

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：82111

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K16231

研究課題名(和文)食品因子センシング調節を介した食品間の機能的相互作用の解明

研究課題名(英文)Research on food interaction through food factor-sensing

研究代表者

山下 修矢(Yamashita, Shuya)

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・果樹茶業研究部門 茶業研究領域・研究員

研究者番号：40706355

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：生体には取り込まれた食品因子を“感知”する機構が備わっており、この“食品因子センシング”は食品因子の生理機能の発現において重要な役割を担っている。本研究では、食品因子センシングに影響を及ぼしうる要因として食事習慣に着目し、両者の関係について静岡県掛川市の地域住民を対象としたコホート研究を実施した。その結果、日本型の食事パターンは特定の食品因子センシング遺伝子の発現量を増加させ、欧米型の食事パターンは低下させる可能性を見出した。また、米ぬかに含まれる γ -トコトリエノールは植物ポリフェノールであるバйкаレインに対する感知力を高め、バйкаレインの抗メラノーマ作用を増強することを見出した。

研究成果の概要(英文)：The body has a system to sense food factors taken in. The “food factor-sensing (FFS)” has been revealed to be critical to acquire the health beneficial effects of food factors. In this study, we investigated the association between the “FFS” and the “diet”, including intake of foods/food factors and dietary patterns. We conducted a cohort analysis targeting the residues in Kakegawa city (Shizuoka prefecture) and found out that the Japanese dietary pattern would increase some FFS-related gene expressions whereas the westernized one would decrease some of them. We also found that γ -tocotrienol which is contained in rice bran would increase the sensitivity to plant polyphenol baicalein and could enhance the inhibitory effect of baicalein on cell proliferation in melanoma.

研究分野：食糧化学

キーワード：食品因子センシング Food Factor-Sensing 食事習慣 日本食 掛川コホート 機能性増強 トコトリエノール バйкаレイン

1. 研究開始当初の背景

我が国の食事（以下、日本食という）は多彩な形態と素材を有しており、食の多様性が我が国の健康長寿を支えてきたことが考えられるが、その科学的根拠は少ない。

近年、様々な食品因子において、生体内で食品因子を認識する分子（以下、食品因子センシング分子という）が発見されている。例えば、栄養素であるビタミンAやビタミンDに対するセンシング分子としてそれぞれ Retinoic acid receptor (RAR) 及び Vitamin D receptor (VDR) が、緑茶に特有の機能性成分であるエピガロカテキンガレート (EGCG) に対する生体内センサーとして 67kDa laminin receptor (67LR) が発見されている (図1) ^{引用文献①}。食品因子が機能性を発現するためにはこうしたセンシング分子に認識されることが重要であることが明らかになりつつある。さらに、食品因子に対する感知機能を他の食品因子により高めること、それにより食品因子の作用を増強できる可能性が示されている ^{引用文献②}。これはまた、日ごろ私たちが摂取する食事において、複数の食品あるいは食品因子が互いの機能性に影響しあうことを示唆している。こうした食品どうしの機能的相互作用が解明されれば、日本食の多様性の重要性の科学的根拠が提示される。

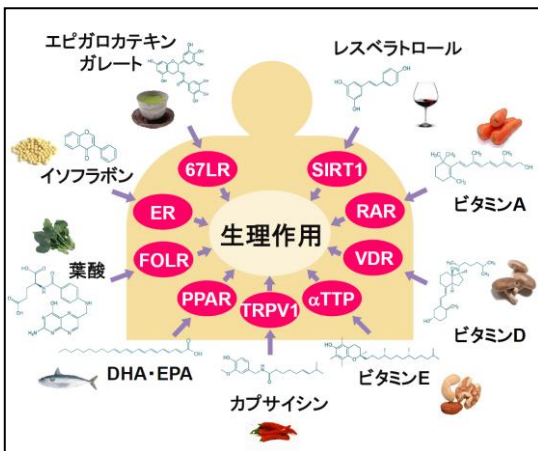


図1. 食品因子センシング (Food Factor-Sensing)

