九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

運動模倣による筋中カルノシン産生の増強とその分子基盤の解明

阿部, 佳世子

https://hdl.handle.net/2324/4474956

出版情報：Kyushu University, 2020, 博士（システム生命科学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

（様式６－２）

氏　　名	阿部　佳世子
論　文　名	運動模倣による筋中カルノシン産生の増強とその分子基盤の解明
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　片倉　喜範 副　査　　九州大学　　准教授　　田代　康介 副　査　　九州大学　　教授　　古屋　茂樹（生物資源環境科学府）

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

イミダゾールジペプチド (Imidazole dipeptide, IDP)は、食肉中に多く含まれる多機能性ジペプチドであり、抗酸化作用、筋疲労回復効果、抗老化効果など数々の有用性が認められている。IDP のひとつであるカルノシンは特に鶏ムネ肉中に多く含まれていることが知られている。これまでの先行研究において、健康な中高齢者を対象に、IDP を多く含む鶏ムネ肉抽出物を長期摂取するヒト介入試験を行い、鶏ムネ肉中 IDP は中高齢者の記憶機能を改善する効果を有することが明らかとなっている。

本研究では、生体のエネルギーセンサーとして知られる AMPK (AMP-activated protein kinase) と IDP の機能的連関に着目している。AMPK は、筋肉内のエネルギー代謝に関与し、運動模倣効果のマーカータンパク質として知られており、AMPK を活性化する食品成分は、運動模倣効果を示す食品（運動模倣食品）として機能することが期待されている。また最近の研究で、筋肉細胞中の IDP 含量は、運動により増強することが報告されている。そこで本研究では、筋肉細胞において AMPK を活性化する新たな運動模倣食品の探索と AMPK 活性化を通じた筋肉細胞における IDP 合成の増強の可能性を検証することで、食品成分による運動模倣効果におけるカルノシンの機能的関与に係る分子基盤の解明を目指している。

スクリーニングの結果、数種のポリフェノールは、マウス骨格筋由来筋芽細胞 C2C12 における AMPK を活性化することを明らかにしている。また同時に、これらポリフェノールは、細胞内カルノシン含量を増大させるとともに、カルノシン合成酵素としてある ATPGD1 発現を増強させることを明らかにしている。さらに、AMPK 活性化剤である AICAR は、筋肉細胞内のカルノシン含量を増大させることも明らかにしている。つまり以上の結果から、運動模倣効果を有する食品成分が、筋肉細胞内において ATPGD1 の発現増強を通じて、カルノシン合成を増強することを明らかにしている。

次にマウスを用いて、運動模倣食品によるカルノシン合成の増強の可能性を検証している。その結果、*in vitro* において運動模倣効果が認められた食品成分が、筋肉組織においても AMPK を活性化すること、さらに血中のカルノシン含量を増大させることを明らかにしている。以上の結果から、運動あるいは運動模倣食品は、AMPK の活性化を通じて、筋肉組織内カルノシンの合成を増強しうることを明らかにしている。

本研究により、運動あるいは運動模倣食品が筋肉細胞内の AMPK を活性化し、さらにその下流で ATPGD1 の発現増強を通じて、カルノシン産生を増強するという、筋肉細胞におけるカルノシン産生制御の新たなメカニズムを明らかにしたものであり、細胞制御工学分野において価値ある業績と認められる。よって、本論文は博士（システム生命科学）の学位論文に値するものと認める。