
カロテノイドのオートファジー活性化機構と 加齢性筋萎縮におよぼす影響

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

骨格筋量の減少は運動器の障害により要介護になるリスクの高い運動器症候群(ロコモティブシンドローム)や肥満や2型糖尿病のような代謝異常症候群(メタボリックシンドローム)に罹患するリスクを高める。骨格筋量は加齢に伴って減少し、その要因としてオートファジー活性の低下が挙げられる。したがって低下したオートファジーを活性化して正常状態に戻す食品成分を摂取することは加齢性筋萎縮の抑制に寄与すると期待される。そこで本研究ではカロテノイドの一種である β -クリプトキサンチン(β -CX)がオートファジーにおよぼす影響について、筋管細胞を用いた *in vitro* 実験と老化促進モデルマウス(SAMP1)を用いた *in vivo* 実験で検討した。

■ 方法

in vitro 実験ではマウス由来 C2C12 筋芽細胞から分化させた筋管細胞を β -CX 存在下で培養し、オートファジー関連因子の発現レベルをウエスタンブロットにより解析した。*in vivo* 実験では20週齢の老化促進モデルマウス(SAMP1)に10週間 β -CXを投与後、骨格筋を単離してオートファジー関連因子の発現レベルをウエスタンブロットにより解析した。SAMP1で骨格筋が萎縮しているかを評価するために、コントロールマウスであるSAMR1の骨格筋と比較した。

■ 結果および考察

筋管細胞におけるオートファジー関連因子の発現におよぼす β -CXの影響を評価したところ、Beclin-1とp62の発現レベルは β -CXによって減少した。LC3についてはLC3-IとLC3-IIが β -CXによって減少傾向を示した。 β -CXはAMPKとmTORの下流因子であるp70S6Kのどちらのリン酸化レベルにも影響を及ぼさなかったことから、AMPKとmTORは β -CXによるオートファジー活性化には関係なさそうであった。さらにマウスを用いた動物実験で β -CXの骨格筋におよぼす影響を評価した。SAMR1に比べてSAMP1の骨格筋量は低下していたが、 β -CX投与によりSAMP1の骨格筋量に有意な影響を与えなかった。ヒラメ筋の筋断面積を測定したところ、SAMR1に比べてSAMP1で減少していた。しかし β -CX投与によってヒラメ筋の筋断面積は増加傾向を示した。ヒラメ筋におけるオートファジー関連因子の発現レベルを評価したところ、Beclin-1とp62の発現レベルはSAMR1に比べてSAMP1で有意に増加し、LC3はLC3-IとLC3-IIの発現レベルがともに増加傾向を示した。しかしSAMP1への β -CX投与によってBeclin-1、p62、LC3-IとLC3-IIの発現レベルは有意に減少した。一方、ユビキチン化タンパク質レベルはSAMR1に比べてSAMP1で高かったが、 β -CX投与によって低下した。以上のことをまとめると、 β -CXはオートファジーを活性化し、また加齢に伴う筋断面積の減少の抑制に寄与する可能性があることが示された。

■ 結語

β -CXをSAMP1に投与すると、ヒラメ筋において加齢により増加したオートファジー関連因子の発現レベルを低下させ、また加齢により減少した筋線維の筋断面積を増加させる傾向を示したことから、 β -CXが加齢性筋萎縮の予防・改善効果をもつことが期待された。