

海藻含有カロテノイドの抗サルコペニア肥満の効果検証

立命館大学 スポーツ健康科学部
橋本 健志

【研究の背景】

加齢に伴う骨格筋量の減少と筋力の低下(サルコペニア)は、安静時エネルギー消費量(直接的)や、身体活動量(間接的)を減少させる。その結果、体脂肪の増加(肥満)を誘発し、インスリン抵抗性や腫瘍壊死因子の増大を引き起こす。これらがさらにサルコペニアを助長し、サルコペニアと肥満の負の連鎖をもたらす。また、サルコペニアと肥満が合併した「サルコペニア肥満」は、生活習慣病のリスクをさらに増大させる(Kim et al., 2009)。従って、サルコペニア肥満の肥満と筋萎縮の負の連鎖を、脂肪分解・燃焼の促進や筋量維持により断切る必要がある。

先行研究において、実験動物に対しフコキサンチンを摂取させた結果、白色脂肪組織の重量増加が抑制される(Maeda et al., 2007; Maeda et al., 2009)ことや、フコキサンチンの代謝産物であるフコキサンチノールが脂肪細胞の成長・成熟を抑制する(Maeda et al., 2006)という報告はされている。しかし、肥大化した脂肪細胞を分解して縮小化することも抗肥満においては肝要であるものの、この観点でのフコキサンチンの有効性を検証した例は乏しい。

一方、筋萎縮に対するフコキサンチンの効果は明らかとなっていないが、抗酸化物質であるβ-カロテンをマウスに投与することによって、活性酸素による筋萎縮を抑制したことが確認されている(Ogawa et al., 2013)。フコキサンチンは抗酸化物質であり、同様に筋萎縮抑制の効果を示す可能性が期待できる。

【研究目的・研究課題】

本研究では、海藻に多く含まれるカロテノイドのフコキサンチンを用いることにより、優れたサルコペニア肥満予防効果が得られることを細胞・動物実験で証明することを目的とした。そのため、以下の3つの研究課題を設定した。
 <研究1>本研究では、成熟脂肪細胞に対してフコキサンチノールを添加することで、脂肪分解活性が亢進し、細胞内の中性脂肪量が減少するかどうかを検証することを目的とした。

<研究2>酸化ストレス由来の筋萎縮に対するフコキサンチノールの効果は、抗酸化物質としての効果が期待できるものの、その効果については明らかとなっていない。骨格筋細胞に対してフコキサンチノールの添加により、筋萎縮が抑制されるかどうかを明らかにすることを目的とした。

<研究3>実験動物に対するフコキサンチン経口投与による、効果的な内臓脂肪および皮下脂肪の減少と、筋量の維持・増大を検証することを目的とした。

【研究の実施経過, 研究から得た結果および考察】

<研究1>

成熟脂肪細胞に、フコキサンチノールを添加した結果、脂肪分解指標のグリセロール及び脂肪酸の放出量が有意に増加した(図1. A, B 参照)。さらに細胞内中性脂肪量に関して、フコキサンチノール添加群は濃度依存的に有意に低値を示した(図1. C 参照)。

