

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：24201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16234

研究課題名(和文)ポリフェノールの新機能：ストレス蛋白質の機能調節に基づく生活習慣病予防効果の検討

研究課題名(英文)A novel function of polyphenols: Analysis of preventive effect of lifestyle-related diseases based on stress proteins

研究代表者

遠藤 弘史(Endo, Hiroshi)

滋賀県立大学・人間文化学部・助教

研究者番号：30567912

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：1990年代初めにデザイナーフーズとしてがん予防効果があると考えられる食品が発表された。これらの食品成分の抗がん活性は抗酸化作用や、抗炎症作用によるものであることは明らかとなったが、当研究のターゲットであるストレス蛋白質の発現量に与える影響はほとんど解析されてこなかった。我々はこれまでにレスベラトロールやウコンの主成分であるクルクミン、トウガラシの辛味成分であるカプサイシン、柑橘系果実の果皮に多く含まれるヘスペレチンがヒト肺がん細胞とヒト大腸がん細胞でストレス蛋白質の発現を抑制することを見出した。さらに、このことが肺がん細胞に対して増殖抑制効果を発揮していることも明らかとした。

研究成果の概要(英文)：In the first of 1990s, the Designer Foods was presented for the prevention of cancer. These food ingredient has been known as an anti-inflammatory and anti-oxidant agent which inhibits the proliferation of cancer cells. On the other hand, cancer cells often overexpress stress proteins that, when abnormally elevated, render the tumor resistance to apoptosis and cell cycle arrest. In this study, we revealed that curcumin, resveratrol, capsaicin and hesperetin suppress the expression of stress proteins (e.g., Hsp70, Hsp90 or 14-3-3 proteins) in A549 cells. Further, our results demonstrate that these food ingredient effectively induces the apoptosis or cell cycle arrest through the suppression of stress proteins.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：ストレス蛋白質

## 1. 研究開始当初の背景

細胞の持つ恒常性維持に重要な役割を担っている分子として、ストレス蛋白質が知られている。Hsp70, Hsp90 を始めとする熱ショック蛋白質や 14-3-3 蛋白質に代表されるストレス蛋白質は、通常は熱などのストレスが加わった時や、ウイルス感染などに応じて細胞内でその発現が増強し、細胞を保護する働きを担っている。これらの役割は分子シャペロンとして知られており、ストレスによる細胞内の変性蛋白質の修復や速やかな分解誘導に重要となる。一方、ストレス蛋白質には、細胞内で細胞死誘導から細胞を保護する機能の他、細胞周期を制御する機能も知られており、癌細胞においてはその増殖や浸潤において極めて重要な分子と考えられている。それ故、ストレス蛋白質の発現並びにその機能を調整することができれば、効果的な発癌予防や抗癌作用につながっていくと考えられる。一方、ストレス蛋白質は、正常細胞では細胞を守るためにその発現量が制御されており、発現量を増加させることで細胞に対する保護効果につながると考えられている。ポリフェノールが有する癌細胞に対する増殖抑制機能や正常血管内皮細胞に対する保護効果は、ともにストレス蛋白質の発現制御に基づいている可能性が考えられる。以上の事から、ストレス蛋白質の細胞内での詳細な役割を明らかにすることは、癌や心血管系疾患の発症リスクを低下させるようなポリフェノール摂取基準の開発に極めて重要と考えられた。

## 2. 研究の目的

代表研究者はこれまでに、ストレス蛋白質

の細胞内での働きに着目して研究を行い、ヒト肺癌細胞において、ストレス蛋白質である Hsp70 の発現量が正常細胞と比較して増加している事、また、この事が癌化学療法の抵抗性を獲得する要因となっている事を明らかにしてきた (Endo H. et al. 2014, Cell death & disease)。一方、最近、これらストレス蛋白質の細胞内発現量は、食品中の様々な成分でも変化してくる事が分かってきた。近年、ポリフェノールには、癌や心血管系疾患などの発症リスクを低下させる効果があることが報告されている。これらの効果は、ポリフェノールが有する抗酸化作用やコレステロール吸収阻害作用などに基づくものであると考えられているが、その詳細はよく分かっていない。現在までに我々は、食成分のポリフェノールが強力なストレス蛋白質発現抑制作用を有していることを見出しており、ポリフェノール類による癌増殖抑制効果や心血管系疾患時の血管内皮細胞保護作用には、このストレス蛋白質に対する発現制御機能が重要ではないかと考えた。以上の事より、本研究では、これらポリフェノール類に備わる新たな機能の詳細を検証することで、その生活習慣病予防効果を最大限に引き出すことを目的とした。

