

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	抗老化物質探索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・昆虫先端研究推進拠点	教授	井上喜博
研究組織の体制	京都府立医科大学	教授	松田 修
	京都薬科大学	教授	松田久司
	京都府立医科大学	准教授	岸田綱郎
	京都府立大学	准教授	岡 真優子
	京都府立大学	講師	谷口 祐一
研究の名称	生体を用いた抗酸化、抗老化作用を示す薬剤の同定とその作用機構に関する研究		
研究のキーワード	抗酸化物質、生体老化、化合物、天然成分、実験動物、抗老化		
研究の概要	本研究ではメンバーがこれまでに見出した、抗酸化力を示す天然物、天然成分、化合物について、 <i>in vitro</i> 実験系、培養細胞、ショウジョウバエ、マウスを用いた分子生物学的ならびに生化学的な解析をおこなった。ヒトの有酸素運動後の酸化ストレスに対する効果についても検討した。さらにそれらの効果に必要な遺伝子の同定ならびに作用機構についても推定を試みた。最終的に筋肉の機能低下あるいは神経細胞の減少を遅延させる効果を持つサプリメントの開発を目指す。		
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、それらの一部だけが消化、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が加齢に伴う老化症状を遅延させる効果を持つことが示されている。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、個体レベルの研究が不可欠である。それには実験動物であるマウスやラット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。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、加齢に伴う老化表現型も早く観察できる。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	次項に示すような、試験管内の抗酸化反応を調べる生化学的実験、マクロファージ培養細胞内を用いたmTORリン酸化反応の解析をおこなった。ショウジョウバエとマウスの早期老化系統を用いて、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、記憶アッセイをおこなった。
研究の進捗状況と成果	<p>今年度はコロナ禍による大学ロックダウンなどのため合同研究会などの開催、研究材料の受け渡しなどが困難であったので、各担当者がそれぞれの研究材料を用いて、抗酸化物質の探索とそれらによる抗老化効果について検討を進めた。代表者の井上（京都工芸繊維大）らは、ショウジョウバエをモデルとして、抗酸化、抗老化効果を示す薬剤の同定とその作用機構に関する研究を行った。ショウジョウバエの加齢に伴い、筋肉内に異常タンパク質の凝集体が蓄積してゆく。これを筋肉老化のインデックスとすることができる。寿命の延長に加え、筋肉内の凝集体蓄積をも抑制する薬剤をみいだした。この効果には薬剤によるAMPKの活性化、TOR、翻訳開始因子eIF-4Eの抑制によるタンパク質合成の低下が関与していた。薬剤投与により筋肉内で過度なタンパク質合成が抑えられたことにより、筋肉老化の遅延、成虫寿命の延長に繋がった可能性が考えられる。哺乳類でも薬剤効果を検証する必要がある。分担者の松田修、岸田綱郎（京都府立医科大学）らは、代表者らと共に解析してきた種々の化合物の哺乳動物での機能を評価する研究をおこなった。その目的で、マウスに自由飲水で投与し、脾臓リンパ球の老化マーカーを解析した。また老化促進マウスに10か月間自由飲水させた後、Open field Test、ROTA-ROD Test、Y maze Test、Fear conditioning testを行い、マウスの新規環境下での自発活動、不安関連行動、協調運動能、空間記憶能、条件付け記憶能等を評価するとともに、生存期間を検証している。分担者の松田久司（京都薬科大）らは、京都薬科大学生薬学分野が保有する植物エキスライブラリーの中から、強力な抗酸化作用が期待できるネギ属植物（ネギ、ニンニクなど）に着目し、テトラヒドロチオフェンやテトラヒドロジフロフラノン構造を有する珍しい含硫黄成分を単離した。ネギ属植物から得られる含硫黄化合物はしばしばその揮発性や分解性といった不安定性が問題となっている。