

身体ロコモーション向上に資する食品素材

岡田 晋治*・藤谷 美菜¹・岸田 太郎¹・嶋津 京子²・間 和彦²

ロコモティブシンドローム（運動器症候群）は、加齢に伴う筋力の低下や関節や脊椎の病気、骨粗しょう症などにより運動器の機能が衰えて、要介護や寝たきりになる、もしくは、そのリスクの高い状態である（日本整形外科学会）。超高齢社会を迎えたわが国において、運動器の障害は、介護が必要になった原因の第一位である。わが国におけるロコモティブシンドロームの人口は予備軍も含めて4700万人と言われており、健康寿命の延伸を目指すうえでその対策は急務となっている。筆者らは2014年10月から2019年3月まで内閣府戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）において、「機能性農林水産物・食品による身体ロコモーション機能維持に着目した科学的エビデンスの獲得及び次世代機能性農林水産物・食品の開発」という課題の中で、食品の機能性の活用によるロコモティブシンドローム対策を志向した2つの基礎研究を展開した。その研究内容について解説する。

食品成分による筋肉代謝亢進

スケソウダラ（Alaska pollock）は、日本における重要な漁業資源であり、かまぼこをはじめとする魚肉練り製品として広く利用されている。魚由来の機能性食品成分としては、魚油に含まれるエイコサペンタエン酸（EPA）やドコサヘキサエン酸（DHA）が注目されてきたが、可食部のほとんどを占める魚肉に関する報告はほとんどなかった。愛媛大学では、SIP以前からスケソウダラ魚肉の機能性に関する研究を開始し、高脂肪食負荷の生活習慣病モデル動物において、タンパク質源をカゼインからスケソウダラ魚肉タンパク質に置き換えることで、白色脂肪組織重量の低下および血中中性脂肪濃度の低下とともに腓腹筋重量が増加するという現象を見いだした¹⁾。スケソウダラ魚肉タンパク質摂取による腓腹筋重量の増加という現象は興味深く、SIPではスケソウダラ魚肉タンパク質摂取によるロコモティブシンドローム対策の可能性について検討した。

先行研究では高脂肪食を用いたが、通常食（AIN-93G組成）におけるタンパク質源置き換えの効果を検討した。タンパク質源がカゼインのコントロール群と、スケソウダラ魚肉タンパク質の試験群の骨格筋重量を比較すると

摂取開始7日目には再現的に腓腹筋重量が増加することが明らかになった。試験によっては、摂取開始2日目の時点で腓腹筋重量の増加が確認されることもある。スケソウダラ魚肉タンパク質へのタンパク質源置き換えの効果は通常食でも発揮されること、また、その効果発現は非常に早いことが明らかになった（図1）。

組織解析によって、この腓腹筋重量の増加の要因は、筋繊維径の肥大によることを示した。続いて、筋繊維径肥大につながる分子メカニズムについて、トランスクリプトーム解析などの手法で検討を行った。その結果、スケソウダラ魚肉タンパク質の摂取がユビキチン-プロテアソーム系を介した筋タンパク質分解を抑制すること、筋分化関連遺伝子の発現を調節し、筋繊維構成タンパク質の発現を促進することなどが明らかになった。さらに、スケソウダラ魚肉タンパク質の摂取は、腓腹筋を構成する筋繊維の質を変化させることも示された。高脂肪食におけるタンパク質源置き換えでは、腓腹筋の速筋化が観察され^{1,2)}、通常食における置き換えでは、腓腹筋の脂質代謝の変化が観察された³⁾。

SIPでは他の研究グループにおいて、スケソウダラ魚肉摂取のヒトにおける効果についても検討が行われた。これまでに得られた予備的な解析結果からは、ヒトにおいても、スケソウダラ魚肉摂取によって高齢者の筋肉量が増加することが示唆されている。また、高齢者において、スケソウダラ魚肉摂取は運動機能改善を促進するこ

