

### 3 大学連携研究に係る研究会活動結果

	(所 属)	(職 名)	(氏 名)
研究会 代表者	昆虫バイオメディカル 教育研究センター	准教授	井上喜博
研究会 の体制	京都府立大学 京都府立医科大学	教授 教授	佐藤健司 松田 修
研究会の 名称	生体モデルを用いた老化抑制物質の探索ならびに食の安全に関する3大学研究会		
研究会活 動のキー ワード	老化抑制物質、食の安全、昆虫モデル、モデル動物		
研究会活 動の概要	<p>これまで3大学で個々に構築してきたモデル動物および昆虫モデルによる生体老化の評価法を用いて、老化抑制作用のある新たな天然物を探索し、その活性成分の精製と物質同定をおこなう共同研究をおこなっている。本研究会活動では、この成果について定期的な進捗報告会(3回)を催すとともに、研究成果を精査し合い、共同研究の効率的な推進を図った。さらに早期老化をおこすヒト疾患のモデルとなる新たな昆虫系統の開発と生体老化の定量化法についてもあわせて構築した。そして現在の研究成果を、ヒト老化の進行を緩和できる健康食品の開発につながる研究開発プロジェクトの検討もおこなった。さらにこの生体評価法を残留農薬の高感度検出システムの開発に応用することも試みている。</p>		
研究会活 動の背景	<p>我が国の高齢化が急速に進展する中、老化にともなう医療費の高騰が大きな社会問題になっている。老化や種々の疾患の原因として、体内に取り込まれた残留農薬や食品添加物が産生する活性酸素がクローズアップされている。一方、食品がもつ抗酸化機能が老化抑制に効果があるのではないかと注目を集めている。ところが、個体レベルで効果が実証されたものはきわめて少ない。また、効用があるとされた食品等も多くの成分を含んでおり、いずれの成分が効くかは不明である。このような老化抑制物質の探索同定には、個体の行動・寿命等の高次機能の評価と、食品等から同機能を持つ成分の分画精製をおこなう研究が必須である。このような研究には主にマウスが使われてきたが、老化の評価には時間を要する。昆虫を用いれば、迅速かつ安価に老化抑制効果の評価することが可能である。検定サンプルも微量ですむ。これまで</p>		

	<p>3 大学では、食品の機能成分の化学分析（府大）、マウスによる生体老化の解析（医大）、ショウジョウバエを用いた薬剤などのバイオアッセイ系の開発（工繊大）を個々にすすめてきたが、昨年度よりこれらを集約した共同研究を開始し、すでにマウスに老化抑制効果を示す天然物がショウジョウバエの寿命をも延長させることをみいだした。この共同研究を効率よく推進するための研究成果の発表、検討の場として本研究会活動を活用した。</p>
<p>研究会活動の進捗状況と結果</p>	<p><b>1. マウスと昆虫モデルの両者に老化抑制効果のある新たな天然物の同定</b></p> <p>マウスに老化抑制効果を示すことが予備的に示されていた植物抽出液の抗老化作用について、さらに検討した。老化促進マウスSamP8に同抽出液を4ヶ月間摂取させ、活動性、不安度、ストレス、記憶力などの行動試験をおこなった。その結果、いずれの項目についても有意に抗老化活性を示すことが明らかになった（医大）。同時にショウジョウバエの飼料にこれら2種類の抽出液をそれぞれ添加し、早期老化系統に摂食させて効果をみたところ、どちらにも統計的に有意な成虫寿命の延長効果がみとめられた（工繊大）。</p> <p><b>2. 植物根茎抽出液内の老化抑制成分の精製と分析</b></p> <p>植物抽出物を調製（医大）し、それをAutofocusing法ならびに逆相クロマトグラフィー法にて分画した（府大）。各分画を上記のショウジョウバエ変異体に摂食させて、どの分画に寿命延長活性があるか検討した（工繊大）。その結果、ひとつの分画により強い活性があることがわかった。効果があった分画については老化マウスに摂取させて効果を調査している（医大）。さらに同画分に含まれる成分をHPLCなどで分析するとともに、さらに別の分画法により精製を進めた。現在、そのうちの1分画に高い寿命延長活性を認めている（工繊大）。</p> <p><b>3. 新たな早期老化疾患モデル昆虫の開発とそれらを用いた老化抑制作用の検討</b></p> <p>上記変異体以外にも早期に老化するモデル昆虫を構築するための検討をおこなった。早期老化ならびに神経失調をおこすヒト疾患（筋萎縮性側索硬化症(Sod1)、遺伝性視神経萎縮症、パーキンソン病、ミトコンドリア脳症の原因遺伝子はショウジョウバエにも保存されており、それらの突然変異体でも成虫寿命の短縮が認められた。このうちSod1ノックダウン個体を調べたところ、加齢にともない脳内のドーパミン神経が早期に減少していた。さらに成虫の行動量を調査した結果、老化が促進されていることが確認できた。寿命延長効果を示した天然物をこれらの変異体にも摂食させ、老化抑制効果があるか検討している（工繊大）。</p>

