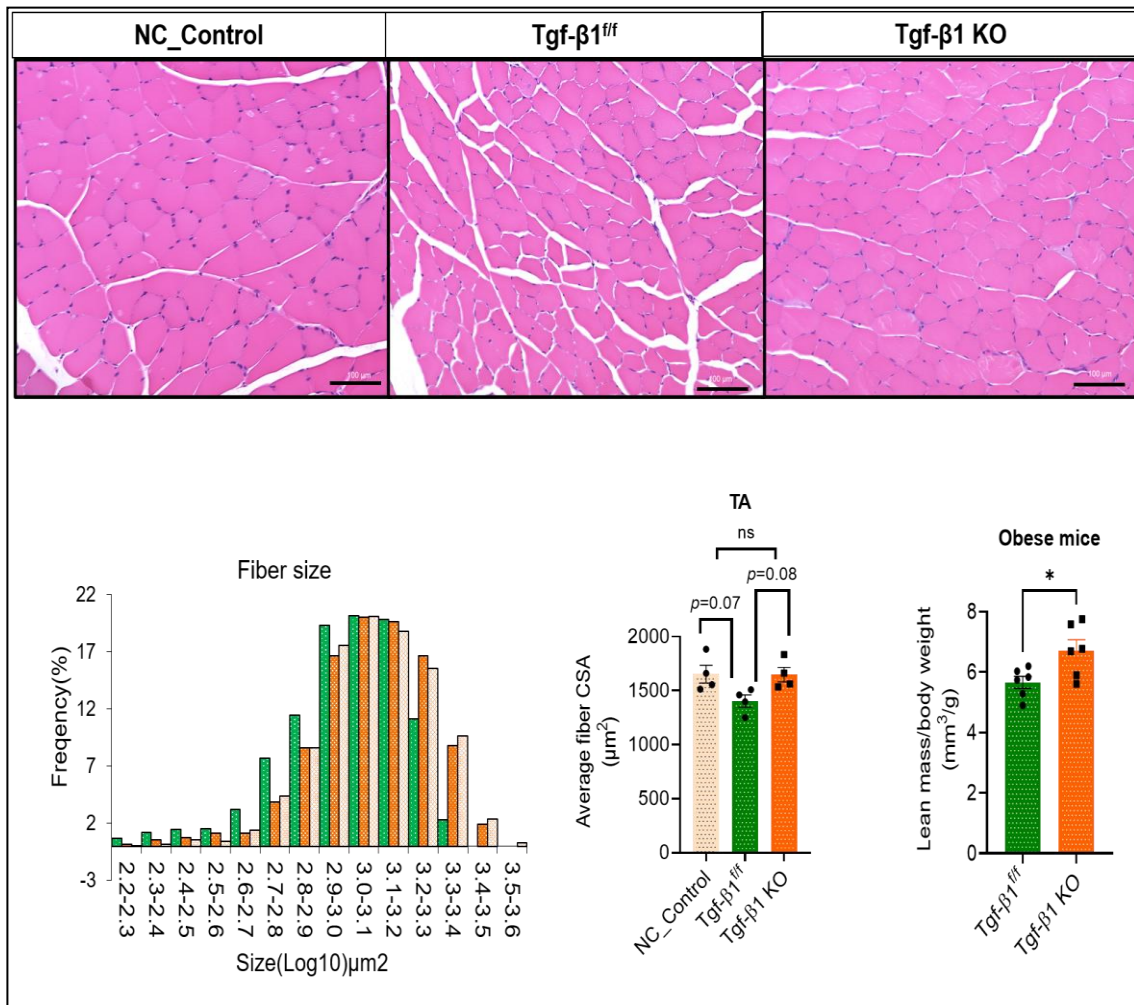


図 2 : CD206 陽性 M2 マクロファージに特異的な TGF-β1 欠損は、マウスにおける食事誘発性肥満による骨格筋量の減少を防ぐ。

TGF-β1 KO マウスでは、体重当たりの骨格筋重量（ヒラメ筋、前脛骨筋、腓腹筋）が増加し、筋線維の萎縮が抑制されていました。また、ヒラメ筋における I 型、IIa 型および IIx 型筋線維関連遺伝子ならびに前脛骨筋における II 型筋線維関連遺伝子の発現が有意に増加しており、骨格筋の構造的・機能的な維持が促進されていることが示されました。

