

平成29年度 重点領域研究助成費 中間報告書

平成30年3月30日

報告者	学科名	栄養学科	職名	教授	氏名	山下 広美
研究課題	加齢に伴う骨格筋の萎縮および生活習慣病の発症を予防する機能性食品に関する研究					
研究組織	氏名	所属・職		専門分野	役割分担	
	代表	山下広美	保健福祉学部・教授	食品栄養学	研究総括	
	分担者	川上貴代 入江康至 綾部誠也 吉村征浩 丸田ひとみ 磯野千晶	保健福祉学部・教授 保健福祉学部・教授 情報工学部・准教授 保健福祉学部・助教 保健福祉学研究科 保健福祉学研究科	栄養学・栄養教育 栄養学・内科学 健康科学 食品生化学 博士後期課程 博士前期課程	動物組織の解析 代謝解析 骨格筋の性状解析 遺伝子解析 細胞培養および解析 動物実験	
初年度の成果	<p>酢酸の骨格筋における作用機序についてラット L6筋管細胞を用いて検討を行った結果を示した。筋管細胞に酢酸を添加すると酢酸は速やかに細胞内に取り込まれ、細胞内のAMP レベルが増加した。それとともに添加した酢酸の濃度依存的に AMPK のリン酸化レベルが増加し活性化された。そのレベルは AMPK リン酸化阻害剤により抑制された。また、乳酸やクエン酸などの酸では活性化は生じなかった。酢酸添加により、GLUT4およびミオグロビンの遺伝子及びタンパク発現が上昇し、細胞による糖取り込みおよび脂肪蓄積が抑制された。次に酢酸によるこれら遺伝子発現の増加がどのような機序で起こるのか検討した。筋の分化に関わり、GLUT4およびミオグロビンの転写制御を担うとされる転写因子 MEF2A の発現について解析した。その結果、酢酸の添加により、MEF2A の遺伝子およびタンパク質の発現が有意に増加し、AMPK 阻害剤により発現が阻害された。酢酸により MEF2A の細胞内局在も核外から核内に移行していた。さらに MEF2A により活性が増加し、骨格筋における脂肪代謝に関与する転写共役因子 PGC-1α の発現上昇も確認され、AMPK 阻害剤により同様に阻害された。以上より、酢酸は代謝過程で AMP の増加を生じさせて、AMPK を活性化し、MEF2A ならびに PGC-1α の活性化を介して GLUT4やミオグロビンの発現を上昇させ、その結果として糖取り込みの増加、ならびに脂肪代謝を促進させ、脂肪蓄積を抑制することが強く示唆された。</p>					

※ 次ページに続く

<p>調査研究の進捗状況と今後の推進方策</p>	<p>本研究では加齢による生理機能低下を予防する機能性成分を含む食品開発を目指し、1年目の研究では、酢酸の骨格筋萎縮の予防作用のメカニズムを解明するために、骨格筋のモデルとなる培養細胞および実験動物を用いて、酢酸処理または酢酸摂取による骨格筋増幅因子の動態を解析した。2年目の研究では、以下の研究を遂行し、加齢による生理機能低下を予防する機能性食品開発を目指す。</p> <p>短鎖脂肪酸をリガンドとする受容体であるGタンパク質共役型受容体(GProtein coupled receptor ; GPCR) GPR41 および 43 は、脂肪組織および免疫系組織に高発現するが骨格筋や肝臓では発現しないと報告されてきた。しかしながら本研究室では最近、骨格筋で酢酸により活性化される GPR43 の存在を認める結果を得た。GPR43 は、リガンドの結合により活性化され、生体におけるエネルギー恒常性維持に関与することが報告されている (Hara T. et al. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 164, 77-116(2013), Samuel B. et al., PNAS, 105, 16767-16772(2008))。酢酸により、骨格筋における GPR43 を活性化することができれば、高齢化に伴う筋肉の代謝低下を抑制することができると考えられる。そこで2年目における研究では、以下の項目に焦点を絞り検討する。</p> <p>(1) 酢酸による GPR43 活性化を介したエネルギー代謝調節作用とそのメカニズムを解明するために、酢酸および GPR43 の既知のリガンドを筋管細胞に作用させ、GPR43 活性化の特徴である細胞内 Ca²⁺濃度の増加を指標として検討を行う。</p> <p>(2) また加齢による骨格筋のエネルギー代謝低下における GPR43 の関与について明らかにする目的で、酢酸および酢酸を含む機能性食品粉末を長期摂取した高齢動物における GPR43 発現動態ならびに骨格筋性状を検討する。</p>
<p>成果資料目録</p>	<p>1.丸田ひとみ、吉村征浩、荒木彩、高橋吉孝、山下広美、「加齢に伴うラット骨格筋における生化学的変化に関する研究」、第71回日本栄養・食糧学会大会、2017年(平成29年)5月20日(土)、沖縄コンベンションセンター(那覇市)</p> <p>2.磯野千晶、近藤千尋、柗岡沙梨、丸田ひとみ、吉村征浩、伊東佳邦、花田恭孝、平澤久紀、三宅剛史、山下広美、「瀬戸内海沿岸海域で養殖されたマガキの脂肪酸および遊離アミノ酸含有量の季節変動」、第71回日本栄養・食糧学会大会、2017年(平成29年)5月21日(日)、沖縄コンベンションセンター(那覇市)</p> <p>3.磯野千晶、寺尾美貴、丸田ひとみ、三宅剛史、山下広美、「マガキ含有成分の機能性に関する研究」、第50回日本栄養・食糧学会中国四国支部大会、平成29年11月11日(土)-12日(日)、鳥取大学農学部(鳥取市)</p>