

オートファジーとアスタキサンチン

第24回 E&Cオンライン研修会
令和4（2022）年9月26日（月）

東洋酵素化学株式会社／女子栄養大学 林 修

テレビ朝日 羽鳥慎一モーニングショー

2022年7月8日（金）

オートファジー 若返り機能の活性化術

<https://www.youtube.com/watch?v=czGoagrJhwQ&t=27s>

吉森 保教授（阪大・院医学系）：大隅先生との共同研究者

アスタキサンチン他、スペルミジン、レスベラトロール、カテキンは、オートファジー機能の活性化に期待できる食品成分

- 「LIFE SCIENCE(ライフサイエンス)ー長生きせざるをえない時代の生命科学講義」吉森 保、日経BP 2020年
- 「生命を守るしくみ オートファジー 老化、寿命、病気を左右する精巧なメカニズム」吉森 保、講談社 BLUE BACKS B-2190 (2022)

1. オートファジーとは

- ▶ 自食作用発見とオートファジー
- ▶ オートファジー関連遺伝子とタンパク質
- ▶ オートファゴソームは細胞のどこでできるか

2. オートファジーの主な機能

3. 様々な疾患に対抗するオートファジー

- ▶ オートファジー抑制因子～ルビコンの関わり
- ▶ オートファジーと脂肪肝、腎障害、パーキンソン病、寿命

4. オートファジー 健康寿命の延伸

5. オートファジーを活性化する食品成分

- ▶ レスベラトロール、スペルミジン、カテキン、アスタキサンチン

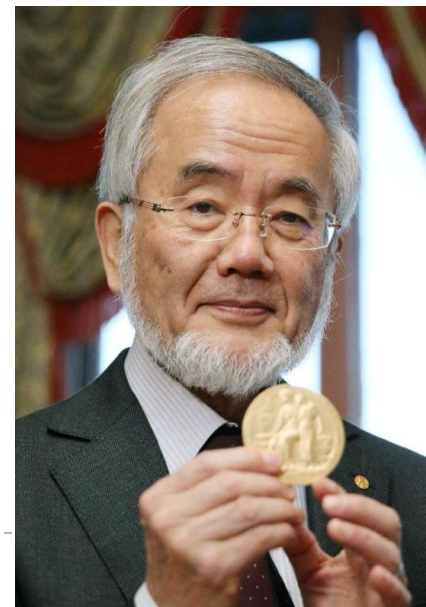
オートファジー

細胞質タンパク質や損傷ミトコンドリアなどを隔離膜で囲んでオートファゴソームを形成し、リソソームで分解する機構

- ▶ 毎日少しずつ細胞の中身を入れ換えている
- ▶ さまざまな病気から生体を守っている
 - ▶ アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患、高尿酸血症性腎臓病、発がん、2型糖尿病、動脈硬化、筋萎縮症など
- ▶ 年齢とともにオートファジー機能は低下する

細胞内の不要なタンパク質などを分解する「自食作用」としての「オートファジー」の仕組み解明

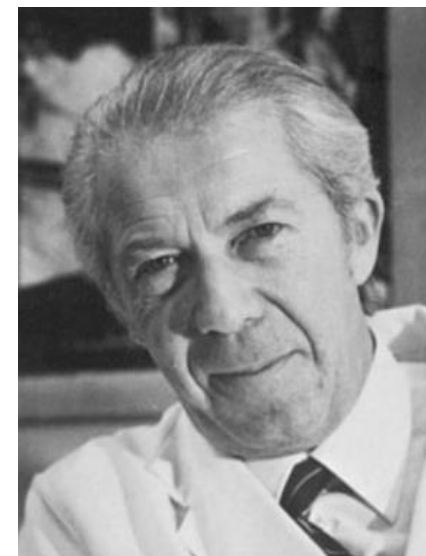
大隅良典博士 2016年ノーベル生理学・医学賞受賞



オートファジー 自食作用現象の発見

1950年代 クリスチャン・ド・デューブ Christian René de Duve (ベルギー):

- ▶ 飢餓状態にしたラットの肝臓細胞内に、細胞質の一部を包み込む袋状の構造を多く観察
- ▶ 細胞は自己 auto の成分を食べて phagy 分解していると考え、“オートファジー autophagy”と命名



1974年 ノーベル生理学・医学賞受賞

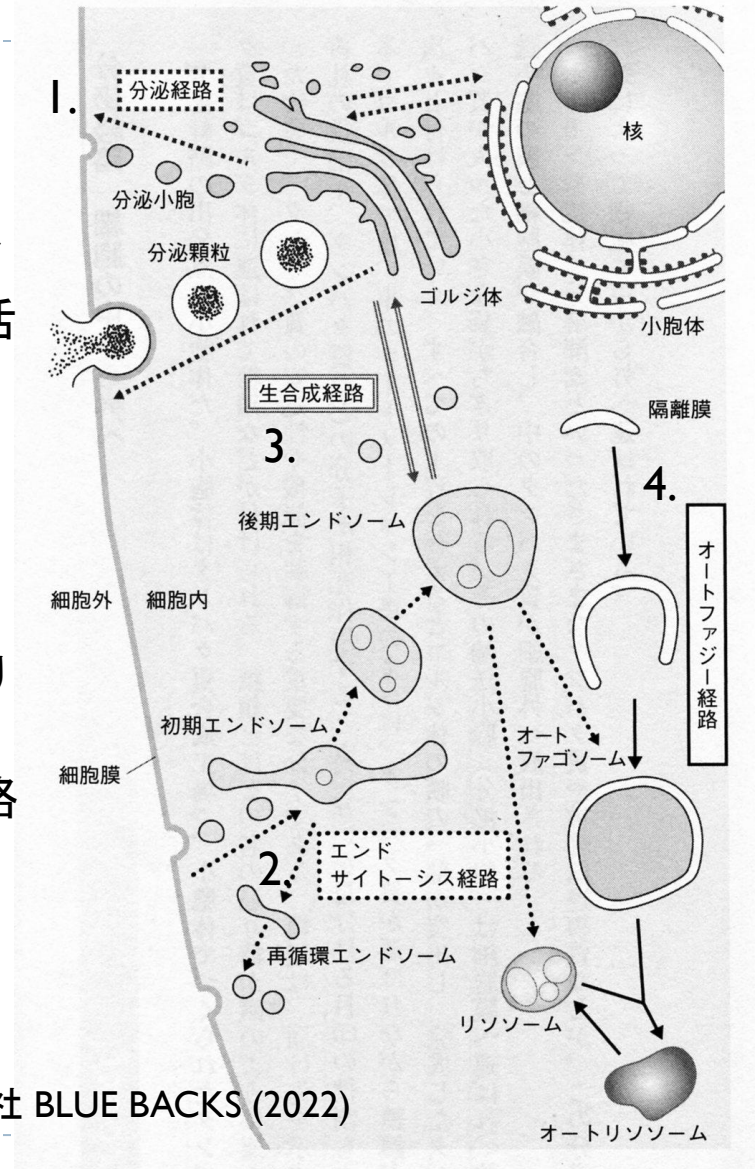
ペルオキシソームやリソソームなどオルガネラの構造と機能に関する発見

真核細胞における物質輸送の四大経路

- ・真核細胞には独立して働いている細胞内小器官(オルガネラ)があり
- ・オルガネラ間の物質輸送・物質のやり取り(メンブレン・トラフィック=膜融合型輸送)で複雑な生命活動を支えている

メンブレン・トラフィック四大経路

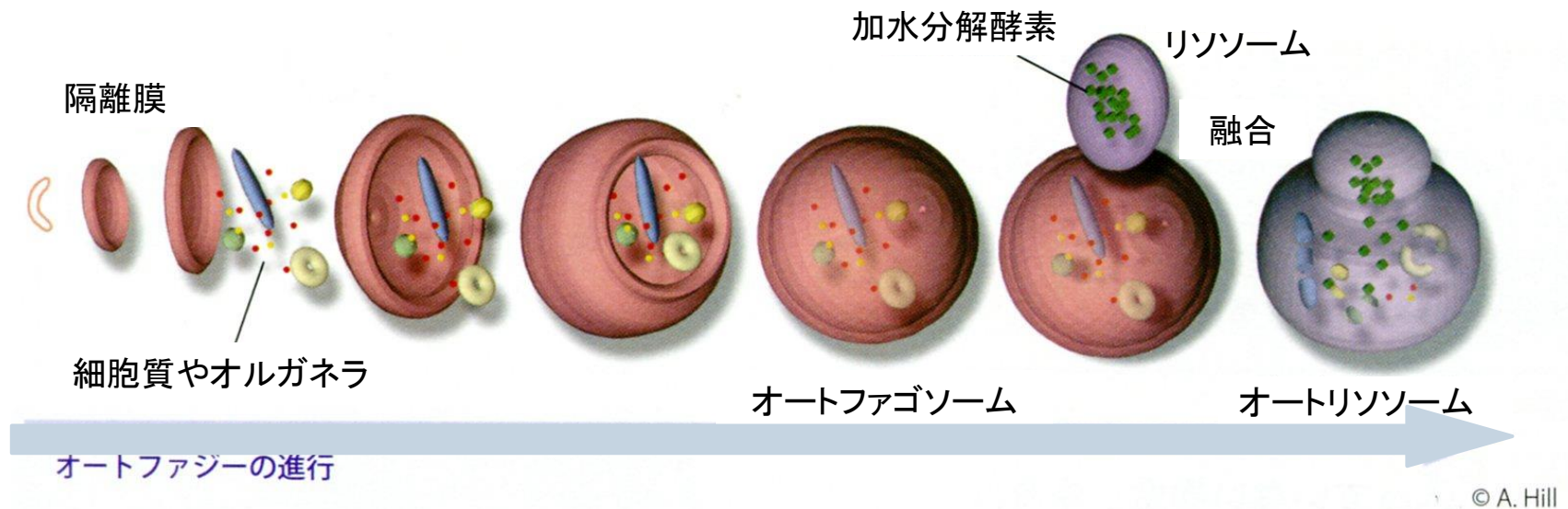
1. 分泌経路: 細胞内で作られた物質を外に出す
2. エンドサイトーシス経路: 細胞外物質を中に取り込む
3. 生合成経路: 分泌経路とエンドサイトーシス経路をつなぐ
4. オートファジー経路: 細胞質にある物質をオートファゴソームに包み込みリソソームに運ぶ



「生命を守るしくみ オートファジー」 吉森 保 講談社 BLUE BACKS (2022)

オートファジーの進行

細胞質タンパク質や損傷ミトコンドリアなどを隔離膜で囲んでオートファゴソームを形成し、リソソームで分解する



細胞成分の代謝回転や有害物質除去により生体の恒常性を維持している

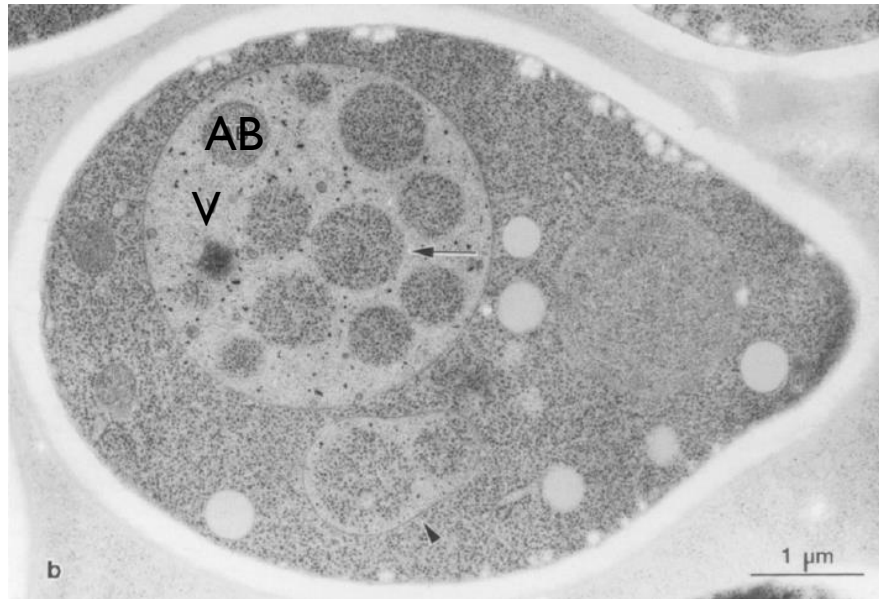
「オートファジー 生命をささえる細胞の自己分解システム」 水島 昇・吉森 保編、化学同人 (2012)

