

平成 28 年 4 月 14 日

公益財団法人富山第一銀行奨学財団
理事長 金岡 純二 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名： 富山大学	助成金額：600 千円	
研究代表者：石木 学	所属：医学部医学教育センター	職位：准教授
研究題目：アスタキサンチンを中心とした抗酸化剤の糖、脂質代謝への作用機序の解明		

【研究概要】

本提案の目的は肥満を主要原因とするインスリン抵抗性を改善し得るアスタキサンチンの in vivo または in vitro の主として骨格筋における糖代謝改善作用の機序や骨格筋へのその他の影響について詳細に検討することである。

【成果要約】

我々は本研究によりこれまで以下の知見を得た。すなわち、6 週齢からアスタキサンチン (AX) を投与し、投与 10 または、24 週目で比較すると、AX により骨格筋において mRNA レベルで、1) サイトカイン IL6, IL15 の発現が促進し、2) 赤筋化、遅筋化が促進され (MyHCIIb の減少、MyHCIIa, MyHCIIx の増加)、3) 代謝関連因子 Sirt1, PGC1 α , PPAR α の発現が促進し、4) β 酸化に特異的な因子 (CD36, Cpt1b, Mcad) の発現が促進し、5) ミトコンドリア関連遺伝子の発現が増加し (UCP3, CytC, Uqcrl1)、さらに、6) 10 週目では上述の代謝関連遺伝子は肝臓で変化なく、骨格筋ではその多くが影響を受けていることを確認した。また、20 週目では精巢上体脂肪では炎症関連遺伝子が AX により調節され、adiponectin の産生抑制が改善していた。さらに、脂肪組織において、炎症性マクロファージ (M1 マクロファージ) の集簇が減少していた。また、PGC1 α を調節する AMPkinase (AMPk) のリン酸化を促進することもこれまで見出している。一方、インスリンシグナル伝達経路に関しては、骨格筋、脂肪組織いずれにおいてもインスリン作用に重要な Akt のリン酸化が改善していた。さらに、AX 投与群では呼吸商が減少し、トレッドミル試験における運動耐容能が向上した。これらの結果より、AX は骨格筋において AMP キナーゼ、PGC1 α 等の代謝調節因子を修飾した上で、1) 白筋から赤筋への形質転換を促進し、2) ミトコンドリア機能を亢進し、骨格筋や脂肪組織での β 酸化を促進しブドウ糖の代謝作用が増強される機序が想定される。さらに、高脂肪食負荷早期には肝臓や脂肪組織での遺伝子発現への AX の影響が限定的であることから、肥満がもたらすインスリン抵抗性発生に至るプロセスにおいて、AX は脂肪蓄積が著明でない早期には主として骨格筋での遺伝子調節による β 酸化の亢進により、また脂肪蓄積が高度となる後期にはさらに脂肪組

織において β 酸化の亢進や抗炎症作用を發揮し、脂肪代謝を促進し肝臓や骨格筋でのインスリン抵抗性の改善をもたらす可能性を示唆する。

骨格筋の形質の変化と運動耐容能の改善は、高齢化社会で問題になるサルコペニアへの影響を示唆する。今後は、AXを中心とした抗酸化剤による代謝改善作用機序の特異性と特に骨格筋への作用をさらに詳細に明らかにし創薬事業に寄与したい。

(別添資料)

研究成果 発表状況	<p>【雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成した Web ページ, 産業財産権 (特許権等) の出願・取得状況について記入】</p> <p>◆ 学会発表</p> <p>1) 石木 学, 西田康宏, 瀧川章子, 岡部圭介, 角 朝信, 小清水由紀子, 岩田 実, 薄井 勲, 戸邊一之. 強力な抗酸化剤アスタキサンチンの in vivo における糖代謝への影響. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会; 2015 May 21-23; 山口.</p> <p>2) Manabu Ishiki, Yasuhiro Nishida, Akiko Takikawa, Tomonobu Kado, Minoru Iwata, Yukiko Koshimizu, Isao Usui, Kazuyuki Tobe. The impact of astaxanthin, a strong antioxidant, on glucose metabolism in vivo. The second Japan-Korea Diabetes Forum; 2015 May 22; Yamaguchi.</p> <p>◆ その他</p> <p>1) 石木 学, 西田康宏, 瀧川章子, 小清水由紀子, 薄井勲, 戸邊一之, 『糖尿病とメタボリックシンドロームの病因と治療開発』 アスタキサンチンのインスリン抵抗性改善作用, フォーラム富山「創薬」第42回研究会; 2015 Sep 15; 富山</p> <p>2) 西田康宏, 石木学, 瀧川章子, 薄井勲, 戸邊一之, アスタキサンチンの抗メタボ・抗糖尿病作用, 第11回アスタキサンチン研究会; 2015 Sep 18; 京都</p> <p>3) 石木 学. 不老長寿, いま・むかし. 平成27年度北陸4大学連携まちなかセミナー; 2015年 Oct 18; 富山</p> <p>4) MANABU ISHIKI, YASUHIRO NISHIDA, AKIKO TAKIKAWA, YUKIKO KOSHIMIZU, MINORU IWATA, ISAO USUI, KAZUYUKI TOBE. The impact of astaxanthin on glucose metabolism. AstaReal Astaxanthin Expert Seminar in Japan; 2015 Oct 29; Toyama.</p> <p>5) 西田康宏, 石木 学, 瀧川章子, 岡部圭介, 角 朝信, 小清水由紀子, 岩田 実, 薄井勲, 戸邊一之. 海洋性カロテノイド色素 Astaxanthin の肥満モデルマウスにおける作用の検討. 第27回分子糖尿病学シンポジウム; 2015 Dec 5; 東京</p>		
経費の 執行状況	区分	執行額 (円)	備考
	分子生物学試薬	535,915 円	
	一般試薬	64,085 円	
		合計 600,000 円	