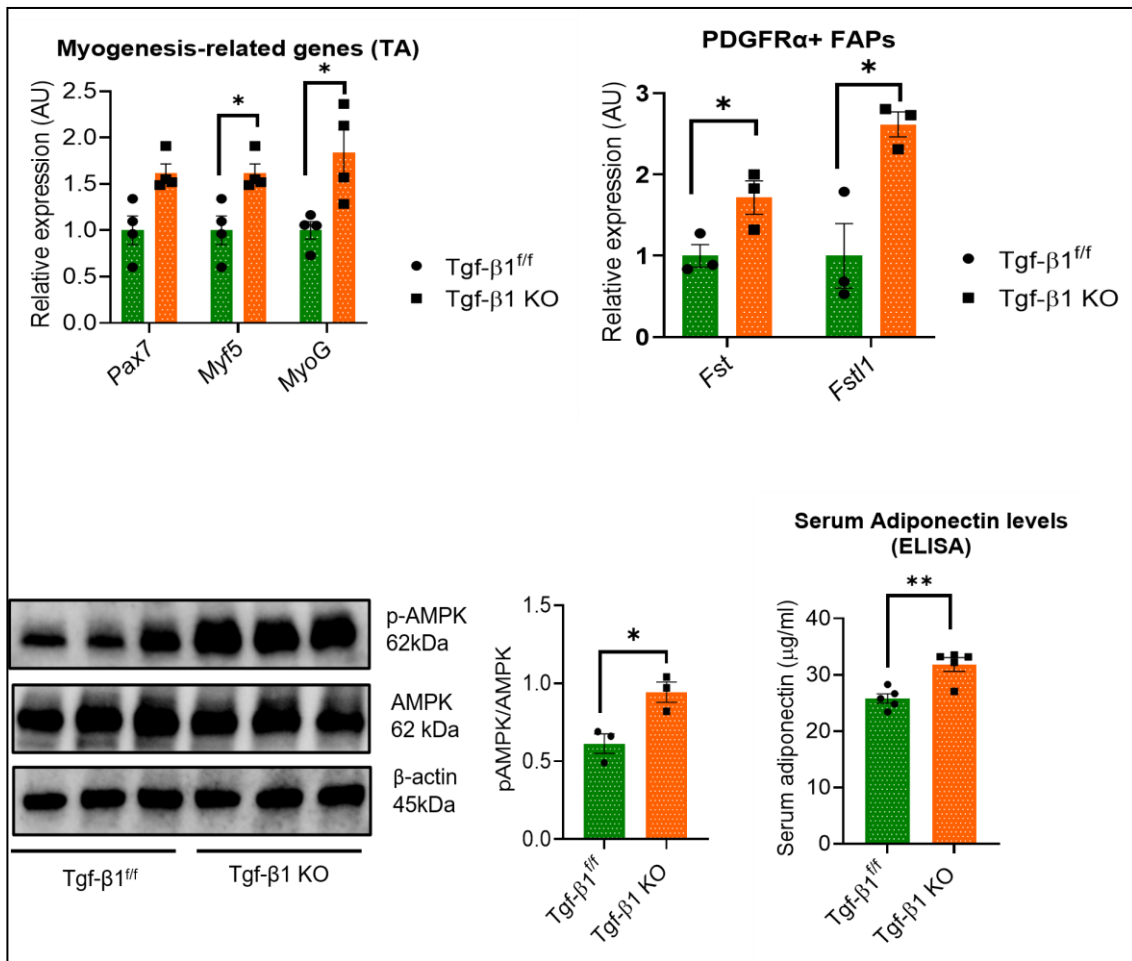


図3 : CD206 陽性 M2 マクロファージ特異的 Tgf-β1 欠損は、FAPs を活性化してフォリスタチン (Fst) とフォリスタチン様タンパク 1 (Fstl1) の発現を増加させ、筋形成を促進するとともに、脂肪組織からのアディポネクチン分泌を増加させて AMPK/Sirt1/PGC-1α 経路を活性化し、骨格筋のミトコンドリア機能を改善する。

