

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：14602

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17964

研究課題名（和文）食物成分によるエピジェネティカルな遺伝子発現制御と食健康

研究課題名（英文）Diet-induced epigenetic regulation for treatment of various diseases

研究代表者

北岸 靖子 (Kitagishi, Yasuko)

奈良女子大学・大学院人間文化総合科学研究科・博士研究員

研究者番号：10747322

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究成果において、認知症に対しての食物ハーブがシグナル伝達系を介して効果を現わす可能性、Dアミノ酸が統合失調などの精神疾患において重要な役割を果たす可能性、腸内細菌の変化をもたらすプロバイオティクスや腸内細菌移植が糖尿病や糖尿病性腎症の改善につながる可能性などを示した。卵子ではDアミノ酸やビオチンが各種ストレス環境下でエピジェネティカルな制御を介して作用しつることを見出した。発がんにおいても、APROファミリーに属するTob関連分子が活性酸素との相互作用からがん幹細胞に働きかけることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食品成分を用いて、遺伝子発現レベルで疾患細胞や組織をコントロールすることができれば、系統的な薬理メカニズムの解明にも十分活かすことが可能である。さらに、本研究は分子栄養学の大幅な発展に貢献するうえ、日々の食生活の改善で健康増進を図るため、社会的意義が大きい。正確な科学情報や機能性食品科学技術の革新は、日常食生活に安心をもたらすばかりでなく、将来の医療費を削減するなど社会貢献度も高い。

研究成果の概要（英文）：Our conclusions may indicate a novel role for gut microbiota (or probiotics), D-amino acids, and vitamins supplemented in certain diet for the epigenetic regulation of cells or tissues, providing a cross-regulatory molecular basis for revealing the nutritional regulation network of food and diet quality, suggesting for the treatment of various diseases including diabetes mellitus, nephropathy, cancers, and psychological disorders.

研究分野：分子生物学

キーワード：機能性食成分 エピジェネティック解析 遺伝子発現 卵子の老化 細胞内シグナル伝達

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

各種疾病の発症機構については、遺伝子レベルでの解析が必要不可欠である。本研究で用いる間葉系幹細胞などは、骨、脂肪、軟骨、筋、靭帯など間葉系に属する細胞に分化する能力を備えており、再生医療を実施する上での細胞供給源の一つとして注目されるなど、この分野の先進研究と医学応用面において、国内外で顕著な成果が上がってきている。このような背景下で、本研究は最新の分子生物学的流れに沿いつつ、日常生活レベルで人体のホメオスタシスを維持させながら、疾病予防・治療を達成させる分子栄養学的発展性を含んでいる。

## 2. 研究の目的

APRO ファミリーに属する Tob 関連分子は、免疫やアレルギー、糖尿病や腎疾患、うつ病や認知症、発生異常症といった種々の疾患と関連している一方、発がん過程でも重要な役割を担う。Tob は細胞内では、AKT・PTEN や p38MAPK などの分子機能と密接に関連していることから、本研究では主に食物ポリフェノールをターゲットとして、各種標的細胞内で発現する AKT・PTEN や p38MAPK および Tob 関連分子のたんぱく質発現誘導と細胞内情報伝達過程の活性化状態を調べると同時に、どのような細胞内シグナル誘導を引き起こすのか、下流でのシグナル伝達機能も解析する。そしてそれらが健康増進にどのように働くのか、分子生物学的に探究することを目的とする。

