

## 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			
論文調査委員	主 査	九州大学 准教授	片倉 喜範	
	副 査	九州大学 教授	白畑 實隆	
	副 査	九州大学 教授	古屋 茂樹(生物資源環境科学府)	
	副 査	九州大学 准教授	田代 康介	

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

カロリー制限を規定する下流シグナル分子として知られ、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が、その機能性については未解明な部分が多い。本論文は、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** を活性化する食品を探索し、さらにその食品の機能性及び機能性発現の分子基盤について考察したものである。

まず、ヒト結腸がん由来の細胞株 **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 (60 種類) の加熱死菌体を用いた。当該細胞を用いて **SIRT1** プロモーターを活性化する乳酸菌を探索した結果、3 種類の **SIRT1** 増強乳酸菌株を選定した。このうち *Lactobacillus brevis* **T2102** 株は、**Caco-2** 細胞内の内在性 **SIRT1** 発現を増強することを定量 **RT-PCR** 解析により明らかにした。さらに、**T2102** 株の結腸がん細胞に対する機能性を **DLD-1** 細胞を用いて検証した。その結果 **T2102** 株は、**DLD-1** 細胞においても **SIRT1** 発現を増強し活性化を引き起こすとともに、**SIRT1** のターゲットの一つ  $\beta$ -カテニンを脱アセチル化することによって、 $\beta$ -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を明らかにした。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** 株が抑制し、その結果として細胞老化を誘導することを明らかにした。さらに、この **T2102** 株は、足場非依存性増殖、コロニー形成能、及びヌードマウスにおける造腫瘍能を抑制し、がん細胞を抑制することを明らかにした。以上の結果から、乳酸菌 **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し、がん抑制活性を示すことを明らかにした。

以上要するに本論文は、乳酸菌 *Lactobacillus brevis* **T2102** 株が、**SIRT1** 活性化を通じてがん抑制活性を示す新たな機能性食品となりうることを示したものであり、細胞制御工学の発展に貢献する価値ある業績であると認められる。よって、本申請者は博士 (システム生命科学) の学位を得る資格を有するものと認める。