オートファゴソームは見つけにくい

- ▶ リソソームやミトコンドリア、ゴルジ体は細胞内で常に存在し、細胞分裂の際もそれらは2個の娘細胞に分配される
 - ▶ 一方、オートファゴソームはいつの間にか出現し、細胞質の物質を包み込んでリソソームと融合して消えていく
- ⇒そのためなかなか見つけにくい。取り出すことが難しい
さらにオートファゴソーム特有のタンパク質も見つけにくい

オートファゴソーム オートファジックボディ初めての確認

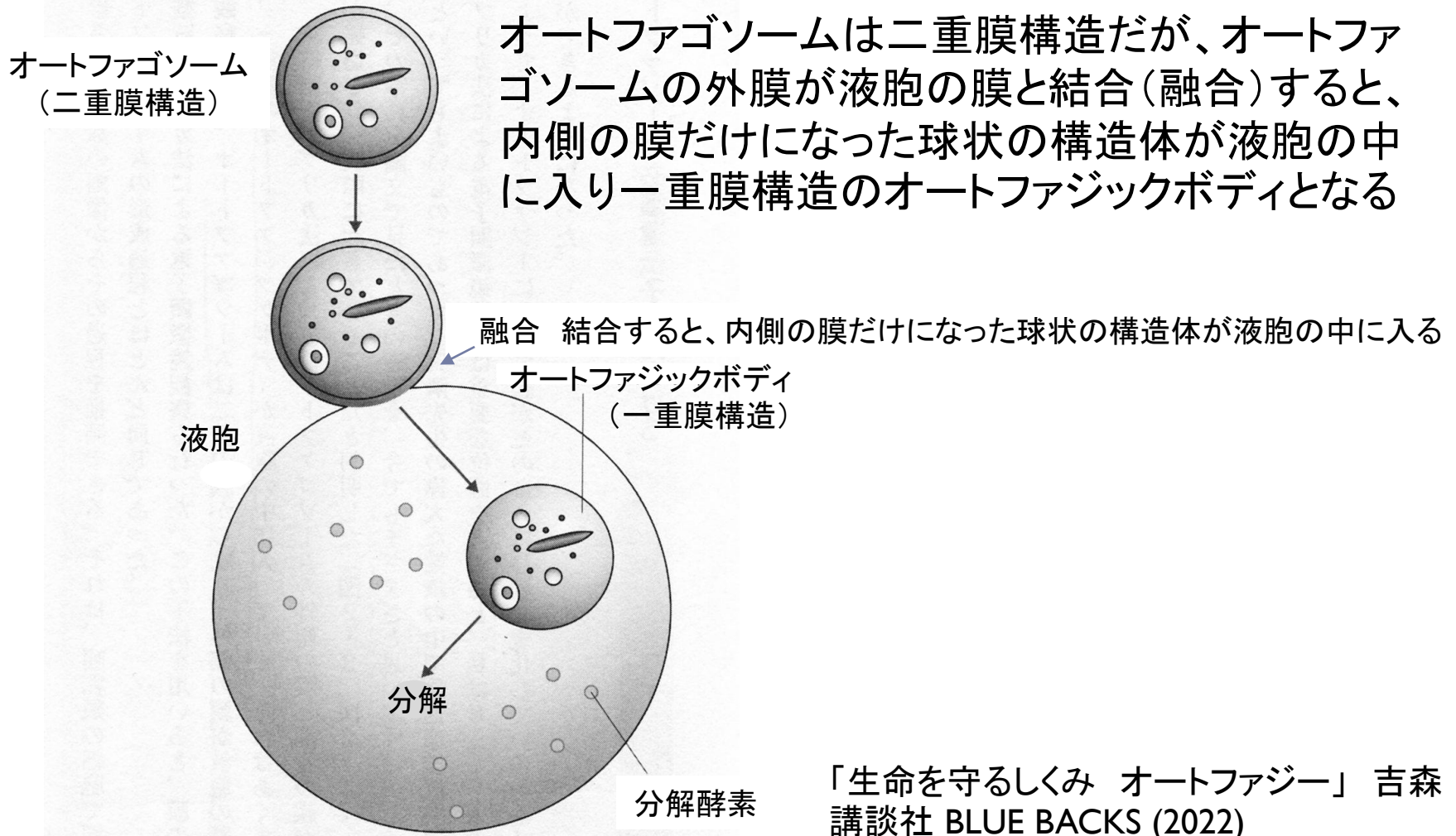
1988年 液胞の分解酵素を持たない変異酵母を用い、飢餓状態にすることで出現したオートファジックボディ(AB)を液胞(V)中に発見



AB; autophagic body オート
ファジックボディ
V; vacuole 液胞

Takeshige K et al.: *J Cell Biol* 119, 301-311 (1992)

オートファジックボディーの形成



オートファジーに関わる ATG 遺伝子およびAtgタンパク質

- ▶ 液胞の分解酵素を持たない変異酵母を用い、5000個の中から オートファジー不能変異体を見つけた
- ▶ その遺伝子を、オートファジーを起こす変異酵母の遺伝子と比較
- ▶ オートファジー不能変異体は、オートファジーに必須の遺伝子に変異が起きているはず

酵母(遺伝子)	哺乳類ホモログ
Atg1 (ATG1)	ULK1, 2
Atg2 (ATG2)	ATG2A, B
Atg3 (ATG3)	ATG3
Atg4 (ATG4)	ATG4A, B, C, D
Atg5 (ATG5)	ATG5
Atg6 (ATG6)	Beclin I
Atg7 (ATG7)	ATG7
Atg8 (ATG8)	LC3A, B, C, GABARAP, GABARAPL1, L2
Atg9 (ATG9)	ATG9L1, L2
Atg10 (ATG10)	ATG10
Atg12 (ATG12)	ATG12
Atg13 (ATG13)	ATG13
Atg14 (ATG14)	ATG14L
Atg16 (ATG16)	ATG16L1, L2
Atg17 (ATG17)	FIP200
Atg18 (ATG18)	WIPI1, 2, 3, 4

酵母オートファジー必須Atg8 に相当する (ホモログ) タンパク質LC3を哺乳類に発見

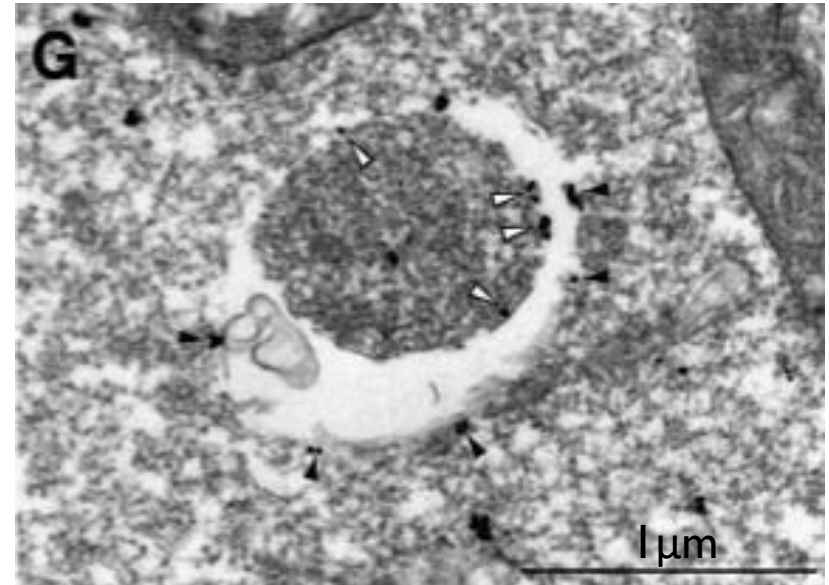
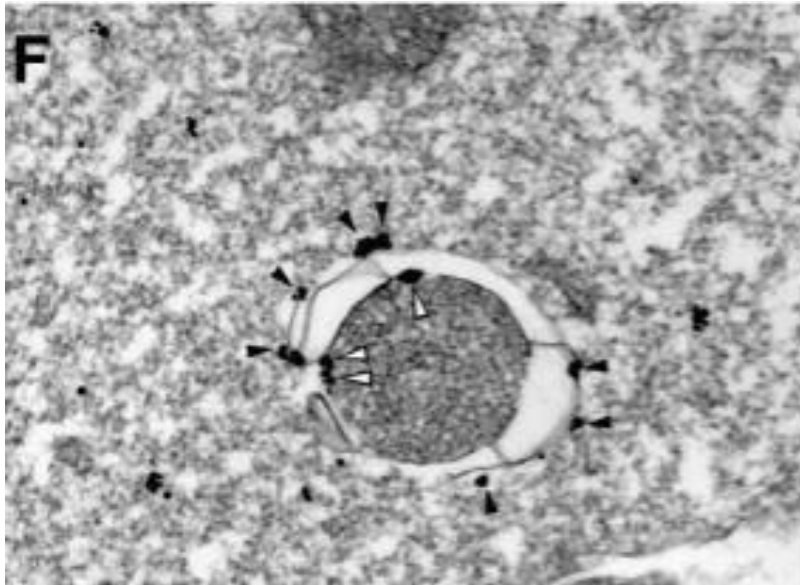
- ▶ 酵母オートファジー必須 Atg8 タンパク質は、ラット微小管結合タンパク質MAP1 (Microtubule Associated Protein 1)を構成するLC3 (Light Chain 3) 軽鎖サブユニットと相同 (ホモログ)であることを見出し、LC3 とした(1987年)
 - ▶ LC3 に対する特異抗体を用いて細胞における局在を探索し、オートファゴソーム隔離膜(内膜・外膜)にLC3 があることを見出した
 - ▶ オートファゴソームの目印が確立され、以後の研究に貢献

ホモログ： 遺伝子の塩基配列やタンパク質のアミノ酸配列の相同性

Kabeya Y *et al.*: LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing, *EMBO J* **19**, 5720-5728 (2000)

