

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460781

研究課題名(和文) エピジェネティクスを制御するガン予防に有効な機能性食品成分の探索

研究課題名(英文) The search for effective food ingredient in cancer prevention to control epigenetics

研究代表者

山ノ下 理 (YAMANOSHITA, Osamu)

中部大学・生命健康科学部・講師

研究者番号：50424924

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：多くのガンにおいて正常細胞から悪性化の過程でDNAの修飾がみとめられる。ガン抑制遺伝子の発現調節部位でその現象が起こるとガン化が促進、悪性化が起こりやすくなると考えられている。本研究では修飾を元に戻す遺伝子の発現及び修飾を起こす食品成分中の化学物質を探索したが、新規の物質は見つけれなかった。またその探索において多段階発ガンのモデルマウスの良性腫瘍を使用したが見効果が認められなかった。

研究成果の概要(英文)：Modification of DNA are found in the process of malignant transformation from normal cells in many cancers. If this phenomenon in the regulatory site of the tumor suppressor gene occurs, it is believed that malignant transformation is likely to occur. In the present study, the chemical substance of the food component to cause the re-expression and modification of the tumor suppressor gene was to explore, but a new material was not found. Though the benign tumor of a model mouse of the multi-stage carcinogenesis was used, it was not observed these effect.

研究分野：衛生学

キーワード：エピジェネティクス ガン

1. 研究開始当初の背景

ガン細胞は正常細胞より発生するが、その過程においてガン遺伝子の活性化やガン抑制遺伝子の不活化が起こることが知られている。これは遺伝子突然変異により引き起こされるものもあれば DNA のメチル化などに伴うエピジェネティックな変異によりガン抑制遺伝子の発現抑制によるものもある。このエピジェネティックな変異はヒトのガンで多く認められており、このメチル化を抑制するメチル化合成酵素阻害剤は抗がん剤として研究されているが、メチル化した DNA を脱メチル化させるメカニズムは不明であった。近年、DNA のメチル化が GADD45A により脱メチル化されることが報告された (Nature, 445, 2007)。最近の知見では脱メチル化は TET family, AID, TDG などの酵素的にメチルシチジンからシチジンへ修復されることにより起こり、GADD45A は TDG と複合体を形成することで作用することが報告された (Cell, 146, 2011)。

本来この遺伝子産物は UV などにより DNA に障害が認められえると発現し、細胞周期を止める働きがあると報告されている。DNA の障害なしにこの遺伝子の発現を上げることが可能であれば、がん発生の過程で起こる DNA 調節領域のメチル化に伴うガン抑制遺伝子の発現抑制が解除され、ガン予防効果が発揮される可能性を考えた。

2. 研究の目的

ガンによる「年齢調整死亡率」は減少しつつも罹患数は年々増加の一途を辿っており有効な予防法が求められている。食生活によるガン予防についての報告は多々あり、そのメカニズムについても諸説提唱されている。その一つに「細胞の

ガンへの変異誘発を低下させる」ことが提唱されている。変異誘発に関してはエピジェネティックな変異もあり、細胞がガン化する過程でしばしばガン抑制遺伝子で認められる。この変異は可逆的でこの変異自体を抑える薬はガンの治療に承認されている。本研究では変異を起こしたものを元に戻すメカニズムを解明し、この作用を有する食品成分を探索することにより、ガン予防の基礎知見を得る。

3. 研究の方法

脱メチル化のメカニズム解析：GADD45A を発現させ脱メチル化を起こさせる物質、GADD45A を発現させ脱メチル化が起こらない物質をそれぞれ用い、ガン抑制遺伝子の脱メチル化及びそれに伴う機能の回復に関わる遺伝子産物の発現を解析する。また同時に多段階発ガンにおける良性腫瘍期に脱メチル化の感受性が強いのか否か同様に解析する。

