

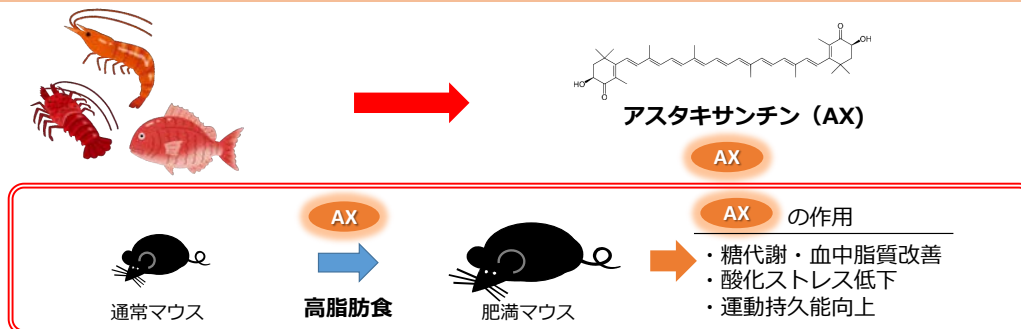
令和2年1月30日

報道機関 各位

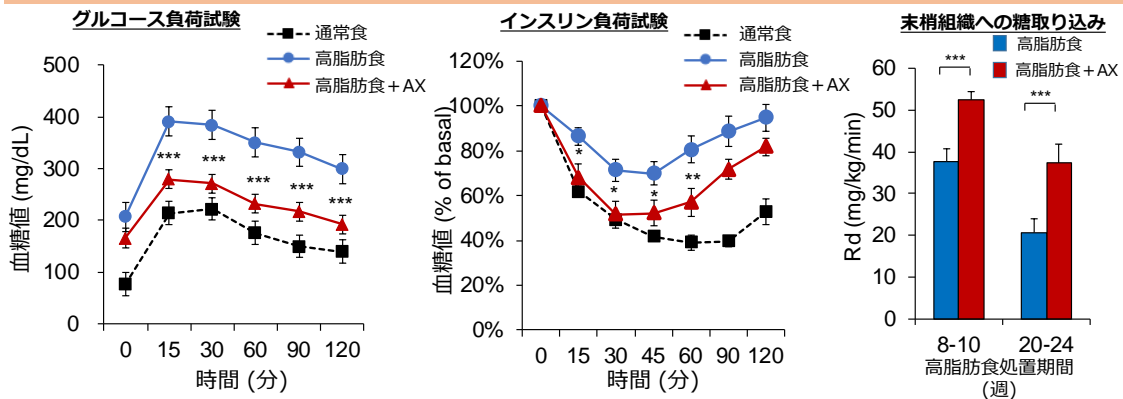
アスタキサンチンが骨格筋の質を向上し 糖尿病を改善するメカニズムを解明

富山大学学術研究部（医学系） 内科学講座1の戸邊一之教授、アラー・ナワズ研究員、西田康宏協力研究員（富士化学工業株式会社）らの研究グループは、肥満などで生じるインスリン抵抗性に対して、海産物に含まれるカロテノイド色素であるアスタキサンチンが、骨格筋のAMPKと呼ばれる分子を介して、ミトコンドリア機能の改善を促し、骨格筋を脂質代謝により適した遅筋（赤筋）に変化させることにより血糖値や脂質代謝異常が改善することを見出しました。本研究は、メタボリック症候群や2型糖尿病の予防や新しい治療方法の開発につながることを期待されます（図1）。

