

# ロコモーション機能向上に寄与する食品の開発

佐藤隆一郎

## はじめに

内閣府SIP（戦略的イノベーション創造プログラム）次世代農林水産業創造技術「次世代機能性農林水産物・食品の開発」では脳機能活性化と並んで、身体ロコモーション機能改善に資する次世代機能性食品の開発に関する基礎研究と応用研究を7課題グループでコンソーシアムを形成し行っている。65歳以上の高齢者が全人口の27%を超える高齢社会日本において、高齢者の健康寿命を延伸することは、社会的要請度のきわめて高い試みといえる。健康寿命を終え、要支援・要介護が必要になった原因を見ると、およそ1/3は虚弱、関節疾患、転倒・骨折であり、高齢者の身体機能維持の重要性がうかがえる。加齢に従い、運動習慣により身体機能を維持することが困難になることを考えると、身体ロコモーション機能を維持・改善する次世代機能性食品の開発は喫緊の課題ともいえる。同時に、そのような機能を発現する食品成分を豊富に含む次世代農林水産物の開発は、輸出をも視野に入れた日本農業の振興へと結びつくことも期待される。

## 骨格筋とは

我々の体は体重の40～50%を占める骨格筋により支えられ、保護されている。運動は骨格筋を弛緩、収縮させることにより行われる。こうした物理的な作用と同時に骨格筋は代謝組織としても重要な働きをしている。食後の血糖値上昇に伴いインスリンが分泌されると、血糖値の減少が引き起こされるが、血中グルコースの75%近くを骨格筋組織が取り込むことにより達成される。加齢とともに骨格筋量が減少することが知られているが、この事実は身体ロコモーション機能の低下をもたらすことを意味すると同時に、代謝制御機能の脆弱化をも引き起こすことを物語っている。高齢者においては、1年に1～3%程度骨格筋量が減少すると報告されている。したがって高齢者が身体ロコモーション機能を維持することは、骨格筋量の減少を抑制し、適切な筋量を保持し、健全な代謝制御機能を維持することを意味する。

## 筋量の制御

骨格筋タンパク質量が筋量を決定する。寝たきり、低重力での宇宙滞在などでは筋量が低下するが、この場合はタンパク質分解が亢進した結果といえる。筋タンパク質の分解は、タンパク質のユビキチン修飾によるプロテアソームでの分解が深く関与している。実験動物を用い、石膏で下肢をギブス固定すると、1週間程度で有意に筋肉量は低下する。この時、ユビキチンを基質に付加する酵素活性を持つ複数のE3 ligase, atrogenin-1とMuRF1の遺伝子発現が上昇し、ligase活性も増加する。したがって、E3 ligaseの発現もしくは活性を抑制する食品成分には、タンパク質分解を阻害し、筋量低下を穏やかにする効果が期待される。一方、タンパク質合成を増加させる試みとして、分枝鎖アミノ酸の有効性が示されている。骨格筋タンパク質中の分枝鎖アミノ酸の含量は高く、ロイシン、イソロイシン、バリンといったアミノ酸を供給することで筋タンパク質の合成が上昇する。このような知見から、分枝鎖アミノ酸を豊富に含むサプリメントや飲料が開発されている。

## ロコモーション機能を向上させる次世代機能性食品の開発

本コンソーシアムにおける共同研究を通じて、候補機能性食品成分を用いたヒト介入試験において筋量の増加が認められたものとして、オリーブ果実エキス成分があげられる。さらに動物実験で効果が確認され、ヒト試験が計画されている食材ならびにその有効成分を表1、図1にまとめた。これら機能性食品成分を豊富に含む画分を用いて次世代機能性食品の創製を目指し、社会実装へとつなげる努力を行っている。

