

デルフィニジンの廃用性筋萎縮抑制作用に関する研究

村田, 希

<https://hdl.handle.net/2324/1807114>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



氏 名 : 村田 希

論文題名 : デルフィニジンの廃用性筋萎縮抑制作用に関する研究

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

デルフィニジンはアントシアニジンの一種であり、糖や糖鎖と結びついた配糖体の形で花や果実の色素成分として植物中に存在しているが、抗がん作用や抗炎症作用を示す機能性食品成分として注目されている。骨格筋は人体で最大の組織であり、運動や代謝において重要な役割を果たしている。老化や寝たきりなどによる筋肉の使用量低下によって誘導される廃用性筋萎縮は、高齢化が進む現代における深刻な課題となっている。そこで本研究では、デルフィニジンの廃用性筋萎縮抑制作用ならびにその作用メカニズムを明らかにすることを目的とした。

C57BL/6 雄性マウスの尾を固定（尾懸垂）し、後肢にかかる負荷を軽減することで廃用性筋萎縮を誘導した。尾懸垂実施の 1 週間前及び尾懸垂中においてデルフィニジンを経口投与し、大腿四頭筋の重量を測定した結果、デルフィニジンを投与した群において、筋重量低下の抑制が観察された。筋萎縮にはユビキチン・プロテアソーム系のタンパク質分解経路が関与している。この経路においてユビキチンリガーゼの一種である Muscle Ring Finger protein 1 (MuRF1) は様々な筋萎縮状態で発現が亢進していることから筋萎縮治療の標的と考えられている。そこで、骨格筋細胞へと分化させたマウス筋芽細胞株 C2C12 にデルフィニジンを作用させたところ、MuRF1 の発現が抑制されることを見出した。以上の結果から、デルフィニジンは MuRF1 の発現を抑制することで筋萎縮抑制作用を発揮する可能性が示された。

次に、ノンコーディング RNA の一種であるマイクロ RNA (miRNA) に着目した。miRNA は標的遺伝子の mRNA と結合し、その発現を負に制御することで様々な生命現象に関与している。骨格筋細胞へと分化させた C2C12 細胞をデルフィニジンで処理後、miRNA の発現量を測定した結果、MuRF1 の発現を抑制する miR-23a の発現誘導ならびに miR-23a の転写因子である NFATc3 の発現上昇が見られた。また、デルフィニジンを投与したマウスの骨格筋において、MuRF1 の発現抑制、miR-23a ならびに NFATc3 の発現上昇が示された。以上の結果より、デルフィニジンは NFATc3 の発現を上昇させ miR-23a の発現を誘導することで MuRF1 の発現を抑制し、筋萎縮を抑制することが示唆された。

デルフィニジンの生理作用の発現に関連する新たな分子を探索するために、表現型に関与する遺伝子の探索手法である Genetic Suppressor Elements (GSE) 法を用い、デルフィニジンの機能性発現関連遺伝子をスクリーニングした。その結果、デルフィニジンの作用を担う遺伝子として同定した分子の一つが、MuRF1 の発現抑制作用に関与していることを見出した。