酵母のオートファジー必須 Atg 8 タンパク質の 哺乳類ホモログLC3

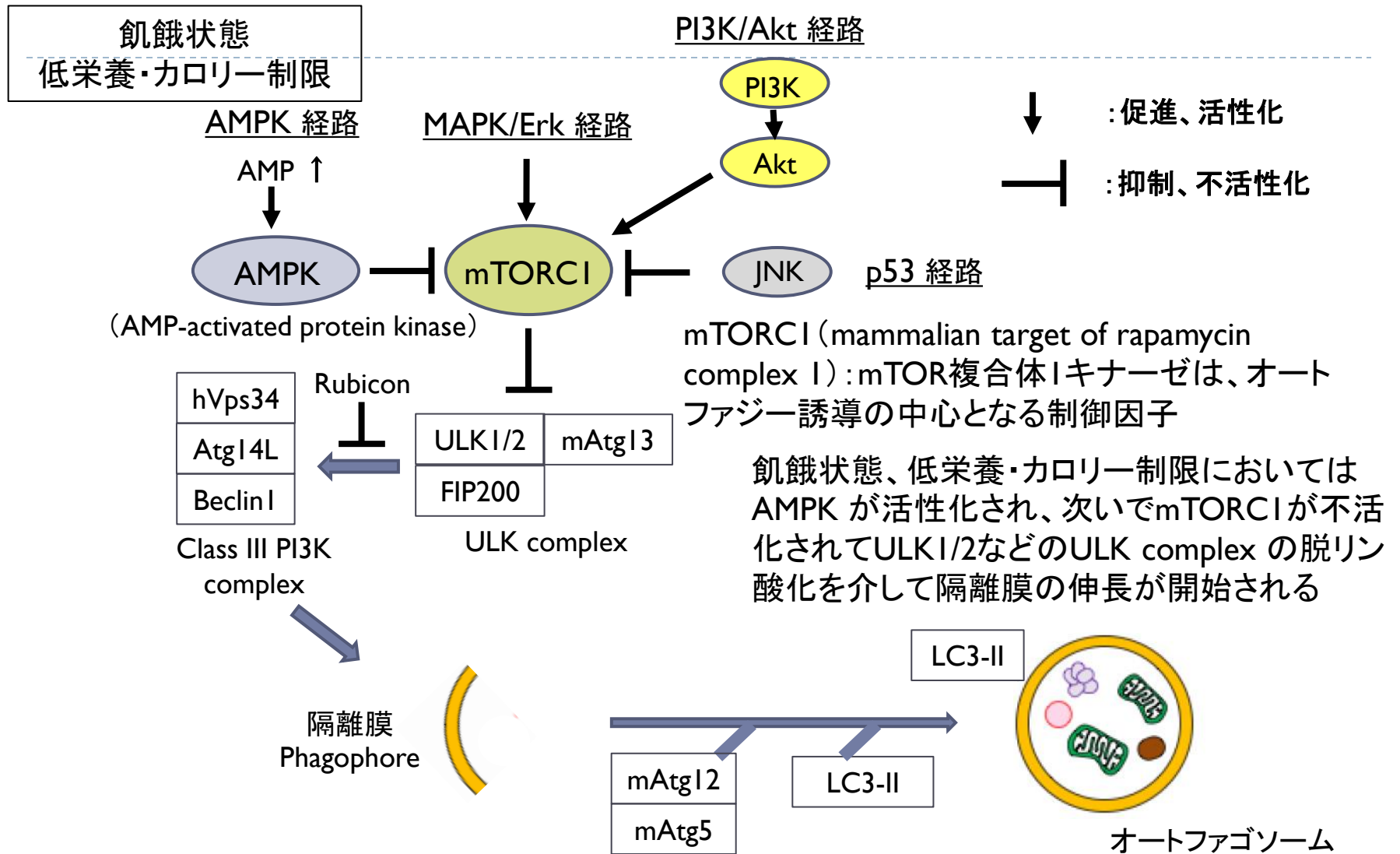
マウスES 細胞を飢餓状態にして培養 1時間後にLC3 に対する免疫組織染色
オートファゴソーム隔離膜(内膜・外膜)にLC3が結合する(矢印)



LC3 は、ATG5 とともに隔離膜の成長を促し、オートファゴソーム形成を誘導する

Kabeya Y *et al.*: LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing, *EMBO J* **19**, 5720-5728 (2000)

オートファジー関連シグナル伝達

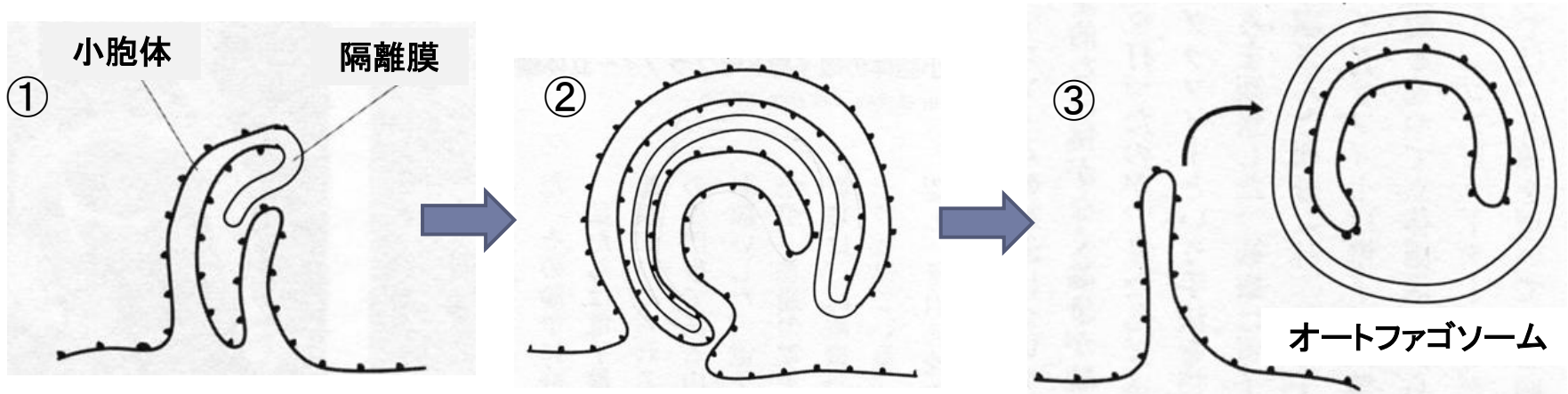


Kim SH and Kim H: Astaxanthin Modulation of Signaling Pathways That Regulate Autophagy. *Mar Drugs* **17**, 546 (2019) を参考に描図

オートファゴソームは細胞のどこでできるか

小胞体起源説:

- ① 小胞体の一部が変形して伸び、その隙間に隔離膜がつくられ、
- ② でき上がると、③ 小胞体から外れてオートファゴソームとなる



小胞体とミトコンドリアが接触している箇所のでることが、後に判明

ミトコンドリアは楕円体や長く伸びた棒状などいろいろな形を取り、小胞体と絡み合うように付いたり離れたりしている

1. オートファジーとは

- ▶ 自食作用発見とオートファジー
- ▶ オートファジー関連遺伝子とタンパク質
- ▶ オートファゴソームは細胞のどこでできるか

2. オートファジーの主な機能

3. 様々な疾患に対抗するオートファジー

- ▶ オートファジー抑制因子～ルビコンの関わり
- ▶ オートファジーと脂肪肝、腎障害、パーキンソン病、寿命

4. オートファジー 健康寿命の延伸

5. オートファジーを活性化する食品成分

- ▶ レスベラトロール、スペルミジン、カテキン、アスタキサンチン

オートファジー 主要な機能

細胞成分の代謝回転や有害物質除去により生体の恒常性を維持

1. 栄養源の確保

- ▶ 飢餓にさらされた細胞が、その一部をオートファジーで分解し生存に必要な栄養源を補う(飢餓誘導性オートファジー)

2. 代謝回転～細胞成分の分解

- ▶ 栄養条件が良好なときも、オートファジーによる分解でできたアミノ酸を材料にタンパク質がつくられる(基底オートファジー)

3. 有害物の隔離除去

- ▶ 細胞内部に侵入あるいは出現した有害物を選択的に排除する(選択的オートファジー)
- ▶ エンドサイトーシス経路で細胞内に取り込まれたA群レンサ球菌はオートファゴソームで分解される

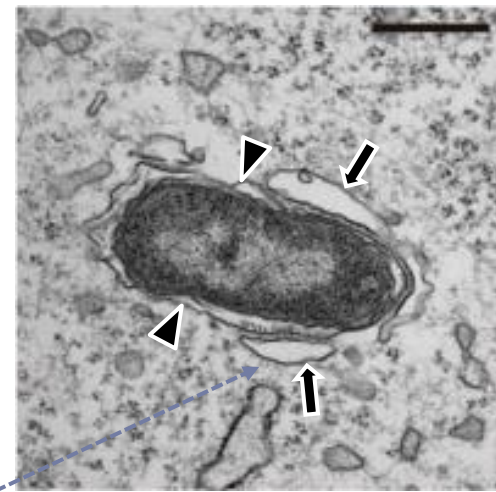
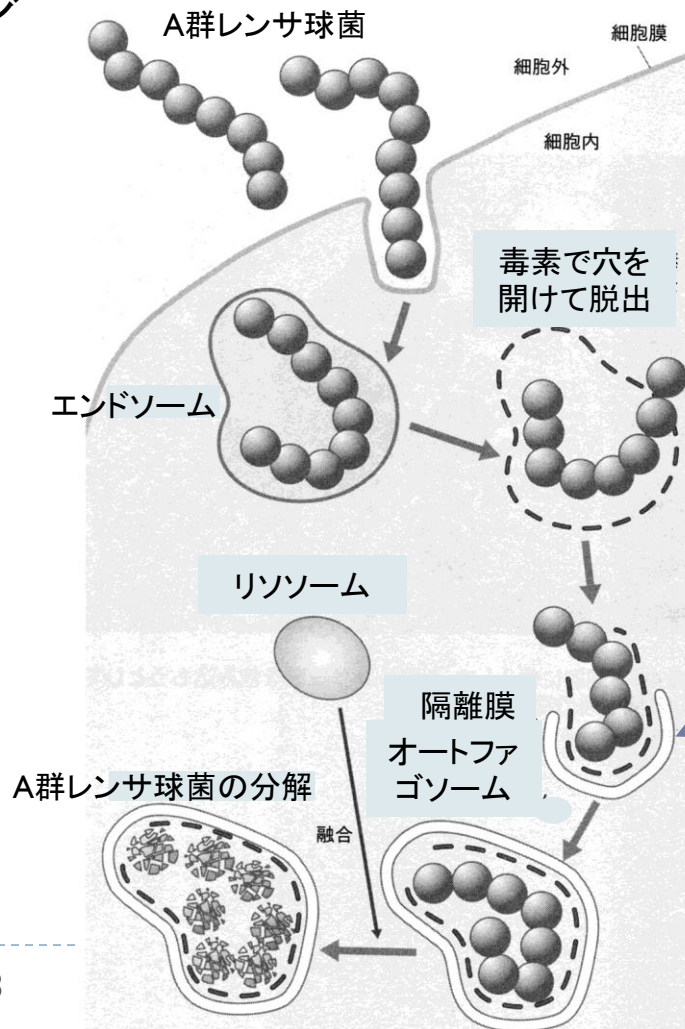
とくに2. と 3. が正常に働かないと細胞が機能不全を起こし、疾患になる

建部、吉森: オートファジー. *FoodStyle21* **26(5)**, 80-84 (2022)

選択的オートファジー

A群レンサ球菌が細胞に感染しても、オートファゴソームに包まれて5時間後には8割が減少

サルモネラ菌がエンドソームの膜(▲)で覆われ、さらに隔離膜(矢印↑)に包まれてオートファゴソームが形成される



隔離膜

Kageyama et al.: *Mol Biol Cell* **22(3)**, 2290-2300 (2011)