図1 アスタキサンチン(AX)の投与で肥満による代謝異常が予防できる



AXの摂取で末梢での糖取り込みを亢進し肥満によるインスリン抵抗性を予防



■ 成果のポイント

- 海産物に含まれるカロテノイド色素であるアスタキサンチンのインスリン抵抗性改善の機序を解明した。
- 肥満になると、全身で糖取り込みを促進するホルモンであるインスリンの作用の低下(インスリン抵抗性)が生じる。インスリン抵抗性によって、全身のエネルギー代謝異常が生じ、血糖値の上昇のみならず血圧やコレステロール、中性脂肪の代謝にも影響すると考えられている。この状態は、メタボリック症候群や2型糖尿病につながる事が知られている。
- アスタキサンチンは、肥満モデルマウスなどでインスリン抵抗性を改善することは知られていたが、本研究の結果、骨格筋の機能を改善することにより全身の代謝が改善することが分かった。
- 本研究で明らかにしたアスタキサンチンの骨格筋への作用は、これまで知られていた抗酸化作用とは独立した作用であった。すなわち AMPK という運動の時に活性化する酵素を活性化し、ミトコンドリアの酸化的エネルギー代謝機能や骨格筋の赤筋(遅筋線維)化を亢進するためであることが分かった。この作用により、骨格筋がより脂質代謝に適した遅筋(赤筋)化することにより過剰な脂質が効果的に処理されるため、糖尿病が改善する可能性が示唆された。また、運動能力においては、赤筋化作用により持久能も増加した。
- また、アスタキサンチンは、肥満モデルマウスの脂肪組織において、活性酸素による酸化ストレスを軽減し、脂肪組織からの炎症性サイトカインの産生を抑制する可能性も示された。
- アスタキサンチンの摂取により、骨格筋のミトコンドリア機能を高めることや脂肪組織の炎症を抑制することによって、メタボリック症候群や2型糖尿病の発症予防や新しい治療方法の開発につながる事が期待される。

■ 研究の背景と概要

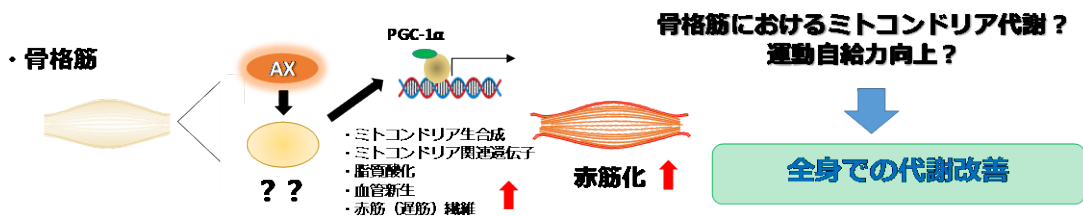
現代の生活習慣の変化により肥満人口が世界的に急増している。肥満は2型糖尿病や高血圧症、脂質異常症などメタボリック症候群の基盤であり、将来の脳卒中、心筋梗塞、悪性腫瘍や認知症などの大きなリスクとなる。肥満ではインスリン抵抗性などエネルギー代謝異常を示すことが知られており、肥満によるインスリン抵抗性の進行を予防することは、生活習慣病を予防し、国民の生活の質を大きく向上させることが期待される。

一般に肥満の予防に有効な手段として、過食を避ける、運動でエネルギーを消費する、基礎代謝を高めてエネルギーを燃やすなどの方法がある。前2つは個人の生活習慣改善によるものであるが、現代人の多忙な社会・生活環境では実践が困難であることも少なくない。

エビ、カニなどの甲殻類や鮭や鯛など魚類を含む水産物に多く含まれるアスタキサンチンは強い抗酸化活性を有し、現在、美容・アンチエイジングの機能性食品として応用されている。アス

タキサンチンはこれまでも肥満モデルマウスにおけるインスリン抵抗性の改善作用を示すことが報告されていたが、その作用機序は抗酸化活性による組織の酸化ストレスによる機能障害からの保護作用によるものと考えられてきた。しかしながら、我々の研究から肥満モデルマウスにおける血糖値の改善作用の多くが骨格筋での糖取り込みが向上することによるものであることが示された (図1)。アスタキサンチンを投与した肥満モデルマウスにおいては、脂肪酸の消費が亢進 (呼吸商が低下) し、運動時の持久能が増強していたので、骨格筋における遺伝子発現を解析したところ、脂質代謝や骨格筋線維の遺伝子発現が変化していた (図2)。さらに詳細な解析を進め、今回我々は、アスタキサンチンが、肥満モデルマウスにおいて、骨格筋でのインスリン抵抗性を改善するメカニズムとして、抗酸化活性を介したメカニズムというよりは、AMPKを介したミトコンドリア代謝系の亢進が関与していることを明らかにした (図3)。