食品に含まれる機能性食品因子は生体内において特定の分子に認識されることでさまざまな保健作用を発現する。生体が食品因子を感知することを“食品因子センシング”と呼ぶ。

2. 研究の目的

本研究では食品因子センシングの向上に資する食品素材・食品因子の組み合わせや食事摂取パターンを明らかにすることで、日本食が特徴とする食素材の多様性が我が国の健康長寿を支えてきた科学的根拠を提示することを目的とする。

(1) 日本で最もがん死亡率が低い地域である静岡県掛川市を対象とし、掛川市の地域住民（掛川コホート）の食品因子センシングと

食事摂取習慣との関係について解析し、食品因子センシングに影響を与える食事摂取習慣について解明する。

(2) 食品因子センシングというこれまでにないアプローチによって、機能性が増強する食品因子の組み合わせを特定する。我が国に特徴的な食素材である米ぬかに多く含まれるビタミンEの一種、トコトリエノールに着目し、トコトリエノールが機能性を増強する食品因子を特定する。

3. 研究の方法

(1) 食品因子センシング関連遺伝子の発現量と食品および食品因子の摂取量の関係の解析

①食品因子センシング遺伝子発現量の測定

静岡県掛川市に居住する男女1,000人超より血液を採取し、血液中のRNAから antisense RNA を合成した。食品成分感受性評価チップ（三菱レイヨンと共同開発）を用い、食品因子センシングに関わる遺伝子の発現量を一斉測定した。

②食品因子センシング遺伝子発現量と食品・食品因子の摂取量の関係解析

掛川コホートスタディにおいて実施した食品摂取頻度調査票をもとに、多目的コホート研究 JPHC Study ^{引用文献③} に準じて食品群、食品および食品因子の一日平均摂取量を算出した。それぞれの食品因子センシング関連遺伝子発現量と食品・食品因子の摂取量について共分散分析を行った。

日本型の食事パターンと欧米型の食事パターンをそれぞれ構成する食品および食品グループによりスコア化し、それぞれの食事パターンと食品因子センシング遺伝子発現量との関係について共分散分析を行った。

(2) トコトリエノールが食品因子センシングを増強する食品因子の探索

マウスメラノーマ細胞株 B16 をγ-トコトリエノールで処理した後、食品感受性評価チップを用い、食品因子センシング関連遺伝子の発現量を一斉測定した。発現増加が認められた遺伝子に関して、mRNA およびタンパク質発現レベルにおける作用の検証をリアルタイムPCRおよびウエスタンブロットにより実施した。バイカレインセンシング分子 Aryl hydrocarbon receptor (AhR) のγ-トコトリエノールによる発現増加作用メカニズムについてはクロマチン免疫沈降法により転写因子 SP1 の関与について検討した。バイカレインのがん細胞増殖抑制作用およびがん抑制性遺伝子発現誘導作用におけるγ-トコトリエノールの影響について検討した。

4. 研究成果

(1) 食品因子センシング関連遺伝子の発現量と食品および食品因子の摂取量の関係の解析

食品因子センシング関連遺伝子発現量と摂取量が正あるいは負の関係を有する単独の食品・食品因子を特定した。

日本型食事パターンスコアは特定の食品因子センシング遺伝子の発現量と正の関係を有し、欧米型食事パターンスコアは特定の食品因子センシング遺伝子の発現量と負の関係を有することを見出した。したがって、日本型の食事パターンは食品因子センシングを高める一方、欧米型の食事パターンは食品因子センシングを低下させる可能性が示された。日本に特徴的な食事パターンが食品因子センシングを維持・増進することにより、日本人の健康と長寿に寄与していることが示唆された。(図 2)



図 2. 食事パターンと食品因子センシングの関係

日本型食事パターンは食品因子センシングを高め、欧米型食事パターンは低下させることが示唆された。

(2) γ-トコトリエノールが感知力を高める食品因子の探索

メラノーマにおいてγ-トコトリエノールが発現量を増加させる食品因子センシング関連分子として、バイカレインのセンサー分子である AhR を見出した。また、γ-トコトリエノールの AhR 発現増加作用メカニズムとして基本転写因子 SP1 が関与していることを見出した。(図 3)

