

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	藤 井 千 華 子
<b>主 論 文 題 名</b> Treatment of sarcopenia and glucose intolerance through mitochondrial activation by 5-aminolevulinic acid (5-アミノレブリン酸によるミトコンドリア活性化を介したサルコペニア治療と耐糖能改善)				
<b>(内容の要旨)</b> ポルフィリン合成経路の起点となるアミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid : ALA) は、ミトコンドリア電子キャリアのヘムやシトクロムの産生を促進することで、ミトコンドリアを活性化する物質である。今回、ALAを投与したマウスにおいて、ALAが骨格筋ミトコンドリアと骨格筋量、身体能力、耐糖能・体重に与える影響を検討し、ALAのサルコペニア治療への応用の可能性を評価した。マウスに0.03% ALA含有飼料を8週齢から8週間にわたり与えた後に身体能力、耐糖能・体重を評価し、骨格筋を回収してミトコンドリア関連分子や筋肉量制御因子を解析した。ALAを8週間与えたマウスは筋力・持久力が向上し、骨格筋ミトコンドリア量の増加に加えて筋肉量の増加を認めた。サルコペニアのモデルである加齢マウスや腎不全モデルマウスへのALA投与においても同様に、骨格筋量の増加に加えて筋肉量の増加を認め、筋力と持久力が効率よく改善した。定量的PCR法ではALA投与マウスの骨格筋にて、ミトコンドリア活性化因子の発現亢進、筋肉分解因子の発現低下を認めた。大腿四頭筋のメタボローム解析を行うと、ALA投与マウスの骨格筋で分岐鎖アミノ酸 (branched-chain amino acids : BCAAs) の増加を認めた。一方、BCAAsの分解酵素である分岐鎖アミノ酸アミノ基転移酵素 (branched-chain amino acid transaminases : BCATs) の発現は低下していた。培養骨格筋細胞を用いた検討において、ALA添加にてミトコンドリア活性化因子であるperoxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 $\alpha$ : PGC1 $\alpha$ 発現とミトコンドリア量が増加し酸素消費量が亢進した。アンチマイシンAにてミトコンドリア電子伝達系を抑制すると、ALAによるPGC1 $\alpha$ 発現の亢進とミトコンドリア量の増加は抑制された。また、ALA投与にてBCATsと筋肉分解因子であるAtrogin1の発現が低下し、アンチマイシンAにて発現の回復を認めた。標準食ならびに高脂肪食を与えたマウスは、ALA投与にて摂取量と体重が増加する傾向にあったにもかかわらず、随時血糖が低下した。pair-fed法にて摂取量を調整したマウスでは、ALA投与にて体重減少を認めた。 以上、ALAは、ヘム・シトクロムを増加させミトコンドリアを活性化するのみならず、BCAAsの増加を介して筋肉量を増加させることで、筋力・持久力、耐糖能を改善した。このことよりALAによる骨格筋のミトコンドリア活性化は、サルコペニア治療において意義のあるものと考えられた。				