メカニズム解析の結果、TGF-β1 KO マウスの骨格筋では、線維脂肪前駆細胞

(fibro-adipogenic progenitors: FAPs) の活性化マーカーである *Pdgfr α* および *Dpp4* の発現が増加していました。また、フォリスタチン (Fst) の発現は 1.70 倍、フォリスタチン様タンパク質 1 (Fstl1) の発現は 2.60 倍に増加していました。さらに、磁気細胞分離法 (MACS) により PDGFRα 陽性 FAPs を単離して解析したところ、TGF-β1 KO マウス由来の FAPs において Fst および Fstl1 の発現増加が確認されました。これらの変化に伴い、筋衛星細胞の活性化が促進され、Pax7、MyoD、MyoG などの筋形成関連遺伝子の発現が増加していました。

一方、精巢上体白色脂肪組織では、TGF-β1 KO マウスにおいて *Tgfb1* 遺伝子の発現が低下する一方、アディポネクチン遺伝子 (*Adipoq*) の発現および血中アディポネクチン濃度が増加していました。骨格筋では、アディポネクチン受容体である *AdipoR1* の発現が増加し、それに伴って AMPKα のリン酸化、PGC-1α および SIRT1 の発現が亢進していました。さら

に、ミトコンドリア生成、脂肪酸酸化および酸化的リン酸化に関連する遺伝子群の発現も有意に増加しており、骨格筋のエネルギー代謝機能が改善していることが示されました。

## ■ 将来展望

本研究により、CD206 陽性 M2 マクロファージ由来の TGF- $\beta$ 1 が、肥満状態における骨格筋機能障害（サルコペニア性肥満）の発症に関与していることが明らかになりました。TGF- $\beta$ 1 の欠損は、(1) FAPs を介したフォリスタチン (Fst) ・フォリスタチン様タンパク質 1 (Fstl1) の発現上昇による筋形成の促進、および (2) 脂肪組織からのアディポネクチン分泌増加を介した AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  経路の活性化によるミトコンドリア機能の改善という、二つの独立した経路を通じて骨格筋機能を改善することが示唆されます。今後、M2 マクロファージ由来の TGF- $\beta$ 1 を標的とした治療戦略は、肥満や 2 型糖尿病に伴うサルコペニアの予防・治療に向けた新たなアプローチとなることが期待されます。

## 【用語解説】

※1) M2 マクロファージ (CD206 陽性マクロファージ) : 抗炎症性のマクロファージで、組織の修復・再生に関与する。

※2) TGF- $\beta$ 1 (トランスフォーミング増殖因子- $\beta$ 1) : 細胞の増殖・分化や免疫応答を調節するサイトカインで、線維化にも関与する。

※3) 線維脂肪前駆細胞 (FAPs) : 骨格筋内に存在する間葉系前駆細胞で、筋成長に必要なフォリスタチンなどを分泌する。

※4) フォリスタチン (Fst) ・フォリスタチン様タンパク質 1 (Fstl1) : ミオスタチンやアクチビンの作用を阻害し、筋形成・筋肥大を促進するタンパク質。

※5) アディポネクチン : 脂肪組織から分泌されるホルモンで、AMPK 経路を活性化し、糖・脂質代謝を改善する。

※6) AMPK/Sirt1/PGC-1 $\alpha$  経路 : 細胞のエネルギーセンサーである AMPK を中心とした、ミトコンドリアの生成・機能を調節する経路。

※7) サルコペニア性肥満 : 肥満に伴い骨格筋量・筋力が低下した状態。

## ■ 付記

本研究はムーンショット R&D (課題番号: JPMJMS2021)、日本学術振興会科学研究費補助金、上原記念生命科学財団の研究助成金、日本イーライリリー株式会社イノベーション研究助成 2023、鈴木謙三医科学応用研究財団、日本糖尿病学会若手研究助成金、日本応用酵素学振興財団助成金 (未来の糖尿病研究のフロントランナー助成)、内藤記念財団、日本糖尿病財団、日本肥満学会、富山第一銀行奨学財団、山口内分泌研究振興財団、日本糖尿病教育・ケア学会、ベーリンガーインゲルハイム、ノボルディスクファーマ、ロッテ財団、ほくぎん若手研究助成、小野医学研究振興財団等の助成を受けて実施されました。