バイカレインはシソ科コガネバナの根に含まれる植物ポリフェノールであり、フラボ

ノイドに分類されるフラボンの一種である。γ-トコトリエノールはバイカレインのがん細胞増殖抑制作用ならびにがん抑制性遺伝子発現誘導作用を増強した。以上より、γ-トコトリエノールは AhR 発現を増加させることでバイカレインに対する感知力を増強し、バイカレインのがん細胞増殖抑制作用を増強することを見出した。(図 4)

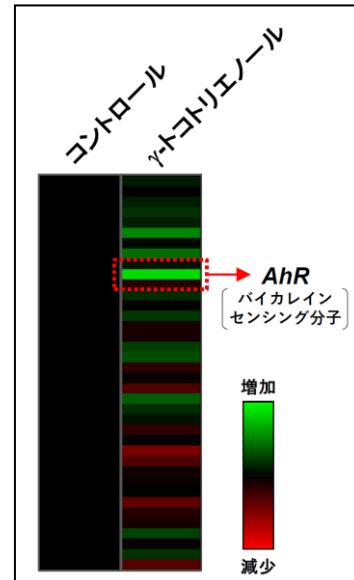


図 3. 食品因子センシング関連遺伝子発現に及ぼすγ-トコトリエノールの影響

メラノーマ細胞に γ-トコトリエノールを処理した後、食品感受性評価チップを用いて食品因子センシングに関わる遺伝子の発現量を一斉解析した。その結果、バイカレインセンシング分子である AhR の遺伝子発現が著しく増加することを見出した。

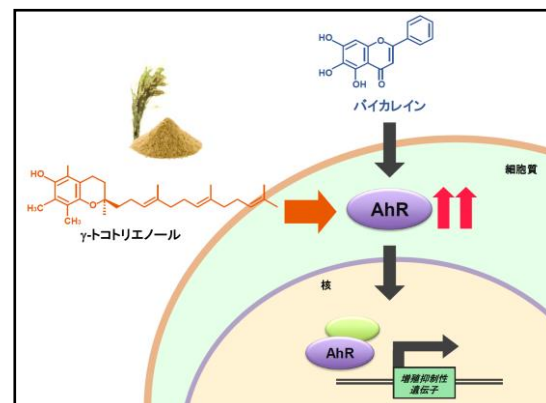


図 4. γ-トコトリエノールとバイカレインの相乗作用

γ-トコトリエノールは AhR の発現を増加させることでバイカレインに対する感知力を増加させ、バイカレインのがん細胞増殖抑制作用を増強することが示された。

<引用文献>

- ① 立花 宏文ら (2004) A receptor for green tea polyphenol EGCG. Nature Structural and Molecular Biology 11:380-381.
- ② 李 珠恵ら (2010) Vitamin A enhances

antitumor effect of a green tea polyphenol on melanoma by upregulating the polyphenol sensing molecule 67-kDa laminin receptor. PLoS One 5:e11051.

- ③ 南里 明子ら (2012) Reproducibility and validity of dietary patterns assessed by a food frequency questionnaire used in the 5-year follow-up survey of the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. Journal of Epidemiology 2:205-215.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① 山下 修矢, 馬場 貴和子, 牧尾 彰子, 熊添 基文, 黄 宇慧, リン イチエン, ベゼフン, 村田 希, 山田 脩平, 立花 宏文 (2016) γ -Tocotrienol upregulates aryl hydrocarbon receptor expression and enhances the anticancer effect of baicalein. Biochemical and Biophysical Research Communications 473:801-807. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.03.111. (査読有)

[学会発表] (計 9 件)