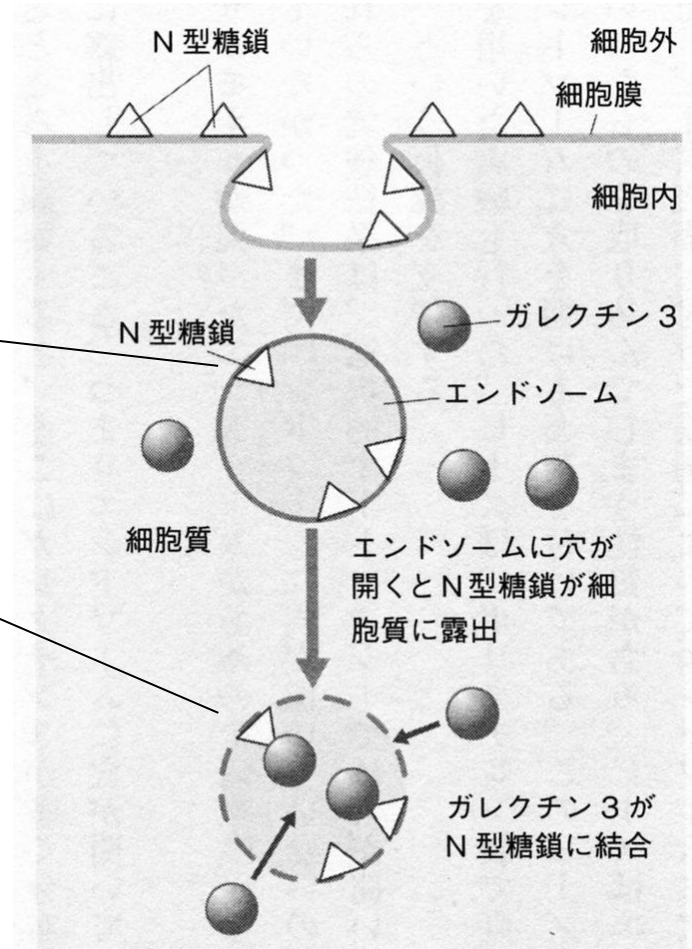
選択的オートファジーは、 穴が開いたエンドソームを標的にする

A群レンサ球菌にもサルモネラ菌に対しても、オートファジーは穴の開いたエンドソームを標的にする

エンドソームは細胞膜が内側にくびれてできるため
N型糖鎖は内側に来る

エンドソームに穴が開くとN型糖鎖は細胞質に露出
することになり、蛍光発色させたガレクチン3が結合
することで 穴が開いたことが判定できる

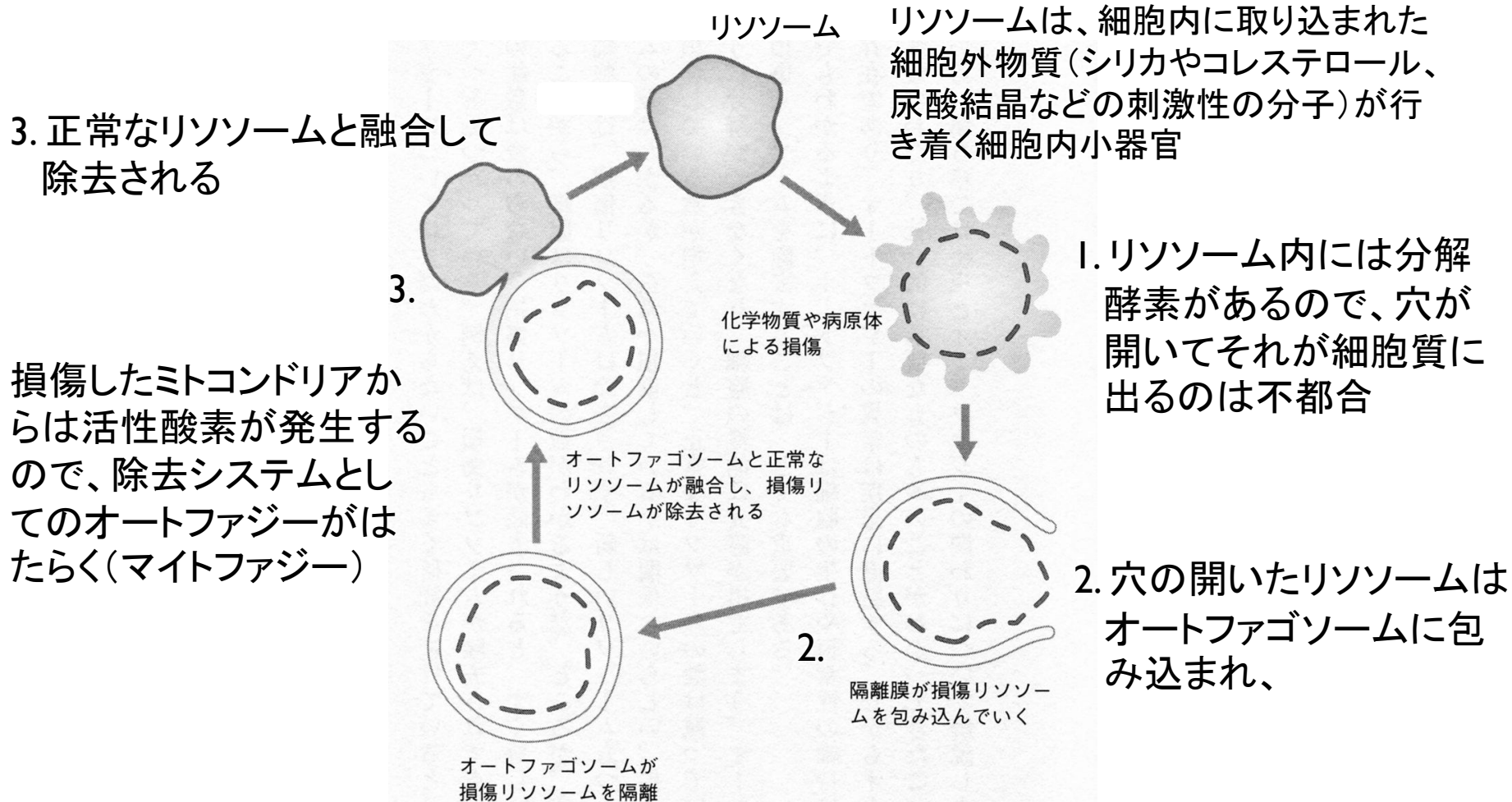
エンドソーム内に菌が入っているが隔離膜がない場合、エン
ドソーム内には蛍光発色ガレクチン3 はみられなかった



ガレクチン3を用いたエンドソームの穴の判定

「生命を守るしくみ オートファジー」 吉森 保 講談社 BLUE BACKS (2022)

オートファゴソームによる損傷リソソーム および不良ミトコンドリアの隔離



他の細胞内小器官も穴が開くことで、選択的オートファジーの標的となる

1. オートファジーとは

- ▶ 自食作用発見とオートファジー
- ▶ オートファジー関連遺伝子とタンパク質
- ▶ オートファゴソームは細胞のどこでできるか

2. オートファジーの主な機能

3. 様々な疾患に対抗するオートファジー

- ▶ オートファジー抑制因子～ルビコンの関わり
- ▶ オートファジーと脂肪肝、腎障害、パーキンソン病、寿命

4. オートファジー 健康寿命の延伸

5. オートファジーを活性化する食品成分

- ▶ レスベラトロール、スペルミジン、カテキン、アスタキサンチン

疾患に対抗するオートファジー

- ▶ リソソーム膜に穴が開き消化酵素が流出して、腎症などの原因となる
- ▶ ミトコンドリア膜に損傷があると活性酸素が漏れ、遺伝子を傷つけたり細胞を殺し、がんや心不全など様々な疾患を引き起こす
- ▶ 壊れた細胞内小器官、神経変性疾患の原因となるタンパク質凝集塊が選択的オートファジーによって隔離・分解される

アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患、クローン病、発がん、筋萎縮症・ミオパチー、2型糖尿病、遺伝性疾患、動脈硬化、メタボリックシンドローム、感染症、貧血、腎症、心不全、炎症性疾患 など様々な疾患に対して抑制的にはたらく

神経変性疾患の原因となるタンパク質凝集塊をオートファジーによって隔離・分解

- ▶ アルツハイマー病～アミロイドβペプチド、タウタンパク質
- ▶ 孤発性パーキンソン病～繊維状タンパク質α-シヌクレイン凝集塊
- ▶ 家族性パーキンソン病～ユビキチン化されずに残る損傷ミトコンドリア
- ▶ 高尿酸血症（痛風・腎障害）～関節や腎臓に生じた尿酸結晶
 - ▶ 2型糖尿病を起こす膵島アミロイドポリペプチドや動脈硬化のコレステロール結晶もリソソームを傷つける
- ▶ クローン病～オートファゴソーム形成に必須なコア遺伝子 *ATG16L1* の変異が発症に関連
- ▶ 肝臓がん～同じくオートファゴソーム形成に必須なコア遺伝子 *BECN1* (*ATG6* の哺乳類ホモログ) の変異が発症に関連 (マウス)

ルビコンによるオートファジー機能低下が 細胞内脂肪蓄積に関与

- ▶ 高脂肪食マウスでは脂肪蓄積にともなって肝細胞中のp62タンパク質量が増える⇒p62はオートファジーのみで分解されることから、p62が増加することでオートファジー機能が低下していることがわかる
- ▶ その網羅的解析では、ルビコンRubicon タンパク質のみが変化(増加)していた

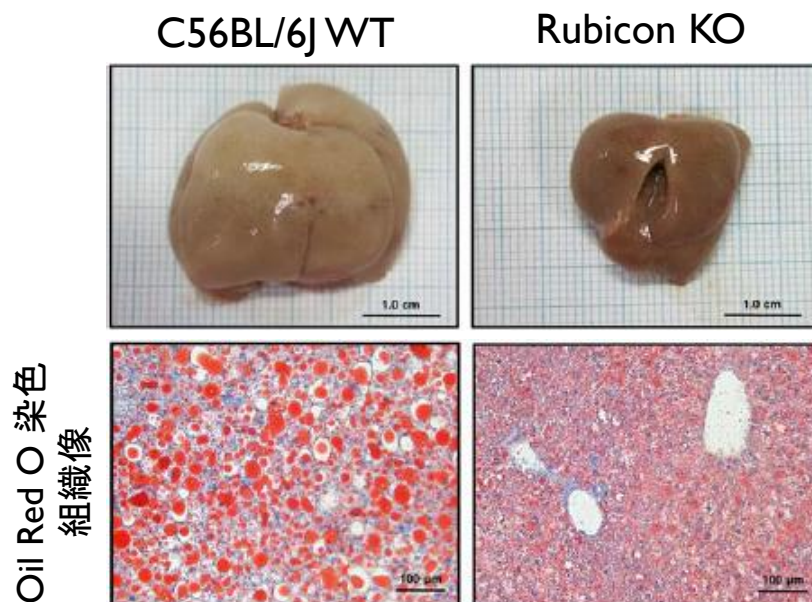
⇒ オートファジー・ブレーキ役としてのルビコン発見(2009年)

- ▶ ルビコンが欠損したマウスでは、肝臓でのオートファジー機能低下はなく細胞内の脂肪蓄積は抑えられた。肝臓のサイズも正常。

Tanaka S et al.: *Hepatology* **64**, 1994-2014 (2016)

「生命を守るしくみ オートファジー」 吉森 保 講談社 BLUE BACKS (2022)

ルビコン欠損マウスでは肝臓でのオートファジー機能低下はなく、細胞内脂肪蓄積は抑えられた



高脂肪食を与えた通常のマウス WT の肝臓は肥大化し、細胞に脂肪が蓄積する
一方、ルビコンノックアウトマウス Rubicon KO の肝臓は外観・サイズも正常で、細胞内脂肪蓄積が抑えられている

オートファジーによって肝臓細胞の脂質が選択的に分解される。
オートファジー機能が低下すること(LC3を指標とするオートファゴソーム形成は正常だが、その後のステップに異常)で脂肪肝となる。

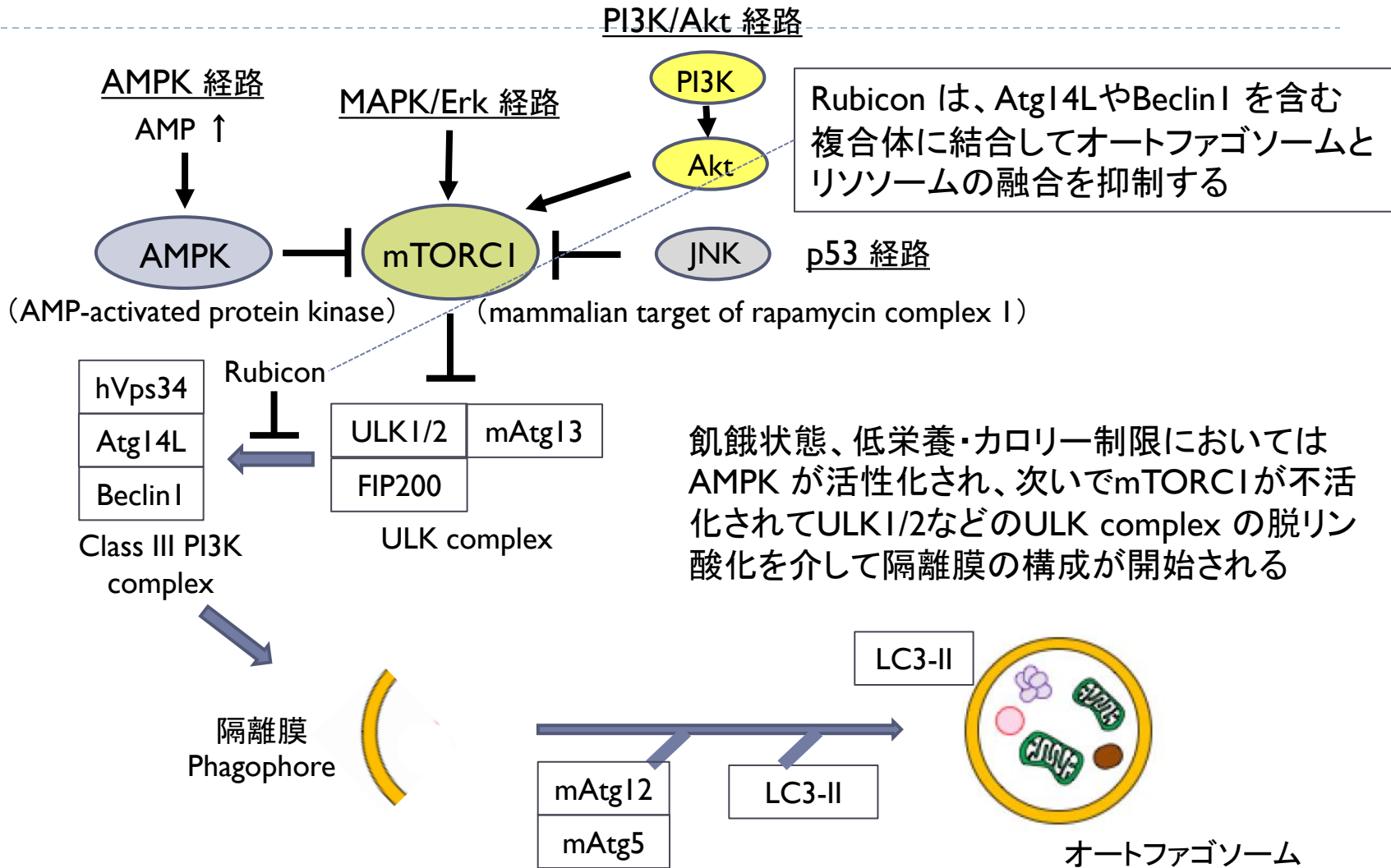
Tanaka S et al.: *Hepatology* **64**, 1994-2014 (2016).

