

令和5年6月27日

アスタキサンチンはミトコンドリアで働く

BioAstin®(アスタキサンチン製剤)について、約6年に渡る長崎大学海洋イノベーション機構との共同研究はミトコンドリアを中心に行われた。

2023年5月に開催された第77回日本栄養・食糧学会では、マウスマクロファージ様細胞を用い、ミトコンドリアのエネルギー代謝と免疫応答に与えるアスタキサンチンの影響を検討し発表した。(詳細は marine drugs 20(2022)660 に掲載)

第75回(2021年)、第73回(2019年)では、骨格筋細胞内ミトコンドリアに発生する活性酸素種障害によって起こる筋繊維アポトーシスの抑制効果を発表した。(詳細は nutrients 12(2020))

アスタキサンチンは、ミトコンドリアに比較的に集積し易く、ミトコンドリアの呼吸能を向上する。

アスタキサンチンの筋萎縮に対する効果とミトコンドリアでの作用機序

○平坂 勝也¹⁾、Luchuan yang Sun²⁾、宮司 進之³⁾、
李 紀豊⁴⁾、足立 勝⁴⁾、楊 敏²⁾、吉村 智大²⁾、
齋藤 かなえ²⁾、Yao Wang²⁾、谷山 茂人²⁾、
二川 健⁵⁾、橘 勝康²⁾

1)長崎大・海洋未来イノベ、2)長崎大院・水環・食品栄養、
3)東洋酵素化学、4)威海利達生物科技、
5)徳島大院・医歯薬・生体栄養

【目的】海洋性カロテノイドの一種であるアスタキサンチン (AX) は脂質二重膜に取り込まれ、抗酸化力を有することが明らかにされている。我々はこれまでに萎縮した骨格筋では、ミトコンドリア形態異常や過剰な酸化ストレスの産生が観察されることを報告している。興味深いことに、AX は膜構造を有しているミトコンドリアに比較的集積しやすいということが報告された。従って、AX はミトコンドリアにおいても作用する可能性が考えられる。そこで、本研究では、AX のミトコンドリアにおける抗酸化作用とミトコンドリア障害によって引き起こされる筋萎縮に対する作用について検討した。【方法】 C57BL/6J マウスに普通食もしくは重量比 0.2% (AX 量 0.02%) で配合した AX 食を与え、筋萎縮モデルとして尾部懸垂を 2 週間行った。その後、解剖し、筋重量の測定、筋タイプごとの筋線維横断面積測定、筋特異的ユビキチンリガーゼの発現の変動解析を行った。また、遅筋優位 Sol8 筋細胞と速筋優位 C2C12 筋細胞を用いて、AX のミトコンドリアにおける作用機序を検討した。

【結果・考察】普通食群では、尾部懸垂により、筋重量の減少が認められた。これに対して、AX 食群では、筋萎縮モデルを施しても遅筋線維が大部分を占めるヒラメ筋では筋重量減少が認められなかった。特に、AX 食群は、尾部懸垂による遅筋線維タイプ I、中間筋線維タイプ IIa 線維の萎縮に対して抵抗性を示すことがわかった。さらに、AX 食群では尾部懸垂によって引き起こされる筋特異的ユビキチンリガーゼ (Atrogin-1, MuRF1) の発現上昇が抑制されていた。筋細胞を用いた解析において、AX は、速筋優位 C2C12 筋細胞ではなく、ミトコンドリア含量が高い遅筋優位 Sol8 筋細胞において、ミトコンドリア複合体 III 由来活性酸素の産生を抑制した。以上の結果より、AX はミトコンドリア由来の酸化ストレスを消去することにより筋萎縮予防効果を有することが示唆された。

骨格筋内ミトコンドリア機能と筋萎縮に対するアスタキサンチンの作用

Effect of Astaxanthin on mitochondrial function and muscle atrophy

平坂勝也^{1,2}、孫 露川陽²、宮司進之³、楊 敏²、内田貴之⁴、二川健⁴

(¹長崎大・海洋未来イノベ、²長崎大院・水環・食品栄養、³東洋酵素化学、⁴徳島大院・医歯薬・生体栄養)

【目的】カロテノイド類アスタキサンチン (AX) は脂質二重膜に貫通する状態で存在し、そこで抗酸化力を発揮することが明らかにされている。興味深いことに、AX は膜構造を有しているミトコンドリアに比較的集積しやすいということが報告された。そこで、本研究では、骨格筋内ミトコンドリアにおける AX の作用とミトコンドリア障害によって引き起こされる筋萎縮に対する AX の効果について検討した。

