

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：51101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K18317

研究課題名（和文）ゲノム安定性の向上によりがん・生活習慣病を予防するゲノムディフェンダーの具現化

研究課題名（英文）Realization of genome defender to prevent cancer and lifestyle-related diseases by improving of genome stability

研究代表者

山本 歩 (YAMAMOTO, AYUMI)

八戸工業高等専門学校・その他部局等・准教授

研究者番号：60523800

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、がんや生活習慣病の根本的原因の一つと考えられているゲノムDNAの不安定化を軽減する食品および食品成分を発見し、作用機序を解明することを目的として取り組んできた。研究では、カシス抽出物やカシスアントシアニン、未利用海洋生物から抽出された成分など、現在食品として利用されているものだけでなく多様な抽出物について、ヒト培養細胞を用いて活性を評価した。その結果、カシス抽出物ならびにカシスアントシアニンが紫外線により誘発される細胞毒性やゲノム不安定化を軽減できる可能性が示された。また、海洋生物由来の抽出物の中に、自然発生型のゲノム不安定化を軽減できる可能性があるものが見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本が直面している超高齢化社会および医療費増加という課題の一因として、平均寿命の延伸に伴うがんや生活習慣病などの各種疾病罹患者の増加が挙げられる。本研究は、がんや生活習慣病の根本的原因の一つと考えられているゲノムの不安定化を、食品等により軽減することができるのか明らかにし、将来的に健康寿命を延伸・高質化し、医療費削減につなげることを目指してきた。その結果、カシス抽出物等が強い抗酸化活性によりゲノム不安定化を軽減できる可能性や、未利用海洋生物抽出物の中にもゲノムの安定性を向上させる可能性があることを見出されてきた。本研究を深化させることで得られる知見は学術的・社会的に大きな意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Japan is facing to the issue that hyper aging society and financially high pressure with elongation of average aging. The purpose of this study was to reveal foods and food components that reduce the genomic instability, which is considered to be one of the causes of cancer and lifestyle-related diseases, and to elucidate their mechanisms of action. In this research, anti-cytotoxicity and anti-genotoxicity of blackcurrant extract, blackcurrant anthocyanins and extract from unused marine biological resources were evaluated using human lymphoblastoid cell line TK6. As the results, blackcurrant and blackcurrant anthocyanins exhibited the anti-cytotoxicity and anti-genotoxicity against UVC-induced cell damage. An extract form unused marine biological resource showed the reduction of spontaneous DNA damage.

研究分野：分子生物学、食品科学

キーワード：ゲノムディフェンダー ゲノム安定化 ゲノム不安定化 DNA損傷 遺伝子突然変異 食品機能性 抗酸化活性

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会の到来により日本の医療費は40兆円を超え財政を激しく圧迫している。その一因として平均寿命の延伸に伴う各種疾病罹患者の増加が挙げられる。我が国の傷病別医療費上位3位は高血圧などの循環器系疾患、悪性新生物(がん)、そして喘息などの呼吸器系疾患であり、その多くは生活習慣に起因するいわゆる『生活習慣病』関連のものである。そのため、がんや生活習慣病をいかに減少させるかが、健康寿命の高質化や医療費削減対策、更には自身のより充実したライフプランニングに極めて重要である。併せて、より若々しく生きるためのアンチエイジングも健康寿命の高質化に不可欠である。そこで、がん、生活習慣病、老化の根源であることが近年明らかとなってきたゲノムの不安定化に着目した新たな機能性食品による日常的なヘルス・ライフケアで『健康長寿』の可能性を切り拓くべきと考え、本研究の実施に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は「ゲノム不安定化※を軽減する食品および食品成分を発見し作用機序を解明すること」である。種々の疾病や老化は、「DNA損傷・DNA修飾→遺伝子突然変異・染色体構造変化・コピー数の変化→遺伝子機能不全→疾病元細胞の出現・細胞の老化」という過程を経て発症する。申請者はゲノム不安定化を抑制することで遺伝子機能不全を未然に防ぎがん・生活習慣病を予防するという視点からの健康寿命延伸に関する研究に取り組んだ。申請者は、このようなゲノム不安定化を抑制することができる食品および食品等の素材を「ゲノムディフェンダー」と呼ぶことを提唱している。本研究は健康長寿社会の実現に欠かせないゲノムの安定化からの予防医学の構築に向けた基盤研究として位置づけられ、ゲノムディフェンダーの具現化を図るものである。