これらの結果より、フコキサンチノールを成熟脂肪細胞に添加することで、脂肪の分解が促進し、中性脂肪の蓄積量が顕著に抑制されている可能性が示唆された。

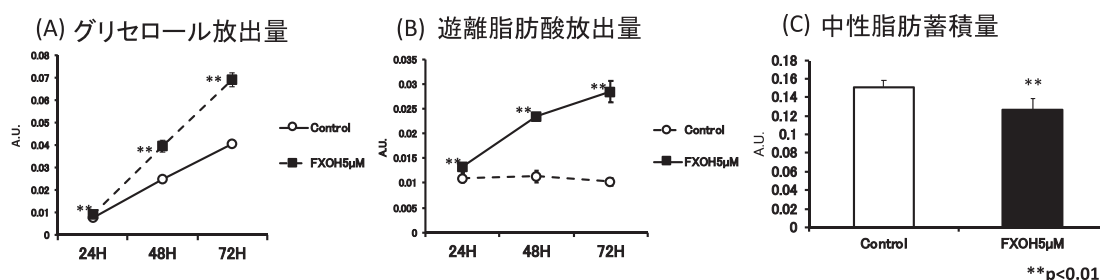


図1 フコキサンチノールの脂肪分解促進効果

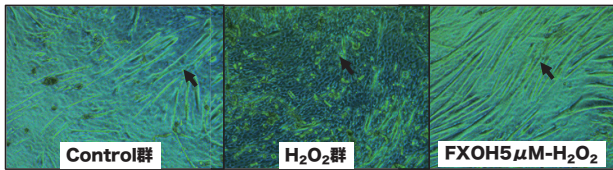
＜研究 2＞

筋タンパク分解誘導 (5 μM の過酸化水素を添加) を行った筋細胞に, 5 μM のフコキシサンチノールを添加した結果, 筋管を保護していることが確認された (図 2(A) 参照).

また, フコキシサンチノールを添加することで, 過酸化水素添加群よりも, 有意に筋管面積の減少を抑制していた (図 2(B) 参照).

これらの結果より, フコキシサンチノールは酸化ストレス由来の筋萎縮の程度を緩和する可能性が示唆された.

(A) 筋管細胞の顕微鏡下での観察



(B) 筋管面積

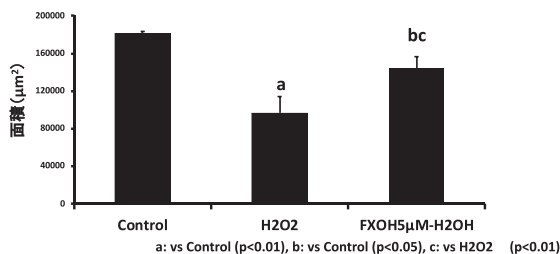


図 2 フコキシサンチノールの筋管保護作用

【残された問題, 今後の課題】

細胞でのフコキシサンチンの脂肪分解促進効果及び, 筋萎縮抑制効果は明らかとなったが, 生体でも同じ結果が得られるとは限らない. そのため, 今後は生体への効果を検討していく必要がある. また, それぞれの分子メカニズムについても明らかにしていく予定である. 例えば, 脂肪細胞においては脂肪分解関連タンパク質の発現解析を実施したが (Hashimoto et al., 2013; Hashimoto et al., 2012), フコキシサンチノールはそれらの発現量を高めているわけではなかった. 一方, 骨格筋細胞においては, 筋萎縮低減効果が酸化ストレスの抑制を介して作用しているのか, 明らかにする必要がある.

＜研究 3＞筋萎縮誘導モデルマウスにおける, フコキシサンチンの筋萎縮抑制効果の検討

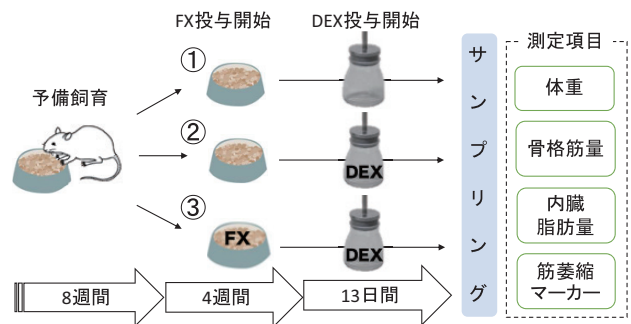
【研究の方法, 研究内容】

対象: IRC マウスを,

①コントロール群 (Control 群: $n=7$), ②筋萎縮誘導群 (DEX 群 $n=7$), ③筋萎縮誘導+フコキシサンチン投与群 (FX-DEX 群 $n=8$) の 3 条件にわけて飼育した.

実験飼料: フコキシサンチン油 (0.2%) 及びコントロール油は混餌し, 自由摂取させた. 筋萎縮誘導に関しては, 蒸留水で懸濁したデキサメタゾン (DEX) (10 mg/L) を飲水により自由摂取させた.

