第47回

金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学，同 教授*
門野　至　Itaru Monno　✉ imonno@kanazawa-med.ac.jp
小倉　慶雄　Yoshio Ogura
古家　大祐*　Daisuke Koya

Class 一般医向け ★★★

Urolithin A はマイトファジーを誘導し，線虫の寿命延長と齧歯類の筋機能増強に働く

Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in C. elegans and increases muscle function in rodent.

Ryu D, Mouchiroud L, Andreux PA, et al. Net Med. 2016 ; 22 : 879-88.

かつて，ベリーやナッツなどの野生の木の実は人類にとって非常に重要な栄養源であり，それらの多くには自然化合物である Ellagitannins（ETs）が含まれていた。現代においては，ザクロにも多くの ETs が含有され，日常的に広く摂取されている。ETs は胃で加水分解されると Ellagic Acid（EA）となり，それがさらに腸内細菌叢により代謝され，最終産物の Urolithin A（UA），Urolithin B（UB），Urolithin C（UC），Urolithin D（UD）になるとされる。

現在に至るまで，Urolithin の作用機序や長期投与の有効性について検証を行った研究はなかった。そこで著者らは，線虫における Urolithin の生物学的効果，哺乳類細胞における働き，さらには齧歯類への影響について検証を行った。

■ Urolithin は線虫の寿命延長と運動能力向上に働く

著者らはまず，線虫を卵から死亡するまで，UA，UB，UC，UD を標準濃度の50μM 投与下で飼育したところ，対照群と比較し，それぞれ45.4％，36.6％，36.0％，19.0％の寿命延長を認めた。一方，同濃度の EA を投与しても寿命延長効果は認めなかった。

著者らは最も寿命延長効果がみられた UA に着目し，10～50μM まで濃度を調整した上で投与を行って飼育したところ，容量依存的に寿命延長効果を認めた。また，線虫の飼料中に含有する OP50，HT115などの大腸菌が UA の効果に関与するかを調べるため，UV 照射にて大腸菌を殺菌した上で UA を投与してみたところ，寿命延長効果は失われなかった。よって，UA の効果は大腸菌を介してではなく，直接作用によることが示された。線虫の運動能力への影響も評価を行ったところ，老化とともに低下する咽頭収縮能と移動能が，UA を投与することで改善がみられた。さらに，UA を投与した高齢線虫（日齢８）では，対照群と比較して筋組織の線維構造が良好なまま維持されており，これが運動性の改善に関連していると考えられた。

■ UA による寿命延長にはミトコンドリア機能が必要である

次に著者らは，UA が寿命延長に働く経路を特定するため，線虫においてインスリン / インスリン様成長因子（dap-16）のシグナル経路，カロリー制限により活性化される経路（eat-2），ミトコンドリア代謝経路（コハク酸脱水素酵素関連遺伝子 mev-1），AMPK 経路（aak-2）の遺伝子変異線虫を用いてそれぞれ分析した。daf-16とeat-2の変異株においては，対照群と同等に UA 投与にて平均寿命の延長を認めた。一方，aak-2変異株においては UA 投与でも寿命がわずかしか延長せず，寿命延長効果には AMPK 経路の部分的な関与が示唆された。さらに，mev1変異株では UA 投与下で全く寿命延長が認められず，UA の寿命延長効果はミトコンドリア機能に完全に依存することがわかった。

以上より，UA の効果はミトコンドリアとの関連が考

SAMPLE
Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.