

令和 2 年 3 月 17 日	発表者 澤田 航太
【Journal】 <i>Oxid. Med. Cell. Longev.</i> , 2019 , 2019, 1-9.	
【Title】 Kynurenine, a Tryptophan Metabolite That Increases with Age, Induces Muscle Atrophy and Lipid Peroxidation	
【Affiliation & Authors】 Augusta University Helen Kaiser, Mark W. Hamrick, <i>et al.</i>	
【Abstract】 近年、先進国の平均寿命は増加しているが、健康寿命の重要性も指摘されている。サルコペニア（加齢性筋肉減少症）の根治が健康寿命の延伸につながると考えられている。サルコペニアは、加齢や疾患により、筋肉量が減少することにより、握力などの全身の筋肉低下が起こる疾患である。サルコペニアの発症メカニズムは未だ未解明であり、治療薬も存在しない。従って、その病態発症メカニズムの解明が求められている。本研究では、並体結合研究により、若齢マウスの血液が老齢マウスの損傷した筋肉の修復を増進するという知見を基に、アミノ酸の一つである kynurenine (KYN) に着目し研究を進めた。KYN は、indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) が tryptophan を異化することで産生される。KYN 処理したマウス、ヒト由来の筋芽細胞の H₂O₂ 量を評価した結果、両細胞で H₂O₂ 量の増加が確認された。また、老齢マウスの筋繊維サイズの評価では、加齢により筋繊維サイズが小さくなることが確認された。次に、IDO 阻害剤 (1-MT) で処理した老齢マウスは、筋繊維サイズと筋力の増加を示した。一方、<i>in vitro</i> での Ahr (Aryl hydrocarbon Receptor) アンタゴニスト (CH-223191) を添加した筋芽細胞 (C2C12)、<i>in vivo</i> での Ahr-KO マウスの H₂O₂ 量を評価した結果、KYN で誘発される H₂O₂ の産生に影響がないことが確認された。この結果から、KYN が Ahr の活性化とは無関係に H₂O₂ を増加させることが示唆された。タンパク質分析によって、KYN 処理により VLCAD (very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase) が増加することが確認された。従って、VLCAD は KYN によって活性化され、ROS 及び脂質過酸化を増加させる可能性のある因子として示唆された。筆者らの研究より、加齢に伴う KYN 増加によって、酸化ストレスの増加を引き起こすことがサルコペニアの根底にある発症メカニズムの新たな一因となる可能性が示された。	