## 3. 研究の方法

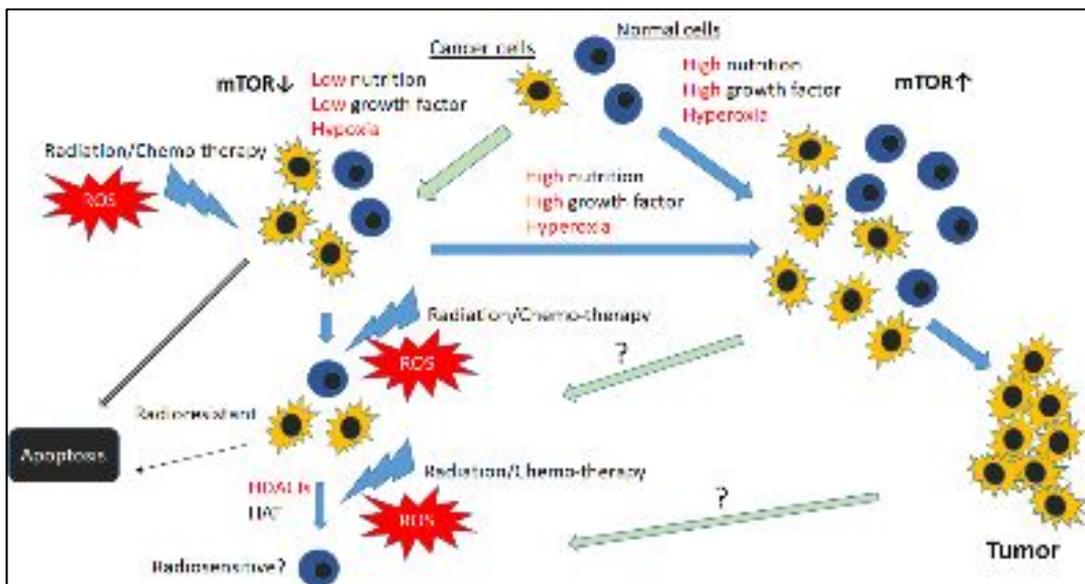
AKT・PTEN や p38MAPK および Tob 関連分子の特異抗体を用いて機能を解析すると同時に、細胞内シグナル伝達系における経時的変化を調べた。さらに種々の株化細胞や実験動物を用いて、実際にそれらの細胞内発現を制御できることを *in vitro*、*in vivo* の実験系を用いて検証した。また、細胞の形態、カベオラ構造や紡錘体局在にどのような変化を生じさせるのかを共焦点レーザー顕微鏡を用いて調べ、生化学的な手法で相互作用を検討し、細胞内局在を蛍光抗体染色によって確認した。種々の細胞刺激によって起こる局在の変化やチロシンリン酸化、アポトーシスの有無も併せて解析した。

食成分による DNA メチル化やマイクロ RNA がどのようなメカニズムで DNA 修復機構を調整しているのか、あるいは間接的に別の遺伝子発現に影響を及ぼしていないかを検討するため、ヒストンたんぱく質のメチル化もしくはアセチル化抗体を用いて解析した。栄養シグナルが標的分子群のエピジェネティックな変化に影響するメカニズムを、培養細胞系およびマウス組織において、例えば卵子の老化や異常からもたらされる紡錘体異常を標的として解析した。D アミノ酸や中鎖脂肪酸そしてオリゴ糖などの刺激後に細胞内情報伝達分子機能がどのように変化するのか、培養細胞系およびラットもしくはマウス組織においても検討を加えた。

#### 4. 研究成果

本研究は、食物ポリフェノールなどの食物成分の効果を生化学的に検証しながら、食健康へすみやかに応用することを視野に入れた実用性の高さがポイントであることから、研究成果を応用し安全な食事療法を提案できることを学術論文として科学的にまとめた。例えば、認知症に対しての食物ハーブが GLP1 のシグナル伝達系を介して効果を現わすことを示した (World J Biol Chem. 2021 Nov 27;12(6):104-113.)、D アミノ酸が統合失調などの精神疾患において重要な役割を果たすことを示した (Diseases. 2022 Jan 31;10(1):9.)、腸内細菌の変化をもたらすプロバイオティクスや腸内細菌移植が、糖尿病や糖尿病性腎症の改善につながる可能性を示した (World J Diabetes. 2022 Mar 15;13(3):150-160.) などがある。卵子においても、D アミノ酸やビオチンが各種ストレス環境下でエピジェネティカルな制御を介して作用しうることを見出した (Reprod Med Biol. 2021 Jun 16;20(4):477-484. や Nutrition Research and Practice. 15. 10.4162/nrp.2021.15.e71.)。発がんにおいて、APRO ファミリーに属する Tob 関連分子が活性酸素との相互作用からがん幹細胞に働きかけていることを示した (Explor Med. 2021;2:443-454)。食物成分がエピジェネティカルな制御を介してオートファジーに働きかけ、がんの治療にも応用できることも示している (Oxygen 2021, 1, 22-31.)。これらのほとんどがインパクトの高い雑誌や pubmed 掲載の論文である。