## 論文情報

雑誌名 : Journal Cachexia Sarcopenia Muscle

論文名 : Deletion of Tgf- $\beta$ 1 From CD206+ M2 Macrophages Ameliorates Obesity-Induced Suppression of Myogenesis and AMPK Phosphorylation in Skeletal Muscle

Bilal M, Anh D.L, Phuong N.Q, Khalid S, Nawaz A, Memmona, Aslam M. R, Kado T, Watanabe Y, Nishimura A, Igarashi Y, Sharif A, Onogi Y, Wada T, Hayashi R, Hirabayashi K, Yamamoto S, Nakagawa T, Mori H, Usui I, Kato M, Fujisaka S, **Tobe K.** : Deletion of Tgf- $\beta$ 1 from CD206+ M2 macrophages ameliorates obesity-induced suppression of myogenesis and AMPK phosphorylation in skeletal muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* , 17 (3) : e70322, 2026.

著者 :

ムハンマド ビラール (Muhammad Bilal) 2, 3  
リー・ダク・アン (Le Duc Anh) 1, 4  
グエン・クイン・フォン (Nguyen Quynh Phuong) 1, 4, 5  
サナ カリド (Sana Khalid) 6  
アラール ナワズ (Allah Nawaz) 1, 7  
メモーナ (Memoona) 1  
ムハンマドラヒールアスラム (Muhammad Rahil Aslam) 1, 3  
角 朝信 (Tomonobu Kado) 1  
渡邊 善之 (Yoshiyuki Watanabe) 1, 6  
西村 歩 (Ayumi Nishimura) 1  
五十嵐 喜子 (Yoshiko Igarashi) 1, 2  
アーミル シャリフ (Aamir Sharif) 8  
小野木 康弘 (Yasuhiro Onogi) 2  
和田 努 (Tsutomu Wada) 9  
林 隆司 (Ryuji Hayashi) 5  
平林 健一 (Kenichi Hirabayashi) 10  
山本 誠士 (Seiji Yamamoto) 11  
中川 崇 (Takashi Nakagawa) 12  
森 寿 (Hisashi Mori) 6  
薄井 勲 (Isao Usui) 13  
加藤 将 (Masaru Kato) 1  
藤坂 志帆 (Shiho Fujisaka) 1  
戸邊 一之 (Kazuyuki Tobe) 2, 14

所属 :

- 1 富山大学学術研究部医学系 内科学第一講座
- 2 富山大学学術研究部教育研究推進系 未病研究センター

- 3 日本糖尿病学会 特別研究員
- 4 Stem Cell Center and Tissue Bank, Phenikaa University Hospital, Phuong Canh, Hanoi, Vietnam
- 5 富山大学学術研究部医学系 臨床腫瘍部
- 6 富山大学学術研究部医学系 分子神経科学講座
- 7 Section of Integrative Physiology and Metabolism, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- 8 山梨大学医学部 神経生理学講座
- 9 富山大学学術研究部薬学系 臨床薬理学講座
- 10 富山大学学術研究部医学系 病理診断学講座
- 11 富山大学学術研究部医学系 病態・病理学講座
- 12 富山大学学術研究部医学系 分子薬理学講座
- 13 獨協医科大学 内分泌代謝内科
- 14 富山大学学術研究部医学系

DOI: 10.1002/jcsm.70322

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学未病研究センター 特別研究教授 戸邊一之(トベ カズユキ)  
〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630  
TEL: 076-434-7219  
FAX: 076-434-7219  
Email : [tobe@med.u-toyama.ac.jp](mailto:tobe@med.u-toyama.ac.jp)

富山大学学術研究部医学系 内科学第一講座 准教授 藤坂志帆(フジサカ シホ)  
〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630  
TEL: 076-434-7287  
FAX: 076-434-5025  
Email : [shihof@med.u-toyama.ac.jp](mailto:shihof@med.u-toyama.ac.jp)