

自己評価報告書

平成 23 年 5 月 17 日現在

機関番号：34104

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2011

課題番号：20590610

研究課題名 (和文) 食品中非栄養素の機能性と安全性に関する基礎的研究

研究課題名 (英文) Investigation on function and safety of non-nutrients in food

研究代表者

里見 佳子 (SATOMI YOSHIKO)

鈴鹿医療科学大学・薬学部・教授

研究者番号：90270678

研究分野：腫瘍薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：カロテノイド、G1 アレスト、GADD45、MAPK、P450、抗腫瘍作用

1. 研究計画の概要

食品中非栄養素にはいくつかあるが、その中でも古くから有効性は言われているが、最近になり問題点も見つかってきているカロテノイドについて、その機能性と安全性を明らかにすることを目的とした。具体的には以下の内容を計画した。(1) 機能性については、培養がん細胞の系で抗腫瘍作用についての研究を行い、その作用機序として GADD45-MAPK-G1 アレストの経路の関与について明らかにする。また、それ以外の経路、すなわち、PIM1 や MDM2-p53 の関与の有無について明らかにする。(2) 安全性については、in vitro での P450 分子種誘導についての研究を行い、培養肝臓がん細胞における P450 誘導の有無、誘導される分子種を明らかにする。また、発現誘導に加えて酵素活性に対する影響を明らかにする。

2. 研究の進捗状況

(1) 機能性に関する研究；抗腫瘍作用の解析

① 海産カロテノイドの 1 つであるフコキサンチンは、前立腺がん細胞 DU145 において細胞周期の G1 アレストをおこし、細胞増殖を抑制した。同時に GADD45A の発現誘導が観察された。RNA 干渉実験より、DU145 では GADD45A がフコキサンチンによる G1 アレストに関与していることが示唆された。しかし、DU145 では JNK 以外の MAPK の活性化は見られず、MAPK の関与はほとんどないと考えられた。一方、ホルモン感受性の異なる前立腺がん細胞 LNCap では、G1 アレスト、GADD45A の発現誘導、p38MAPK、ERK、JNK の活性化が見られたが、RNA 干渉実験や MAPK の特異的阻害剤を用いた実験から、LNCap ではフコキサンチンによる G1 アレストに GADD45A や MAPK はあまり

関与していないことがわかった。以上より同じ前立腺がん細胞でも細胞種によりフコキサンチンによる G1 アレスト誘導の作用機序は異なることが明らかとなった。

② 海産カロテノイドの 1 つであるハロシンチアキサンチンは、肝臓がん細胞 HepG2 において、G1 アレスト、GADD45A の誘導、MAPK の活性化を起こした。RNA 干渉実験や MAPK の特異的阻害剤を用いた実験から、GADD45-MAPK-G1 アレスト経路にハロシンチアキサンチンが関与していることが明らかとなり、これは HepG2 におけるフコキサンチンの作用とほぼ同じ結果であった。

(2) 安全性に関する研究；P450 誘導の有無
遺伝子発現解析よりフコキサンチン、ハロシンチアキサンチンとも CYP1A1 の発現を誘導した。一方、in vitro でのアッセイシステムより両カロテノイドとも酵素活性は抑制することが明らかとなった。また、フコキサンチンによる CYP1A1 酵素活性の阻害様式は混合型であることがわかった。

3. 現在までの達成度

③ やや遅れている。

1-2 年目は、ほぼ順調に研究が進み、カロテノイドの抗腫瘍作用における作用機序すなわち GADD45-MAPK-G1 アレスト経路の関与、CYP1A1 に対する阻害作用などを明らかにすることができた。しかし、3 年目は業務の多忙化により研究を行なう時間が充分にとれなくなった。その結果、GADD45-MAPK-G1 アレスト以外の経路の解析が遅れた状況となった。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 機能性に関する研究；これまでの予備実

験より関与が予想される経路について、RNA 干渉実験により関与の有無を明らかにする。対象とするカロテノイドとして、フコキサンチン並びにやや構造の異なるペリジニンを取り上げる。また、作用機序の解明に向けた全く異なる方向として、カロテノイド結合タンパク質の解析に向けた予備実験を始める。(2) 安全性に関する研究;CYP1A1 以外の P450 分子種について、in vitro のアッセイシステムを利用して、カロテノイドの作用を明らかにする。また、CYP1A1 以外の分子種を発現している細胞、肺がん細胞などを用いて細胞レベルでの解析を行ない、P450 の発現や酵素活性に対するカロテノイドの影響を総合的に解析する。

5. 代表的な研究成果

(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 3 件)

1. Satomi Y, Inhibitory effect of fucoxanthin and halocynthiaxanthin on CYP1A1 activity. Carotenoid Sci., 査読あり、15, 2011, in press.
2. Satomi Y and Nishino H, Implication of MAPKs in the anti-tumor effect of fucoxanthin depends on cell type. Carotenoid Sci., 査読あり、14, 2009, 43-45.
3. Satomi Y and Nishino H, Implication of mitogen-activated protein kinase in the induction of G1 cell cycle arrest and *gadd45* expression by the carotenoid fucoxanthin in human cancer cells. Biochimica et Biophysica Acta, 査読あり、1790, 2009, 260-266.

〔学会発表〕(計 8 件)

1. 里見佳子、海産カロテノイドであるハロシンチアキサンチンのがん細胞増殖抑制作用。日本薬学会第 131 年会(誌上発表)、2011. 3. 30, 静岡市。
2. 里見佳子、フコキサンチンにより発現が変動する遺伝子の網羅的解析。日本薬学会第 130 年会、2010. 3. 30, 岡山市。
3. 里見佳子、フコキサンチンは CYP1A1 の発現を誘導するが、その酵素活性は抑制する。第 23 回カロテノイド研究談話会、2009. 9. 16, 仙台市。
4. 里見佳子、フコキサンチンによる GADD45A 誘導機序;細胞種による違いについて。第 67 回日本癌学会学術総会、2008. 10. 28, 名古屋市。
5. Satomi Y., p38 MAPK pathway is implicated in the induction of GADD45A and G1 arrest by fucoxanthin in HepG2 cells but not in DU145 cells. The 15th International

Symposium on Carotenoids, 2008. 6. 22, 沖縄県恩納村。

〔図書〕(計 1 件)

1. 川西正祐、中瀬一則、大井一弥編。有馬公伸、里見佳子、他 53 名。南山堂、腫瘍薬学、2010 年、89-101.