表1. 本コンソーシアムで開発中の機能性食品成分とその食材

食材	機能性食品成分
オリーブ果実	マスリン酸
トマト	トマチジン
スケソウダラ	魚肉タンパク質
海藻	フラボノイド類
ブドウ果皮・種子	オレアノール酸

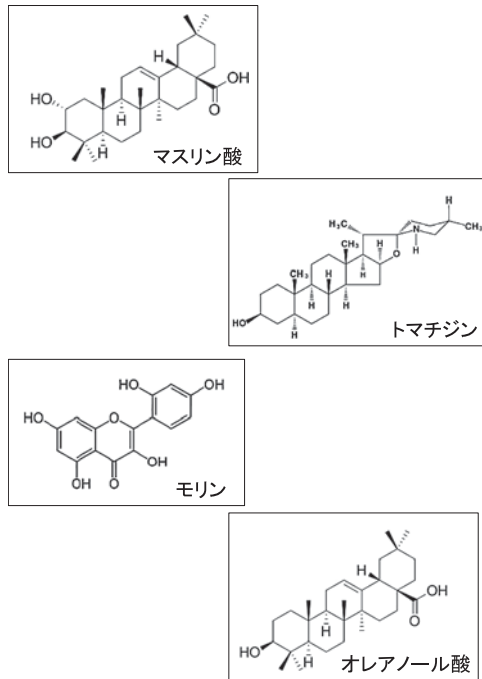


図1. ロコモーション機能を向上させる機能性食品成分

### 筋量を増強させる食品成分の機能解析

筆者らは、骨格筋において筋量増強を引き起こす因子として細胞表面に局在するGタンパク質共役受容体(GPCR)に注目して研究を進めている。ヒトは1000種類近くのGPCRを有しているが、未だにそのリガンド、機能などが不明なオーファン受容体も数多く存在する。中でも骨格筋細胞に発現し、リガンド結合に応じて細胞内cAMPを上昇させる複数のGPCRには筋量を増強させる効果が報告されている<sup>1-3)</sup>。中でも $\beta 2$ アドレナリン受容体に関しては、その合成リガンドであるクレンプテロール投与による筋量の上昇が確認されている。受容体の下流のシグナルとしては細胞内でAktを活性化することでタンパク質合成を促進することが提唱されている。筆者らはGPCRの一つで骨格筋にも発現する胆汁酸受容体TGR5の機能解析を進めてきた。TGR5は血液中の胆汁酸を結合すると細胞内のcAMPを上昇させる<sup>4,5)</sup>。また、血液中には10  $\mu$ M前後の胆汁酸が存在することから、TGR5の骨格筋機能維持におよぼす効果を解析した。骨格筋にヒトTGR5を発現させるトランスジェニックマウスを開発し、その表現型を調べた。その結果、筋量の10–15%の増加、筋力の上昇が認められた<sup>6)</sup>。同時に、すでに開発されているTGR5欠損マウスを用いて同様の検査を行った。その結果、欠損により有意に筋量、筋力が低下することが明らかになった(論文投稿準備中)。

興味深いことにTGR5は運動により発現が上昇しており、運動後の筋量増加の一部をうまく説明することができる。さらに興味深い事実は、マスリン酸、オレアノール酸というトリテルペノイド類はTGR5のきわめて良好なリガンドとして機能する<sup>7)</sup>。筆者らもマスリン酸について、TGR5を活性化することを実験的に実証している(論文準備中)。実際、培養筋管細胞C2C12に胆汁酸もしくはマスリン酸を培地に添加して培養すると、細胞内でタンパク質合成の有意な上昇が検出できる。しかし同時に、トリテルペノイド類にはTGR5以外の経路で細胞内タンパク質合成を上昇させる機能のあることを示唆するデータを得ており、機能の分子レベルでの解明には更なる検証が必要である。

### おわりに

身体ロコモーション機能改善に資する次世代機能性食品の開発は、これまでになかった新しいコンセプトに基づいた試みといえる。超高齢社会を迎える日本において、ますます需要が高まることは期待されるが、それには信頼性の高い、納得のいく科学的エビデンスの提示が何より大事である。そして高齢社会において適度な運動の実践が困難な高齢者には、次世代機能性食品成分の力を借りて健康増進を図ることが必要となろう。筆者はこのような機能を有する食品を「運動機能性食品」と名付けて、そのような機能の実証を実験データに基づき示す作業を行っている。身体ロコモーション機能改善を食品の力で達成することが広く理解、認識されたとき、新たな市場の開拓が実現し、真のイノベーションとして開花する日が来るものと信じている。

### 謝 辞

本研究の一部は、内閣府の戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)「次世代農林水産業創造技術」(管理法人:生研支援センター)により実施したものである。

### 文 献

- 1) Lynch, G. S. and Ryall, J. G.: *Physiol. Rev.*, **88**, 729 (2008).
- 2) Berdeaux, R. and Stewart, R.: *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **303**, E1 (2012).
- 3) Woodall, B. P. and Stewart, R.: *J. Biol. Chem.*, **291**, 21913 (2016).
- 4) Maruyama, T., et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **298**, 714 (2002).
- 5) Kawamata, Y., et al.: *J. Biol. Chem.*, **278**, 9435 (2003).
- 6) 佐藤隆一郎: *実験医学*, **34**, 2196 (2016).
- 7) Saro, R.: *Vitam. Horm.*, **91**, 425 (2013).