

別紙様式3

京都ヘルスサイエンス総合研究センター共同研究に係る研究成果
(ホームページ用)

グループ名	健康増進物質の同定と作用機構解明グループ		
	(所属)	(職名)	(氏名)
グループ長	京都工芸繊維大学バイオメディカル教育研究センター	センター長、教授	井上喜博
研究組織の体制	京都工芸繊維大学 京都府立医科大学 京都府立医科大学 京都府立大学 京都薬科大学	教授 教授 准教授 准教授 准教授	井上喜博 松田修 岸田綱郎 岡真優子 中村誠宏
研究の名称	作用メカニズムが明らかな健康増進薬および食品の開発をめざした4大学連携研究		
研究のキーワード (注1)	抗炎症、抗老化、抗癌、健康増進効果、		
研究の概要 (注2)	従来の4大学における研究成果として、抗酸化、抗炎症、癌抑制、抗老化作用のある天然物、あるいはその有効成分と考えられる物質が多数同定されてきた。そこで本研究では、とくに植物由来の成分4種類に注目して、試験管内で上記効果が見出されたものについては、細胞や実験動物を用いて生体に対する効果を検証した。抗酸化、抗老化効果が確認されたものについては、それらを化学合成する方法を確立させたり、より効果の強い物質の探索を検討したりした。培養細胞を用いた生化学、細胞生物学解析と個体を用いた遺伝学的、分子生物学的解析により、上記効果が表れる作用機構について明らかにする研究もおこなった。また細胞が産生する炎症関連因子は、細胞老化および発がんとも密接な関連がある。そこで、酸化ストレス応答因子による炎症性因子の産生と細胞の老化についても解析し、これらが持つ抗炎症メカニズムについても検討した。本研究の成果は、作用メカニズムが明らかな健康増進薬および食品の開発につながると期待できる。実際に地元企業との新規の産学共同研究にもつながった。		
研究の背景	薬剤や食品成分のなかには抗酸化効果を謳うものが多いが、実際にはそれらの一部が消化、吸収された時に体内に蓄積する酸化ストレスを軽減できる。さらにその中のごく一部だけが加齢に伴う老化症状を遅延できる効果を持つ。このような抗酸化、抗老化物質の研究には、 <i>in vitro</i> 実験、培養細胞を用いた実験に加え、個体レベルの研究も重要である。それには実験動物を用いたアッセイが主流であるが、最終結果を得るのに長い時間と膨大な経費が必要となる場合が多い。これに対して生体寿命が哺乳類よりも短い実験動物、例えばショウジョウバエを評価系に用いると、加齢に伴って表れる老化表現型を早く観察できる。すでにこのモデルの筋肉老化を遅延させる薬剤、化合物を見出している。		

研究手法	抗酸化能を調べる試験管内生化学実験、化学物質の合成実験、マウス培養細胞内を用いた Western blot 実験をおこなった。ショウジョウバエとマウスの早期老化系統を用いた遺伝子ノックダウン、免疫染色法、共焦点顕微鏡による細胞、組織観察、脾臓リンパ球の老化マーカーの解析およびマウスの行動、記憶アッセイ、細菌感染、炎症反応実験をおこなった。
研究の進捗状況と成果	<p>これまでの4大学連携研究などの成果により、食用や生薬に使われている天然成分のなかに、抗酸化効果をはじめ、抗炎症、細胞老化の抑制、癌細胞の増殖抑制などの健康増進効果が期待できる成分が多数見出されてきた。京都薬科大の中村らは、香辛料として用いられるミカン科植物オオバゲッキツ葉部（カレーリーフ）やシソ科植物クロバナヒキオコシ全草（延命草）から得られたカルバゾールあるいはジテルペン成分が、ヒト神経膠芽腫 U251-MG 由来がん幹細胞に対して駆逐作用を示すことを明らかにした。マイクロ波加熱連続反応を利用したカルバゾール骨格の簡便合成法を鍵とし、カルバゾール誘導体の合成を達成した。京都府立大の岡らは、細菌感染により増悪化するマウス耳の炎症を高麗人参に含まれるジンセノシドが抑制できることを明らかにした。この物質は特に Th1 サイトカインの発現を抑制した。一方、老化マーカーp16 の発現へに対する抑制作用はなかった。また、京都府宇治産の抹茶を生産する過程で廃棄されるチャノキの茎を材料に、茎特有の抗酸化物質が存在し、その抗炎症および抗老化作用についても検討した。細菌感染による炎症は、細菌と免疫細胞から分泌される細胞外小胞が関わっており、細菌のタンパク質をこれら細胞外小胞が感染部位から遠隔地に運搬して炎症を惹起させる機構を見いだした。工芸繊維大の井上らは、寿命が短く、生体に対する効果を短時間で判定できるショウジョウバエを用いて、抗老化効果を有する生体成分の探索、同定、作用機構の解析をおこなった。ゴマ種皮に多く含まれる sesamin を与えると、成虫寿命が有意に伸長した。加齢に伴う行動量の低下、筋肉、神経細胞、消化管上皮の老化表現型も抑制された。この摂食により脳内の特定神経（ヒトでは認知機能に関与）で Nrf2 転写因子が活性化し、抗酸化遺伝子群の mRNA 量が上昇した。sesamin は同神経の酸化損傷も抑制した。他にも糖尿病治療薬である metformin も成虫寿命の延長、加齢にともなう筋肉内の老化表現型を抑制した。この際、AMPK を介するシグナル伝達や筋肉内のオートファジーの促進がその老化抑制効果に深く関与することを報告した。今後、哺乳類等の生体モデルを用いてこれらの結果を検証する必要がある。さらに、京都府立医大の松田と岸田らは、アルツハイマー病・モデルのトランスジェニック・マウスに食品成分を摂取させ、認知機能テスト等を施行したところ、摂取により有意な改善が認められた。そのメカニズムとして、α-セクレターゼおよび/またはβ-セクレターゼによる APP の切断が食品成分の摂取によって抑制されたことが示唆された。以上より、本研究で調べた生体成分や化合物には、抗老化、抗炎症効果を始め、さまざまな健康増進効果があること、その中の一部については効果が表れる作用機構も推定できた。以上の成果は R4 年度内に論文8報として発表した。今後、これらを添加した健康増進薬あるいは食品を開発してゆく上で重要な基礎データになると期待される。</p>
地域への研究成果の還元状況	実験動物を用いて得られた抗酸化、抗老化物質に関する研究結果が哺乳類モデルならびにヒトにも適用できることが明らかになれば、抗老化効果のある健康サプリメントの開発にも繋がる。今回の研究成果をもって京都府下の食品関連企業、健康補助食品企業との共同研究につなげることができた。今後、健康増進薬および食品の開発が実現できれば、4大学連携研究の成果が地元産業にも貢献できたことになる。