	<p><b>4. 残留農薬の高感度検出系の開発</b></p> <p>活性酸素の除去酵素Cu. Zn-SODのショウジョウバエ突然変異体では、活性酸素が除去できずに体内に蓄積する。このため活性酸素を産生させる農薬パラコートに高い感受性を示した。この系統の遺伝子を改変して微量な（25 microM）残留農薬をも検出できる系統を作製した（工繊大）。従来のHPLC法と比較しても食品中に含まれる残留農薬を高感度に検出できるバイオアッセイシステムが構築できた（工繊大、府大）。</p> <p>以上のような研究会活動の成果をもとに、外部資金JST A-Step（課題番号221Z02626）を共同で獲得することができた。</p>
<p>今後の共同研究の見通し・予定</p>	<p>上記の植物根茎抽出液中に含まれる老化抑制成分について分画、精製を進めているが、現在得られている画分には、HPLC法で調べる限り、まだ複数の成分が含まれている。そこでさらなる分画精製を進め（府大）、どの画分に老化抑制効果があるかについて、最初に昆虫モデルで評価する（工繊大）。さらに精製をスケールアップして動物モデルで検証する（医大）。効果のある画分に含まれる成分をHPLCなどで分析し、構造を決定する。さらに候補成分を合成する（府大）。それらの合成品または精製品に老化抑制効果があることを確認する（工繊大、医大）。さらに動物実験の成果をもとづき同定した老化抑制物質を臨床試験に供する（医大）。老化抑制効果が確認されたら、協力企業と連携して健康保険食品として製品化をめざすという計画である。以上についてJST等の申請をおこない、より大型の予算獲得をめざす。</p>
<p>研究会活動の発表</p>	<p>1) Murota, I., Tamai, T., Baba, T., Sato, R., Hashimoto, K., Park, E.-Y., Nakamura, Y., Sato, K. (2010) Uric acid lowering effect by ingestion of proteolytic digest of shark cartilage and its basic fraction. <i>J. Food Biochemistry</i> 34, 182–194.</p> <p>2) Elbarbary, H. A., Abdou, A. M., Park, E. -Y., Nakamura, Y., Mohamed, H. A., Sato, K. (2010) Novel antibacterial lactoferrin peptides generated by rennet digestion and autofocusing technique. <i>Int. Dairy J.</i> 20, 646–651.</p> <p>3) 佐藤健司（2010）高付加価値食品開発のための経口摂取により活性を持つペプチドの同定 <i>New Food Industry</i> 52 (9), 12-20.</p> <p>4) 安川宏司、岡沙織、井上喜博：ショウジョウバエ成虫体内における活性酸素の蓄積とそれによる生体老化の促進。第33回日本分子生物学会年会</p> <p>5) 井上喜博、安川宏司、佐藤健司、松田修；昆虫モデルを用いた整理物質の検索システムの開発。第6回3大学連携研究フォーラム 2010.12月7日</p>

