

平成20年10月20日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2008
課題番号：19500709
研究課題名（和文） エピジェネティクスを制御する生活習慣病予防に有効な機能食品成分の探索
研究課題名（英文） Search for functional food elements that regulate epigenetics and prevent life-related diseases
研究代表者
許 錦文（Jim-Wen Xu）
武庫川女子大学・薬学部・助手
研究者番号：50373121

研究成果の概要：本研究では、細胞レベルで40種余りのポリフェノールをスクリーンし、3種類が濃度依存的にヒストンH3K9メチル化を阻害することを証明した。また、高血圧ラットにおける血管老化現象に、長寿遺伝子SIRT1のSer47の脱リン酸化の関与を見出し、この脱リン酸化はH3K9メチル化の酵素SUV39H1とコンプレックスの状態にも関連することから、その遺伝子変異体を作成し細胞導入を行うことにより、老化現象を再確認した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活

キーワード：生活習慣病予防、エピジェネティクス、機能食品成分、老化、高血圧自然発症ラット SHR、

1. 研究開始当初の背景

エピジェネティクス制御機構は、遺伝子発現の選択、時間上の決定、発現の維持・消去を制御する共通の分子基盤で、生命の発生、老化、癌、遺伝、再生、疾患などを関与している。機能食品成分の生活習慣病予防に対しての効果は未知である。本研究では、食品機能成分が細胞に与える影響が、シグナル伝達だけではなく、エピジェネティクス制御にも重要な役割を担っていることを示唆している。

2. 研究の目的

生活習慣病でもエピジェネティクス制御が関与することが明らかにされつつある。食事と栄養素による遺伝子発現のコントロールは、エピジェネティクス制御を通じて、現実的な課題となってくる。この研究は、エピジェネティクス制御、特にヒストンH3とヒストンH4のメチルに関わる酵素や、アセチル化に関わる酵素を中心に食品機能成分の探索を目標にする。新たな食品機能成分の発見によって生活習慣病予防に貢献する。

3. 研究の方法

(1) 市販の Histone methyltransferase (HMT)活性測定キットを利用し、食品成分による HMT 活性の影響をスクリーニングし、濃度依存的な効果を検討する。

(2) 特定の細胞に、機能性食品成分を添加し、クロマチン免疫沈降法 (ChIP) という方法を利用し、ヒストンのメチル化などの変化を分析する。また、遺伝子導入や siRNA 導入を利用し、機能食品成分によるエピジェネティクス制御のメカニズムを解明する。

(3) 生活習慣病モデル動物に機能食品成分を投与し、in vivo 実験で機能食品成分によるエピジェネティクス制御効果を確認する。関連のパラメータの分析に伴い、ChIP 法、in situ 組織染色法などを利用し、関連組織のヒストンのメチル化とアセチル化、DNA メチル化の変化を分析する。

4. 研究成果

研究は、以下二つに分けて行った。

(1) 高血圧と老化におけるエピジェネティクス変化は不明であり、まず28週齢雄性高血圧自然発症ラットSHRにおいて血管老化現象をエピジェネティクスの視点から検証した。長寿遺伝子SIRT1産生蛋白質では、老化ラットにおけるSer47の脱リン酸化の現象が見出され、しかもこのことはH3のLys9の高メチル化 (M3) に関連し、SUV39H1とのコンプレックス状態にも関連している。一旦 circulation researchに投稿したが、現在追加実験を実施し、論文の修正段階である。追加実験の部分にはSirT1のSer47 (マウスにはSir2a Ser46) 変異体を作成して細胞への導入を行い、SHRラットにおけるSirT1 Ser47の脱リン酸化による老化現象を、細胞レベルのメカニズムの検討で再確認した。

(2) 高血圧脳卒中ラットSHRSP動脈由来の血管平滑筋細胞を用いて40種余りのポリフェノールをスクリーニングした。濃度依存的にヒストンH3K9メチル化を阻害するポリフェノールを3種類発見した。その1種類が高血糖による血管内皮細胞の老化を阻止することを確認しており、その作用メカニズムについては現在検討中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1. Jin-Wen Xu, Naomi Yasui, Katsumi Ikeda,

Wei-Jun Pan, June Watanabe, Masahide Shiotani, Atsushi Yanaihara, Yukio Yamori: Isoflavones Regulate Secretion of Leukemia Inhibitory Factor and Transforming Growth Factor β and Expression of Glycodelin in Human Endometrial Epithelial Cells. *J Endocrinol.* 2008;196 (2) :425-433.