## 3. 研究の方法

ポリフェノールが有する細胞死誘導効果と細胞周期停止効果を、ストレス蛋白質に対する発現制御機能から解析を行うことで、ポリフェノールが発揮するがん予防効果の新たな可能性を検討した。具体的には、がん抑制効果が報告されている食品成分を、ヒト肺癌細胞株(A549)並びにヒト大腸癌細

胞株(Caco-2)に添加し、細胞生存率の測定と細胞内ストレス蛋白質の発現量を検討した。細胞生存率を低下させる作用を有し、かつ、ストレス蛋白質の発現に影響のあった食成分についてその詳細な細胞内メカニズムの検討を行った。

#### 4. 研究成果

我々の研究において、抗腫瘍活性を有すると報告されている食成分の中にストレス蛋白質の発現に影響を与えるものを検索した。その結果、ウコンに含まれるクルクミンはストレス蛋白質である14-3-3蛋白質の発現を抑制し、細胞死を誘導していることが明らかとなった(図1)。

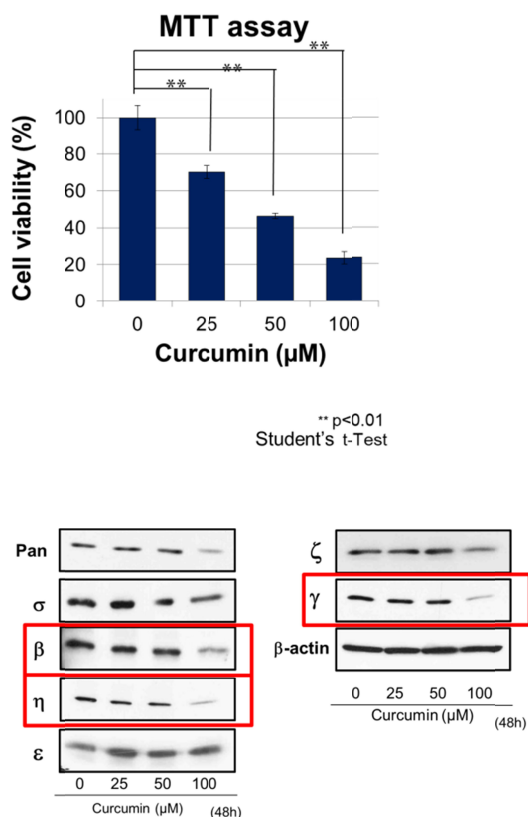


図 1

また、柑橘系果物に含まれるヘスペレチン

は、細胞死誘導因子である Bax を活性化すると同時に、その抑制因子である Hsp70 の発現量を減らすことで、強い細胞死誘導効果を発揮することを明らかとした(図2)。

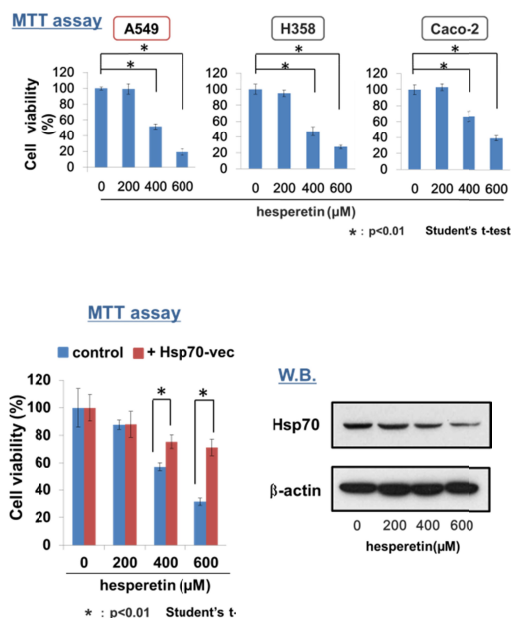
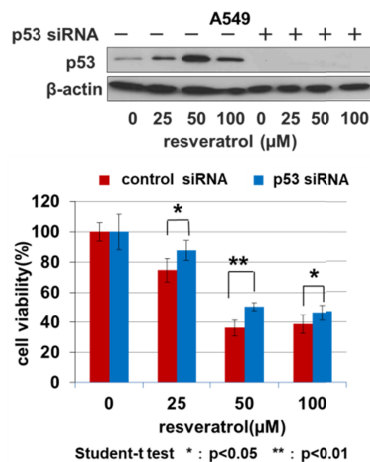


図 2

代表的なポリフェノールであるレスベラトロールはがん抑制効果を有することが知られているが、その詳細な細胞内メカニズムは明らかではなかった。本研究で、レスベラトロールはストレス蛋白質 Hsp90 の発現量を低下させることでがん抑制遺伝子 p53 を活性化することを明らかとした(図3)。