図2 AXの骨格筋における作用機序(仮説)



AXの摂取で骨格筋機能・脂質代謝が変化

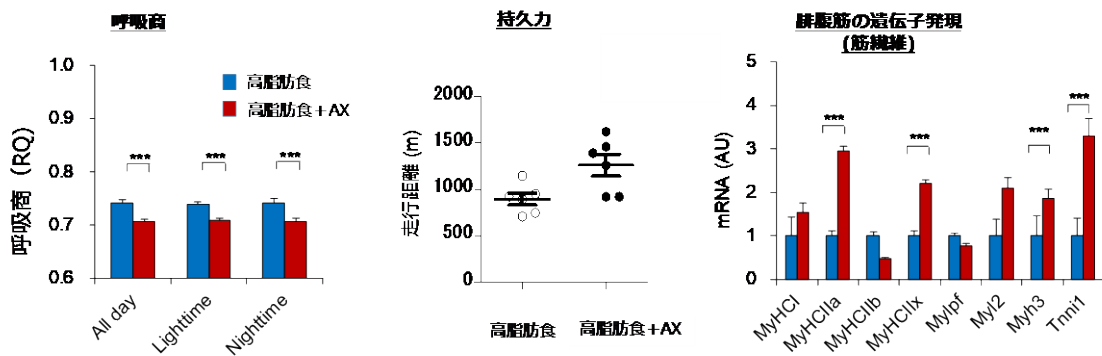
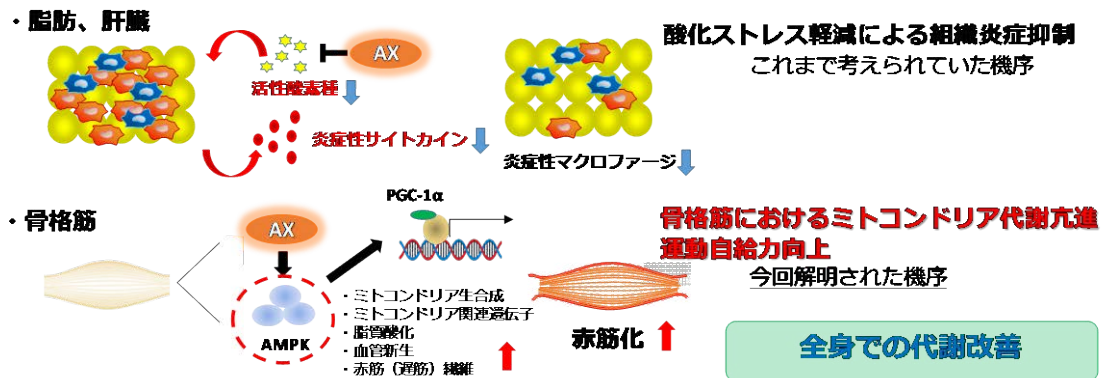


