

2023 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	メチオニン給与による筋肉アンセリン・クレアチン量増加の研究 ーメチル基転移反応を駆使した代謝機構の観点からー
キーワード	①アンセリン、②クレアチン、③メチル基転移反応

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	カイ シンイチ 甲斐 慎一
配付時の所属先・職位等 (令和5年4月1日現在)	新潟食料農業大学 食料産業学部 助教
現在の所属先・職位等	新潟食料農業大学 食料産業学部 助教
プロフィール	2017年3月、新潟大学大学院自然科学研究科生命・食料科学専攻、博士後期課程修了、博士(農学)の学位を取得。博士研究員を経て、2020年4月より現職。 代謝メカニズムを駆使した飼料栄養による食肉の高品質化に関する研究を中心とし、近年ではメタボロミクスを用いた飼料アミノ酸給与による筋肉代謝の検討も進めている。

1. 研究の概要

食肉に特徴的に含まれるアンセリンおよびクレアチンは、ともに機能性表示食品やサプリメントとしても利用されている機能性物質である。これら両物質はその機能性に関する研究は多数報告があるものの、これらの量を動物の筋肉で増加させる研究はあまり進んでいない。

これらはともにメチル化転移反応により生合成されるが、その際にメチル基を供与するのはメチオニンである。そこで本研究では、飼料メチオニンの給与により筋肉アンセリンおよびクレアチン量の同時的な増加を検討し、同時に代謝酵素の遺伝子発現解析による分子生物学的な解析も試みた。

必須アミノ酸であるメチオニンは、穀類を中心とする一般的な飼料において不足しがちであるため、動物の最大成長という観点から飼料添加物として広く利用されてきた。一方で本研究では、食肉の機能性の向上という観点からメチオニンの給与を検討しており、飼料メチオニンの新たな役割の提案も期待される。

2. 研究の動機、目的

食肉とは、高いアミノ酸スコアを有する食品の代表であり、人間のタンパク質栄養に大きく貢献してきた。特に日本においては、戦後の食肉に代表される動物性タンパク質の摂取量の増加と並行して、平均寿命は伸長を続け、現在では世界有数の長寿国になったと考えられている。しかしながら、近年では安価な外国産食肉との差別化のためや、消費者の健康志向の高まり等を受け、これまで以上に高い付加価値を持つ食肉の生産が求められている。

そのような現状の中で、申請者はこれまで、ニワトリむね肉に特徴的な機能性成分であるアンセリンに着目し、その筋肉中での量を飼料によって増加させる研究を進めてきた。

アンセリンとは主な食肉、特にニワトリむね肉に特に多く含まれており、抗酸化作用や血糖値・血圧低下作用などの多様な機能性から、食肉の機能性物質として注目されている。事実、

アンセリンを成分名とした機能性表示食品は、2022 年 10 月現在では 41 商品にのぼる。アンセリンは、 β -アラニンとヒスチジンから生合成されるカルノシンを前駆体として、そのメチル化(図、反応①)によって生合成される。

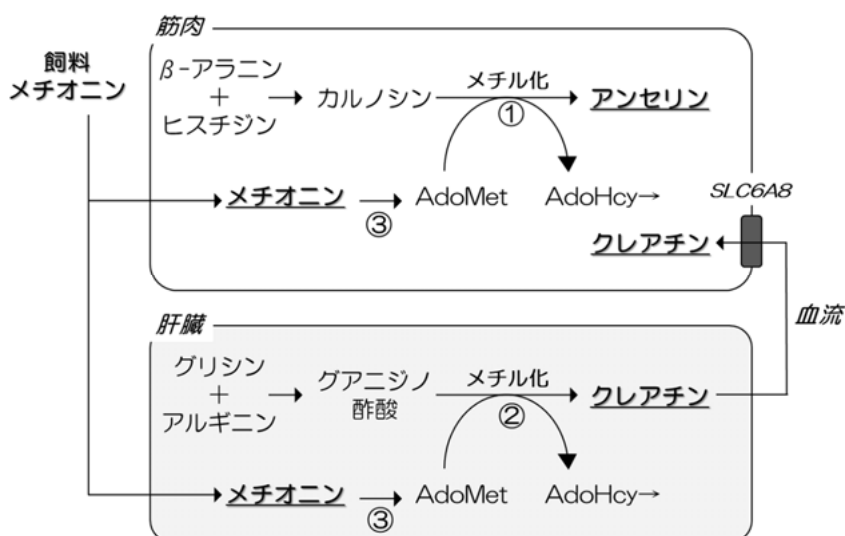


図 アンセリンおよびクレアチンの代謝および輸送経路

①：カルノシン N-メチルトランスフェラーゼ、②：グアニジノ酢酸 N-メチルトランスフェラーゼ、③：メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ、AdoMet：S-アデノシルメチオニン、AdoHcy：S-アデノシルホモシステイン、SLC6A8：Solute Carrier Family 6 Member 8

一方で、食肉にはクレアチンという機能性物質もまた存在する。クレアチンは食肉による含有量の差こそ見られないものの、食肉共通の機能性物質と見なされている。クレアチンは筋収縮におけるエネルギー源としての役割を持つことから、特にスポーツ用サプリメントとして広く市場に流通している。しかしながら、アンセリンとは対照的に、その代謝は肝臓が中心である。第 1 段階であるグリシンとアルギニンからのグアニジノ酢酸の生合成は、腎臓または肝臓である。その後、肝臓においてグアニジノ酢酸から「グアニジノ酢酸 N-メチルトランスフェラーゼ」によって、クレアチンが生合成(図、反応②)された後、クレアチンは血流に乗り、トランスポートタンパク質、「SLC6A8(Solute Carrier Family 6 Member 8、Creatine Transporter 1 とも呼ばれる)」によって筋肉に取り込まれる。

