

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790619

研究課題名（和文） 長寿遺伝子制御によるスマートエイジングの探索

研究課題名（英文） Search for smart aging by long life gene control

研究代表者

浅田 成紀 (Asada Masanori)

東北大学・加齢医学研究所・非常勤講師

研究者番号：20396477

研究成果の概要（和文）：

長寿遺伝子は、老化を制御することにより、癌細胞の出現を抑える。そこで、マウスを用い、カロリー制限を行い同時に発癌物質を投与した。しかし、カロリー制限群と自由摂食群で差はなかった。そこで、よりカロリー制限の感受性が高いと考えられる、II型糖尿病モデルマウス同様の実験をおこなった。カロリー制限食群では自由摂食群に比較して明らかな発癌が抑制された。一方で、血糖値、インスリン、GLP-1値は有意差がなかった。

研究成果の概要（英文）：

It is thought that the longevity genes suppresses the appearance of the carcinoma cell by controlling aging. On the other hand, even the ape whose it is primates that appearance by the individual increases because calorie retriCTION is confirmed as for the longevity genes. Then, carcinogen (methylcholanthrene; MCA) was administered in mice restricted calorie. However, there was no difference in the free feeding group with the crowd that had done the calorie restriction. Then, a similar experiment was done with the II type diabetic model mouse (ob/ob and db/db mouse) thought that the receptivity of the calorie restriction or more was high. As a result, clear carcinogenesis frequency was controlled in the calorie limitation food group compared with the free feeding group. It was one side, and there was no significant difference in the blood sugar level. Next, the cell strain of the carcinoma cell (Lewis lung carcinoma and B16F0) was transplanted to this II type diabetic model mouse, and it observed it. As for the calorie restrctited group, the development of tumors was intentionally controlled compared with the free feeding group. It was one side, and neither the blood sugar level, the amount of the insulin secretion nor the GLP-1 value had a significant difference.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2009 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総 計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般

キーワード：長寿遺伝子、癌、スマートエイジング

C57BL6マウス 生存率

- 研究開始当初の背景
カロリー制限によって、健康と寿命の延長がげっ歯類にて報告されている。近年の分子生物学の進歩により、主に3つの長寿の分子メカニズムがあげられている。インスリン様シグナルの抑制、ヒストン脱アセチル化酵素群の活性化そして、AMPK シグナルの亢進の3つの経路が考えられている。一方で、カロリー制限における発がんに関する研究は少なく、発がんが減少することは観察されているがそのメカニズムまではわかっていない。
- 研究の目的
長寿遺伝子 SirT をカロリー制限で誘導する状態での発ガンについて検討する。
- 研究の方法
週齢8週のマウスを用い、まず、カロリー制限食を米国国立栄養研究所から提案されている AIN-93 の基準に沿い、ビタミン、ミネラル、タンパク質を配合した60%カロリー制限食を作成した。これを老年科カロリー制限食(Rounenka Calorie Restriction -1; RCR1)とした。RCR1 を実際にマウスに投与し、体重測定などの検討をおこなった。これまでの報告通りに体重がコントロールされること、長寿遺伝子が臓器で発現することを確認した。また、同時に高脂肪食(Fat)も準備した。
次に RCR1 を用い、2週間、RCR1 を決められて量を投与し、体重がそれぞれの群で安定したところで発ガン物質(methylcholanthrene; MCA 100 μ g/匹)を投与し、発ガン、および生存について検討した。生存期間については動物実験指針に基づき行った。
- 研究成果
6週齢のマウスに、カロリー制限群と自由摂食群、高脂肪食摂食群の3つに分けた。それぞれの条件で飼育し、体重が安定した2週間後に発ガン物質(MCA)を投与し、観察をした。また、適宜、採血を行い、血清を保存した。各群、6-8匹で行ったところでは、発がんについてはカロリー制限群が遅れたが、発ガン率、生存率、期間は有意差を認めなかった。(Fig1, Fig2)

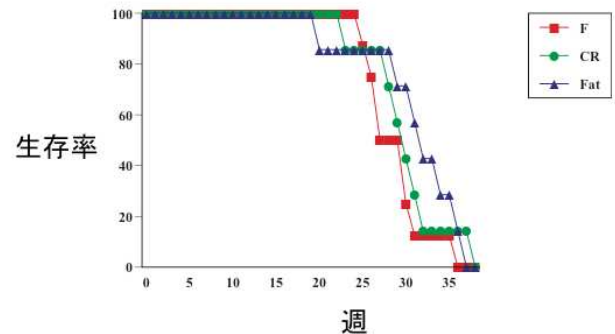


Fig. 1 C57BL6 マウスの生存率
F;自由摂食群、CR;カロリー制限食群、
Fat;高脂肪食摂食群

C57BL6マウス 発がん率

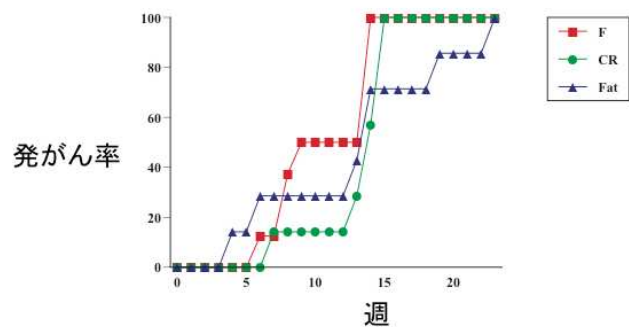


Fig. 2. C57BL6 マウスの発ガン率
F;自由摂食群、CR;カロリー制限食群、
Fat;高脂肪食摂食群

次に私は、糖尿病モデルマウス (Db/db マウス、Ob/ob マウス) に着目した。このマウスはレプチン受容体、もしくはレプチンに異常があり、食欲が異常をきたすことにより過食となり、糖尿病を発症するモデルマウスである。このマウスを用いれば、カロリー制限の結果が発ガン実験系の短い20週間の間に再現されるのではないかと考えた。糖尿病モデルマウスということもあり、血糖については毎週測定し、検討した。実際に、血糖は自由摂食群、高脂肪食摂食群に比較して、カロリー制限マウスは有為に抑制されていた。体重についても野生型マウス (C57BL6) と同様にカロリー制限食 (RCR1) によって、有意に低下していた。以上のことから、同様の実験系で糖尿病モデルマウス (Db/db マウス、Ob/ob マウス) に

