

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32511

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19716

研究課題名（和文）ホルモンに着目したサルコペニア予防に有効な食品成分の探索

研究課題名（英文）Search for food components with sarcopenia preventive effect focus on hormones

研究代表者

長谷川 和哉（HASEGAWA, KAZUYA）

帝京平成大学・健康メディカル学部・講師

研究者番号：40781703

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：サルコペニアは、高齢者における骨格筋量の減少や筋力低下を特徴とする加齢性筋萎縮であり、転倒・骨折や寝たきりのリスクを高めるため、健康寿命の延伸や介護予防の観点から重要な疾病である。本研究では、サルコペニア抑制に有効な食品由来の機能性成分を同定し、その機能を明らかにすることを目的とした。本研究により有効性が認められた食品由来成分は、骨格筋細胞の筋特異的ユビキチンリガーゼの発現抑制とAktのリン酸化の亢進作用、あるいは肝臓のIGF-1分泌の亢進により筋萎縮抑制に機能していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、我が国のサルコペニアの有病者数は推定370万人に上り、高齢化の進展に伴い有病者が更に急増することが予想される。本研究によってサルコペニアに有効な食品成分を同定することは、我が国の健康寿命延伸への有益な糸口となりうる。高齢者は、複数の慢性疾患を罹患していることや、多数の薬の併用による副作用が問題になっている。本研究によって作用機序の異なる有効成分を複数同定することは、高齢者一人ひとりの体質や症状に適した食事療法や機能性を有する食品を提案するための有益な知見となる。

研究成果の概要（英文）：Sarcopenia is an age-related muscle atrophy characterized by a decrease in skeletal muscle mass and muscle strength in the elderly, and is an important disease from the perspective of extending healthy life expectancy and preventing nursing care because it increases the risk of falls, fractures, and bed-riddenness. The objective of this study was to identify food-derived functional ingredients effective in suppressing sarcopenia and to clarify their functions. The food-derived components found to be effective in this study functioned to suppress muscle atrophy by inhibiting the expression of muscle-specific ubiquitin ligase and enhancing phosphorylation of Akt in skeletal muscle cells or by enhancing IGF-1 secretion in the liver.

研究分野：内分泌代謝学

キーワード：サルコペニア 骨格筋萎縮 タンパク質代謝 食品由来成分 ホルモン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

サルコペニアは、高齢者における骨格筋量の減少や筋力低下を特徴とする加齢性筋萎縮である。サルコペニアは、転倒・骨折や寝たきりのリスクを高めるため、健康寿命の延伸や介護予防の観点から極めて重要な疾病である。通常、正常な成人の骨格筋量は、食事や運動による影響を受けながら筋タンパク質の合成と分解のバランスによって維持されている。一方、サルコペニアでは、加齢に伴う栄養障害、成長ホルモン分泌の低下、慢性炎症等の種々の要因によって筋タンパク質合成の低下と分解の増加が生じ、骨格筋量が減少する¹⁾。サルコペニアの治療ガイドラインは2017年に初めて公開され、予防・治療法は十分に確立されていない。予防法としてタンパク質摂取と運動が強く推奨されており、エビデンスの蓄積が精力的に推進されている。一方、治療としての栄養および運動療法の有効性は低く、サルコペニア治療薬の開発を含む早急な予防・治療法の確立が求められている。

食品由来の化合物には、身体虚弱への処方やコピキチンリガーゼ阻害作用など、骨格筋萎縮の抑制に有効だと考えられる成分が含まれているものが存在する。これらの成分にはショウガのように食品として利用されるものや、ポリフェノール類などの食品にも含まれる物質が重要な役割を果たすものがある。したがって、我々は食品にはサルコペニア抑制に機能する未知の活性物質が多数存在すると考えている。サルコペニアは加齢による種々の要因によって引き起こされるため、高齢期の長期に渡って摂取可能な成分が望ましく、日々摂取している食品は最適である。したがって、食品由来成分から抗サルコペニア成分を同定することは、新規の食事療法や治療薬の開発につながる可能性を秘めている。しかしながら、食品からの抗サルコペニア成分の同定はほとんど進んでいない。