アンセリンは筋肉、クレアチンは肝臓にて、それぞれ異なるメチル基転移酵素によって生成されるが、この時にメチル基供与体として働くのが、メチオニンがアデノシル化を受けて生成する(図、反応③)S-アデノシルメチオニン(AdoMet)である。すなわち、アンセリンとクレアチンの優秀な供給源であるニワトリへ、メチオニンを給与する事により、AdoMet によるメチル化の亢進を介したアンセリン・クレアチンの増加が推察される。

そこで本研究では、飼料メチオニン給与による筋肉アンセリンおよびクレアチン量の増加を検討した。メチオニン給与という 1 つの刺激により、アンセリン、クレアチンという近年注目を集めている 2 つの機能性物質を、同時的に増加させるという、「一粒で二度おいしい」研究であるとも言える。さらに並行して、これらの代謝酵素の遺伝子発現解析による分子生物学的メカニズムの解明にも挑戦した。メカニズムを明らかにすることで、将来的には、本研究よりもさらに効率的なアンセリン、クレアチン量の増加へつながる道を開くことが期待される。

3. 研究の結果

21 日齢のニワトリ(チャンキー系のブロイラー、メス)に、コントロール飼料(飼料中にメチオニンを 0.5%含む)および高メチオニン飼料(コントロールの 2 倍量、飼料中にメチオニンを 1.0%含む)を 10 日間摂取させた。飼料及び水は自由摂取とし、各群の数は 6 羽ずつとした。10 日間の給与期間終了後、ニワトリの翼下静脈から血漿を採取し、続いてむね肉および肝臓を採取した。その後、各種代謝物は HPLC により、各種代謝酵素の遺伝子発現解析は RT-qPCR

により定量を行った。

アンセリン代謝に関して、飼料メチオニンの給与による筋肉アンセリン量の有意な増加は見られず、同様に代謝酵素の発現量にも影響は見られなかった。

クレアチン代謝に関しても同様に、飼料メチオニンの給与による筋肉および肝臓のクレアチン量に有意な増加は見られず、また代謝酵素の発現量への影響も見られなかった。

その一方でメチオニン代謝に関して、筋肉においては、飼料メチオニンの給与により遊離メチオニン量は有意に増加した($P<0.01$)ものの、AdoMet 量および AdoHcy 量には影響が見られず、代謝酵素の遺伝子発現量への影響も見られなかった。肝臓においては対照的に、飼料メチオニンの給与により遊離メチオニン量には有意な増加が見られなかったものの、AdoMet 量および AdoHcy 量は有意に増加し($P<0.05$)、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ 2A の発現が有意に上昇した($P<0.05$)。

総じて、飼料メチオニンの給与により筋肉アンセリンおよびクレアチン量の増加は観察されなかった。一方で、これら両物質のメチル基転移反応に関与するメチオニン代謝には影響が見られ、かつ筋肉と肝臓で異なる応答を示した。今後は、本研究で得られた筋肉および肝臓におけるメチオニン代謝の組織間の違いを踏まえつつ、飼料メチオニンの給与レベルの検討を中心に、引き続き食肉の高品質化の研究を進めていく。

4. 研究者としてのこれからの展望

食肉の研究は応用研究の分野として発展を遂げてきましたが、当然その下地には生化学を中心とした基礎研究があり、特に私の関心のある筋肉代謝の研究は、基礎研究の要素も少なからず含みつつ進展してきました。一方、近年の分子生物学分野でのゲノム編集技術の確立以降、医療分野をはじめとした様々な応用分野での世界レベルでの急速な発展には目を見張るものがあり、応用研究の進展には基礎研究の充実が必要である事を痛感せずにはられません。

私は今回の研究助成の採択を経て、今後、ともすれば互いに独立しあっているとも捉えられがちな、基礎分野と応用分野を有機的に連結させる橋渡しとなる研究を進めていきたいとの思いを新たにしました。基礎研究にも足をつけることで、食肉の高品質化という応用研究が、従来とは異なる新たな観点を得、発展していくものと信じ、今後も研究に打ち込んでいく所存です。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

今回は、数ある応募課題の中から本研究課題を採択頂きまして、誠にありがとうございました。心より感謝申し上げます。

食肉の研究では、当然動物の筋肉を主な対象としており、私もこれまでは主に筋肉を扱ってきました。しかしながら給与したアミノ酸は筋肉のみではなく、肝臓をはじめとした様々な組織で代謝されるため、その全体像を捉えるためには筋肉以外での組織を検討する必要性を痛感しておりました。この度の研究助成により、初めて筋肉に加え肝臓での解析を進める事が出来、その解析結果から、今後の研究を進めていくうえでの重要なヒントを得る事が出来たと確信しております。

飼料原料を輸入に大きく依存している日本国内では、飼料価格の高騰による畜産経営の圧迫はかねてよりの課題でした。昨今の世界情勢による穀物価格のさらなる高騰により、状況はより厳しさを増しております。従来のタンパク質源としての役割のみでなく、新たに高機能性を付与する事を目的とする食肉の高品質化の研究の進展が、このように難しい状況にある畜産分野へ少しでも手助けになるものと信じ、今回の研究助成を励みとして、より一層研究にまい進して参ります。

最後になりますが、この度の研究助成に関して重ねて御礼申し上げますとともに、貴事業団の益々のご発展を心よりお祈り申し上げます。