- ① 中山 魁, 山下 修矢, 中原 加奈美, 山本(前田) 万里, 栗山 進一, 立花 宏文, 食品因子センシング遺伝子と睡眠および身体活動量の関係, 平成 28 年度日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部大会 2016. 10. 23 JR 九州ホテルブラッサム大分 (大分県・大分市)
- ② 山下 修矢, 上田 直樹, 宮本 彩希, 上崎 浩克, 栗山 進一, 山本(前田) 万里, 立花 宏文, ヒトの食品因子センシング遺伝子発現に及ぼす緑茶摂取の影響, 第 70 回日本栄養・食糧学会大会 2016. 5. 14 武庫川女子大学 (兵庫県・西宮市)
- ③ 北村 綾, 山下 修矢, 平島 亜沙美, 山口 るみ, 後藤 萌, 中山 魁, 両角 麻衣, 吉本 孝憲, 立花 宏文, 鯉だしの食品因子センシング遺伝子発現調節作用, 第 70 回日本栄養・食糧学会大会 2016. 5. 14 武庫川女子大学 (兵庫県・西宮市)
- ④ 後藤 萌, 北村 綾, 中山 魁, 両角 麻衣, 吉本 孝憲, 山下 修矢, 村田 希, 平島 亜沙美, 山口 るみ, 立花 宏文, 昆布だしの食品因子センシング遺伝子発現調節作用, 第 70 回日本栄養・食糧学会大会

2016. 5. 14 武庫川女子大学 (兵庫県・西宮市)

- ⑤ 両角 麻衣, 北村 綾, 後藤 萌, 中山 魁, 吉本 孝憲, 山下 修矢, 村田 希, 平島 亜沙美, 山口 るみ, 立花 宏文, 米粉摂取は食品因子センシング遺伝子の発現を調節する, 第 70 回日本栄養・食糧学会大会

2016. 5. 14 武庫川女子大学 (兵庫県・西宮市)

- ⑥ 山口 るみ, 山下 修矢, 中原 加奈美, 平島 亜沙美, 廣井 舜, 中山 魁, 栗山 進一, 山本(前田) 万里, 立花 宏文, 緑茶カテキン感知分子 67LR の発現量を高める食品の摂取パターン, 平成 27 年度日本食品科学工学会および日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部合同大会 2015. 10. 31 沖縄県市町村自治会館 (沖縄県・那覇市)

- ⑦ 中山 魁, 山下 修矢, 中原 加奈美, 平島 亜沙美, 山口 るみ, 廣井 舜, 栗山 進一, 山本(前田) 万里, 立花 宏文, 短鎖脂肪酸センサー GPR43 の発現量を高める食品の解析, 平成 27 年度日本食品科学工学会および日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部合同大会 2015. 10. 31 沖縄県市町村自治会館 (沖縄県・那覇市)

- ⑧ 山下 修矢, 廣井 舜, 中原 加奈美, 平島 亜沙美, 山口 るみ, 立花 宏文, 不飽和脂肪酸感知分子 PPAR α の遺伝子発現量を高める食品の摂取パターン, 日本食品科学工学会第 62 回大会 2015. 08. 28 京都大学 (京都府・京都市)

- ⑨ 廣井 舜, 山下 修矢, 中原 加奈美, 平島 亜沙美, 山口 るみ, 立花 宏文, 緑茶カテキン感知関連分子 MYPT1 の発現量を高める食品の摂取パターン, 日本食品科学工学会第 62 回大会 2015. 08. 28 京都大学 (京都府・京都市)

[図書] (計 1 件)

- ① 山下 修矢, 立花 宏文 (2017) 非栄養素の分子栄養学 第 7 章「食品因子センシングの調節による食品因子の機能性増強」. 建帛社. 108-119.

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
山下 修矢 (YAMASHITA, Shuya)
国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・果樹茶業研究部門 茶業研究領域・研究員
研究者番号 40706355

(2) 研究協力者

立花 宏文 (TACHIBANA, Hirofumi)
九州大学大学院農学研究院・主幹教授
研究者番号：70236545

熊添 基文 (KUMAZOE, Motofumi)
九州大学大学院農学研究院・学術研究員
研究者番号：70737212

中原 加奈美 (NAKAHARA, Kanami)
九州大学大学院生物産業創生専攻・博士後
期課程

元 泳善 (WON, Yeong Seon)
九州大学大学院生物産業創生専攻・博士後
期課程

村田 希 (MURATA, Motoki)
九州大学大学院生物産業創生専攻・博士後
期課程

林 宜蓓 (LIN, I-Chian)
九州大学大学院生物産業創生専攻・博士後
期課程