3. 研究の方法

本研究では、ヒト培養細胞(ヒトリンパ芽球由来培養細胞TK6など)を用いた細胞毒性評価試験系や遺伝毒性評価試験系により、ポリフェノール類やプロモフェノール類など色素系化合物を豊富に含有する食品や未利用資源に着目し、DNA損傷・染色体異常・遺伝子突然変異といったゲノム不安定化を抑制する食品・食品成分のスクリーニングを試みた。また、細胞毒性や遺伝毒性の作用機序を解明するためにin vitro抗酸化試験や細胞死形態分析を実施した。更に、本研究で注目しているゲノム不安定化の抑制活性が確認できない場合でも、その素材の有用性を見出すために、抗菌活性試験や抗光老化活性試験などにも取り組み、様々な視点から視点からゲノムディフェンダーの可能性を探索した。

4. 研究成果

本研究で得られた研究成果の一例を以下に報告する。

(1) カシス抽出物およびカシスアントシアニンの紫外線誘発細胞・遺伝毒性抑制

過去の研究でカシス果実から得た水溶性抽出物(カシス抽出物)が、紫外線により誘発される細胞毒性および遺伝毒性を軽減する可能性があることを、出芽酵母を用いた試験系で明らかにしてきた。そこで、本研究では出芽酵母で観察されたような紫外線障害に対する活性がヒト培養細胞でもみられるか分析した。カシス抽出物(BCE)およびカシスアントシアニン(D3R;デルフィニジン-3-ルチノシド、D3G;デルフィニジン-3-グルコシド、C3R;シアニジン-3-ルチノシド、C3G;シアニジン-3-グルコシド)を種々の濃度で24時間処理した後、細胞を洗浄し、紫外線(UV-C)を照射した。紫外線照射後、細胞毒性はCCK-8アッセイで、遺伝毒性は小核試験で評価した。その結果、図1に示すように、紫外線照射で低下した細胞生存率が、カシス抽出物およびカシスアントシアニンの照射前処理により回復することが確認された。

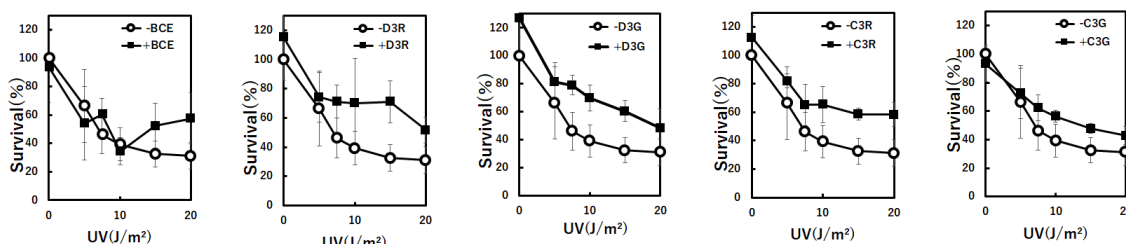


図1. 紫外線による細胞毒性に対するカシス抽出物・カシスアントシアニンの抑制効果

また、図2に示すようにカシス抽出物の紫外線照射前処理により、紫外線によって誘発される遺伝毒性（小核形成）が抑制された。現在、この抑制効果が紫外線により誘発されるシクロブタン型ダイマー（CPD）や(6-4)光産物のようなDNA損傷への抑制効果および紫外線により誘発される活性酸素分子種への抑制効果等を明らかにすることで、作用機構を明らかにしていく。