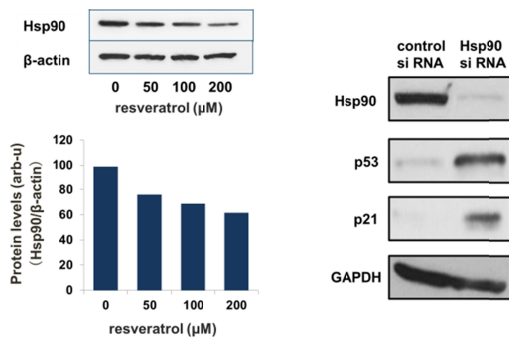


図 3

また、ポリフェノール以外にもトウガラシに含まれるカプサイシンは細胞周期のブレーキとして知られている 14-3-3 $\sigma$  の発現量を増加させることを見出した。14-3-3 $\sigma$  の発現増強は CDK1/Cyclin B の機能を阻害する事で癌細胞を G2/M 期で停止させていることを明らかとした (図 4)。

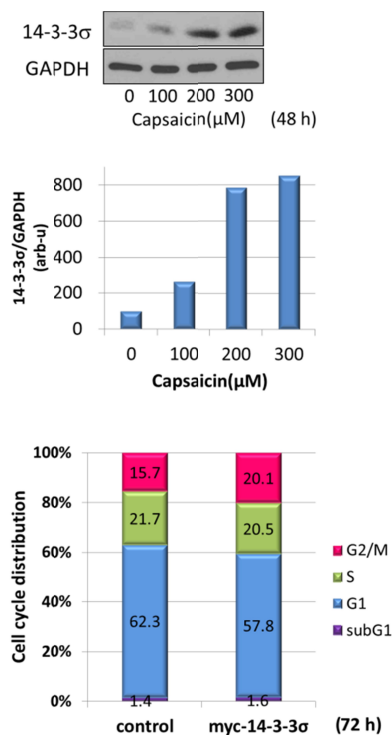


図 4

本研究で以上のことを明らかとし、学会発表を行ってきた。また、これらの成果については現在、論文を作成、投稿中である。

## 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 1 件)

1. Shirai T, Inoue O, Tamura S, Tsukiji N, Sasaki T, Endo H, Satoh K, Osada M, Sato-Uchida H, Fujii H, Ozaki Y, Suzuki-Inoue K.

C-type lectin-like receptor 2 promotes hematogenous tumor metastasis and prothrombotic state in tumor-bearing mice.

J Thromb Haemost. 2016 Dec 27.

[学会発表](計 7 件)

野々山悠花 横山はづき 遠藤弘史 矢野仁康

カプサイシンはストレス蛋白質 HSP90 の発現量を低下させ、肺癌細胞の増殖を抑制する

BMB2015 2015 年 12 月 神戸ポートアイランド

井上いづみ 藤田彩乃 遠藤弘史 矢野仁康

クルクミンによるミトコンドリア経路を介した肺癌細胞死誘導機能についての解析

BMB2015 2015 年 12 月 神戸ポートアイランド

遠藤弘史, 諸道由美, 井上いづみ, 野々山悠花, 矢野仁康

レスベラトロールによる新規抗癌活性メカニズム; Hsp90 発現抑制による p53-p21 経路の活性化作用

第 89 回日本生化学会大会 2016 年 9 月  
仙台国際センター

田中大也, 遠藤弘史, 矢野仁康

ヘスペレチンによる Hsp70 を介した癌細胞死誘導効果についての解析

第 89 回日本生化学会大会 2016 年 9 月  
仙台国際センター

野々山悠花, 遠藤弘史, 矢野仁康

カプサイシンによる新規発癌抑制メカニズム: 熱ショック蛋白質を介した細胞周期停止作用

第 89 回日本生化学会大会 2016 年 9 月  
仙台国際センター

高村佳那, 遠藤弘史, 矢野仁康

レスベラトロールの抗癌活性: Hsp90 発現抑制を介した p53 活性化経路についての解析

ConBio2017 2017 年 12 月 神戸国際会議場

田中大也, 遠藤弘史, 西岡美里, 吉田真知, 矢野仁康

ヘスペレチンによる癌細胞増殖抑制機能: ユビキチンプロテアソーム系を介した Hsp70 の分解とその細胞死誘導作用についての解析

ConBio2017 2017 年 12 月 神戸国際会議場

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

遠藤 弘史 (ENDO, Hiroshi)

滋賀県立大学・人間文化学部生活栄養学科・助教

研究者番号: 30567912

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

矢野 仁康 (YANO, Mihiro)