

平成 30 年 8 月 30 日現在

機関番号：32619

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K12731

研究課題名(和文) カテキンオリゴマーの交感神経刺激作用を介するサルコペニア予防作用の検証

研究課題名(英文) Prevention of catechin oligomer on sarcopenia via sympathetic nerve

研究代表者

越阪部 奈緒美 (Osakabe, Naomi)

芝浦工業大学・システム理工学部・教授

研究者番号：30554852

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：カテキンオリゴマーの混合物である flavan 3-ols について廃用性筋萎縮に対する有効性を確認した。C57BL/6マウスを対照群(vehicle)・flavan 3-ols群(50mg/kg)の二群に分け、このうち半数は懸垂装置を用いて、後肢を懸垂した状態で二週間飼育し採血・解剖を行った。中間筋である腓腹筋・前脛骨および遅筋であるひらめ筋筋においては、有意な重量の低下が認められたが、flavan 3-ols投与群においてはこの低下が顕著に抑制された。速筋である長肢伸筋では尾懸処置によって重量の低下は認められなかったが、flavan 3-ols投与によって増加が見られた。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we examined the effect of flavan 3-ols(FL) on disuse muscle atrophy induced by hindlimb suspension in mice. Male C57BL/6J mice were assigned to four groups as follows: unsuspended-vehicle, unsuspended-FL, suspended-vehicle, and suspended-FL. Mice in the vehicle treatment groups were administered distilled water and those in the FL treatment groups were dosed with FL (50mg/kg/day) for 2weeks. The weights of the gastrocnemius (GC), tibialis anterior (TA), and soleus (SOL), but not the extensor digitorum longus (EDL), decreased significantly in mice with hindlimb suspension (-11.8%, -16.5%, and -41.0%, respectively). This reduction in GC, TA, and SOL mass was inhibited by FL (-5.3%, +2.0%, and -16.6%, respectively). The FL increased the EDL weight >20% with or without hindlimb suspension. These results suggested that FL delayed disuse muscle atrophy by metabolic alteration.

研究分野：機能性食品学

キーワード：カテキンオリゴマー 交感神経 サルコペニア 筋萎縮

1. 研究開始当初の背景

近年、高齢化の進展によって運動器の障害であるロコモティブシンドロームが社会的な課題となっている(Rudrappa et al. Front. Physiol.2016)。ロコモティブシンドロームの大きな要因として、老人性筋萎縮症(サルコペニア)あるいは廃用性筋萎縮症がある(Magne et al. Nutr. Res. Rev.2013)。これまでにこれらの筋萎縮症の予防に対して、幾つかのポリフェノール類の有効性が報告されている(Meadoret et al. J. Frailty Aging 2015)。一方我々はこれまでに、カテキンオリゴマーであるテアフラビン・プロシアニジンが交感神経を刺激し、血中のカテコールアミン濃度を上昇させることまた骨格筋の代謝を亢進することを見出している(Matsumura et al. PLoS One 2014)。またこれらの作用が、β2 アドレナリンブロッカーで顕著に低下することを確認している(Kamio et al. Free Rad Biol. Med. 2016, Kudo et al. PLoS One 2016)。骨格筋にはβ2 アドレナリン受容体がドミナントに発現し、骨格筋の合成・分解を調整していることが知られており(Ryall et al.J. Gerontol.2007)、本研究ではカテキンオリゴマーであるテアフラビン・プロシアニジンが交換神経活動の亢進を介して、廃用性筋萎縮モデルである尾懸垂マウスの筋重量の低下に影響するか否かについて検討した。

2. 研究の目的

カテキンオリゴマーであるテアフラビン・プロシアニジンが、廃用性筋萎縮モデルである尾懸垂モデルマウスに対して有効であるかどうかについて検証することを目的とする。

3. 研究の方法

実験動物には雄性 C57BL/6J マウス 17-19 秋冷を用いた。またカテキンおよびカテキンオリゴマーの混合物である flavan 3-ols (組成は (+)-catechin, 6.43% (-)-epicatechin, 3.93% procyanidin B2, 2.36% procyanidin C1, and 1.45% cinnamtannin A2.) のについて廃用性筋萎縮に対する有効性を確認した。C57BL/6 マウスを対照群 (vehicle ;distilled water, po) ・flavan 3-ols 群 (50mg/kg in DW, po) の二群に分けた。このうち半数には稼働域を滑車により拡大した懸垂装置を用いて、後肢を懸垂した状態で二週間飼育した。二週間の飼育後、ペントバルビタール麻酔下で採血・解剖を行い、後肢から中間筋である腓腹筋・前脛骨筋、速筋である長肢伸筋および遅筋であるヒラメ筋を摘出して重量を計測した。またヒラメ筋の筋分解タンパク質である S6K の発現を western blot 法で検出した。群と実験方法については図 1 に示す。

