

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

研究テーマ	転写因子 FOXO1 を標的とした筋再生・筋肥大を促す新規機能性食品素材の開発				
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
	研究分担者	所属・職名	静岡県工業技術研究所・科長	氏名	山下 里恵
		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	食品栄養科学部・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	転写因子 FOXO1 を標的とした筋再生・筋肥大を促す新規機能性食品素材の開発
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>筋萎縮 (サルコペニア) 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な原因となっているとともに、代謝障害や感染症の合併頻度を高めるなど、生活の質のみならず原疾患の予後をも悪化させることから、超高齢社会にある我が国において喫緊の医学的課題である。筋萎縮の原因は主に、筋タンパク質分解の促進と筋タンパク質合成・筋再生の障害の2つに大別される。そのうち、筋再生の度合いは、骨格筋線維の基底膜に付着している筋サテライト細胞の増殖・分化能が大きく寄与している。加齢に伴い、筋サテライト細胞の機能が低下することが知られており、その機能の回復に結び付く分子および食品成分を見出すことで、筋萎縮の予防方法の確立に結び付くと期待される。申請者らのグループではこれまでに、骨格筋萎縮モデル (絶食、1 型糖尿病、不活動状態) において発現増加する転写因子として FOXO1 を見出し、FOXO1 過剰発現マウスでは筋萎縮が生じることを示した。一方で、FOXO1 の活性化および不活化が筋サテライト細胞の増殖や分化にどのような影響を及ぼすかは明らかになっていない。本研究課題では、FOXO1 が筋サテライト細胞の分化、増殖に及ぼす影響を評価する。サテライト細胞を長趾伸筋から単離し、培養を行った。一定数のサテライト細胞を播種した後に分化培地に交換して筋管細胞への分化を開始した。分化3日後にマウス肺がん細胞の培養液を50%含む分化培地で4日間培養することで、カヘキシア誘導性のFOXO1活性化を惹起した。同時に、培地にFOXO1阻害剤であるKIS-154を添加し、FOXO1の活性化を阻害した。その結果、KIS-154を添加した群では細胞密度の増加が観察された。筋管細胞の収縮力を測定したところ、KIS-154添加に伴うFOXO1活性の低下によって筋収縮力が増加した。これら結果より、FOXO1活性がサテライト細胞の増殖に寄与していること、細胞増殖の促進に伴い筋収縮力が向上することが明らかになった。</p> <p>FOXO1の活性に寄与する安全性・有効性の高い機能性食品素材を開発するため、すでに簡易スクリーニング系で見出した候補食品成分について、詳細な検討を行った。C2C12筋芽細胞を6日間分化培地で培養し、筋管形成した。C2C12筋管細胞にFOXO1を活性化させる合成グルココルチコイド、デキサメサゾン (Dex) および候補食品成分を添加して24時間培養した。その結果、Dex暴露により <i>atrogen1</i>、<i>cathepsin L</i>、<i>LC3B</i>、<i>15-PGDH</i>、<i>Gadd45a</i> 遺伝子発現量が増加した。一方、候補食品成分の添加によってそれらの増加が有意に減少した。<i>Atrogen1</i> タンパク質発現量はDex投与によって増加し、候補食品成分の添加によって減少傾向を示した。その際に、総ユビキチン修飾タンパク質量は有意に減少した。今後は、<i>in vitro</i> で観察した変化が <i>in vivo</i> でも認められるかを検証する。</p>