また、サルコペニアの発症および進展は骨格筋以外の臓器が原因となる場合がある。その中でも、特に肝臓は、骨格筋の機能維持に重要なホルモンであるインスリン様成長因子 I (IGF-1) を分泌する。高齢者では、成長ホルモン分泌量の低下による IGF-1 分泌の低下が骨格筋の萎縮の原因となる²⁾。これらのことから、肝臓の IGF-1 分泌の制御機構はサルコペニア治療の有効なターゲットと考えられる。したがって、これまでの骨格筋自体をターゲットにした検出方法だけでは、食品に含まれる貴重な抗サルコペニア成分を見逃している可能性が十分に考えられ、骨格筋量に影響を与える臓器や器官へ作用する成分にも着目する必要がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、骨格筋細胞および肝細胞を用いた探索法によって、サルコペニア抑制に機能する食品由来の活性物質を同定し、その機能を明らかにすることである。

3. 研究の方法

骨格筋細胞株を用いた骨格筋に直接作用する有効成分の探索

骨格筋細胞 (C2C12) にグルココルチコイドを添加してタンパク質分解を亢進させ、食品由来の天然化合物を添加する。検出指標として筋特異的タンパク質分解酵素 (Atrogin-1、MuRF-1) の mRNA 発現量を用いる。

肝細胞株を用いたホルモン分泌を制御する成分の探索

肝臓のホルモン分泌を制御する食品由来成分を同定する。肝細胞株 (HepG2 細胞) に食品抽出物を添加して、IGF-1 の mRNA 発現量を測定する。

4. 研究成果

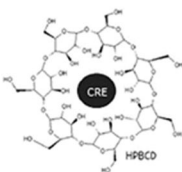
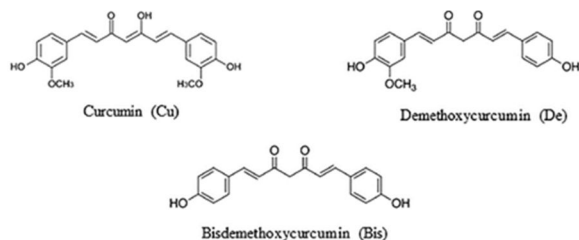
マウス筋芽細胞 (C2C12 細胞株) ヘデキサメタゾンを添加してコピキチン・プロテアソーム系を亢進させた骨格筋萎縮細胞モデルを用いてスクリーニングを実施した。スクリーニングの結果、-mangostin, ellagic acid, Curcuminoid を得た。-mangostin は東南アジア原産の果物であるマンゴスチンの果皮に含まれているキサントン誘導体である。マンゴスチンは古くから感染や解熱などの治療を目的とした自然薬としても使用されてきた。ellagic acid はイチゴやラズベリーをはじめとする多くの植物に含まれるポリフェノールである。-mangostin および ellagic acid は、C2C12 細胞を用いたデキサメタゾン筋萎縮モデルにおいて、筋コピキチンリガーゼである MuRF-1 および Atrogin-1 の遺伝子発現の抑制、および Akt のリン酸化を亢進させ、骨格筋萎縮抑制作用を示した。Curcuminoid は、ショウガなどに含まれる黄色の色素成分である。抗酸化作用、抗炎症作用、抗腫瘍作用、抗癌作用などのさまざまな生物活性を有している。

次に、HepG2 細胞株を用いた肝臓の IGF-1 分泌を促進する食品成分のスクリーニングにより、2種類の食品由来成分が IGF-1 の mRNA 発現を増大させることが確認された。現在これらの成分の作用メカニズムの解析を進めている。

クルクミノイド類による骨格筋萎縮抑制作用

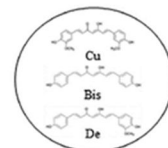
主要なクルクミノイドであるクルクミンだけでなく、デメトキシクルクミン、ビスデメトキシ

クルクミンが C2C12 細胞株へのデキサメタゾン添加によって誘導された筋肉特異的 E3 コピキチンリガーゼである Atrogin-1 および Muscle RING Finger-1 (MuRF-1) の遺伝子発現を抑制するかを検討した。クルクミンは Atrogin-1 および MuRF-1 の mRNA 発現を抑制したのに対して、デメトキシクルクミンおよびビスデメトキシクルクミンではその効果は認められなかった。さらに、クルクミンにおいて mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) を介してタンパク質合成の亢進に作用する AKT serine/threonine kinase (Akt) のリン酸化の亢進が認められた。クルクミノイド類は脂溶性ポリフェノールのため生体における吸収率が低い。したがって、生体吸収率を高める目的で可溶化処理したクルクミノイド混合抽出物を 3 種類 (CRE-bin: Hydroxypropyl-β-cyclodextrin にて可溶化、CRE-SD: Polyvinylpyrrolidone にて可溶化、CRE-Ter: Hydroxypropyl-β-cyclodextrin + Polyvinylpyrrolidone にて可溶化) を作成し、その効果を検討した (図 1)。



