

\*\*\*\*\*

## 食品成分カロテノイドの骨格筋形成促進機構と 形成された骨格筋の特徴に関する研究

大阪府立大学大学院生命環境科学研究科・教授 山地亮一

\*\*\*\*\*

### ■ 目的

高齢化の進む日本を含む先進諸国で高齢者が自立した健全な生活を送るためには寝たきりを予防する必要がある。寝たきりは筋重量と筋機能の低下する廃用性筋萎縮を惹起するので、「健常時に筋形成の促進による筋量の増強と維持」を日々摂取する食品成分でサポートできれば寝たきり防止に役立つが、これまで筋量を調節する有効な食品成分は見つかっていない。申請者はプロビタミン A である  $\beta$ -カロテンを摂取したマウスのヒラメ筋重量が増加することを見いだしたので、本研究では、 $\beta$ -カロテンによる筋形成促進機構と形成された筋肉の特徴を明らかにすることを目的とした。

### ■ 方法

- ①レチノイン酸受容体(RAR)のアンタゴニスト存在下、または  $\beta$ -カロテンをレチナールに変換する酵素の BCMO1 をノックダウンした状態で、マウス筋芽細胞株である C2C12 細胞における RAR の転写活性と筋分化に及ぼす  $\beta$ -カロテンの影響について検討した。
- ②  $\beta$ -カロテン(0.5mg/day)を2週間経口投与した ddY 雄性マウスの骨格筋を単離し、筋重量を測定後、筋関連遺伝子またはタンパク質の発現レベルを評価した。

### ■ 結果および考察

- ① RAR のアンタゴニスト (AGN193109) 存在下で RAR の転写活性を測定した結果、 $\beta$ -カロテンによる RAR の転写活性は AGN193109 の濃度依存的に減少した。また C2C12 細胞を  $\beta$ -カロテンまたは AGN193109 の存在下での筋分化誘導に供したところ、 $\beta$ -カロテンによって発現の亢進した筋分化マーカー (MyHC, Tropomyosin) は AGN193109 によって濃度依存的に発現レベルが減少した。一方、 $\beta$ -カロテンによる RAR の転写活性は BCMO1 発現のノックダウンによって影響を受けなかった。また  $\beta$ -カロテンによって分化誘導に供した C2C12 細胞では、BCMO1 をノックダウンした時でさえ、筋分化マーカーの発現が亢進した。これらのことから、 $\beta$ -カロテンは RAR を介して筋分化を亢進させ、また  $\beta$ -カロテンはレチナールを経て活性型ビタミン A であるレチノイン酸に変換されなくても RAR の転写活性を上昇させることが示唆された。
- ②次いで、 $\beta$ -カロテンを2週間経口投与したマウスの骨格筋を単離して重量を測定した結果、遅筋であるヒラメ筋で筋重量が 1.3 倍 ( $p < 0.05$ ) 増加した。 $\beta$ -カロテンにより重量の増加したヒラメ筋から RNA を抽出したところ、PGC-1 $\alpha$  の発現が亢進した。PGC-1 $\alpha$  はミトコンドリア合成に関与しているので、次に  $\beta$ -カロテンにより重量の増加したヒラメ筋におけるミトコンドリアマーカー (メチルマロニル CoA ムターゼ) の発現を検討した。その結果、ミトコンドリアマーカーの発現に変化は見られなかった。

### ■ 結語

今回の結果で筋芽細胞において  $\beta$ -カロテンは BCMO1 がノックダウンした状態でも RAR の転写活性を上昇させたことから、レチノイン酸に変換されなくても RAR を活性化することが示唆された。また、 $\beta$ -カロテンを投与したマウスのヒラメ筋で PGC-1 $\alpha$  の発現が亢進したが、ミトコンドリアマーカーの発現に変化は見られなかった。PGC-1 $\alpha$  にはアイソフォームが存在しミトコンドリア合成のほかに筋形成の促進にも関与することから、今後  $\beta$ -カロテンにより発現の亢進した PGC-1 $\alpha$  のアイソフォームについても詳細に検討する必要がある。