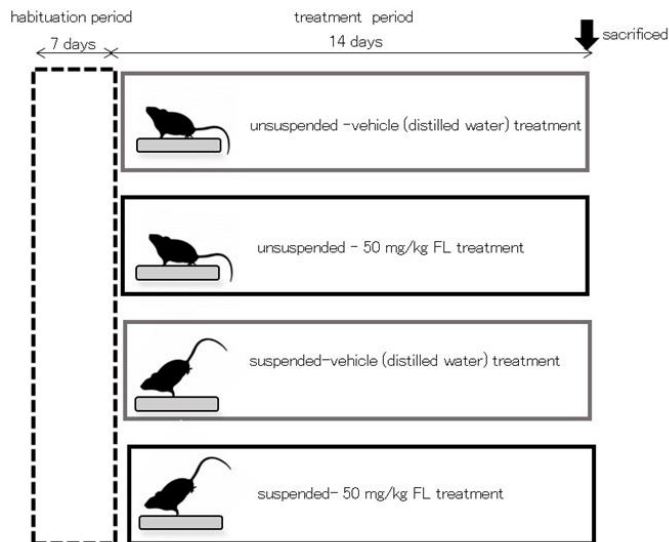


図1 群と実験方法

4. 研究成果

各群の体重・摂食量を 1 に示す。体重及び摂食量について群間の差異は認められなかった。

表1 各群の体重・摂食量

	unsuspended				suspended	
	vehicle		FL		vehicle	FL
body weight (initial, g)	27.3 ± 1.9	27.0 ± 1.8	27.0 ± 0.8	26.5 ± 1.0		
body weight (final g)	26.3 ± 1.5	25.8 ± 3.3	25.8 ± 2.1	24.3 ± 1.3		
mean food intake (g/day)	3.7 ± 0.3	3.6 ± 0.3	3.7 ± 0.3	3.4 ± 0.2		
total food intake (g)	51.3 ± 4.1	50.3 ± 4.1	52.0 ± 4.2	47.5 ± 3.1		

各群の主要な臓器重量について表 2 に示す。臓器重量について群間の差異は認められなかった。

表2 各群の主要臓器重量

	unsuspended			
	vehicle		FL	
liver (mg)	1038.7 ±	121.0	982.1 ±	162.2
liver (mg/kg)	39806.5 ±	6264.7	38428.9 ±	6369.0
heart (mg)	117.5 ±	16.3	108.9 ±	14.8
heart (mg/kg)	4477.0 ±	555.2	4229.5 ±	199.0
kidney (mg)	316.6 ±	34.5	296.5 ±	48.3
kidney (mg/kg)	12038.2 ±	668.1	11475.9 ±	526.2
adrenal (mg)	1.6 ±	0.5	1.4 ±	0.4
adrenal (mg/kg)	69.8 ±	21.7	56.4 ±	20.1
spleen (mg)	63.3 ±	9.6	62.0 ±	7.0
spleen (mg/kg)	2401.5 ±	240.5	2427.5 ±	307.0
epididimal fat (mg)	491.2 ±	55.5	511.1 ±	185.4
epididimal fat (mg/kg)	18762.4 ±	2397.6	19398.5 ±	4728.4
peri-renal fat (mg)	161.8 ±	49.8	186.3 ±	83.7
peri-renal fat (mg/kg)	6159.4 ±	1922.5	7009.6 ±	2379.1
brown adipose (mg)	76.0 ±	5.6	74.2 ±	17.8
brown adipose (mg/kg)	2908.4 ±	338.7	2853.7 ±	341.2
subcutaneous adipose (mg)	162.0 ±	56.2	222.5 ±	83.5
subcutaneous adipose (mg/kg)	6143.0 ±	2060.7	8507.7 ±	2322.8
suspended				
	vehicle		FL	
liver (mg)	901.8 ±	182.6	908.2 ±	72.6
liver (mg/kg)	34951.9 ±	6211.3	37477.1 ±	3012.0
heart (mg)	110.8 ±	11.0	110.1 ±	15.2
heart (mg/kg)	4309.5 ±	339.5	4548.1 ±	677.0
kidney (mg)	313.5 ±	31.6	310.2 ±	48.5
kidney (mg/kg)	12197.2 ±	1135.5	12820.0 ±	2141.2
adrenal (mg)	2.2 ±	0.6	2.1 ±	0.3
adrenal (mg/kg)	84.0 ±	18.6	86.0 ±	13.9
spleen (mg)	65.7 ±	19.5	56.3 ±	5.4
spleen (mg/kg)	2528.3 ±	578.6	2325.4 ±	241.7
epididimal fat (mg)	464.1 ±	55.1	427.8 ±	27.0
epididimal fat (mg/kg)	17982.7 ±	895.6	17634.3 ±	386.7
peri-renal fat (mg)	172.9 ±	35.1	138.1 ±	30.1
peri-renal fat (mg/kg)	6664.6 ±	874.0	5684.7 ±	1191.1
brown adipose (mg)	80.7 ±	20.8	85.2 ±	17.7
brown adipose (mg/kg)	3128.0 ±	741.0	2691.7 ±	739.7
subcutaneous adipose (mg)	181.9 ±	46.5	192.3 ±	57.3
subcutaneous adipose (mg/kg)	7024.9 ±	1582.9	7882.9 ±	2036.1