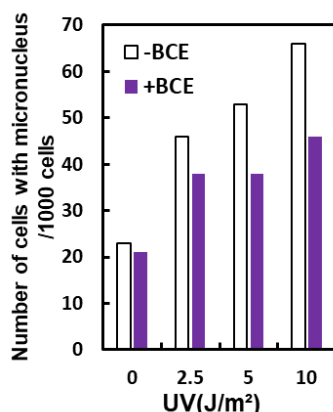


図2. 紫外線による遺伝毒性に対するカシス抽出物の抑制効果

(2) 未利用海洋生物由来抽出物のゲノム安定性向上活性

本研究では複数種類の未利用海洋生物由来抽出物の細胞毒性および遺伝毒性について分析した。その結果、分析した抽出物の中には、図3に示すように、細胞毒性・遺伝毒性を誘発するもの（抽出物A）があった一方、細胞毒性は示さず、自然発生型の遺伝毒性を軽減しゲノム安定性を向上させている可能性があるもの（抽出物B）が確認された。今後、上記以外の抽出物含め、ヒト細胞への影響および作用機構の解明を試みる。また強い細胞毒性・遺伝毒性が確認された抽出物についてはがん細胞等への活性も分析し、新たな利用方法の検討も進めていく予定である。

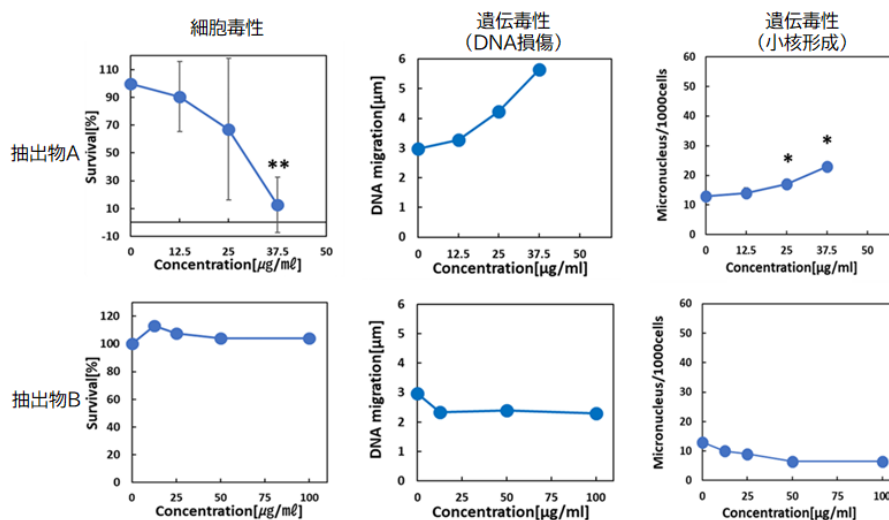


図3. 海洋生物由来抽出物の細胞毒性・遺伝毒性

(3) 未利用海洋生物由来化合物の細胞毒性誘発メカニズムの解明

本研究では未利用海洋生物から抽出・精製された化合物についてもヒト培養細胞に対する細胞毒性・遺伝毒性についても分析を試みた。分析した化合物の中には本研究で期待しているゲノム不安定化を抑制する物質は確認されなかった一方で、強い細胞毒性・遺伝毒性を示すものが確認された。そこで、この細胞毒性がアポトーシスもしくはネクローシスのどちらに起因しているのか明らかにするために、アクリジンオレンジ/エチジウムブロマイド二重染色法（AO/EB 二重染色法）を実施したところ、ネクローシスが有意に誘発された化合物があった（図4）。今後、このような細胞死誘発の作用機構の解明を試みるとともに、遺伝毒性誘発との関連性も明らかにしていきたいと考えている。