遺伝子変異がなくても食生活など環境要因によって オートファジー機能が低下する

- ▶ 過剰な飲酒習慣もウイルス性肝炎既往もない患者の脂肪肝組織では、
そうでないものに比較してルビコン量が多い
 - ▶ ヒト脂肪肝でもルビコン量が増えてオートファジー機能が低下する
- ⇒ 食生活などの環境要因によって、オートファジー機能が低下する
あるいはルビコン量が増える
- (ルビコンを指標にしてオートファジーが関わる疾患の予防・治療の
可能性)

「生命を守るしくみ オートファジー」 吉森 保 講談社 BLUE BACKS (2022)

オートファジー関連シグナル伝達

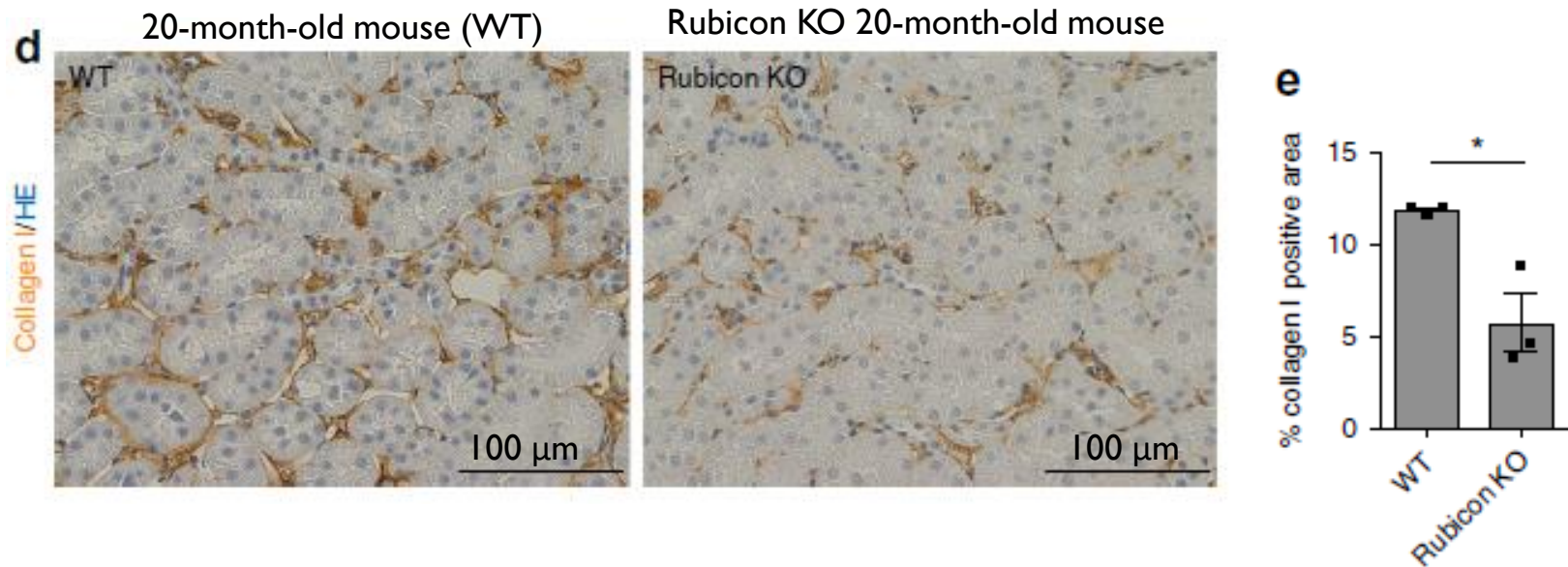


Kim SH and Kim H: Astaxanthin Modulation of Signaling Pathways That Regulate Autophagy. *Mar Drugs* **17**, 546 (2019) を参考に描図

ルビコンタンパク質 ～腎臓障害とオートファジーの関わり

20ヶ月齢高齢マウスWT の腎臓では線維化がみられるのに対して、Rubicon KO マウスでは線維化が有意に抑えられている

抗Collagen-I 抗体による免疫組織染色(赤褐色)

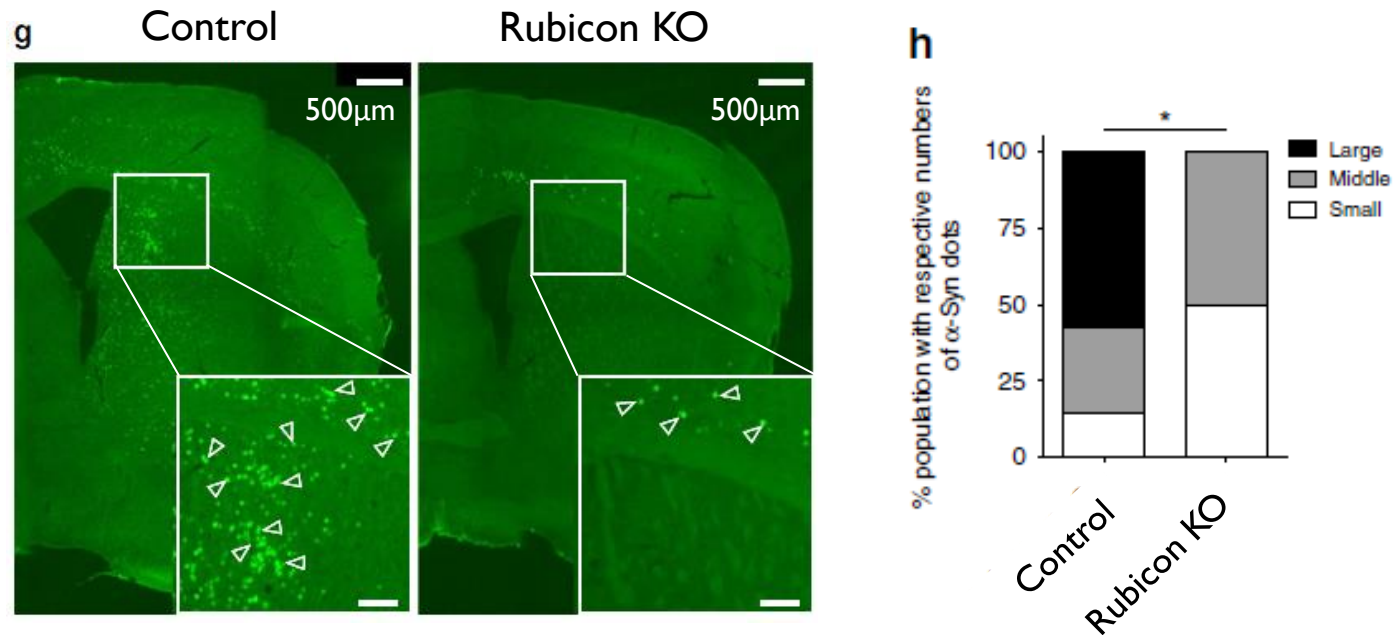


Nakamura S et al.: *Nat Commun* **10**, 847 (2019)

パーキンソン病とオートファジー

パーキンソン病: 神経細胞中に繊維状タンパク質 α -シヌクレインの凝集塊が蓄積することでドーパミンをつくる神経細胞が傷害される

8週齢マウス脳に α -シヌクレインを注射し、10か月後に観察

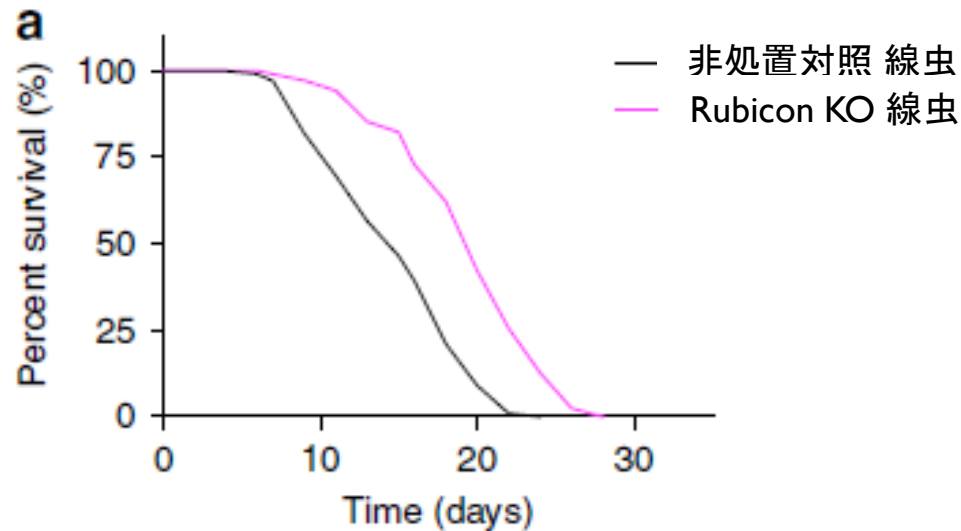


Control では α -シヌクレインの塊(緑色斑点— Δ)は大きく全体に広がっているが、Rubicon KO マウスでは塊は小さく数も減少している

Nakamura S et al.: *Nat Commun* **10**, 847 (2019)

オートファジー機能と寿命

Rubicon KO *C. elegans* 線虫ではオートファジー機能が維持され、寿命が約 1.2倍 延長



Nakamura S et al.: *Nat Commun* **10**, 847 (2019)