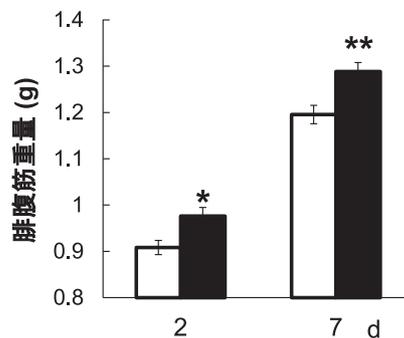


図1. スケソウダラ魚肉タンパク質摂取による腓腹筋重量の増加。カゼイン群（白）およびスケソウダラ魚肉タンパク質群（黒）の摂取開始2日目、7日目における腓腹筋重量。

*著者紹介 東京大学大学院農学生命科学研究科食品機能学寄付講座（特任准教授） E-mail: asoka@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp
¹愛媛大学大学院農学研究科生命機能学専攻、²日本製粉株式会社イノベーションセンター

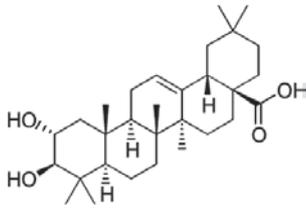


図2. マスリン酸の構造式

とが示されている⁴⁾。

以上のように、SIPでの研究によって、動物モデルにおいてスケソウダラ魚肉タンパク質の摂取が骨格筋重量を増加させることを示し、ヒトにおいて筋肉量を増加させる可能性を示した。スケソウダラ魚肉タンパク質の摂取はロコモティブシンドロームの対策になることが期待される。

食品成分による関節機能劣化防止

オリーブオイル製造時に排出される副産物に含まれる成分であるマスリン酸の機能性について検討した（図2）。日本においても香川県小豆島を中心にオリーブオイルの生産量は年々増えている。オリーブ果実からオリーブオイルへの加工工程では果汁、搾り粕が副産物として排出され、それぞれ産業廃棄物、堆肥として処理がなされているが、その有効活用が模索されている。そこで、オリーブ果汁、搾り粕中に含まれる成分を分析すると、機能性が知られていたヒドロキシチロソール、オレウロペイン、オレアノール酸などが含まれており、さらに、機能性の報告がほとんどなかったマスリン酸が豊富に含まれていた⁵⁾。続いて、マスリン酸の機能性について探索研究を開始したところ、LPS刺激RAW264.7マクロファージ細胞の系において、マスリン酸の添加によって炎症性メディエーターTNF- α の分泌が抑制されることが明らかになった⁶⁾。ここからマスリン酸の抗炎症作用が示唆されたため、SIPでは関節炎モデル動物を用いて、マスリン酸の関節炎予防作用について検討した。

抗II型コラーゲン抗体誘発関節炎（CAIA）モデルに対し、関節炎誘導の7日間前からマスリン酸を経口摂取させた。マスリン酸摂取動物において、関節炎スコアは対照群に対して低く推移し、関節炎誘導開始4日後では有意に低かった。また、前脚の厚さの値も有意に小さく、関節炎非誘導群と同程度であった。関節部の滑膜組織の組織観察でも免疫細胞の浸潤などの関節炎症状が、マスリン酸摂取群で抑えられていた。以上のように、マスリン酸の摂取は関節炎の発症を抑制することが示された^{6,7)}。