最後にシグナル伝達によって誘導されるたんぱく質キナーゼなどの細胞内情報伝達分子機能を解析し、細胞の健康機能の増進にどのように働くのかを明らかにしている過程から、食成分によるエピジェネティックな遺伝子発現調節の結果を踏まえて、自己免疫疾患やアレルギー疾患などの予防のための食事のデザインを考案できることが分かってきた。具体的には、ハーブ・香辛料・漢方薬によって起こるエピジェネティック修飾や遺伝子発現の解析そしてマイクロ RNA の解析を行い、食成分がサイトカインやがん抑制遺伝子や DNA 修復分子群などの遺伝子発現の調節を介して免疫系にも作用していることを明らかにしている過程である。エピジェネティックな変化は遺伝子変化と異なり可逆的であるため、エピジェネティックな変化がもたらした免疫系の異常状態は回復できる可能性がある。このため、特定の食品成分刺激がもたらす遺伝子発現を解析することによって新たな食品の機能が明らかになるはずである。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Murakami M, Ikeda Y, Nakagawa Y, Tsuji A, Kitagishi Y, Matsuda S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Special bioactive compounds and functional foods may exhibit neuroprotective effects in patients with dementia (Review).	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomed Rep.	6. 最初と最後の頁 1-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2020.1310.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Matsuda S, Murakami M, Ikeda Y, Nakagawa Y, Tsuji A, Kitagishi Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Role of tumor suppressor molecules in genomic perturbations and damaged DNA repair involved in the pathogenesis of cancer and neurodegeneration (Review).	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomed Rep.	6. 最初と最後の頁 10-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2020.1317.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ikeda Y, Murakami M, Nakagawa Y, Tsuji A, Kitagishi Y, Matsuda S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Diet induces hepatocyte protection in fatty liver disease via modulation of PTEN signaling.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomed Rep.	6. 最初と最後の頁 295-302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2020.1299.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Matsuda S, Ikeda Y, Murakami M, Nakagawa Y, Tsuji A, Kitagishi Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Roles of PI3K/AKT/GSK3 Pathway Involved in Psychiatric Illnesses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diseases	6. 最初と最後の頁 E22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diseases7010022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda S, Nakagawa Y, Amano K, Ikeda Y, Tsuji A, Kitagishi Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 By using either endogenous or transplanted stem cells, which could you prefer for neural regeneration?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neural Regen. Res.	6. 最初と最後の頁 1731-1732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1673-5374.238609.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda S, Nakagawa Y, Kitagishi Y, Nakanishi A, Murai T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Reactive Oxygen Species, Superoxide Dimutases, and PTEN-p53-AKT-MDM2 Signaling Loop Network in Mesenchymal Stem/Stromal Cells Regulation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 E36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells7050036.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda S, Nakagawa Y, Tsuji A, Kitagishi Y, Nakanishi A, Murai T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Implications of PI3K/AKT/PTEN Signaling on Superoxide Dismutases Expression and in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diseases	6. 最初と最後の頁 E28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diseases6020028.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuji A, Ikeda Y, Murakami M, Kitagishi Y, Matsuda S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Reduction of oocyte lipid droplets and meiotic failure due to biotin deficiency was not rescued by restoring the biotin nutritional status.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrition Research and Practice	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4162/nrp.2021.15.e71	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda Y, Nagase N, Tsuji A, Taniguchi K, Kitagishi Y, Matsuda S.	4. 巻 1