1. オートファジーとは

- ▶ 自食作用発見とオートファジー
- ▶ オートファジー関連遺伝子とタンパク質
- ▶ オートファゴソームは細胞のどこでできるか

2. オートファジーの主な機能

3. 様々な疾患に対抗するオートファジー

- ▶ オートファジー抑制因子～ルビコンの関わり
- ▶ オートファジーと脂肪肝、腎障害、パーキンソン病、寿命

4. オートファジー 健康寿命の延伸

5. オートファジーを活性化する食品成分

- ▶ レスベラトロール、スペルミジン、カテキン、アスタキサンチン

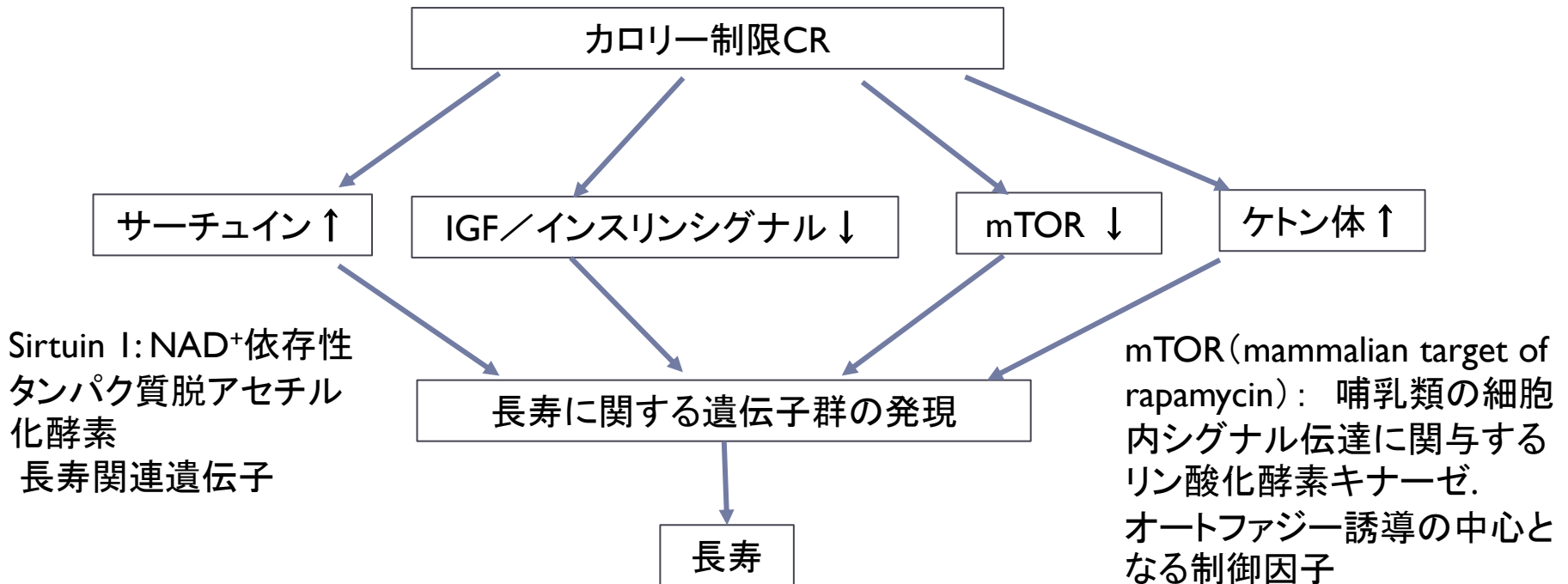
オートファジーと健康寿命の延伸

- ▶ 加齢により、オートファジー機能が低下する～オートファジーのブレーキ役 Rubiconタンパク質が増加する (Nakamura S et al.: *Nat Commun* **10**, 847 (2019))
 - ▶ Rubicon KOマウスでは寿命が延びただけではなく、老化による運動量低下、パーキンソン病等の神経変性疾患、腎線維化などの加齢性疾患が抑制された

寿命延長に寄与する分子経路はいずれもオートファジーを活性化する一方、その抑制は寿命延長効果をキャンセルする

カロリー制限CRによる寿命の延長

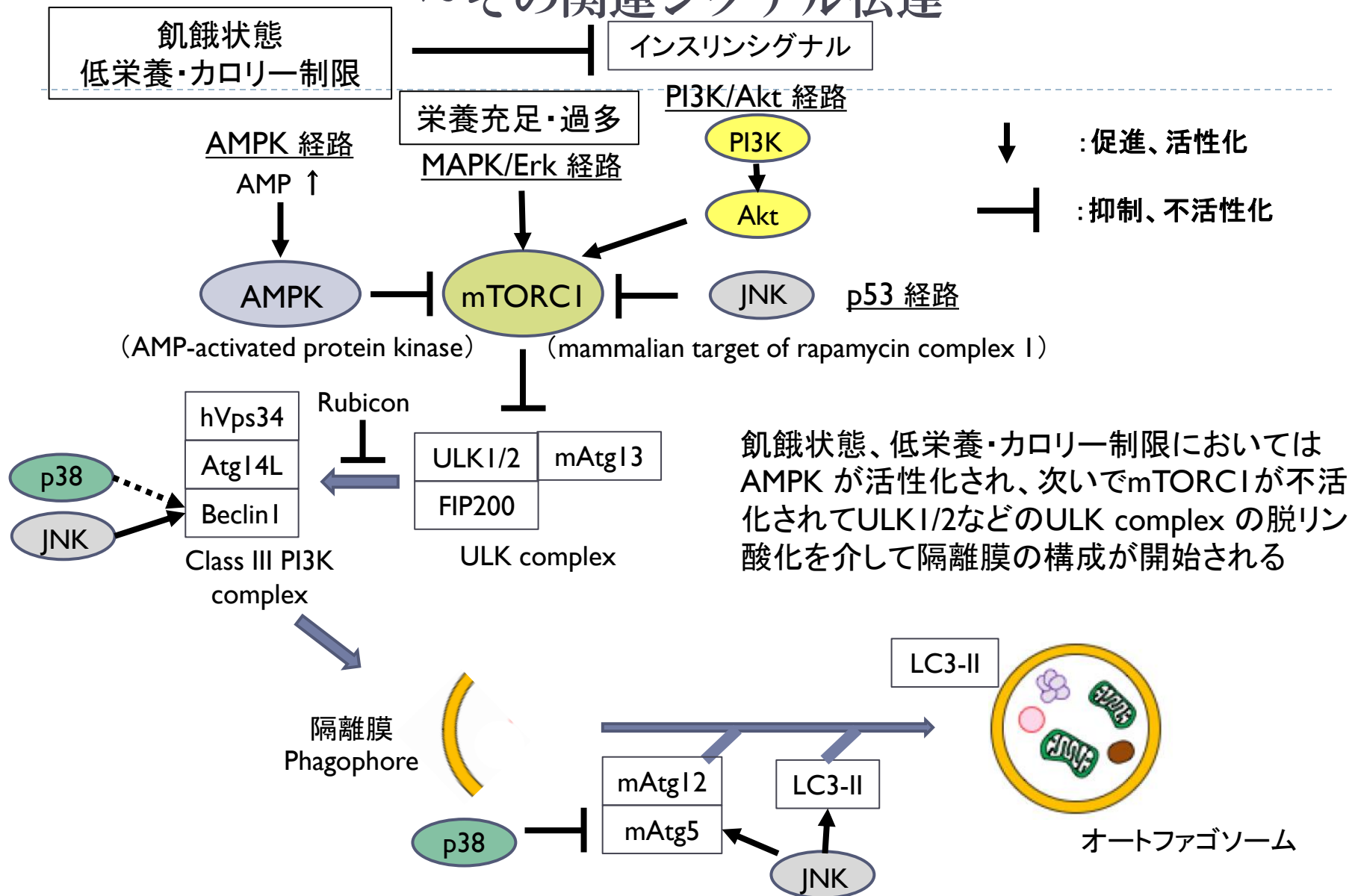
- ▶ 2009年 ウィスコンシン大学:サルを用いた20年にわたるcalorie restriction CR の研究
- ▶ CRはサーチュイン遺伝子の活性化、インスリンシグナルの抑制、mTOR(エムトール)経路の抑制、ケトン代謝などさまざまな因子が密接に関係している



カロリー制限時オートファジーが活性化される

坪田、稲垣: *FoodStyle21* 25(1), 26-29 (2021)

低栄養・カロリー制限におけるオートファジー活性化 ～その関連シグナル伝達



長寿遺伝子 Sirtuin

- ▶ Sirtuin遺伝子は普段はOFF状態となっているが、カロリー制限下におかれた時にスイッチが入って働くとされている
- ▶ 哺乳類では7種類のSirtuin (SIRT1~7)があり、SIRT1は(オートファゴソーム形成に重要なATG5やLC3を脱アセチル化して)オートファジーを進める働きがある
- ▶ レスベラトロールは、このSIRT1を介してオートファジーを促進

久野, 堀尾: *生化学* **93**, 100-108 (2021)

1. オートファジーとは

- ▶ 自食作用発見とオートファジー
- ▶ オートファジー関連遺伝子とタンパク質
- ▶ オートファゴソームは細胞のどこでできるか

2. オートファジーの主な機能

3. 様々な疾患に対抗するオートファジー

- ▶ オートファジー抑制因子～ルビコンの関わり
- ▶ オートファジーと脂肪肝、腎障害、パーキンソン病、寿命

4. オートファジー 健康寿命の延伸

5. オートファジーを活性化する食品成分

- ▶ レスベラトロール、スペルミジン、カテキン、アスタキサンチン

長寿遺伝子Sirtuinを活性化する レスベラトロール

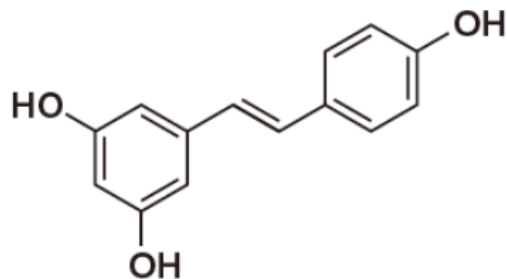
(トランス型)レスベラトロール Resveratrol:

ブドウの果皮などに含まれる抗酸化物質

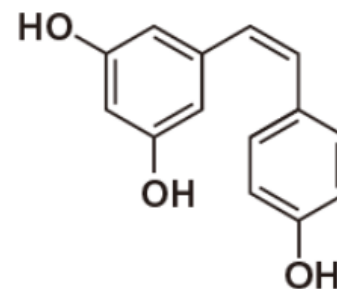
スチルベノイド(スチルベン誘導体)ポリフェノールの一種

2003年Dr. Guarante: レスベラトロールが Sirtuinを活性化し、マウス寿命を延長すると発表

レスベラトロールはカロリー制限とは関係なく、スイッチの役を持っている(ATG5やLC3を脱アセチル化してオートファゴソーム形成を進める)

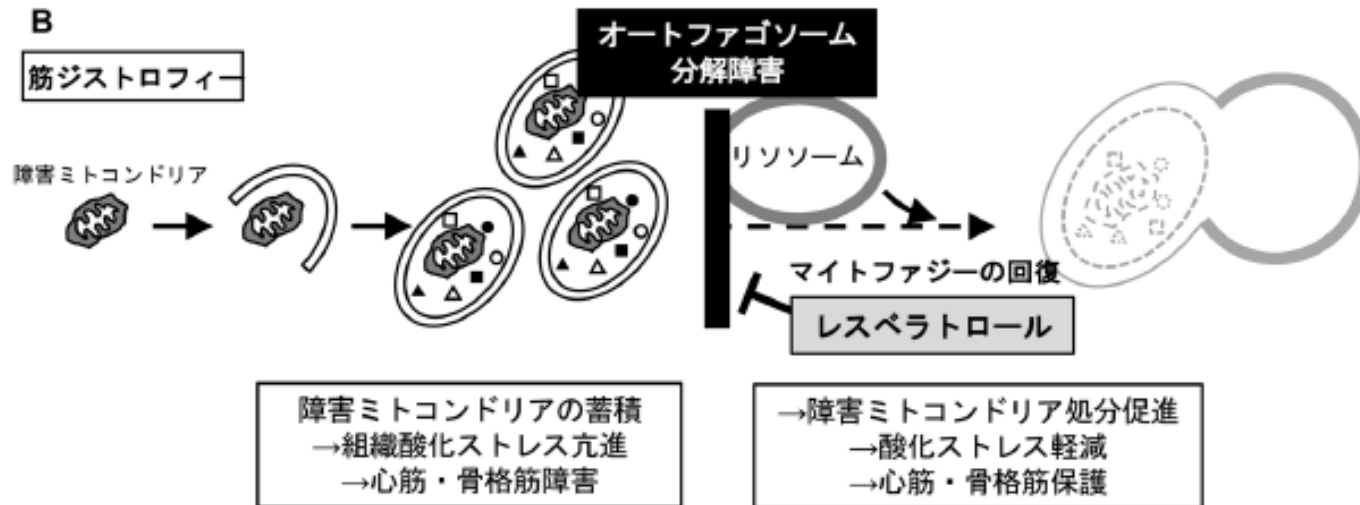


トランス型レスベラトロール



シス型レスベラトロール

筋ジストロフィーに対する レスベラトロールの効果



筋ジストロフィーは、オートファゴソーム形成後の分解障害が原因となって起きる骨格筋や心筋でのマイトファジー障害(障害ミトコンドリアの蓄積)が要因と考えられる

マイトファジー: 損傷ミトコンドリアをオートファジーにより分解・処分する

ジストロフィン欠損 mdx マウス (Duchenne 型筋ジストロフィーモデル)