図3 AXの全身での作用機序



AMPKの活性化による代謝改善効果は、糖尿病治療薬として広く利用されているビグアナイド系の医薬品であるメトホルミンで知られているが、その作用は肝臓が主たる作用組織である。また、保険医薬品であり、一般的に予防目的での使用はなされていない。AMPKの活性化は有酸素運動による糖代謝改善のメカニズムと類似しており、アスタキサンチンは骨格筋においてAMPKを介した運動模倣薬的な作用をしていると推察される。このメカニズムを検討するためにわれわれは詳細な検討をおこなった。その結果、アスタキサンチンを摂取した肥満モデルマウスでは、後肢の腓腹筋において、ミトコンドリアによるエネルギー代謝に関わる表現型の遺伝子発現が亢進しており筋線維もミトコンドリアが多く持久力を持つ遅筋（赤筋）型の遺伝子発現パターンに変化していた。驚くべきことに酸化ストレスにあまりさらされない条件である非肥満マウスや骨培養骨格筋細胞（C2C12細胞）においても、アスタキサンチンは、ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝に関わる遺伝子発現が亢進していた。従って、アスタキサンチンが抗酸化活性に依らない何らかの作用でミトコンドリア代謝改善作用を示すことが示唆された（図2）。そのため、さらに作用機序を探索したところ、ミトコンドリア関連の転写因子に関連する分子（サーチュイン、PGC-1 α 、PPAR- α 、ERR α , γ ）の遺伝子発現が亢進していた。この中でもPGC-1 α の遺伝子発現では、運動によるAMPK活性化で発現が上昇するアイソフォームの遺伝子発現が亢進していた。そのため、AMPKがアスタキサンチンのミトコンドリア代謝亢進作用に関与すると考え、AMPKのサブユニットであるAMPK α 1/2をsiRNAでノックダウンしたC2C12細胞を用い評価したところ、AMPK活性化薬の一種であるAICAR（5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide）と同様に、添加により誘導されるPGC-1 α アイソフォームの遺伝子発現誘導が低下したことから、アスタキサンチンの標的としてAMPKを介した経路を活性化することによりミトコンドリア代謝の亢進していることが判明した（図3）。通常食マウスにおいてもミトコンドリア関連遺伝子の発現亢進に伴い、血管新生や骨格筋の遅筋線維の遺伝子発現も亢進しており、骨格筋が肥満時の脂質代謝により適した遅筋化することが示唆された。

同時に肥満モデルマウスでは、脂肪組織での炎症性サイトカインに関連する遺伝子発現が減少しており、この作用は、脂肪組織での過酸化物質を示すTBARSが低下していたことから、これまで考えられているように酸化ストレスを脂肪組織では低下させることも作用機序の一端を担っていると考えられた。

また、一般的に抗酸化物質はメタボリック症候群のような酸化的環境下では有益な作用を示すと考えられる。しかしながら、予想に反して特定の抗酸化物質では、過剰な摂取により、日常的な運動トレーニングによる耐糖能改善作用を妨害することが近年報告されてきている。この作用は、骨格筋において活性酸素による生理的な正の作用であるAMPKの活性化を抗酸化物質が妨害することによるが、アスタキサンチンでは、培養骨格筋細胞（C2C12細胞）において、活性酸素である過酸化水素によるAMPKの活性化（リン酸化）を代表的な抗酸化剤であるN-アセチルシステインと異なり阻害せず、肥満モデルマウスにおいてもトレッドミルによる運動トレーニング後の糖負荷試験で、運動と相加的な作用を示した。

これらの結果を総合するとアスタキサンチンは単純な抗酸化物質としての作用だけではなく、それと独立した特徴的な代謝改善作用を示すことが明らかになった（図3）。



本研究の成果によりアスタキサンチンの日常的な摂取により骨格筋においてインスリン抵抗性を改善し、メタボリック症候群や糖尿病の発症や進展を予防できる可能性がある。

■ 将来展望

アスタキサンチンを摂取することにより、インスリン抵抗性を改善し、肥満、メタボリック症候群の新たな予防法の開発につながることを期待される。

アスタキサンチンのAMPKの活性化に関する分子作用機序は明らかでないためその機序を解明し、作用機序に基づいた新奇で安全な骨格筋AMPK活性薬の創薬につなげたい。

【用語解説】

アスタキサンチン: エビやカニなどの甲殻類やサケやタイなどの魚類で見られる赤橙色の色素で、自然界に広く見られる色素である。構造として、ニンジンやトマトのβ-カロテンやリコペンなどの黄～赤色を示すカロテノイドと呼ばれる脂溶性色素に分類され、一般的にβ-カロテンのようなプロビタミンA活性を有さない。強い抗酸化活性を持つとされ、アンチエイジングなどを目的とした機能性食品として産業的に利用されている。

インスリン抵抗性: 肝臓や筋肉、脂肪細胞などの血糖取り込み組織でインスリンが正常に作用しなくなった状態を示す。インスリン抵抗性では、インスリン分泌はあるものの、血糖を取り込まない。この状態では全身のエネルギー代謝異常が生じ、血糖値の上昇のみならず血圧やコレステロール、中性脂肪の代謝にも影響すると考えられている。これら状態の維持は、メタボリック症候群や2型糖尿病につながる事が知られている。

