

## 加齢性疾患抑制効果を有するアンチエイジング食品 の探索とその機能性の分子基盤の解明

原田, 額郎

<https://doi.org/10.15017/1654676>

---

出版情報：九州大学, 2015, 博士（システム生命科学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名 : 原田 額郎

論 文 名 : 加齢性疾患抑制効果を有するアンチエイジング食品の探索とその機能性の分子基盤の解明

区 分 : 甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

カロリー制限により制御される下流シグナル分子として知られ、長寿・抗老化因子として機能するサーチュインファミリータンパク質のほ乳類ホモログの一つ SIRT1 は、様々な組織において抗老化効果を示すことが明らかになっている。本研究においては、食品と生体との接点としての腸管に着目し、腸管において SIRT1 発現を増強する食品を探索するシステムを構築すると共に、その食品の機能性及び機能性発現の分子基盤を明らかにすることを目的として研究を行なった。

ヒト結腸ガン由来の細胞株 Caco-2 細胞をヒト腸管モデル細胞株として用い、SIRT1 プロモーター制御下で EGFP を発現するベクターを安定導入した組換え Caco-2 細胞 (Caco-2(SIRT1p-EGFP)) を樹立した。食品としては、乳酸菌の加熱死菌体を用いた。Caco-2 (SIRT1p-EGFP) に乳酸菌を 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度で添加した後 3 日間培養し、フローサイトメーターを用いて EGFP の蛍光強度の変化を追跡した。その結果、3 種類の SIRT1 増強乳酸菌株候補を選定した。このうち T2102 株は、Caco-2 細胞内の内在性 SIRT1 発現を増強することが定量 RT-PCR 解析により明らかとなった。次に SIRT1 の下流因子であり、かつ結腸ガン細胞において高発現しているとされる  $\beta$ -カテニンに着目し、特に高い  $\beta$ -カテニン活性を有する DLD-1 細胞を用い、T2102 株の機能性を評価した。その結果、T2102 株は DLD-1 細胞に対しても強い SIRT1 増強活性を有することが明らかとなった。そこで、DLD-1 細胞における T2102 株の機能性を評価した結果、T2102 株は SIRT1 の増強/活性化の結果、その脱アセチル化のターゲットの一つ  $\beta$ -カテニンを脱アセチル化するとともに、 $\beta$ -カテニンを消失させ、その結果として T2102 株は DLD-1 細胞の増殖を強く抑制することが明らかとなった。さらに、結腸がん細胞において  $\beta$ -カテニンにより制御されるヒトテロメラーゼ触媒サブユニット遺伝子 (hTERT) の発現も T2102 株が抑制することが明らかになるとともに、その結果として細胞老化が誘導されることが明らかとなった。つまり T2102 株は  $\beta$ -カテニンの抑制に伴い hTERT の発現抑制と細胞老化誘導を通じて、結腸がんを抑制することが明らかとなった。この T2102 株のがん抑制活性は、軟寒天培地を用いた足場非依存性増殖の抑制、コロニー形成能の抑制、及びヌードマウスにおける造腫瘍能の抑制により明らかになった。

以上の結果より、T2102 株は DLD-1 細胞において、SIRT1 の活性化を通じた  $\beta$ -カテニンの抑制とその結果としての hTERT の抑制及び細胞老化誘導を引き起こすことが明らかになるとともに、がん抑制活性を示すことが明らかとなった。つまり T2102 株は、SIRT1 活性化を通じた結腸がんの抑制効果を有する食品としても機能しうるものと考えられた。

また同時に、細胞老化を規定する MAP キナーゼ p38 の機能性についての検証を行った。その結果、hTERT 抑制により細胞老化が誘導されること、さらには活性化 p38 が hTERT を抑制しうることから、活性化 p38 は hTERT 抑制を引き起こすことで細胞老化誘導に寄与しているものと考えることができた。