

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

研 究 テーマ	筋萎縮予防に資する FOXO1 活性阻害成分の探索と評価				
研究組織	代 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	佐藤 友紀
	研究協力者	所属・職名	医薬基盤・健康・栄養研究所 ・薬用植物資源研究センター長	氏名	吉松 嘉代
		所属・職名	東京都立大学・准教授	氏名	眞鍋 康子
		所属・職名	京都府立大学・教授	氏名	亀井 康富
		所属・職名	静岡県立大学・教授	氏名	三浦 進司
	発 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	佐藤 友紀

講演題目
筋萎縮予防に資する FOXO1 活性阻害成分の探索と評価
研究の目的、成果及び今後の展望
本研究では、筋萎縮時に発現が増加する転写因子 FOXO1 の阻害作用を有する食品成分を評価し、ロコモティブシンドロームの予防・治療に資する食品素材の探索を目的とした。これまでに申請者らは、独自に開発した FOXO1 阻害活性評価系を用い、イヌガヤ科植物由来エキスを強い FOXO1 阻害活性を見出すとともに、同エキスをハリントニンアルカロイド類が高含有されることを明らかにしている。そこで本研究では、これらアルカロイドのうちハリントニンおよびホモハリントニンに着目し、FOXO1 活性抑制効果をヒト腎由来細胞 HEK293 において評価するとともに、筋萎縮抑制効果をマウス骨格筋由来細胞 C2C12 を用いた遺伝子・タンパク質発現解析およびタンパク質分解量の測定により検討した。 HEK293 細胞には、FOXO1 活性を反映するルシフェラーゼレポータープラスミド (9×UAS-LUC) および、UAS 配列に結合する GAL4-DBD 融合型 FOXO1 発現プラスミドを導入した。その後、ハリントニンおよびホモハリントニンを一定濃度で添加し、FOXO1 の転写活性に対する影響を評価した。その結果、ハリントニン (25 ng/mL) およびホモハリントニン (12.5 ng/mL) の添加により、FOXO1 活性はいずれも約 50%に低下した。次に、C2C12 細胞にグルココルチコイドであるデキサメタゾンを添加して筋萎縮を誘導し、筋タンパク質分解関連遺伝子およびタンパク質発現に対する影響を検討した。その結果、atrogin-1 遺伝子発現は、ハリントニン (100 ng/mL) およびホモハリントニン (50 ng/mL) の添加により抑制された。また、別の筋タンパク質分解関連遺伝子である cathepsin L についても、両化合物ともに 20 ng/mL で発現低下が認められた。一方、atrogin-1 タンパク質発現はホモハリントニン添加時にのみ低下し、ハリントニンでは明確な抑制効果は認められなかった。さらに、ユビキチン化タンパク質量を指標としてタンパク質分解の程度を評価したところ、両化合物はいずれも 50 ng/mL においてその量を減少させた。 以上の結果より、ハリントニンおよびホモハリントニンはいずれも筋タンパク質分解を抑制し、結果として筋萎縮を抑制する可能性が示された。特にホモハリントニンは atrogin-1 発現の抑制を介して、より強い作用を示すことが示唆された。今後は、培養細胞系や摘出筋を用いた筋収縮力評価、ならびに筋萎縮モデルマウスを用いた <i>in vivo</i> での検証が必要である。さらに、効果が確認された場合には、投与方法の最適化、安全性評価、および当該エキスの効率的生産手法の確立が、実用化に向けた重要な課題となる。