- ・レスベラトロールが障害ミトコンドリアのオートファゴソームでの分解を促進する (マイトファジーを回復) ことで筋ジストロフィーによる筋障害を軽減
- ・SIRT1を介してオートファジーを促進する

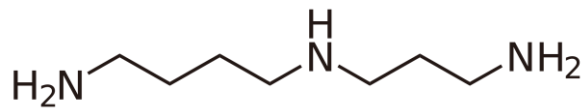
Morselli E et al.: *J Cell Biol* **192**, 615–629 (2011)

久野、堀尾: *生化学* **93**, 100-108 (2021)

スペルミジン Spermidine

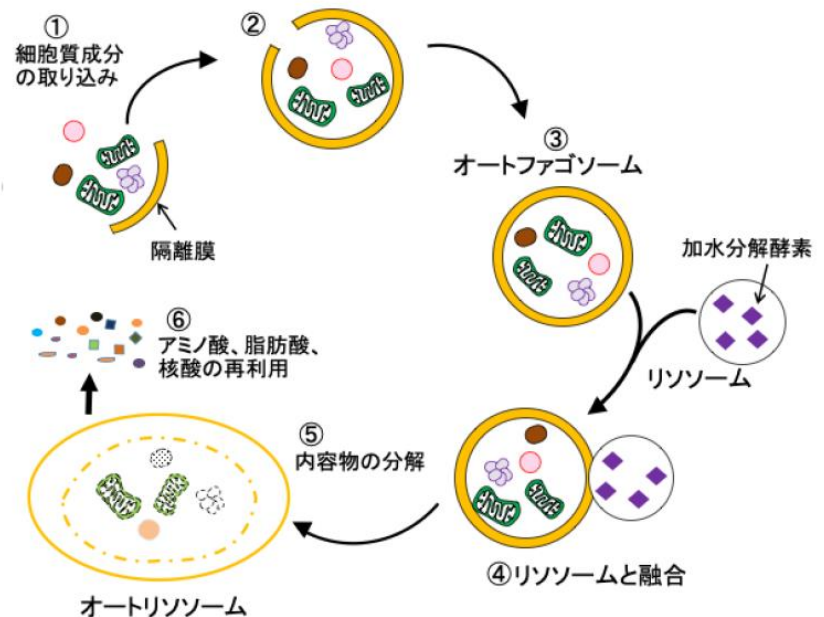
豆類、発酵食品 納豆・みそ・しょうゆ、チーズ
ポリアミンのひとつ。RNA合成酵素を活性化する

- ▶ スペルミジン摂取はテロメアの短縮を抑制して寿命を延長する(抗加齢効果)
GeroScience **43(2)**, 673-690 (2021)
- ▶ スペルミジン摂取量の増加は死亡率の低下に関連 *Am J Clin Nutr* **108(2)**, 371-380 (2018)
- ▶ スペルミジンの抗老化作用は主にオートファジーの誘導による
- ▶ オートファジーを促進してアミロイドβプラークを分解することで認知症やアルツハイマー病の進行を抑える



Spermidine

ポリアミン: 第一級アミノ基が2~3つ以上
結合した直鎖脂肪族炭化水素



銀座東京クリニック www.f-gtc.or.jp/spermidine/spermidine.html

茶カテキンEGCg とオートファジー

茶カテキンの主要成分エピガロカテキンガレートEGCg (epigallocatechin gallate) によるオートファジーの活性化

- ▶ EGCg 100 μ Mで前処理したヒト線維芽細胞由来RSa細胞において、オートファゴソーム形成必須タンパク質LC3-II の顕著な増加がみられた
- ▶ EGCg によるオートファジー誘導の活性化もしくはオートファゴソームの分解抑制の可能性

一村義信: 千葉医学雑誌 83(5), 209-210 (2007)

膵β細胞における アスタキサンチンの抗酸化作用とオートファジー

- ▶ 飽和脂肪酸パルミチン酸により機能障害を起こさせたマウス膵β細胞株MIN6細胞において、アスタキサンチンはJNK経路を負に制御して炎症性サイトカインMCP-1分泌を抑制する。
- ▶ 同時に、オートファジーを代償的に作動してパルミチン酸の作用に拮抗して働いている

MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1) : 単球遊走因子、炎症性サイトカイン

北原敦子ら: 膵β細胞におけるアスタキサンチンの抗酸化作用とオートファジー機構の検討.
糖尿病 **63(suppl)**, S260 (2020)

アスタキサンチンAxとオートファジー

- ▶ AMPK (AMP-activated protein kinase) 活性化を介してmTORC Iを阻害してオートファジーを誘導

- ▶ Ax はAMPK を活性化して中性脂肪の蓄積や肝細胞での脂質生成を抑制した～ Ax の抗酸化作用およびオートファジー活性化による脂肪蓄積の抑制

Yang J-P et al.: *Int J Mol Sci* **19(9)**, 2563 (2018)

- ▶ アスタキサンチンAxはPI3K/Akt 経路のAkt を抑制することでmTORCIを阻害し、結果的にオートファジーを誘導

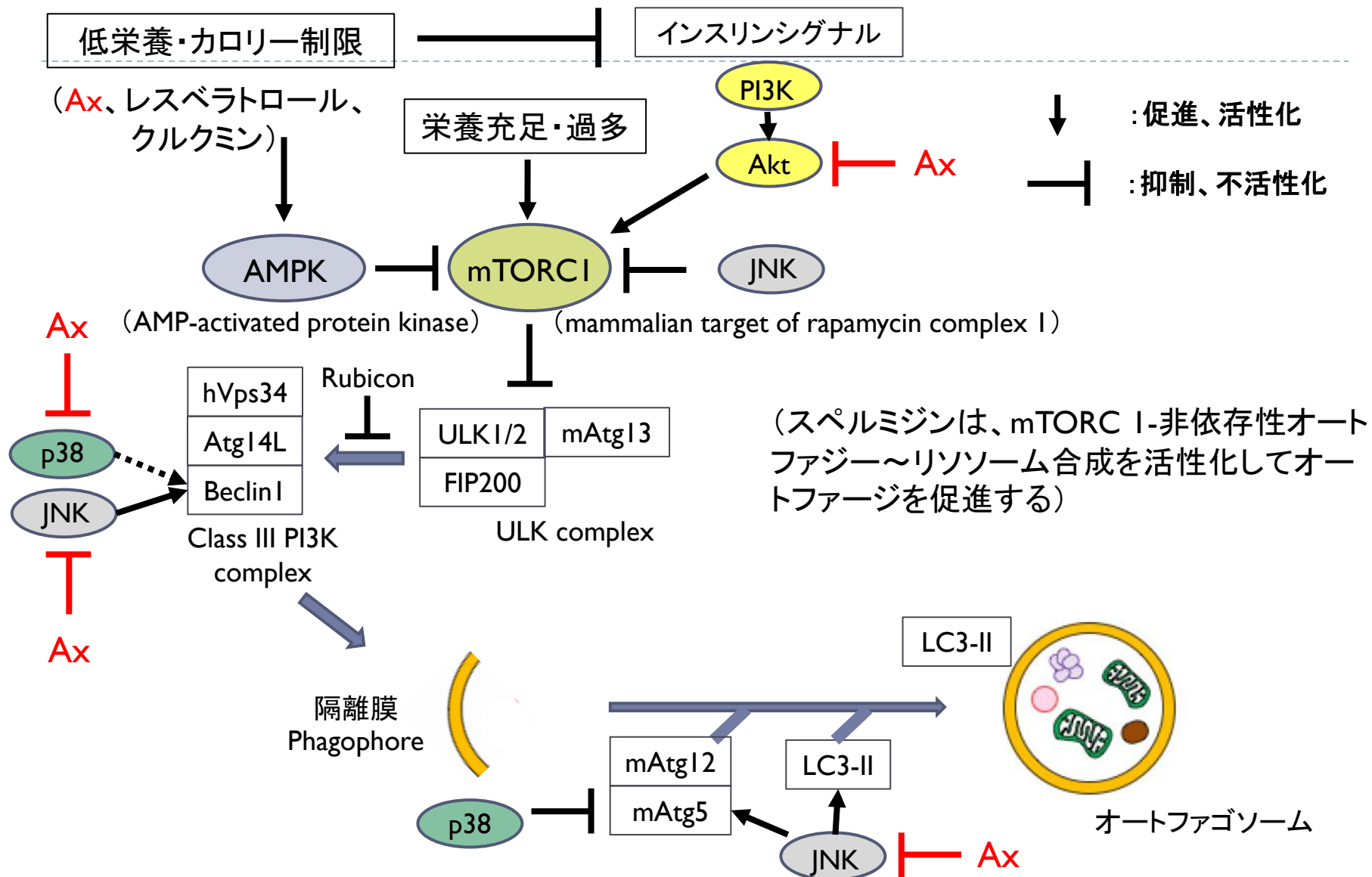
- ▶ 一方、AxはJNKの活性を阻害してBeclin IやLC3 の働きを止めてオートファジーを阻止するはたらきもある。

- ▶ これにより、自己免疫性の肝炎の進行を止める

Li J et al.: *PLoS One* **10(3)**, e0120440 (2015)

Fakhri S et al.: Astaxanthin, COVID-19 and immune response: Focus on oxidative stress, apoptosis and autophagy. *Phytother Res* **34**, 2790-2792 (2020)

オートファジー関連シグナル伝達へのAxの作用



BioAstin® Ax による ミトコンドリア機能向上とオートファジー

東洋酵素化学

アスタキサンチン製剤「バイオアスチン」

オートファジー機構への好影響の可能性も

健康素材の研究開発と

製造販売などを行う東洋

酵素化学（本社千葉県、

宮川進之社長、☎047

—355—7111）は、

アンチエイジングに貢献

する健康食品素材として

アスタキサンチン製剤

「バイオアスチン」を提

案している。アスタキサ

ンチンは近年、アンチエ

イジングに深くかかわる

オートファジー（細胞の

自食）機構に好影響を与

える可能性が指摘されて

おり、注目度が高まって

いる。同社の「バイオア

スチン」については、ミ

トコンドリアの呼吸（エ

ネルギー産生）を向上さ

せる働きが確認されてお

り、この働きが、オート

ファジー機構への効果に

つながっている可能性も

ある。

体内のオートフ

ァジー機構が注目

近年、アンチエイジ

ングに深く関与するものと

して、体内のオートファ

ジー機構が注目されるよ

うになっている。オート

ファジーは、細胞内にた

まった不要なタンパク質

などを、リサイクルし、

体内で再活用するための

仕組み。こうした働きが

あるため、細胞は恒常性

を保つことができ、老化

抑制につながるという。

この仕組みを発見した研

究者が、ノーベル賞を受

賞したことでも有名にな

った。

オートファジーが何ら

かの理由で機能不全にな

ると、疾病や体調不良、

肌の老化などにつながる
可能性があることが知ら
れている。

アスタキサンチンは、

このオートファジーを活

性化する働きを持つこと

が示唆されており、注目

が高まっている。オート

ファジーについて紹介し

た、最近のテレビの情報

番組でも、活性化する成

分の一つとしてアスタキ

サンチンが紹介され、話

題となった。

ミトコンドリア由来酸

化ストレス軽減を確認

同社のアスタキサンチ

ン製剤「バイオアスチン」

については、長崎大学と

の共同研究で、ミトコン

ドリアにおいて発生する

活性酸素種（ROS）に

誘因される筋繊維細胞死

日本流通産業新聞 2022年8月11・18日合併号

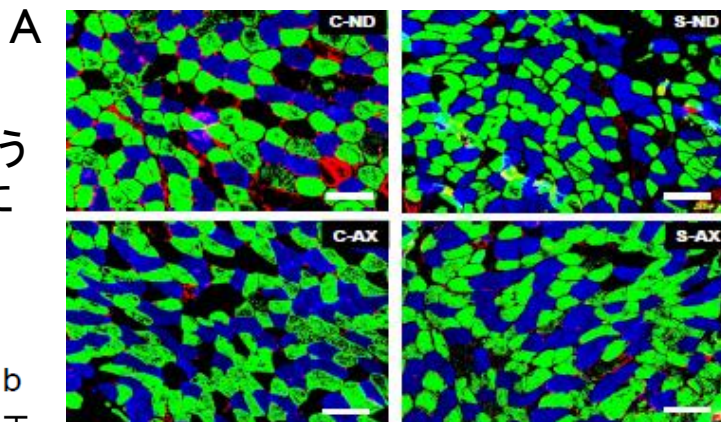
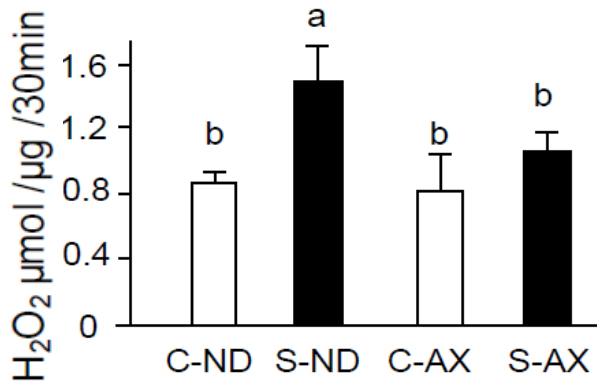
ミトコンドリア活性酸素種ROS消去による 遅筋の廃用性萎縮予防

