

# 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<sup>1)</sup> \*、向井友花<sup>2)</sup>、乗鞍敏夫<sup>1)</sup>、鈴木康郎<sup>3)</sup>、細田真也<sup>3)</sup>

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

今日の超高齢社会では、さまざまな健康課題が提起されている。その中でも、サルコペニア肥満は大きな健康課題の1つといえる。サルコペニアは、加齢による骨格筋量の減少や骨格筋力の低下とされている。また、高齢者の肥満者の中にサルコペニアを合わせ持つ「サルコペニア肥満」の存在も注目されている。サルコペニア肥満の予防は、高齢者のQOLの向上や健康寿命の延伸に欠かせない。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、これらの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<sup>1)</sup>。また、高齢者の骨格筋量の維持にはある種のアミノ酸やビタミンD等の補充と運動とを複合的に用いるとさらに効果的であるという。

サルコペニア肥満では、加齢、肥満、運動不足などにより、慢性炎症やインスリン抵抗性が生じ、さらに骨格筋のタンパク質の分解が合成を上回ることで起こる。たとえば、脂肪組織ではマクロファージなどの炎症細胞が浸潤し、炎症性サイトカインの産生が増加する。骨格筋では、増加した炎症性サイトカインは、骨格筋のインスリン抵抗性やミトコンドリアの機能異常を起し、加えて、オートファジーやユビキチン-プロテアソーム系が制御されて筋タンパク質の分解が亢進するなどして筋萎縮が生じる。

本研究で用いたジャワショウガ(*Zingiber purpureum*)は、インドネシアでは民間伝統薬として知られ、わが国でみられるショウガにみられるショウガオールやジンゲロールを含まず、主にフェニルブタジエン二量体を含む。ジャワショウガは、学習能力改善効果を有するという<sup>2)</sup>。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(Ba)の単独投与あるいはBa投与と運動負荷との併用は、1) 骨格筋重量や骨格筋の筋線維束の面積に影響を及ぼすか、2) 骨格筋における炎症関連因子の発現量を抑制するか、3) インスリン抵抗性やタンパク質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週齢の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(HFD+Ba)群、1.5%Ba含有高脂肪食を与えて運動負荷した(HFD+Ba+Ex)群及

---

\*連絡先：〒030-8505 青森市浜館間瀬 58-1 E-mail: s\_sato3@auhw.ac.jp

び高脂肪食を与えて運動負荷した(HFD+Ex)群である。投与 6 週間後に採血し、血液生化学検査を行った。脂肪組織や骨格筋を摘出し、一部を化学固定し、薄切した。その後、ヘマトキシリン・エオシン染色をし、画像解析して筋線維面積を計測した。免疫染色を施して単位面積当たりの CD68 陽性マクロファージ(Mφ)数を計測した。Akt、哺乳類ラパマイシン標的蛋白質(mTOR)のリン酸化及び発現量並びにオートファジーの指標をウェスタンブロット法にて解析した。

#### IV. 結果及び考察

投与後 4 週以降、HFD+Ba+Ex 群の体重は HFD 群に比べて減少した。HFD+Ba+Ex 群の相対腓腹筋重量は、HFD 群及び HFD+Ba 群に比べて増加した。

HFD 群及び HFD+Ex 群の血漿中トリグリセリド(Tg)濃度は、Cont 群に比べて増加した。一方、HFD+Ba+Ex 群の Tg 濃度は、HFD 群に比べて減少傾向が見られた。HFD 群の血漿中インスリン濃度は、Cont 群に比べて増加した。これに対して HFD+Ba+Ex 群では HFD 群に比べて減少した。HFD 群の HOMA-IR 値は、Cont 群に比べて増加したが、HFD+Ba+Ex 群の値は HFD 群に比べて低下していた。このことは、インスリン抵抗性が軽減されていることを示していた。

HFD 群の筋線維束の横断面積は、Cont 群に比べて減少傾向が見られた。一方、HFD+Ba+Ex 群の筋線維束面積は、HFD 群に比べて増加した。ヒラメ筋では HFD 群の Mφ 数は Cont 群と比べて増加していた。一方、HFD+Ex 及び HFD+Ba+Ex 群では HFD 群と比べて減少していた。

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 のリン酸化を解析した。HFD+Ba+Ex 群のリン酸化 Akt 量は HFD 群に比べて低値を示した。タンパク質の合成を制御する mTOR 活性は、HFD 群及び HFD+Ex 群の腓腹筋で亢進していた。これに対して HFD+Ba+Ex 群のリン酸化量は HFD 群のそれに比べて 38%減少し、mTOR 活性は抑制されていた。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において機能障害をまねき、インスリン抵抗性を増大させるという<sup>3)</sup>。それゆえ、Ba 投与並びに運動負荷の併用は、腓腹筋のインスリン抵抗性を軽減する可能性が示唆された。mTOR 活性の亢進は、オートファジーの機能低下につながる。腓腹筋中のオートファジーの指標である LC3B-I 及び-II の発現量を解析した結果、HFD 群の LC3B-II 量は、Cont 群に比べて減少した。これに対して HFD+Ba+Ex 群の LC3B-II 量は、HFD 群に比べて増加していた。この結果は Ba 投与と運動負荷の併用はオートファジー活性を亢進する可能性を示していた。

これらの結果から、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を軽減することが示唆された。

#### V. 文献

- 1) Peterson et al.: Ageing Res Rev. 2010;9:226–37.
- 2) Nakai et al.: J Med Food. 2016;19:435–41.
- 3) Laplante & Sabatini: Cell. 2012;149:274–93.

#### VI. 発表

- Sato S, et al.: Journal of Functional Foods, 2018;47: 554–56.
- 高橋あかね、他. 第 64 回日本栄養改善学会学術総会 2017 年 9 月 13～15 日 徳島市.