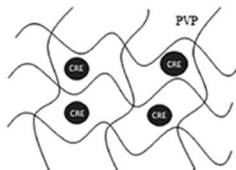
CRE-Binary (CRE-Bin)

= CRE+Hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPBCD)
(Oligosaccharide: outside is hydrophilic)

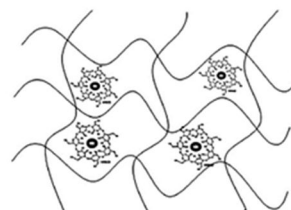


Curcuminoid rich extract (CRE)

= Cu+Bis+De



CRE-solid dispersion (CRE-SD)
= CRE+ Polyvinylpyrrolidone (PVP)
(Polymer: hydrophilic)



CRE-Ternary (CRE-Ter)
= CRE+Hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPBCD)
+ Polyvinylpyrrolidone (PVP)
(Oligosaccharide+Polymer: outside is hydrophilic)

図1 可溶化クルクミノイド類の構造

クルクミノイド混合抽出物(クルクミン、デメトキシクルクミン、ビスデメトキシクルクミン)についても検討を実施したところ、MuRF-1 の mRNA 発現は抑制したが Atrogin-1 の発現の抑制は認められなかった。このクルクミノイド混合抽出物を複数のパターンで可溶化処理した抽出物を検討したところ、Hydroxypropyl-β-cyclodextrin 可溶化処理クルクミノイド抽出物、Hydroxypropyl-β-cyclodextrin + Polyvinylpyrrolidone 可溶化処理クルクミノイド抽出物において Atrogin-1 および MuRF-1 の mRNA 発現が抑制された。一方、Polyvinylpyrrolidone 可溶化処理クルクミノイド抽出物サンプルは MuRF-1 の mRNA 発現を抑制したが Atrogin-1 ではその作用が認められず、可溶化剤の種類によってクルクミノイドによる骨格筋コピキチンリガーゼ遺伝子発現の抑制効果が増強することが認められた。

さらに、クルクミン、クルクミノイド混合抽出物、Hydroxypropyl-β-cyclodextrin 可溶化処理クルクミノイド抽出物、Polyvinylpyrrolidone 可溶化処理クルクミノイド抽出物、Hydroxypropyl-β-cyclodextrin + Polyvinylpyrrolidone 可溶化処理クルクミノイド抽出物の添加によって Akt のリン酸化の亢進が認められた。

これらの結果から、クルクミノイド類のうち、クルクミンが骨格筋のユビキチン・プロテアソームによるタンパク質分解の抑制と Akt/mTOR 経路の活性化によるタンパク質合成の促進を介した骨格筋萎縮抑制作用を有していることが示唆された。また、クルクミノイド類混合抽出サンプルを用いた検討により、Hydroxypropyl-cyclodextrin を用いた可溶化処理が、筋ユビキチンリガーゼ遺伝子発現の抑制と Akt/mTOR 経路の活性化作用を増強させることが明らかになった(図2)。これは可溶化処理によりクルクミノイド類の骨格筋細胞への取り込みが亢進した結果であると考えられた。