AMPK: AMP 活性化プロテインキナーゼ (Adenosine 5' - monophosphate- activated protein kinase) と呼ばれるタンパク質で、細胞内のエネルギーセンサーの役割を担う。細胞内のエネルギーの低下、低酸素、筋収縮などが起こると活性化し、細胞内での脂肪酸化やグルコース取り込みなど ATP を合成するすなわちエネルギー産生を促進するような酵素群を誘導・活性化することにより細胞内のエネルギーの恒常性を担っている。

遅筋: 骨格筋は生体内での最大重量を占めるエネルギー代謝に極めて重要な組織である。骨格筋は様々な性質の筋線維がモザイク状に集まっており、筋線維はその収縮のパターンから速筋（白筋）と遅筋（赤筋）に分けられる。遅筋は白筋と比較し脂質代謝や耐糖能、筋持久力、ストレス耐性などにおいて高い優位性があり、持久的運動により誘導される。

■ 付記

本研究は、富士化学工業株式会社、日本学術振興会、文部科学省科学研究費補助金、日本糖尿病財団、ブリストル・マイヤーズスクイブグラント、小林国際奨学財団、文部科学省 地域イノベーション戦略支援プログラム 北陸ライフサイエンスクラスター、（公財）富山県新世紀産業機構（平成 26 年度 産学官連携推進事業）、中部先端医療開発円環コンソーシアム（国立研究開発法人日本

News Release



【発信】国立大学法人
富山大学総務部総務・広報課
(TEL) 076-445-6028
(FAX) 076-445-6063

医療研究開発機構(橋渡し研究戦略的推進プログラム)などによる支援を受け実施された研究の成果である。

- 雑誌名: The Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle
- 論文名: Astaxanthin stimulates mitochondrial biogenesis in insulin resistant muscle via activation of AMPK pathway

【発信】

国立大学法人富山大学総務部総務・広報課

(TEL) 076-445-6028 (FAX) 076-445-6063

■ 論文情報

著者

アラール ナワズ (Nawaz Allah)¹
西田 康宏 (Yasuhiro Nishida)^{1,8}
角 朝信 (Tomonobu Kado)¹
瀧川 章子 (Akiko Takikawa)¹
五十嵐 喜子 (Yoshiko Igarashi)¹
小野木 康弘 (Yasuhiro Onogi)²
和田 努 (Tutomu Wada)²
笹岡 利安 (Toshiyasu Sasaoka)²
山本 誠士 (Seiji Yamamoto)³
笹原 正清 (Masakiyo Sasahara)³
井村 譲二 (Johji Imura)⁴
徳山 薫平 (Kumpei Tokuyama)⁵
薄井 勲 (Isao Usui)^{1, 6}
中川 崇 (Takashi Nakagawa)⁷
藤坂 志帆 (Shiho Fujisaka)¹

戸邊 一之 (Kazuyuki Tobe)¹

所属:

- 1 富山大学学術研究部 (医学系) 内科学(1)
- 2 富山大学学術研究部 (医学系) 病態制御薬理学
- 3 富山大学学術研究部 (医学系) 病態病理学
- 4 富山大学学術研究部 (医学系) 病理診断学
- 5 筑波大学大学院人間総合科学研究科
- 6 獨協医科大学 内分泌代謝内科

News Release



【発信】国立大学法人
富山大学総務部総務・広報課
(TEL) 076-445-6028
(FAX) 076-445-6063

- 7 富山大学学術研究部（医学系） 病態代謝解析学
- 8 富士化学工業株式会社

【本件に関する問い合わせ先】
富山大学学術研究部（医学系）
内科学講座 1
教授 戸邊一之（トベ カズユキ）
助教 藤坂志帆（フジサカ シホ）
〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

TEL. 076-434-7287

FAX. 076-434-5025

tobe@med.u-toyama.ac.jp

shihof@med.u-toyama.ac.jp