

論文の題目

Verification of the senescence-accelerated mouse as a model of aging-related physical performance decline and beneficial effects of catechins on physical performance.

(老化に伴う運動機能低下モデルとしての老化促進マウスの有用性、及びカテキンの運動機能維持作用)

氏名

原水聡史

要約

高齢時における筋萎縮は、筋機能や身体機能低下を惹起し、高齢者の転倒・骨折の危険性を高めるだけでなく、エネルギー代謝の低下も引き起こし、メタボリックシンドロームの危険性も高くなる。したがって、超高齢社会において我々が **quality of life** を高く保つためには、筋肉を中心とした運動器の障害を予防・改善することが重要である。本研究では、まず筋肉、肝臓のエネルギー代謝と持久力、高脂肪食応答性の関係性を検討し、身体機能維持に重要な因子を明らかとした。続いて、次に骨粗鬆症やアルツハイマー病の分野で用いられてきた老化促進マウスである **senescence-accelerated mouse (SAMP)** に着目し、**SAMP1** の特徴について運動機能及びエネルギー代謝の面から検討した。最後に食品成分の一つであり、抗酸化作用や抗炎症作用、抗肥満作用等が報告されているカテキンが老化促進マウスにおける運動機能の低下、運動に伴う筋力の低下に及ぼす影響を検討するとともに、通常マウスにおいて運動後の身体機能の回復に及ぼす影響を検討した。

1. 筋肉及び肝臓脂質代謝の持久力、高脂肪食応答性に対する寄与

本試験では、**BALB/c**、**C57BL/6J**、**A/J** の 3 系統のマウスの持久力、エネルギー代謝、高脂肪食依存性肥満の比較を行った。トレッドミルでの限界走行時間は **BALB/c** マウスで最も高く、**C57BL/6J** に対して 52%、**A/J** に対して 217% 高い値を示した。一方、高脂肪食に対する体重増加は、**C57BL/6J** マウスで最も高く、**BALB/c** や **A/J** マウスで高脂肪食依存性肥満に抵抗性を示した。運動時の呼吸商は **BALB/c** で最も低い値を示し、**A/J** マウスで最も高かった。**BALB/c** と **A/J** はともに肥満抵抗性を示すものの、持久力に大きな違いが生じる一因として、運動時のエネルギー代謝として **BALB/c** は脂質を利用し、**A/J** は糖質を利用することが関係していると考えられた。また、**BALB/c** は骨格筋の β 酸化活性及び脂質燃焼に関与する **peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma coactivator 1-alpha**、**medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase**、**carnitine**

palmitoyltransferase (CPT)-1b 等の遺伝子発現が C57BL/6J に対して有意に高く、持久力に寄与していると考えられた。一方、A/J は肝臓における β 酸化活性及び PPAR α や CPT-1a 遺伝子発現が C57BL/6J に対して高く、肝臓の脂質代謝が肥満抵抗性に重要であると考えられた。実際に、筋肉の β 酸化活性は限界走行時間と正相関を示し、肝臓の β 酸化活性は高脂肪食による体重増加量と負相関を示した。以上の結果から、筋肉や肝臓の組織での代謝の違いがエネルギー代謝や運動能力に影響し、持久力には骨格筋の脂質代謝が特に関係しており、高齢時の持久力の維持には脂質燃焼の維持が重要と考えられた。

2. 老化促進マウスにおける身体機能及びエネルギー代謝の老化に伴う変化

SAMP1 及び対照マウスである senescence-accelerated resistant mouse 1(SAMR1)の走行持久力の経時的変化をトレッドミルにて評価した結果、老化に伴う限界走行時間の低下が SAMP1 において顕著に認められた。更に安静時のエネルギー代謝を呼気分析により検討した結果、SAMP1 の酸素消費量及び脂質燃焼量は SAMR1 に対して約 19%及び約 22%低い値を示した。解剖の結果、SAMP1 の腓腹筋や大腿四頭筋重量は SAMR1 に対して有意に低い値を示し、また SAMP1 の腓腹筋における β 酸化活性や脂肪酸酸化関連分子の遺伝子発現の有意な低下が認められたことから、筋肉量の減少及び脂質代謝の低下が SAMP1 の持久力やエネルギー代謝の低下に関与していると考えられた。以上の結果から、SAMP1 は老化に伴う運動機能やエネルギー代謝の低下モデルとして有用であることが示唆された。

