

## 博士論文要約 (Summary)

平成 26 年 4 月入学

連合農学研究科生物資源科学 専攻

氏 名 佐藤 友紀

タイトル	リジンとその関連物質の骨格筋萎縮抑制
<p>高齢者の健康寿命を延ばすこと、特にロコモティブシンドローム予防の観点から、骨格筋の萎縮を防ぐ運動や機能性食品に注目が集まっている。骨格筋の量は、骨格筋タンパク質の合成と分解のバランスによって決定される。必須アミノ酸である L-ロイシン (Leu) の摂取が骨格筋タンパク質の合成を促進し、分解を抑制することが明らかになっており、その作用機序についても研究が進展している。一方で、他のアミノ酸の摂取が骨格筋タンパク質代謝に及ぼす効果についてはほとんど明らかになっていない。必須アミノ酸である L-リジン (Lys) の摂取が骨格筋タンパク質分解を抑制し、若齢動物において骨格筋量の維持に寄与することを示唆しているが、Lys の骨格筋タンパク質分解抑制作用の詳細な分子メカニズムには不明な点が多い。</p> <p>本研究では Lys の骨格筋タンパク質分解抑制作用の分子メカニズムを解明すると共に、Lys の代謝産物の作用も含めて検討し、さらに加齢時における骨格筋タンパク質代謝及び肝臓脂質代謝への Lys の効果や、抗酸化物質と Lys の併用によるサルコペニア (加齢に伴う筋肉量の減少) 予防効果を検討することを目的として実験を行った。</p> <p>マウス横紋筋由来 C2C12 筋管細胞において、Lys とその代謝産物である L-サッカロピン (Sac) は、Ser/ Thr kinase である Akt を活性化し、オートファジーの活性指標である LC3-II を減少させたが、Akt の活性阻害によって Lys と Sac によるオートファジー抑制効果はいずれも打ち消された。Akt は、オートファジーのネガティブレギュレーターであることが知られており、Lys と Sac は Akt を介して骨格筋におけるオートファジーを抑制すると考えられた。</p> <p>C2C12 筋管細胞に対して Lys は、濃度依存的にタンパク質合成速度を上昇させた。一方、L-アラニンにはタンパク質合成促進作用が認められなかったことから、骨格筋タンパク質合成促進作用は Lys を含む一部のアミノ酸に特異的な作用であると考えられた。さらに、Lys の代謝産物のうち、L-2-アミノアジピン酸は Lys よりも低濃度で骨格筋タンパク質分</p>	

解を抑制し、L-ピペコリン酸は Lys よりも低濃度で骨格筋タンパク質合成を促進する可能性を示した。

Lys はタンパク質を構成するアミノ酸であることから、Lys の骨格筋タンパク質分解抑制作用が、食事タンパク質が充足した条件においても発揮されるかを若齢ラットで検討した。その結果、Lys の摂取による骨格筋タンパク質分解抑制作用は、食事タンパク質が充足した条件においては認められず、食事タンパク質が不足する低栄養条件下において発揮されることを示した。そのため、低栄養状態に陥りやすい高齢者において、Lys の摂取は骨格筋量の維持に有効であると考えられた。

老化時の Lys の効果を、老化促進モデルマウスである Senescence Accelerated Mouse Prone 8 (SAMP8) を用いて検討した。その結果、SAMP8 の除脂肪体重は加齢依存的に減少したが、Lys 摂取によってその減少は緩和された。さらに、36 週齢の SAMP8 の骨格筋においては、筋原線維タンパク質の分解速度とオートファジーマーカーである LC3-II の増加が見られたが、Lys の摂取によって筋原線維タンパク質分解速度とオートファジー活性は抑えられた。したがって、Lys は老齢においてもオートファジーを介した筋原線維タンパク質分解を顕著に抑制し、SAMP8 で生じるサルコペニアを緩和する可能性が示された。また、SAMP8 の骨格筋においては、自然老化マウスと類似したタンパク質分解システムの変化が認められたことから、SAMP8 はサルコペニアモデルとして適すると考えられた。

サルコペニアの発症には脂質代謝の関与も報告されているため、Lys の摂取が SAMP8 の脂質代謝に及ぼす影響についても検討した。

サルコペニアの発症には、タンパク質代謝異常の他に、酸化ストレスが関与することが指摘されている。一方で、アミノ酸と抗酸化物質の併用による抗サルコペニア作用を検討した例はほとんどない。そこで、アミノ酸と抗酸化物質の併用による抗サルコペニア作用を、C2C12 細胞、ICR マウス、SAMP8 を用いて検討した。

以上より、Lys は骨格筋においてオートファジーによる筋原線維タンパク質分解を抑制し、Lys の代謝産物においても骨格筋タンパク質代謝を制御する機能があることが明らかになった。さらに、Lys の摂取による骨格筋タンパク質分解抑制作用は、老化モデルである SAMP8 においても認められたことから、サルコペニアを予防する食品として Lys は有望であると考えられた。