図2に各群の後肢骨格筋重量を示す。懸垂群においてひらめ筋・腓腹筋・前脛骨筋の有意な重量の低下が認められたが、flavan 3-ols 投与群においてはこの低下が顕著に抑制され、長肢伸筋では尾懸処置によって重量の低下は認められなかったが、flavan 3-ols 投与によって増加が見られた。

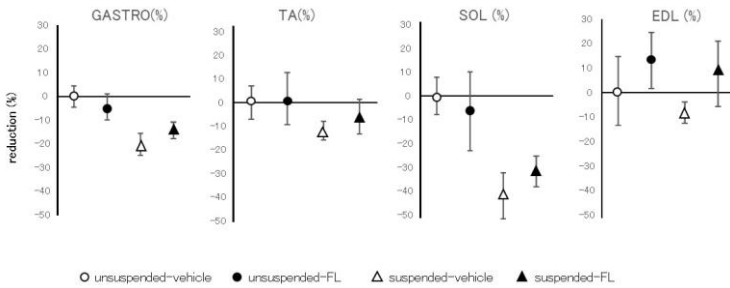


図2 処置後の後肢骨格筋重量

またヒラメ筋における筋分解酵素であるユビキチンリガーゼ (Muscle RING-Finger Protein-1; MuRF-1, Atrogin-1 or muscle atrophy F-box; MAFbx-1) は、尾懸垂群で有意な上昇が認められた。一方、尾懸垂-flavan 3-ols 群においては尾懸垂による増加を抑制した (図2)。

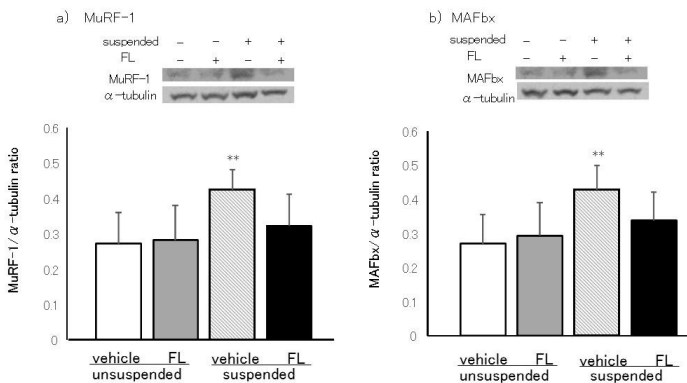


図3 ヒラメ筋のユビキチンリガーゼ発現量

また筋合成酵素である p70-S6K 発現は、懸垂群では有意な低下が認められたが、flavan 3-ols 群においては増加した (図3)。

昨年度カテキンオリゴマーであるテアフラビンについて同様の検討を実施したが、筋重量の低下といった顕著な効果が認められなかったことから、カテキン重合体間の交感神経刺激作用およびその後の筋萎縮の予防作用は微細な化学構造の違いが大きく影響することが示唆された。