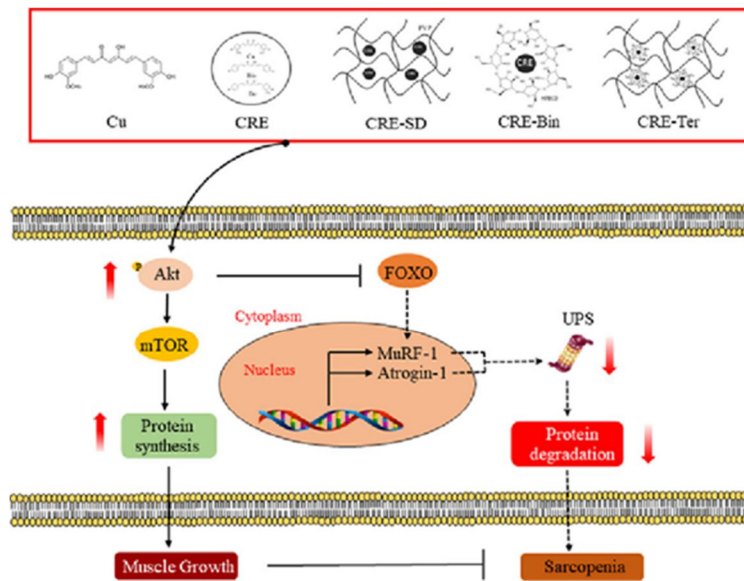


図2 クルクミノイド類による筋萎縮抑制作用

引用文献

- (1) Alfonso J. et al: Sarcopenia, Lancet, 393(10191):2636-2646(2019).
- (2) Manthos G. et al: Hormone Replacement Therapy and Physical Function in Healthy Older Men. Time to Talk Hormones? Endocr Rev.33(3): 314-377(2012).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 長谷川 和哉, 山口 優也, Yutthana Pengjam	4. 巻 6
2. 論文標題 東南アジア産植物からの加齢性骨格筋委縮抑制成分の探索	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 70-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 長谷川和哉	4. 巻 6
2. 論文標題 急速減量（摂食・飲水制限）によるタンパク質代謝動態	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 86-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 長谷川和哉、田中将志	4. 巻 5
2. 論文標題 摂食・飲水制限による急速減量におけるタンパク質分解	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 98-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hasegawa Kazuya, Yamaguchi Yuya, Tanaka Masashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Differential roles of VPS and RAAS in water homeostasis and a risk for kidney dysfunction in rats undergoing rapid fasting/dehydration with regular exercise	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14670	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sani A, Hasegawa K, Yamaguchic Y, Panichayupakaranant P, Pengjam	4. 巻 1
2. 論文標題 Inhibitory effects of curcuminoids on dexamethasone-induced muscle atrophy in differentiation of C2C12 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Phytomedicine Plus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phyplu.2020.100012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kitazawa Hiroya, Hasegawa Kazuya, Aruga Daichi, Tanaka Masashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Potential Genetic Contributions of the Central Nervous System to a Predisposition to Elite Athletic Traits: State-of-the-Art and Future Perspectives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 371 ~ 371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes12030371	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 長谷川和哉, 田中将志	4. 巻 3
2. 論文標題 急速減量におけるタンパク質分解	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 p.44-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazuya Hasegawa, Yuya Yamaguchi, Yutthana Pengjam	4. 巻 -
2. 論文標題 High-dose pyruvate treatment alters skeletal muscle differentiation and expression of inflammation-related genes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 長谷川 和哉
2. 発表標題 ライフステージ形成におけるホルモンの役割
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuya Yamaguchi, Sompot Jantarawong, Kazuya Hasegawa, Asron Sani, Wipapan Khimmaktong, Pharkphoom Panichayupakaranant, Yutthana Pengjam
2. 発表標題 サルコペニアに対するアジア由来食品成分の有効性の検討
3. 学会等名 第64回日本組織細胞化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuya Yamaguchi, Sompot Jantarawong, Kazuya Hasegawa, Asron Sani, Wipapan Khimmaktong, Pharkphoom Panichayupakaranant, Yutthana Pengjam
2. 発表標題 Study the effects of Asian herbal medicines for the treatment of sarcopenia patients
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷川 和哉、山口 優也
2. 発表標題 急速制限（運動を伴う食事・飲水制限）による水分代謝応答および血漿揮発性低分子化合物のノンターゲット解析
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yutthana Pengjam, Asron Sani, Sompot Jantarawong, Kazuya Hasegawa, Yuya Yamaguchi, Pharkphoom Panichayupakaranant
2. 発表標題 Inhibitory effects of curcuminoids on dexamethasone-induced muscle atrophy in differentiation of C2C12 cells.
3. 学会等名 School of Allied Health Sciences International Conference 2022, Thailand. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川 和哉
2. 発表標題 ノンターゲット解析を用いた急速減量における血漿バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第13回ペプチド・ホルモン研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sani A, Hasegawa K, Yamaguchi Y, Panichayupakaranant P, Pengjam Y
2. 発表標題 Study the effects of Asian herbal medicines for the treatment of sarcopenia patient
3. 学会等名 The 6th CDD International Conference 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川和哉, Pengjam Y, 山口優也
2. 発表標題 急速減量による骨格筋および消化管タンパク質代謝への影響
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
タイ	Prince of Songkla University			
インドネシア	Tadulako University			