脱メチル化物質の探索：メカニズム解析で得られた遺伝子産物の発現を指標にして食品成分中の脱メチル化物質を探索する。

4. 研究成果

ガン自然発症マウスにおける腫瘍の遺伝子発現：ガン自然発症マウスに対してセレンウム化合物を投与したところ明らかに良性腫瘍期に有意な増殖抑制が認められたが、前ガン状態またはガン化すると増殖抑制は認められなかった。そこで、良性腫瘍期の腫瘍に対して GADD45A 遺伝子発現量を比較した結果、セレンウム化合物を投与したグループは発現量が増加していた (図 1)。次にガン化の過程において調節領域にメチル化が起こり、発現が抑制されることが多いと報告されている 9 つのガン抑制遺伝子の発現量を比較した結果有意に増加していたものは p19Arf のみであったが (図 2)、

調べた全ての遺伝子で発現量は増加していた。

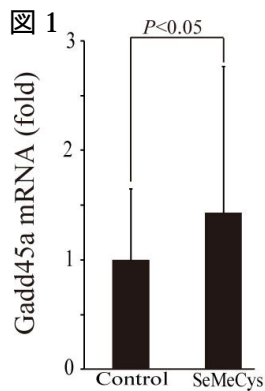


図 2

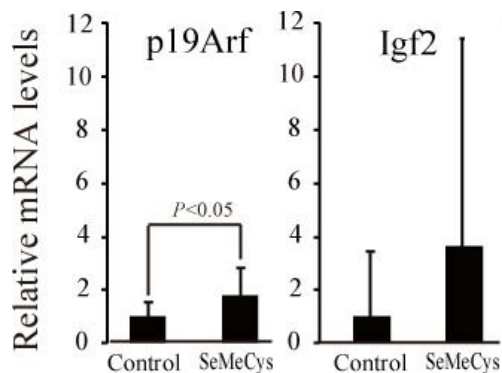
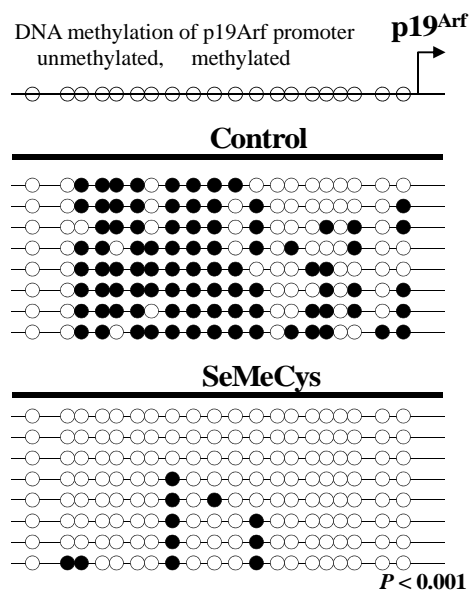


図 3



GADD45A 発現による遺伝子発現調節領域の脱メチル化：この発現量の差は調節部位の脱メチル化によるものか否か調べるために、ゲノムを Bisulfite PCR 法で増幅し、シーケンス法で解析した。その結果セレンウム化合物を投与したグループでは p19Arf 調節領域は有意にメチル化した部位が少なかった(図 3)。p19Arf は細胞周期を停止する機能をもつことから、GADD45A を介した脱メチル化により良性腫瘍の増殖抑制が起こったことが示唆された。また、正常細胞については GADD45A 発現量の差が認められず、ガン細胞に関してはガンの種類によりまちまちであるが、多段階発ガンにおいて良性腫瘍期では特徴的な事象である可能性が示唆された。

しかしながら、本研究ではメチル化を元に戻す遺伝子の発現及び脱メチル化を起こす食品成分中の化学物質を探索したが、新規の物質は見つけれなかった。探索において多段階発ガンのモデルマウスの良性腫瘍を使用した効果が認められなかった。

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 1 件)

Ohgami N, Yamanoshita O, Thang ND, Yajima I, Nakano C, Wenting W, Ohnuma S, Kato M. Carcinogenic risk of chromium, copper and arsenic in CCA-treated wood. Environ Pollut. 2015 Nov;206:456-60. 査読あり

6. 研究組織

(1)研究代表者

山ノ下 理 (YAMANOSHITA, Osamu)
中部大学・生命健康科学部・講師
研究者番号：50424924

(2)研究分担者

那須 民江 (NASU, Tamie)
中部大学・生命健康科学部・教授
研究者番号： 10020794

(3)連携研究者
()

研究者番号：