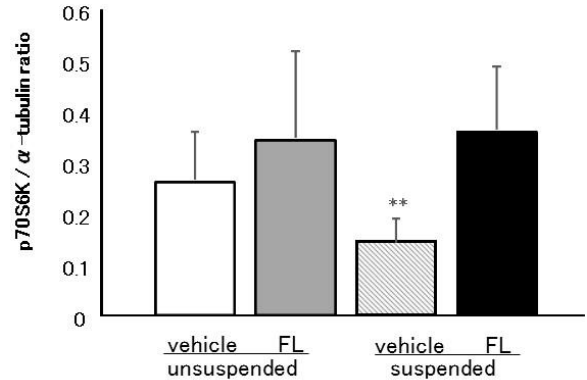
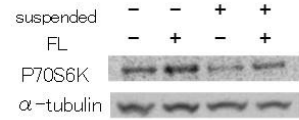


図4 ヒラメ筋の P70S6K 発現量

図の4にカテキン重合体の筋萎縮予防機構仮説を示す。カテキン重合体は交感神経を刺激し、副腎からのカテコールアミン放出を促進することで、血中に遊離したカテコールアミンが骨格筋 β 受容体を活性化することで、筋分解を抑制、また筋合成を促進することが示唆された。

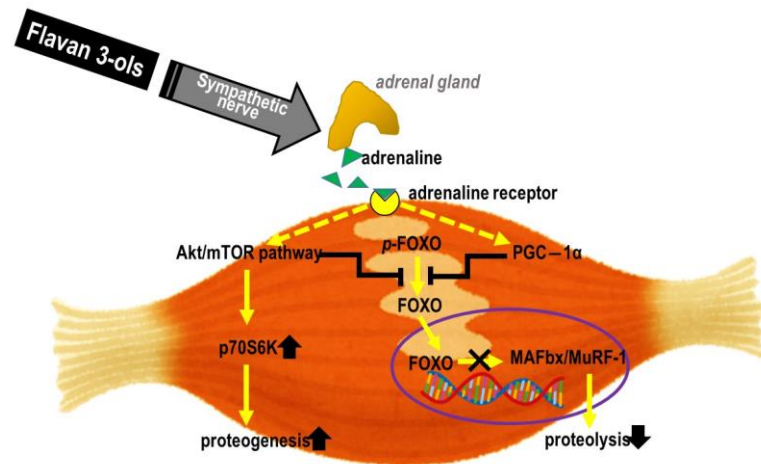


図5 カテキン重合体の筋萎縮予防機構仮説

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

Ito M, Kudo N, Miyake Y, Imai T, Unno T, Yamashita Y, Hirota Y, Ashida H, Osakabe N. Flavan 3-ol delays the progression of disuse atrophy induced by hindlimb suspension in mice. *Exp Gerontol*. 2017 ;98:120-123

[学会発表] (計3件)

・伊藤麻央、工藤直人、中村将広、三宅勇司、
越阪部奈緒美 Flavan 3-ols 廃用性筋萎
縮抑制効果の検証 日本農芸化学会 2016 年大
会

・Ito M, Osakabe N. Flavan 3-ols
retarded muscle atrophy induced by
hindlimb suspension in mice 10th
SEATUC Symposium

・Ito M, Imai T, Kudo N, Miyake Y,
Nakamura M, Kato Y, Osawa T, Osakabe N.
Metabolic alteration of skeletal muscle
induced by the administration of
anthocyanidins or procyanidins in mice 9th
International Workshop on Anthocyanin

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

http://plus.shibaura-it.ac.jp/sitr/bp/Lifesci/topix_01_01.pdf

芝浦工業大学 QOL 向上とライフサイエンス
コンソーシアム HP

「紅茶に含まれるポリフェノールであるテ
アフラビンの循環系に対する作用を~~作~~確認」

6. 研究組織

(1) 研究代表者

越阪部奈緒美 (Naomi Osakabe)

芝浦工業大学・システム理工学部・生命科学
科・教授)

研究者番号：30554852

(2) 研究分担者

特になし

(3) 連携研究者

特になし

(4) 研究協力者

特になし