【方法】C57BL/6J マウスに普通食もしくは重量比 0.2% (AX 量 0.02%) で配合した AX 食を 4 週間与え、筋萎縮モデルとして尾部懸垂を 2 週間行った。試験期間終了後、筋重量や筋線維横断面積測定、骨格筋内ミトコンドリア生合成関連遺伝子の発現変動とミトコンドリア呼吸鎖複合体タンパク質量の変化、ミトコンドリア由来活性酸素種の測定を行った。加えて、ヒラメ筋由来 Sol8 筋細胞を用いて、AX のミトコンドリアにおける作用機序を検討した。

【結果・考察】普通食群では、尾部懸垂により、筋重量の減少が認められた。これに対して、AX 食群では、筋萎縮モデルを施しても遅筋線維タイプ I、中間筋線維タイプ IIa 線維が大部分を占めるヒラメ筋では筋重量減少及び筋線維横断面積の減少が認められなかった。さらに、AX 食群では尾部懸垂によって誘導されたミトコンドリア由来活性酸素種 ROS の産生やミトコンドリア呼吸鎖複合体タンパク質量の減少を有意に阻害することがわかった。加えて、筋萎縮によって障害されたミトコンドリア生合成遺伝子群の発現レベルは AX 摂取により改善された。Sol8 筋管細胞を用いた解析において、AX は、ミトコンドリア複合体 III 由来活性酸素の産生を抑制し、ミトコンドリア呼吸鎖複合体障害によっておこる膜電位の減少を改善することがわかった。以上の結果より、AX はミトコンドリア由来の酸化ストレスを軽減することにより、ミトコンドリア機能を保持することで筋萎縮予防に効果的である示唆された。

第 77 回日本栄養・食糧学会 (2023 年)

細胞内ミトコンドリアエネルギー代謝に対するアスタキサンチンの作用

Astaxanthin Exerts Immunomodulatory Effect by Regulating SDH-HIF-1 α Axis and Reprogramming Mitochondrial Metabolism in LPS-Stimulated RAW264.7 Cells.

Sun Luchanyang¹、Kim Sangeun²、森亮一²、宮司進之³、二川健⁴、○平坂勝也^{1,5}

(¹長崎大院・水環・食品栄養、²長崎大¹医・病理、³東洋酵素化学、⁴徳島大院・医歯薬・生体栄養、⁵長崎大・海洋未来イノベ、)

【目的】海洋性カロテノイド類アスタキサンチン (AX) は様々な細胞で抗炎症効果を有することが報告されているが、そのメカニズムは多岐にわたっている。我々は AX を細胞に処理するとミトコンドリア画分にも検出でき、ミトコンドリア内で機能していることを報告している。本研究では、これまでに報告されていないマクロファージミトコンドリア代謝に対する AX の効果について検討した。

【方法】細胞はマウスマクロファージ様細胞株 RAW264.7 細胞を用いた。RAW264.7 細胞に AX を処理後、リポ多糖 (LPS) にて刺激し、炎症性サイトカイン、ミトコンドリア由来活性酸素種、呼吸鎖複合体タンパク質量の変化を解析した。加えて、細胞のエネルギー代謝は細胞外フラックスアナライザーを用いて測定した。

【結果・考察】LPS 刺激により炎症性サイトカイン IL-1 β の発現と分泌およびミトコンドリア由来 O₂ 産生が有意に上昇した。これに対して、AX を処理した細胞では LPS 刺激によって増加した IL-1 β およびミトコンドリア由来 O₂ 産生が有意に抑制された。さらに、AX は、LPS 刺激によって引き起こされるミトコンドリア呼吸鎖複合体 I、II、および III タンパク質量の減少を抑制した。特に、AX は LPS 刺激によるミトコンドリアのコハク酸デヒドロゲナーゼ (SDH: ミトコンドリア呼吸鎖複合体 II) 活性低下や SDH 複合体サブユニット B の発現量減少を有意に抑制した。SDH の阻害剤である Atpenin A5 を用いた解析により、AX は SDH-HIF-1 α シグナル伝達経路の上流にあるミトコンドリアに直接作用し、IL-1 β 発現を阻害することがわかった。次に、AX がミトコンドリア機能に関与することから細胞内エネルギー代謝を測定した。LPS 刺激により細胞は解糖系に依存したエネルギー代謝を示すが、AX を処理した細胞は、酸化的リン酸化に依存したエネルギー代謝を示すことがわかった。これらの結果は、AX が免疫細胞のミトコンドリアのエネルギー代謝に作用し、免疫応答を調節することが示唆された。