<p>研究成果が4大学連携にもたらす意義</p>	<p>本研究は、各大学メンバーが得意とする研究、すなわち、抗酸化能がある植物成分の中から抗がん作用がある新たな成分を同定、化学合成する研究、培養細胞などを用いた細胞生物学及び生化学的研究、飼育が容易で短時間で結果が得られるモデル生物を使った個体レベルの研究、さらに遺伝学的解析法による作用機構に関する研究、最後にヒトに最も近いマウスを用いた医療や製薬に直結した研究、以上の4大学メンバーの研究手法を統合することにより、初めて健康増進物質の同定と作用機序の一端を明らかにすることができたと考えている。このような4大学の研究者が揃った連携研究は、京都ヘルスサイエンス総合研究センター共同研究においてのみ可能であり、4大学が構築しようとしているヘルスサイエンスの統合化を実現する上でその基盤となる研究になりうる。さらに、京都府下の食品関連企業にも本プロジェクトの研究成果に興味をもつていただくことができた。これは研究成果の社会実装を目標としている京都ヘルスサイエンス総合研究センターのプロジェクトが実際に地元産業に貢献できる機会になり、4大学連携の意義は大きいと考える。</p>
<p>研究発表 (注3)</p>	<p><u>Nakamura, S.</u>, Sugimoto, S., Yoneda, T., (他5名) Antiproliferative activities of diterpenes from leaves of <i>Isodon trichocarpus</i> against cancer stem cells. <i>Chem. Pharm. Bull.</i>, 71, (2023), in press.</p> <p>Ugawa, K., Nakao, M., Sawada, C., (4名), <u>Nakamura, S.</u> One-pot synthesis of carbazoles by a domino reaction using microwave heating and antiproliferative activities of constituents from <i>Murraya</i> plants against cancer stem cells. <i>Heterocycles</i>, 106, 725–733 (2023).</p> <p>Imamiya R, Shinohara A, (7名), <u>Osada-Oka M.</u> Escherichia coli-Derived Outer Membrane Vesicles Relay Inflammatory Responses to Macrophage-Derived Exosomes. <i>mBio</i>. 2023 Feb 28;14(1):e0305122. doi: 10.1128/mbio.03051-22.</p> <p>岡真優子, 今宮里沙, 篠原明莉. 細胞外小胞が運ぶ細菌タンパク質と炎症. <i>Medical Science Digest</i> 48 (11) 2022</p> <p>Hirai, K., <u>Inoue, Y.H.</u>, Matsuda, <i>Genetics</i>. (2023) 223(2):iyac178. doi: 10.1093/genetics /iyac178.</p> <p>Suzuta, S., Nishida, H., Ozaki, (2名), <u>Inoue, Y.H.</u> (2022). <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i>. 26(21):8039-8056. doi: 10.26355/eurrev_202211_30158.</p> <p>Kinoshita, S., Takarada, T., Kinoshita, Y., <u>Inoue, Y.H.</u> (2022). <i>Biol Open</i>. 11(11):bio059523. doi: 10.1242/bio.059523.</p> <p>Ozaki, M., Le, T. D., <u>Inoue, Y.H.</u> (2022). <i>Biomolecules</i>. 12(8):1105. doi: 10.3390/biom12081105.</p>

注1 「研究のキーワード」欄には、ホームページ閲覧者が、研究内容のイメージをつかめるように、キーワードとなる用語を3個から5個程度、記述すること。

注2 「研究の概要」欄には、ホームページ閲覧者の理解の助けとなるように、写真、表、グラフ、図などを用いて、作成すること。

注3 「研究発表」欄には、論文、学会発表、ニュース・リリース等について記述すること。

注4 研究成果が「知的財産」の発明に該当する場合は、ホームページでの公表により、新規性の喪失となるため注意すること。