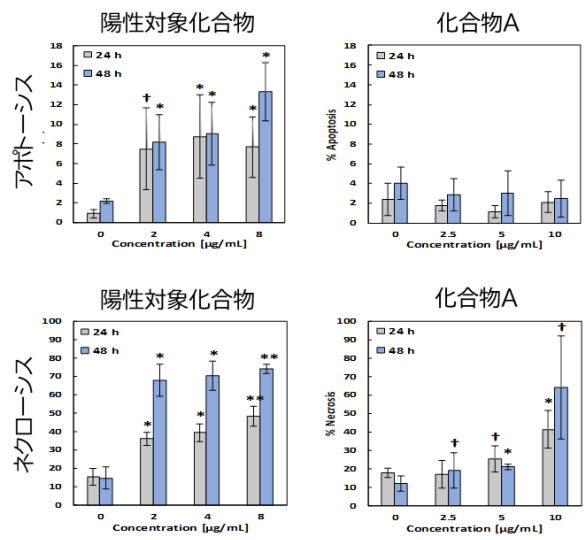


図 4. 海洋生物由来化合物の細胞死形態の分析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ayumi Yamamoto, Tokuhisa Hirouchi, Saori Kawamorita, Kana Nakashima, Atena Sugiyama and Yoji Kato	4. 巻 39
2. 論文標題 Radioprotective activity of blackcurrant extract evaluated by in vitro micronucleus and gene mutation assays in TK6 human lymphoblastoid cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genes and Environment	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41021-017-0082-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 3件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小山 浩亮、浦田 夢月、沼田 萌花、山本 歩
2. 発表標題 カシス抽出およびカシスアントシアニンの光老化抑制活性の解析
3. 学会等名 日本環境変異原学会 第49回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横浜 希、山本 歩
2. 発表標題 青森ヒバ抽出物の口腔内細菌に対する抗菌活性とTK6 細胞における遺伝毒性
3. 学会等名 日本環境変異原学会 第49回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miyu Shinke, Kensuke Kaneko, Takasshi Kamada, Tatsufumi Okino, Ayumi Yamamoto
2. 発表標題 Evaluation of genotoxicity, cytotoxicity and antimicrobial activity of the four metabolites from the red alga Laurencia nipponica
3. 学会等名 第6回アジア環境変異原学会/日本環境変異原学会第48回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横浜 希, 山本 歩
2. 発表標題 青森県産農林産物の口腔内細菌に対する抗菌活性
3. 学会等名 日本食品科学工学会第66回
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 早紀, 山本 歩
2. 発表標題 プロテオグリカンを用いた妙丹柿の渋戻り抑制加工法の検討
3. 学会等名 日本食品科学工学会第66回
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本 歩
2. 発表標題 食から親しむ環境変異原研究・教育 ～「ゲノムディフェンダー」の提案～
3. 学会等名 平成30年度 日本環境変異原学会 公開シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本 歩
2. 発表標題 ゲノムの安定化からとらえる食品機能性の可能性
3. 学会等名 K-ARCシンポジウム2018(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本 歩
2. 発表標題 DNAの安定化からとらえる食品機能性
3. 学会等名 弘前大学農学生命科学部公開シンポジウム 地域未利用資源を考える IN 八戸（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柿崎育子、佐藤久美子、川口恵未、山本歩、中川裕子、戸谷一英、照井教文、島田透
2. 発表標題 カシスに含まれる新規機能性成分の探索
3. 学会等名 北東北女性研究者研究・交流フェア2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本 歩、宮本 拓也、Manal ZORIGTBAATAR
2. 発表標題 Ames-test 陰性発がん物質 Phenyl hydroquinone による活性酸素生成を介した突然変異誘発
3. 学会等名 日本環境変異原学会第47回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新毛実結、金子賢介、山本歩
2. 発表標題 海藻由来の抗菌・抗真菌物質の探索
3. 学会等名 平成30年度東北地区高等専門学校専攻科産学連携シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大久保 里穂、沢谷 実里、田中 博、山本 歩
2. 発表標題 琉球藍抽出物のがん細胞増殖抑制効果の検討
3. 学会等名 日本環境変異原学会第46回大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

山本研究室 遺伝情報維持分野 http://www.hachinohe-ct.ac.jp/~cuser/yama_lab/index.html

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------