

# 骨格筋細胞の糖吸収および糖代謝を制御するカロテノイドの探索と分子機構解析

北海道大学大学院水産科学研究院・准教授 細川 雅史

## ■ 目的

近年、世界中で2型糖尿病患者が急増し大きな問題となっている。糖尿病では、肥満の進行とともにインスリン抵抗性が惹起され、エネルギー代謝が低下することによって高血糖を呈し、メタボリックシンドロームへとつながる。そのため、予防法の開発は極めて重要な課題である。一方、骨格筋は体重の50%を占める主要なエネルギー代謝組織であり、グルコーストランスポーター4(GLUT4)による細胞への糖の取り込みが律速である。更に、インスリン抵抗性が惹起されるとその機能に障害が見られる。よって、糖尿病やメタボリックシンドロームを予防する上で、インスリン抵抗性を改善しGLUT4を活性化させることが有効な手段となる。

申請者は、これまでにワカメなどの褐藻類に含まれるカロテノイドのフコキサンチンが、糖尿病/肥満マウスに対して血糖値改善効果を示すことを見出した。本研究ではフコキサンチン並びにその他のカロテノイドの血糖値改善効果に関わるGLUT4の活性化作用を調べるとともに、その分子機構を明らかにするため骨格筋組織における糖取り込み亢進機構の解明を目的とした。

## ■ 方法

① C2C12細胞を筋管細胞に分化誘導した後、各種カロテノイドを培地中に加え培養を行った。その後、GLUT4のmRNA発現量を定量PCR法により測定することで発現増加作用を示すカロテノイドの探索を行った。

② フコキサンチン(飼料中0.2%)を2週間経口投与した糖尿病/肥満KK-*A<sup>y</sup>*マウスから骨格筋組織を採取し、GLUT4の発現量や細胞膜移行への影響を調べた。更に、細胞膜と細胞質を分画し、それぞれの画分におけるGLUT4発現量を比較し細胞膜移行を調べた。また、インスリン抵抗性に関わるTNF $\alpha$ の白色脂肪組織におけるmRNA発現量を定量PCR法により測定した。

③ GLUT4の発現亢進および細胞膜移行の活性化作用に関わる分子機構を明らかにするため、その遺伝子の転写に関わるPGC-1 $\alpha$ やインスリン経路の制御因子であるインスリンレセプター(IR)、Aktの発現及び活性化能を評価した。

## ■ 結果および考察

フコキサンチンの生体内代謝物であるフコキサンチノールやアマロウシアキサンチンAに加え、代表的な緑色野菜中の主要なカロテノイドであるルテイン等を添加した培地でC2C12筋管細胞を培養し、GLUT4やmRNA発現量を亢進するカロテノイドの探索を行った。その結果、フコキサンチノールやアマロウシアキサンチンA 5-10  $\mu$ Mの処理により、GLUT4のmRNA発現量が有意に上昇した。しかし、ルテインで処理した細胞では、GLUT4 mRNA発現量に有意な変化は見られなかった。次いで、フコキサンチンを糖尿病/肥満KK-*A<sup>y</sup>*マウスに経口投与して骨格筋組織でのGLUT4のmRNA発現および細胞膜移行への影響を解析した。その結果、フコキサンチン投与マウスでは骨格筋組織のうち、長趾伸筋でのGLUT4のタンパク質発現量の増加に加え、ヒラメ筋ではGLUT4の細胞膜移行が亢進していることが分かった。更に、GLUT4の活性化を制御する因子として、IRのmRNA発現量の増加とAktのリン酸化の亢進、PGC-1 $\alpha$ の発現誘導が長趾伸筋およびヒラメ筋のいずれにおいても認められた。また、インスリン抵抗性の誘導に関わるTNF $\alpha$ のmRNA発現量が白色脂肪組織において有意に低下していた。よって、フコキサンチンは、糖尿病マウスで脆弱したインスリンシグナル経路を活性化し、GLUT4の発現や細胞膜移行を亢進することで血糖値改善効果を示すことが推察される。

## ■ 結語

本研究より、ワカメなどの褐藻中に含まれるフコキサンチンの血糖値改善機構の一部を明らかにできた。これらの知見は、フコキサンチンに特徴的な血糖値改善機構を示すものであり、その利用をはかる上で極めて意義深い成果である。