今回は、Rawal's dieneや類縁化合物として Danishefsky's diene を添加物として用いることでさらに安定な含硫黄化合物を合成することに成功した。今後、京都工芸繊維大学で実施しているショウジョウバエの筋肉老化に関する評価系を用いて、ネギ属植物の抽出エキスおよびそれらから単離した化合物約20種について、有望な化合物の探索を進める。分担者の岡真優子（京都府立大）は、モデルマウスならびにマクロファージ培養細胞をもちいて、酸化ストレスを介した細胞内のmTORリン酸化反応に対する天然化合物の抑制効果について検討した。皮膚の黄色ブドウ球菌はアトピー性皮膚炎(AD)悪化に関係している。高麗人参のサポニン（ジンセノシド）が、mTORリン酸化経路を阻害してADの痒みや炎症を抑制することを報告した。今回、ジンセノシドを黄色ブドウ球菌に直接作用させたところ、細菌感染ADマウスの炎症性サイトカイン産生が抑制された。ジンセノシドは、黄色ブドウ球</p>

	<p>菌の毒素産生を抑制し、さらに糖代謝を担う一連の酵素の発現も低下させた。分担者の谷口祐一（京都府立大）は、ヒトの酸化ストレスに対する食物タンパク質の軽減効果に関する研究をおこなった。習慣的な大豆タンパク質摂取が、ヒトの酸化ストレスを軽減させる可能性が示唆された。</p> <p>今年度はコロナ禍による大学ロックダウンなどのため研究打ち合わせ会などの開催、研究材料の受け渡しなどが困難であった。そこで、各担当者がそれぞれの研究材料を用いて検討を進め、Zoom などによる Web 会議で意見交換をおこなった。今後は、本共同研究「生体を用いた抗酸化、抗老化作用を示す化合物などの同定とその作用機構に関する研究」のさらなる推進と科研費等の外部資金獲得をめざした検討を進める。</p>
<p>地域への研究成果の還元状況</p>	<p>京都府下の食品関連企業ならびにライフサイエンス系ベンチャー企業に共同研究への参画を呼びかけている。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。4 大学連携による研究成果が地元産業の活性化にも貢献できる。</p>
<p>研究成果が 4 大学連携にもたらす意義</p>	<p>本研究は、4 大学がそれぞれ得意とするヘルスサイエンス系分野を統合した共同研究になっている。これまで抗酸化、抗老化に関する研究は個別に進められて来たが、探索材料の確保、あるいは生体を用いた解析の面において外部との共同研究または外部委託に頼らざるを得なかった。今回、4 大学連携の枠組みの中で他に依頼することなく、この課題に取り組むことができた。有望な薬剤、化合物候補の同定、作用機序の推定も進んだ。このような異分野を融合した連携研究は、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る。4 大学が目指すヘルスサイエンスの統合を進める上でその意義は大きい。</p>
<p>研究発表</p>	<p>論文発表：Zhenga, Y., <u>Inoue, Y.H.</u>, Kohno, N., Fujishima, M., Okumura, E., Sato K. “Phenethylamine in hot water extract of <i>Chlorella pyrenoidosa</i> expands lifespan of SOD1 mutant adults of <i>Drosophila melanogaster</i> at very low dose.” <i>J. Food Bioact.</i> (2020) 9:52–57.</p> <p>学会発表：米田 太一, 中村 誠宏, 松本 崇宏, 今堀 大輔, 中嶋 聡一, 渡辺 徹志, <u>松田 久司</u>：ニンニク (大蒜, <i>Allium sativum</i>) の酵素反応を用いた機能性含硫黄化合物の合成および活性評価. 第 37 回和漢医薬学会学術大会, (京都, WEB), 2020. 8.</p> <p>米田 太一, 中村 誠宏, 松本 崇宏, 今堀 大輔, 中嶋 聡一, 渡辺 徹志, <u>松田 久司</u>: ネギ属植物ニンニク (<i>Allium sativum</i>) を素材とした機能性含硫黄化合物の半合成およびその薬理作用. 第 70 回日本薬学会関西支部大会 (WEB), 2020. 10.</p> <p>米田太一, 中村誠宏, 松本崇宏, 今堀大輔, 中嶋聡一, 渡辺徹志, <u>松田久司</u>: ニンニク (<i>Allium sativum</i>) 由来 thioacrolein を用いた含硫黄環状化合物の合成およびその抗がん幹細胞作用. 日本薬学会 第 141 年会 (WEB), 2021.3.</p>