C57/BL6J マウス6週齢♂、各群6匹
 対照(C-ND)群、尾部懸垂(S-ND)群、0.2%AX (C-AX)群、
 尾部懸垂+0.2%AX 飼料(S-AX)群: 自由摂取 4週間

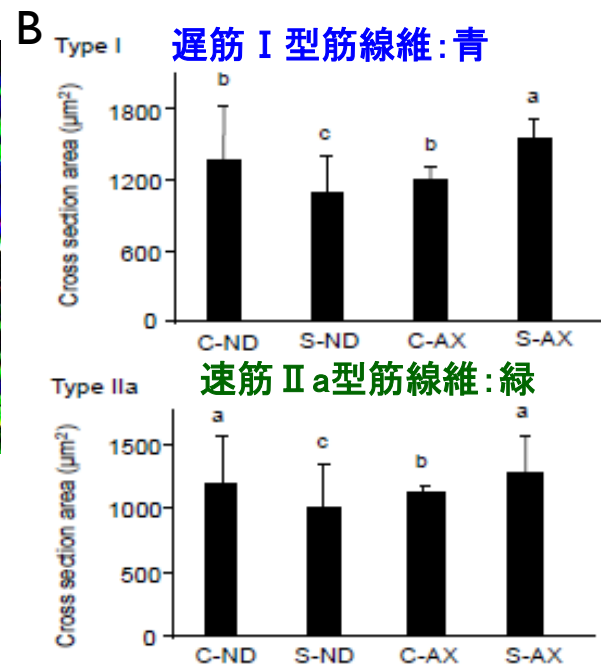
尾部懸垂 S による
後肢非荷重状態

各群のヒラメ筋断面図 (A) および各筋線維面積比較 (B)

ヒラメ筋廃用性萎縮にともなう
過酸化水素産生はAx摂取に
より抑制された



遅筋 I 型筋線維: 青
速筋 II a型筋線維: 緑

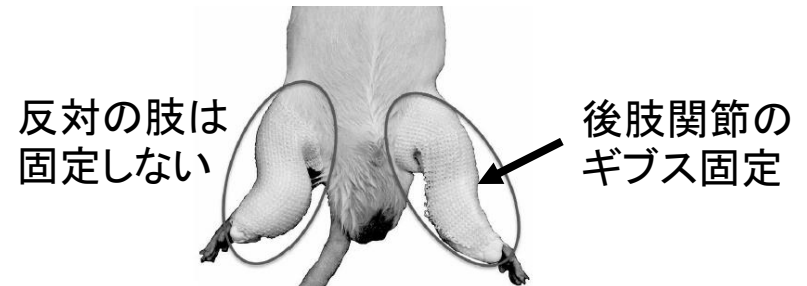


活性酸素を発生するミトコンドリアの除去に、
オートファジーが関与か？

Sun L et al.: *Nutrients* 13, 379 (2021)

廃用性筋萎縮に対するアスタキサンチン摂取の効果

- ▶ ラット後肢関節ギブス固定により生じる活性酸素種ROSの酸化ストレスが廃用性筋萎縮を起こす



14 週齢Wister系ラット

- ▶ Placebo対照群 n=7
- ▶ 0.04% Ax (BioAstin®ハワイアンアスタ) 摂取群 n=8
- ▶ 0.2% Ax (BioAstin®ハワイアンアスタ) 摂取群 n=8

それぞれ2週間後すべてのラット片側の後肢関節をギブス固定し、さらに10日間飼育した後、後肢筋肉の酸化ストレスとタンパク質分解状態を比較

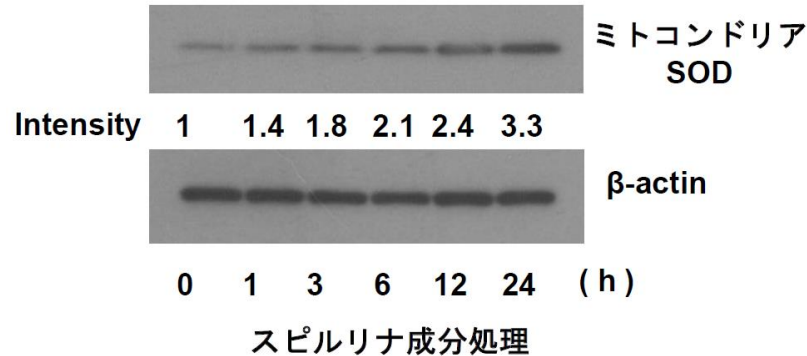
- ▶ アスタキサンチン Ax は、酸化ストレスやタンパク質分解を抑制して廃用性筋萎縮を抑制する

⇒オートファジーの関与か？

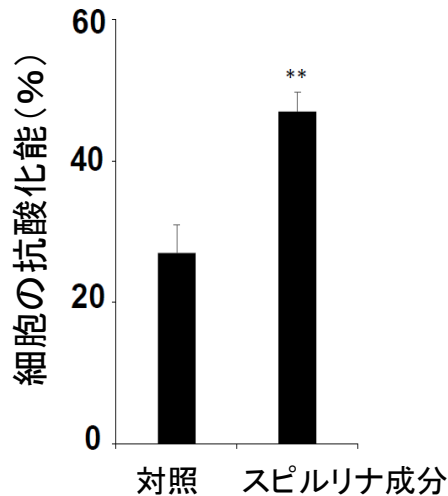
Shibaguchi T et al.: *Physiol Rep* 4, e12885 (2016)

スピルリナ成分のアンチエイジング作用 ヒト老化線維芽細胞ミトコンドリア機能の回復

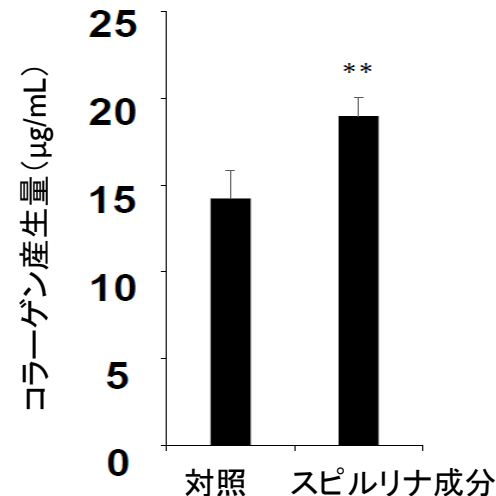
1. ミトコンドリア抗酸化酵素スーパーオキシド・ジスムターゼSODの増加



2. 細胞抗酸化能の増加



3. コラーゲン産生量の増加

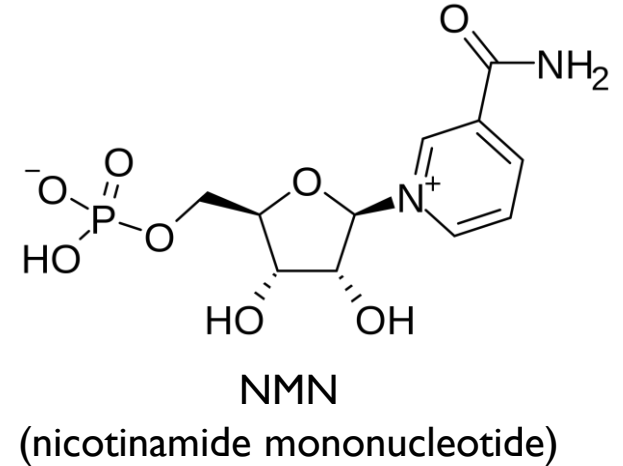


特願 2021-092585: 発明の名称: アンチエイジング剤およびその製造方法

国立大学法人高知大学 難波卓司、町原加代

NMN（ニコチンアミドモノヌクレオチド）はサーチュインを介してミトコンドリアとテロメアを活性化する

- ▶ エネルギー産生にはミトコンドリアに存在する補酵素NADが必要
- ▶ 加齢とともにNADは減少し、NMNの合成能力も低下する
- ▶ NADはNMNから変換されてできる。NMNの補充が好ましい



ミトコンドリアの活力維持やエネルギー産生の回復には、加齢とともに衰える活性酸素消去能もケアする必要がある

⇒NMNの機能を有益に導くためにアスタキサンチンとの相互作用は重要な生理的意義がある

テロメア：染色体の両端に見られる一定の塩基配列の反復構造。細胞分裂にともない短くなる

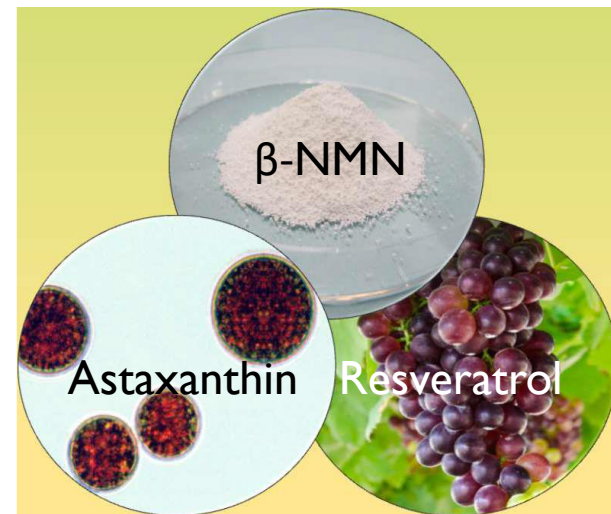
Guarente L: Mitochondria--a nexus for aging, calorie restriction, and sirtuins? *Cell* **132**, 171 (2008)

エイジングケア～夢の三重奏

- ▶ NMN+アスタキサンチン+レスベラトロールはエイジングケアにおける“夢の三重奏”（東洋酵素化学株式会社）
 - ▶ NMN とアスタキサンチンの同時摂取による相乗効果 東洋酵素化学(株)
FoodStyle 21 **25(4)**, 15 (2021)
 - ▶ NMNとレスベラトロールとの組合せ「VINEATROL 20M」サンブライト(株)
FoodStyle 21 **25(3)**, 13 (2021)

- ▶ NMN摂取の効果

- ▶ 身体活動量増大、肥満抑制
- ▶ エネルギー代謝促進
- ▶ 骨格筋ミトコンドリア機能改善
- ▶ 骨密度上昇
- ▶ インスリン抵抗性改善(血糖値低下)
- ▶ 視力改善
- ▶ 神経細胞死抑制(認知機能の改善)



オートファジーを活性化する生活習慣

- ▶ 腹八分目にする
- ▶ 間食を控える
- ▶ 夕食は早めにする
- ▶ 適度な睡眠
- ▶ 高脂肪食を控える
- ▶ 適度な有酸素運動をする

オートファジー機能の維持

ご清聴ありがとうございました