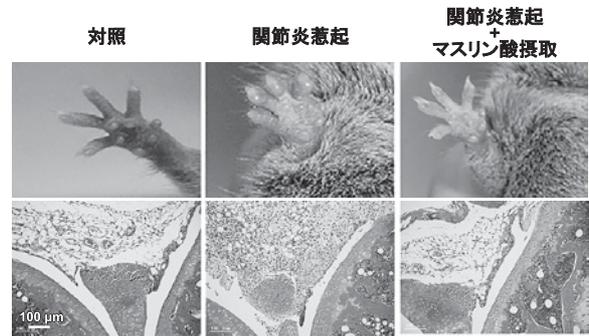


図3. マスリン酸摂取による関節炎発症抑制。対照群（左）、関節炎惹起群（中央）、関節炎惹起+マスリン酸摂取群（右）の前脚（上段）および関節部組織（下段）。

マスリン酸摂取による関節炎発症抑制の分子メカニズムを明らかにするため、トランスクリプトーム解析などの手法から解析を進めた。その結果、マスリン酸摂取は関節部の滑膜組織を構成する細胞において、関節炎発症につながる、さまざまな経路に作用することが明らかになった。その1つは結合組織の形成であり、マスリン酸摂取により軟骨を形成するアグリカン（*Acan*）遺伝子の発現が促進され、滑膜組織の主要なコラーゲンであるIII型コラーゲンの遺伝子およびタンパク質発現が促進されていた。また別の経路として、Toll様受容体シグナリングにも作用し、このシグナリング経路の抑制性因子であるI κ B- α （*Nfkbia*）の遺伝子およびタンパク質発現を亢進し、炎症性サイトカインTNF- α （*Tnf*）、IL-1 β （*Il1b*）、IL-12（*Il12a*）の遺伝子発現を抑制していた。さらに別の経路として、ロイコトリエン類生合成経路に作用し、関節炎の発症・増悪と関連するマクロファージ遊走活性化因子ロイコトリエンB4の生合成遺伝子*Lta4h*の発現を抑制していた。このように、マスリン酸は多様な作用点に影響を及ぼし、関節炎予防作用を発揮することが明らかになった（図3）⁷⁾。

SIPではマスリン酸を豊富に含むオリーブ果実エキスを商品化し、これを用いて抗関節炎作用についてのヒト試験を実施した。高齢者を対象とした試験で、オリーブ果実エキスと運動の併用によって、12週間の介入前後の比較について膝痛のスコアが改善するという結果が得られている⁸⁾。また、SIP以前にも高齢者を対象としたコホート予備調査において、オリーブ果実エキスの16週間継続摂取によって、やはり膝痛スコアとQOLスコア（SF-8テスト）が改善するという結果が得られている⁹⁾。

以上のように、SIPでの研究によって、動物モデルにおいてマスリン酸の摂取が関節炎の発症を抑制することを示し、ヒトにおいて膝痛を改善する可能性を示した。

マスリン酸, オリーブ果実エキスの摂取はロコモティブシンドロームの対策になることが期待される。

今後の展望

スケソウダラ魚肉タンパク質とマスリン酸という2つの食品成分について, その機能性を利用したロコモティブシンドローム対策の可能性を見いだした。

スケソウダラ魚肉タンパク質については, 骨格筋量増大の機序について未だ不明な点が多い。その活性本体を含め, 今後の研究で明らかにし, エビデンスで支えられた食品機能性を発信して, 活用を促していきたい。

オリーブ果実エキスについては, 機能性表示食品としての商品化も進んでいる。食品加工副産物であるオリーブ搾り粕の有効活用という面からも貢献が期待される。

われわれが研究対象とした2つの成分以外にもロコモティブシンドローム対策として期待される機能性食品成分は数多い。バランスの良い食事摂取に加え, このような機能性を活用することで, 食品の力による健康寿命の延伸, QOL向上が実現されることを期待している。

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) Mizushige, T. *et al.*: *Biomed. Res.*, **31**, 347 (2010).
- 2) Kawabata, F. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **79**, 109 (2015).
- 3) Morisasa, M. *et al.*: *J. Oleo Sci.*, **68**, 141 (2019).
- 4) Watanabe, K. *et al.*: *Front. Physiol.*, **9**, 1733 (2018).
- 5) Guinda, A. *et al.*: *J. Agric. Food Chem.*, **58**, 9685 (2010).
- 6) Fukumitsu, S. *et al.*: *Mol. Nutr. Food Res.*, **60**, 399 (2016).
- 7) Shimazu, K. *et al.*: *Mol. Nutr. Food Res.*, **63**, e1800543 (2019).
- 8) Nagai, N. *et al.*: *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **64**, 224 (2019).
- 9) Fukumitsu, S. *et al.*: *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **61**, 67 (2017).