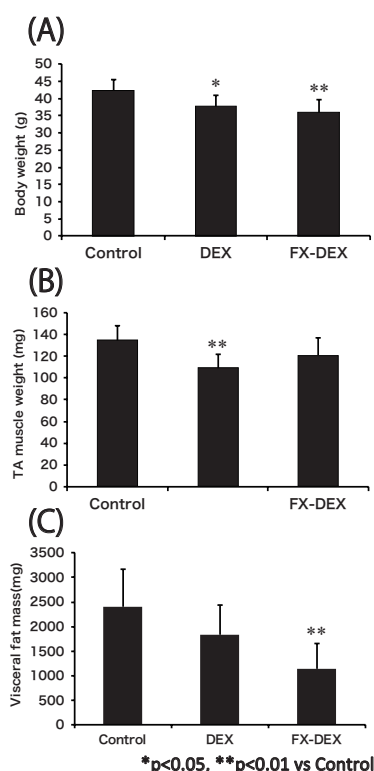
実験期間: 予備飼育期間を 8 週間, フコキシサンチン投与を 4 週間, 筋萎縮誘導期間を 13 日間とした. 測定内容: 体重, 筋湿重量, 脂肪量, 筋分解関連タンパク質の発現量など



【研究の実施経過, 研究から得た結果および考察】

- (1) 体重: DEX 群, FX-DEX 群では Control 群と比較して有意な減少が認められた (A).
- (2) 前脛骨筋湿重量: Control 群と比較して DEX 群では有意に減少していたが, FX-DEX 群では有意な差は認められなかった (B).
- (3) 内臓脂肪重量: FX-DEX 群は Control 群と比較して, 有意に低い値を示した (C).

これらの結果から, FX の投与は体重減少は起こすものの, DEX 由来の筋萎縮の程度を和らげる可能性が示唆された.



【残された問題, 今後の課題】

今後は, 摘出筋の組織解析及び, 筋萎縮に関わるタンパク質の発現量の解析を行い, 筋質の評価ならびに筋萎縮抑制機構の分子機序を明らかにする予定である (Oishi et al., 2015).

【参考文献】

- Hashimoto, T., K. Sato, and M. Iemitsu. 2013. Exercise-inducible factors to activate lipolysis in adipocytes. *Journal of applied physiology*.
- Hashimoto, T., H. Segawa, M. Okuno, H. Kano, H.O. Hamaguchi, T. Haraguchi, Y. Hiraoka, S. Hasui, T. Yamaguchi, F. Hirose, and T. Osumi. 2012. Active involvement of micro-lipid droplets and lipid droplet-associated proteins in hormone-stimulated lipolysis in adipocytes. *Journal of cell science*.
- Kim, T.N., S.J. Yang, H.J. Yoo, K.I. Lim, H.J. Kang, W. Song, J.A. Seo, S.G. Kim, N.H. Kim, S.H. Baik, D.S. Choi, and K.M. Choi. 2009. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *International journal of obesity*. 33:885-892.
- Maeda, H., M. Hosokawa, T. Sashima, K. Funayama, and K. Miyashita. 2007. Effect of medium-chain triacylglycerols on anti-obesity effect of fucoxanthin. *Journal of oleo science*. 56:615-621.
- Maeda, H., M. Hosokawa, T. Sashima, K. Murakami-

Funayama, and K. Miyashita. 2009. Anti-obesity and anti-diabetic effects of fucoxanthin on diet-induced obesity conditions in a murine model. *Molecular medicine reports*. 2:897-902.

Maeda, H., M. Hosokawa, T. Sashima, N. Takahashi, T. Kawada, and K. Miyashita. 2006. Fucoxanthin and its metabolite, fucoxanthinol, suppress adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *International journal of molecular medicine*. 18:147-152.

Ogawa, M., Y. Kariya, T. Kitakaze, R. Yamaji, N. Harada, T. Sakamoto, K. Hosotani, Y. Nakano, and H. Inui. 2013. The preventive effect of beta-carotene on denervation-induced soleus muscle atrophy in mice. *The British journal of nutrition*. 109:1349-1358.

Oishi, Y., H. Tsukamoto, T. Yokokawa, K. Hirotsu, M. Shimazu, K. Uchida, H. Tomi, K. Higashida, N. Iwanaka, and T. Hashimoto. 2015. Mixed lactate and caffeine compound increases satellite cell activity and anabolic signals for muscle hypertrophy. *Journal of applied physiology*. 118:742-749.