査読：有り

2. Jin-Wen Xu, Katsumi Ikeda, and Yukio Yamori: Inhibitory effect of polyphenol cyanidingon TNF- α -induced apoptosis through multiple signaling pathways in endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2007;193(2):299-308. 査読：有り

3. Jin-Wen Xu, Katsumi Ikeda, Takao Ikami, Yukio Yamori: Oleic Acid Inhibits C-Reactive Protein-Induced Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase in Rat Aortic Smooth Muscle Cells. *CliniExperi Pharmacol Physiol.* 2007;34 (S1): S58-S60. 査読：有り

4. Hiroko Negishi, Yuko Onobayashi, Jin-Wen Xu, Marina Alois Njelekela, Akira Kobayakawa, naomi Yasui, Junko Yamamoto, Takao Ikami, Katsumi Ikeda and Yukio Yamori: Effects of prune extract on blood pressure elevation in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats. *Clini Experi Pharmacol Physiol.* 2007; 34 (S1): S47-S48. 査読：有り

5. Jin-Wen Xu, Naomi Yasui, Yukio Yamori, and Katsumi Ikeda: SirT1 dephosphorylation accesses the epigenetic status of TERT and aortal senescence in spontaneously

hypertensive rats. Circulation Research. 投稿中 査読：有り

[学会発表] (計 6 件)

1. **Xu JW**, Yasui N, Yamori Y, Ikeda K, Blood Vessel Senescence-Epigenetic Regulation in SHR. The 13th International SHR Symposium June 20-22, 2008, Prague
2. **Jin-Wen Xu**, Naomi Yasui, Katsumi Ikeda, Wei-Jun Pan, June Watanabe, Masahide Shiotani, Atsushi Yanaihara, Tomohiro Miki, Yukio Yamori. Isoflavones Regulate Secretion of Leukemia Inhibitory Factor and Transforming Growth Factor and Expression of Glycodelin in Human Endometrial Epithelial Cells. The AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE 63rd Annual Meeting, October 13-17, 2007 (平成 19 年), Washington DC, USA.
3. **Jin-Wen Xu**, Naomi Yasui, Katsumi Ikeda, Wei-Jun Pan, June Watanabe, Masahide Shiotani, Atsushi Yanaihara, Tomohiro Miki, Yukio Yamori. Isoflavones Regulate Secretion of Leukemia Inhibitory Factor and Transforming Growth Factor and Expression of Glycodelin in Human Endometrial Epithelial Cells. The 2nd Asian Pacific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology & Infertility (COGI). Nov. 8-11, 2007 (平成 19 年), Shanghai, China.
4. **許 錦文**, 安井菜穂美, 池田克巳, 潘偉軍, 渡部純江, 塩谷雅英, 矢内原敦, 三

木知博、家森幸男：ヒト子宮内膜上皮細胞における LIF と TGF-beta 分泌と Glycodelin 発現に対すイソフラボンの調節作用. 第 52 回日本生殖医学会総会・学術講演会 2007 年 10 月 25-26 日、秋田

5. **許 錦文**, 安井菜穂美, 池田克巳, 三木知博、家森幸男：血管内皮細胞における Syk を介したアンジオテンシン II のシグナル伝達。第 30 回日本高血圧学会総会 2007 年 10 月 25-27 日、沖縄
6. **許 錦文**, 安井菜穂美, 池田克巳, 三木知博、家森幸男：血管内皮細胞における Syk を介したアンジオテンシン II のシグナル伝達。第 43 回高血圧関連疾患モデル学会 2007 年 9 月 7-8 日、大阪
7. **Jin-Wen Xu**, et al: SirT1 dephosphorylation accesses the epigenetic status of TERT and aortal senescence. 第 13 回国際 SHR シンポジウム 2008 年 6 月 20-22 日、プラハ、チェコ共和国

6. 研究組織

(1) 研究代表者

許 錦文 (Jin-Wen Xu)

武庫川女子大学・薬学部・助手

研究者番号：50373121

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者