2. 論文標題 Comprehension of the Relationship between Autophagy and Reactive Oxygen Species for Superior Cancer Therapy with Histone Deacetylase Inhibitors.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oxygen	6. 最初と最後の頁 22-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/oxygen1010004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuji A, Ikeda Y, Murakami M, Kitagishi Y, Matsuda S.	4. 巻 20
2. 論文標題 d-Leucine protects oocytes from chronic psychological stress in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol.	6. 最初と最後の頁 477-484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12396.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda Y, Nagase N, Tsuji A, Kitagishi Y, Matsuda S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Neuroprotection by dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and glucagon-like peptide-1 analogs via the modulation of AKT-signaling pathway in Alzheimer's disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 104-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4331/wjbc.v12.i6.104.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taniguchi K, Sawamura H, Ikeda Y, Tsuji A, Kitagishi Y, Matsuda S.	4. 巻 10
2. 論文標題 D-Amino Acids as a Biomarker in Schizophrenia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diseases	6. 最初と最後の頁 9-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diseases10010009.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagase N, Ikeda Y, Tsuji A, Kitagishi Y, Matsuda S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Efficacy of probiotics on the modulation of gut microbiota in the treatment of diabetic nephropathy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World J Diabetes.	6. 最初と最後の頁 150-160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4239/wjd.v13.i3.150.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計12件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 辻愛、樺澤理紗子、池田祐香、中川友希江、村上睦美、北岸靖子、松田覚
2. 発表標題 ビオチン不足によって卵子中の脂肪滴量は減少する
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田祐香、岡本恵実、宮原朋佳、中川友希江、村上睦美、辻愛、北岸靖子、松田 覚
2. 発表標題 ストレス保護に関する食品成分の検討
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻 愛、樺澤 理紗子、池田 祐香、中川 友希江、村上 睦美、北岸 靖子、松田 覚
2. 発表標題 ビオチン欠乏および再摂取が卵子中脂肪滴、卵巢中脂質代謝におよぼす影響
3. 学会等名 第93回日本生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田 祐香, 村上 睦美, 北岸 靖子, 辻 愛, 松田 覚
2. 発表標題 慢性的心因性ストレスの生体への影響とその保護に働く食品成分
3. 学会等名 第93回日本生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻愛, 池田祐香, 中川友希江, 村上睦美, 北岸靖子, 柴田克己, 松田覚
2. 発表標題 ピオチン欠乏による減数分裂異常とその要因の解明
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川友希江, 池田祐香, 辻愛, 北岸靖子, 松田覚
2. 発表標題 ] 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) におけるD-Trp摂取の影響
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田祐香, 中川友希江, 村上睦美, 辻愛, 北岸靖子, 松田覚
2. 発表標題 脂質代謝に関与する食成分が卵子の健康に及ぼす影響
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川 友希江, 天野 久実, 市村 真祐子, 辻 愛, 北岸 靖子, 松田 覚
2. 発表標題 脂肪性肝障害に対する少量アセトアルデヒド摂取の影響
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 天野 久実, 中川 友希江, 市村 真祐子, 辻 愛, 北岸 靖子, 松田 覚
2. 発表標題 オウバク成分は非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) 改善に関与するか?
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 辻愛、柴田桜、長瀬のぞみ、池田祐香、北岸靖子、松田覚
2. 発表標題 心理的ストレス環境下におけるD-アスパラギン酸の卵子およびホルモンに対する影響
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長瀬のぞみ, 池田祐香, 辻愛, 北岸靖子, 松田覚
2. 発表標題 慢性的ストレス環境がもたらすマウスへの影響と行動テストによる検出
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田祐香, 長瀬のぞみ, 北岸靖子, 辻愛, 松田覚
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎モデルマウスの作製と食品成分の関与
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------