

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研 究 テーマ	チャノキ未熟果実由来エキスによるメタボ・ロコモ予防				
研究組織	代 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	三浦 進司
	研究分担者	所属・職名	京都府立大学 生命環境科学 研究科・教授	氏名	亀井 康富
		所属・職名	東京都立大学 人間健康科学 研究科・准教授	氏名	眞鍋 康子
		所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	佐藤 友紀
	発 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	三浦 進司

講演題目
チャノキ未熟果実由来エキスの FOXO 活性阻害作用と萎縮関連遺伝子発現への影響
研究の目的、成果及び今後の展望
研究の目的：筋萎縮による運動機能の低下は、ロコモティブシンドロームの主要な原因となっているとともに生活の質の低下や疾患の悪化をもたらすことから、超高齢社会の現在における重大な課題である。不活動などによる二次性筋萎縮には、転写因子 FOXO の活性化と、骨格筋特異的 E3 ユビキチンリガーゼである <i>atrogen1</i> を代表とする筋萎縮を促進する遺伝子の発現増加が関与する。また、遺伝子組換え動物などにおいて、FOXO の活性阻害が筋萎縮予防に有効であることが示されている。そこで本研究では、FOXO 活性を阻害し、筋萎縮の予防に資する機能性食品素材を静岡県の特産品より見出し、その作用機序を明らかにすることを目的とした。 成果：医薬基盤・健康・栄養研究所が保有する「国内種を中心とした植物抽出エキ斯拉イブラリー」より食経験のある植物種由来のエキス 4,006 種類について、レポータージーンアッセイ系を用いて FOXO1 および FOXO3a 活性を抑制する 24 種類のエキスを選別した。このうち、C2C12 筋管細胞において合成グルココルチコイド dexamethasone (DEX) 誘導性の <i>atrogen1</i> 発現を強く抑制する植物エキスとして、「チャノキ、未熟果実」エキスを選出した。「チャノキ、未熟果実」エキスは、DEX 処理により誘導される筋萎縮関連遺伝子 <i>KLF15</i>、<i>atrogen1</i>、<i>cathepsin L</i>、<i>LC3B</i>、<i>15-PGDH</i>、<i>Gadd45a</i> の発現量を有意に減少させた。一方、<i>FOXO1</i>、<i>FOXO3</i>、<i>Bnip3</i>、<i>SIRT1</i> 遺伝子発現量における有意な変化はみられず、<i>MuRF1</i>、<i>NF-κB</i> 遺伝子発現量は有意に増加した。次に、<i>atrogen1</i>、活性型 LC3B のタンパク質発現量を測定した。DEX 処理により <i>atrogen1</i> タンパク質発現量は有意に増加したが、「チャノキ、未熟果実」エキスによる <i>atrogen1</i> タンパク質発現量の減少はみられなかった。また、DEX 処理により活性型 LC3B タンパク質発現量は有意に増加したが、当該エキスは LC3B タンパク質発現量を更に増加させた。また、プロテアソーム阻害剤 MG132 存在下で、総ユビキチン化タンパク質量を測定したが、DEX 処理および当該エキスによる変化がみられなかった。 今後の展望：本研究で見出した「チャノキ、未熟果実」エキスは、C2C12 筋管細胞において <i>FOXO1</i> および <i>FOXO3a</i> 遺伝子発現量に影響することなく DEX 誘導性 <i>atrogen1</i> 遺伝子発現増加を抑制したことから、その作用には FOXO1 および FOXO3a の翻訳後修飾が関与することが示唆された。今回はエキスでの評価にとどまったが、「チャノキ、未熟果実」エキスの有効成分を同定し、その作用について検討することにより、これまでには知られていない FOXO 活性阻害化合物が見出せるかもしれない。 Kato, M. et al., <i>Cephalotaxus harringtonia</i> and their constituents harringtonine alkaloids inhibit FoxO1 and 3a activity and atrophy-related gene expression in C2C12 myotubes. <i>J Nutr Sci Vitaminol</i>, in press (2015).