についても検討できると考え、行った。Ob/ob マウスでは、カロリー制限食群が、発がん率、および、生存率で有意差を認めた。(Fig. 3, 4) また、Db/db マウスにおいても同様にカロリー制限食群が、発がん率、および、生存率で有意差を認めた。(Fig. 5, 6)

Ob/obマウス 生存率

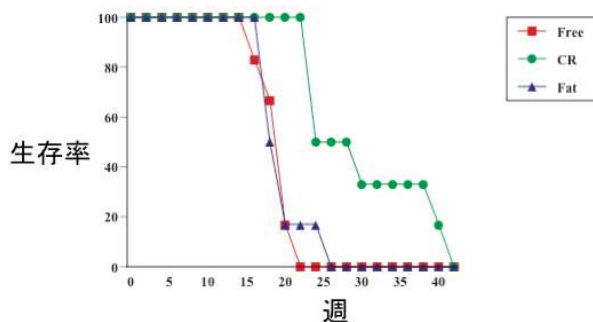


Fig. 3. Ob/ob マウスの生存率
F;自由摂食群、CR;カロリー制限食群、
Fat;高脂肪食摂食群

ob/obマウス 発がん率

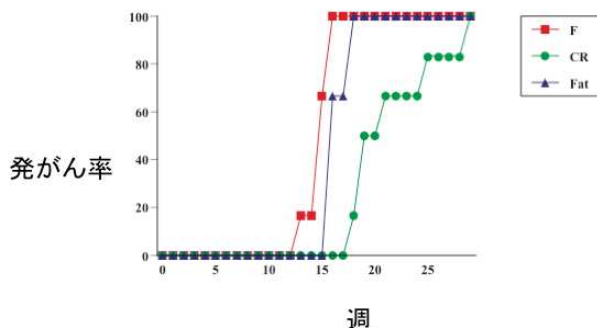


Fig. 4. Ob/ob マウスの発ガン率
F;自由摂食群、CR;カロリー制限食群、
Fat;高脂肪食摂食群

Db/dbマウス 生存率

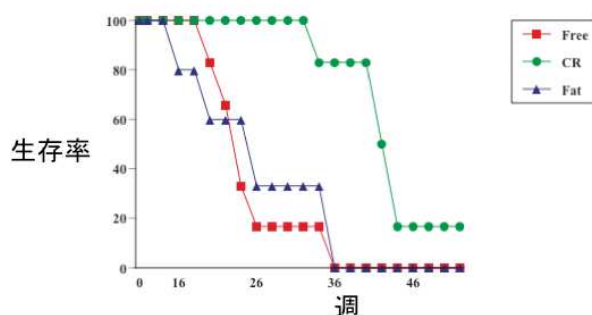


Fig. 5. Db/db マウスの生存率
F;自由摂食群、CR;カロリー制限食群、
Fat;高脂肪食摂食群

Db/dbマウス 発がん率

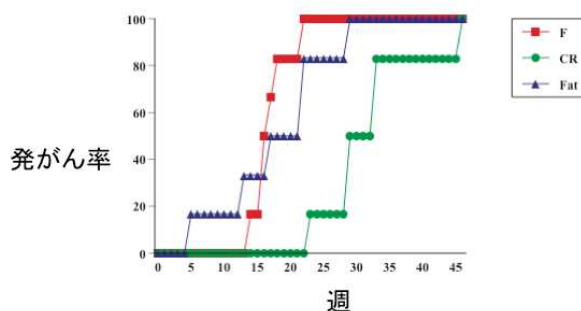


Fig. 6. Db/db マウスの発ガン率
F;自由摂食群、CR;カロリー制限食群、
Fat;高脂肪食摂食群

このメカニズムを検討するため、血清中のインスリンを測定するも差はなかった。明らかに野生型マウス (C57BL/6) に比較して、糖尿病モデルマウス (Db/db マウス、Ob/ob マウス) では発ガンまでの時間がかかっており、新たな疑問が生じた。一方で、インスリン治療が成長ホルモン受容体を刺激する可能性が示唆されており、インスリンによる発ガン性の関与が指摘されている。そこで、さらに糖尿病モデルマウス (Db/db マウス、Ob/ob マウス) にインスリン治療を行った場合の発ガンについても検討する必要があると考えられた。

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 2 件) 全て査読あり

1.Yamaya M, 他12名、浅田 成紀 6 番目。

Procaterol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. Eur J Pharmacol. 2011;650:431-44.

2.Yamaya M, 他13、浅田 成紀 8 番目。

Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2010;299:L160-8.

〔学会発表〕(計 1 件)

1. 宇根 かおり、浅田 成紀他、2 型糖尿病モデルマウスへの糖尿病治療介入における腫瘍増殖の差異、日本呼吸器学会学術講演会 2010 年 4 月 23 日、京都

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者 浅田 成紀 (Asada Masanori)

東北大学・加齢医学研究所・非常勤講師

研究者番号：20396477