3. 身体機能及び身体疲労にカテキンが及ぼす影響に関する研究

3.1 老化促進マウスの身体機能にカテキンと定期的運動の併用が及ぼす影響

SAMP1 が運動機能低下モデルとして有用であることが認められたことから、本試験ではカテキン摂取と定期的な走行運動の併用が SAMP1 の運動機能やエネルギー代謝に及ぼす影響を検討した。試験開始 8 週間後で SAMR1 では運動による限界走行時間の延長が認められたのに対して、SAMP1 では限界走行時間が約 17%減少した。一方、カテキン摂取と運動の併用により SAMP1 における限界走行時間の低下は有意に抑制された。また SAMP1 における老化に伴う酸素消費量及び筋肉での脂肪酸酸化活性の低下がカテキン摂取と運動の併用により有意に抑制された。筋肉における遺伝子発現を検討した結果、脂肪酸酸化に関連する PGC-1 α 、cytochrome c oxidase subunit 2-4 や細胞保護に関与する heat shock protein 72 の老化に伴う低下が、カテキン摂取と運動の併用により有意に抑制されており、このことが筋肉における脂肪酸酸化の亢進及び全身のエネルギー代謝の維持に寄与していると考えられた。以上の結果から、カテキン摂取と運動の併用は、老化時の持久運動能力やエネルギー代謝の維持に寄与することが示唆された。

3.2 老化促進マウスにおける運動直後の筋力にカテキン摂取が及ぼす影響

本試験では 3.1 の週齢より更に老化させた SAMP1 を用いて、老化が運動後の筋疲労に及ぼす影響、及び筋疲労に 8 週間のカテキン継続摂取が及ぼす影響を検討した。非運動時の SAMP1 の筋力は SAMR1 に対して有意に低く、更に SAMP1 においてダウンヒル運動直後に顕著なヒラメ筋の強収縮性筋力低下が認められた。SAMP1 における運動直後の筋力低下はカテキン摂取により有意に抑制され、カテキンは運動直後の筋疲労を抑制する作用を有することが示唆された。筋損傷マーカーである血中 creatine phosphokinase、lactic dehydrogenase はダウンヒル運動に伴い有意に増加したが、これらの増加はカテキン摂取により有意に抑制された。筋肉を組織レベルで解析した結果、SAMP1 の筋肉において運動直後に酸化ストレスマーカーである malondialdehyde (MDA) の蓄積、Ca²⁺-ATPase 活性の低下が認められたが、カテキン摂取により有意に抑制された。以上の結果より、カテキン摂取により運動直後の酸化ストレスが軽減され、筋収縮能が維持されることで運動に伴う筋疲労が軽減されることが示唆された。

3.3 運動後の身体機能回復にカテキン摂取が及ぼす影響

本実験では筋肉レベルでの筋損傷の抑制が、運動能力や行動に影響を及ぼすか検討するために、ICR マウスを用いてカテキン摂取が運動後の行動量の回復や持久力に及ぼす影響を検討した。マウスにダウンヒル運動を負荷した結果、運動後 24 時間の行動量が有意に低下した。一方、カテキンを摂取したマウスの行動量は対照群に対して有意に高く、運動 24 時間後における限界走行時間は有意に高く維持されていた (214 ± 9 vs. 189 ± 10 min)。通常マウスである ICR マウスのため、3.2 と異なり、運動直後の筋力の低下はカテキン摂取により抑制される傾向を示すだけであったが、運動 24 時間後における筋力はカテキンを摂取したマウスで対照群に対して有意に高い値を示した。またダウンヒル運動に伴う血中 creatine phosphokinase やヒラメ筋のカルボニル化蛋白質、腓腹筋の malondialdehyde 量、myeloperoxidase 活性の増加は、カテキン摂取により有意に抑制された。炎症性サイトカインは、ダウンヒル運動に伴い蛋白質、遺伝子レベルで有意に増加したが、これら炎症性サイトカインの増加もカテキン摂取により有意に抑制された。本結果より、カテキン摂取は運動に伴う筋肉の損傷を軽減し、身体機能の回復を早めることが示唆された。