

学位論文審査の結果の要旨

氏名	内田 健志
審査委員	主査 岸田 太郎 副査 小川 雅廣 副査 藤谷 美菜 副査 島村 智子 副査 菅原 卓也

論文名

スケソウダラタンパク質の機能性研究

審査結果の要旨

近年健康寿命の延伸に向けて、数々のロコモティブシンドローム（骨、関節、筋肉の劣化）対策が提唱されている。これに伴い身体的フレイル（筋肉減少による虚弱）の概念も、注目され始め、医療診断が行われるようになった。身体的フレイル状態は、タンパク質の低栄養状態から筋肉量の低下、活動量の低下、さらなる低栄養状態へと負のスパイラルが起ることにより、筋肉量が大幅に減少した状態と言われている。その状態は、適切なタンパク質栄養の提供と運動負荷により、健常な状態へと戻すことが可能な状況でもあると言われているため、不健康な期間の短縮には、要介護に至らぬよう身体的フレイル状態で留まらせる、または、健常な状態に戻すことが、重要と言われている。

これまでに、申請者らは、脂質代謝改善効果を中心としたスケソウダラタンパク質（APP）の機能性を検索する中で、56日間の比較的長期な飼育実験において、高脂肪食摂取下における筋重量の増加効果、特に速筋に対する顕著な効果を見出している。さらに、そのメカニズムとして、筋合成の阻害作用のある Myostatin の減少や、ユビキチン系の筋タンパク質分解の制御に関わるユビキチンリガーゼである MuRF1 や Atorin-1 などの産生抑制効果があることが示されている。また、APP 投与による筋肉の性状に関する研究では、速筋遅筋の筋繊維の肥大、特に速筋繊維の肥大が起きることが確認されている。本研究では、APP の適用範囲の拡大として、MuRF1 および Atorin-1 の増加が原因として言われている廃用性筋萎縮抑制への有用性と、通常食における筋肥大効果について検討を行った。

肢体固定により誘発された廃用性筋萎縮からの回復を促進することは、最適な健康状態を維持するために重要である。本研究では、ギプス固定技術を使用して、後肢の固定によって誘発された萎縮後の骨格筋重量に対する APP 摂取の影響を検討した。ラットの左後肢は、麻酔下でギプスを用いて固定された。2週間後、ギプスを取り除き、高脂肪-カゼイン（Cas）群、および高脂肪 APP 群に分け飼育し、投与開始3週間後、骨格筋（ヒラメ筋、長指伸筋、および腓腹筋）を採材した。固定された左後肢のヒラメ筋、腓腹筋、および長趾伸筋の重量は、Cas 群と比較して、APP 群で有意に増加した。APP 群において、固定された左後肢のヒラメ筋で、IGF-1 および Myogenin の遺伝子発現が増加した。IGF-1 は筋肉において

は筋タンパク質合成を促す因子を正に、分解を促す因子を負に制御し、筋重量を増加させることが知られている。また、Myogenin は、サテライト細胞からの筋繊維形成において、増殖した筋芽細胞が融合し筋管細胞を経て筋繊維となる過程を促すことが知られており、APP 摂取が筋タンパク質合成と筋繊維形成を促進していることが示唆された。

次に、APP 摂取が、通常食を与えられたラットにおいて、短期間で持続的に骨格筋の肥大を起こすかについて検討した。ラットを高脂肪-Cas 群、高脂肪-APP 群、通常-Cas 群、通常-APP 群に分け飼育した。APP 群は、餌の脂肪含有量に関係なく、2、7 日間の給餌後、腓腹筋量を有意に増加させた。Cas または APP を含む通常食を 7 日間、56 日間与えたところ、APP 摂取群は 7 日後、56 日後に腓腹筋量を有意に増加させた。APP 摂取は、7 日後に腓腹筋骨格筋とコラーゲンに富む筋内結合組織の断面積を大幅に増加させた。APP 摂取は、7 日後に Myostatin、MuRF1、および Atrogin-1 の遺伝子発現を減少させたが、それ以外の筋タンパク質合成・分解に関わる遺伝子発現や、血清 IGF-1 は減少させなかった。7 日後の腓腹筋切片のミオシン ATPase 染色で、遅筋繊維であるタイプ I、速筋繊維だがやや遅筋よりの性質も持つタイプ IIA、および速筋繊維であるタイプ IIX または IIB 繊維の割合を検討したが、Cas 群と APP 群の間に違いはなかった。ピューロマイシン標識ペプチドによる筋合成能の測定では、2 日後の Cas 群と APP 群の間に差はなかった。これらの結果は、APP 摂取が餌の脂肪含有量に関係なく、ラットに短期間で持続的な骨格筋肥大を起こすことを示した。

以上一連の結果から、APP が廃用性筋委縮後の回復期の筋肥大に有用であること、通常食摂取時にも筋肥大を起こすことが明らかとなり、非トレーニング下で短期間に筋肥大を起こす素材として、広い範囲で有用である可能性が示された。申請者の今後の研究の推進により作用機構が明示されればヒトの健康栄養への利用も期待される。

学位論文の公開審査会は 2022 年 7 月 30 日愛媛大学農学部で実施され、口頭発表と質疑応答が行われた。続いて学位論文審査委員会を開催して本論文の内容を審査した。その結果、全員一致して本論文が博士（農学）の学位を授与するに値するものと判定した。