

## エイコサペンタエン酸が骨格筋萎縮と肥大に及ぼす効果 —C2C12筋管細胞での検討—

大学院医学系研究科

健康増進医学 健康社会医学専攻 健康スポーツ医学分野

博士課程4年 木 蘭

指導教員 押田 芳治

**背景:** 魚油に含まれるオメガ3系脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) は、慢性炎症抑制作用やインスリン抵抗性改善作用を有し、血管疾患や糖脂質代謝異常の予防や治療に使われている。一方で、魚を多く摂取する高齢者では筋力が強いといった疫学研究があり、骨格筋の維持に有用である可能性が示唆されている。骨格筋の蛋白合成と分解の制御には、インスリンおよびインスリン様成長因子シグナルが重要な役割を果たしている。

**目的:** インスリンおよびインスリン様成長因子シグナルによる蛋白合成および分解シグナルが、EPA の投与により骨格筋細胞で、どのような影響を受けるかを明らかにする。

**方法:** 筋芽細胞である C2C12 細胞を分化導入培地で6日間培養することで得られた筋管細胞を、蛋白合成または分解を誘導する条件下でさらに培養し実験に用いた。蛋白合成系は、インスリン様成長因子1 (IGF-1) 50ng/ml 存在下に5日間培養した。また、蛋白分解系は、細胞を PBS (+2mM Ca) で1, 3, 6時間培養し、また、Dexamethasone による筋萎縮モデルでは筋管細胞を Dexamethasone 50 $\mu$ M 存在下に48時間培養した。各々の培養条件下で EPA (200 $\mu$ M) の影響を検討した。シグナルの解析は、ウエスタンブロット法により、蛋白合成系 (AKT, p70-S6k, 4E-BP1)、分解系 (MAFbx, MuRF-1) と両系の調整に関わる分子 (FoxO-3a) に関して解析した。

**結果:** 蛋白合成系シグナルにおいて、p70-S6k のリン酸

化レベルは各群間で有意差が認められなかったが、4E-BP1 リン酸化レベルは IGF-1 存在下では EPA 添加によりさらにリン酸化レベルが増加した。一方で、インスリンに関しては、このような効果は認められなかった。タンパク合成やタンパク分解、両系に関与する転写因子である FoxO-3a については、IGF-1 単独群ではコントロール群と比較すると有意に FoxO-3a の発現を増加したが、この効果は EPA に処置によっても変化が見られなかった。MAFbx には各群の間に、有意差を認めなかった。

PBS による実験では、筋萎縮マーカーである MAFbx や FoxO-3a に対する EPA の影響は見られなかった。Dexamethasone による筋萎縮モデルでも、EPA 処置による影響は受けなかった。

**考察:** EPA は、IGF-1 による筋蛋白合成系のシグナルを亢進する。EPA には、抗炎症作用、インスリン感受性亢進作用がある。また、EPA を含むオメガ3脂肪酸や飽和脂肪酸は、膜の受容体を介して、細胞内シグナルに影響を与えることが近年注目されている。今回観察されたシグナル改善作用には、EPA 投与後、日単位の時間を要することから、EPA が細胞の遺伝子発現や膜の性状に影響を与えた可能性もある。

**結論:** EPA は、骨格筋培養細胞で、IGF-1 によるタンパク合成シグナルを促進する。