

サルコペニア肥満の予防に繋がる栄養補助剤の開発と その代謝制御に関わる分子機構の解明

佐藤 伸¹⁾ *、向井友花²⁾、乗鞍敏夫¹⁾、鈴木康郎³⁾、細田真也³⁾

1) 青森県立保健大学 健康科学部 栄養学科、

2) 神奈川県立保健福祉大学 保健福祉学部 栄養学科、3) 株式会社ホソダ SHC

Key Words ①ジャワショウガ ②骨格筋 ③オートファジー ④高脂肪食

I. はじめに

青森県の高齢化率は、29.0%であり、全国の26.0%を上回っている(平成27年度高齢社会白書)。また平成52年には本県の高齢化率は41.5%になると予想されている。このような超高齢社会ではサルコペニア肥満は大きな健康課題の1つといえる。サルコペニア肥満の予防は、健康寿命の延伸や高齢者のQOLの向上に欠かせない。それゆえ、よりよい予防策の確立は喫緊の課題である。これまで、予防には運動の実践が効果的であることはよく知られている¹⁾。サルコペニア肥満では、加齢、肥満、運動不足等により、慢性炎症やインスリン抵抗性が生じるといえる。たとえば、骨格筋ではマクロファージ等の炎症細胞が浸潤し、炎症性サイトカインの産生が増加し、骨格筋のインスリン抵抗性や筋タンパク質の分解を引き起こし、筋萎縮が生じる。

ジャワショウガ(*Zingiber purpureum*)は、ショウガ科に属する多年草でインドネシアでは民間伝統薬として病気の治療や健康維持に用いられている。ジャワショウガは、主にフェニルブタジエン二量体を含む。しかしながら、ジャワショウガの生理機能に関する知見はほとんどない。

II. 目的

本研究では、ジャワショウガの生理機能を明らかにするために、高脂肪食誘発肥満ラットにおいて、ジャワショウガ抽出物(Bangle extract; Ba)の単独投与あるいはBa投与と運動負荷との併用は、①骨格筋における炎症細胞の浸潤や炎症関連因子の発現量を抑制するか、②骨格筋のインスリン抵抗性や筋タンパク質の分解や合成に関わる因子に影響を及ぼすかを検討した。

III. 研究方法

4週齢SD系雄性ラットを5群に分けた。すなわち、対照(Cont)群、45%高脂肪食(HFD)群、1.5%Ba含有高脂肪食(Ba)群、1.5%Ba含有高脂肪食を与えて運動負荷した(Ba+Ex)群及び高脂肪食を与えて運動負荷した(Ex)群である。対照群(Cont群)には標準動物飼育飼料を与えた。また、小動物用トレッドミルを用いて運動負荷を行った。6週間の試験期間中、体重を測定した。投与終了後に血漿、ヒラメ筋及び腓腹筋を採取した。血漿を用いて血液生化学検査を行った。インスリンのシグナル伝達経路において中心的な役割を果たす酵素Akt、タンパク質合成に関わる哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)及びオートファジーの指標となるタンパク質の発現量をウェスタンブロット法により解析した。

*連絡先：〒030-8505 青森市浜館間瀬 58-1 E-mail: s_sato3@auhw.ac.jp

IV. 結果及び考察

1. 体重及び骨格筋重量に及ぼす影響

投与後 4 週以降、Ba+Ex 群の体重は HFD 群に比べて減少した。Ex 群の相対ヒラメ筋重量は、HFD 群及び Ba+Ex 群に比べて有意に増加した。Ba+Ex 群の相対腓腹筋重量は、HFD 群及び Ba 群に比べて有意に増加した。

2. 血漿を用いた血液生化学検査

HFD 群のグルコース濃度は、Cont 群に比べてやや増加したが、各群間に有意な差は見られなかった。HFD 群のインスリン濃度は Cont 群に比べて有意に増加した。一方、Ba+Ex 群では HFD 群と比べて有意に減少した。しかし、HFD 群と Ex 群間には有意な差は認められなかった。HFD 群のインスリン抵抗性の程度を示す値(HOMA-IR)は、Cont 群に比べて有意に増加した。これに対して Ba+Ex 群の値は HFD 群に比べて有意に低下した。Ba+Ex 群の血漿中遊離脂肪酸濃度は、HFD 群に比べて有意に減少した。

3. 腓腹筋中のリン酸化した Akt 及び mTOR 量に及ぼす Ba 投与並びに運動負荷の影響

HFD 群の腓腹筋中のリン酸化 Akt 量は、Cont 群に比べて有意差は認められなかったが、Ba+Ex 群のリン酸化 Akt 量は HFD 群に比べて有意に低値を示した。また HFD 群及び Ex 群のリン酸化 mTOR 量は Cont 群に比べて有意に増加した。このことは HFD 群及び Ex 群の腓腹筋において mTOR 活性の亢進を示していた。一方、Ba+Ex 群のリン酸化量は、HFD 群のそれに比べて 38%減少していた。この結果は、mTOR 活性は低下したことを示していた。一般に、肥満における mTOR 活性の上昇は、骨格筋のインスリンシグナル伝達の機能障害をまねき、インスリン抵抗性を生じることが知られている²⁾。本研究の結果から Ba 投与並びに運動負荷の併用は、mTOR 活性の低下を介して腓腹筋のインスリン抵抗性を軽減することが示唆された。

4. 腓腹筋中のオートファジーに及ぼす Ba 投与並びに運動負荷の影響

mTOR 活性の増加は、オートファジーの機能低下につながる³⁾。HFD 群の LC3B-II 量（オートファジーの指標）は、Cont 群に比べて有意に減少した。この結果はオートファジー活性が低下したことを示していた。一方、Ba+Ex 群の LC3B-II 量は HFD 群に比べて有意に増加した。また、オートファジーの亢進を示す Beclin 1 の発現量は Ba+Ex 群で増加した。これらの結果は、Ba 投与と運動負荷の併用は腓腹筋中のオートファジーを亢進することを示していた。

以上、高脂肪食誘発肥満ラットにおいて Ba 投与と運動負荷との併用は、少なくとも、腓腹筋の mTOR 活性の低下やオートファジーの亢進を介してインスリン抵抗性の程度を軽減する可能性が示唆された。

V. 文献

- 1) Peterson MD et al, Ageing Res Rev. 2010;9:226-37.
- 2) Laplante M & Sabatini DM. Cell. 2012 ;149:274-93.
- 3) Huber TB et al, Autophagy. 2012;8:1009-31.

VI. 発表

高橋あかね 他. 高脂肪食摂取ラットの脂肪組織及び骨格筋中の炎症細胞の浸潤に及ぼすジャワシウガ並びに運動負荷の影響. 第 64 回日本栄養改善学会学術総会、平成 29 年度 9 月 13~15 日、徳島市