

研究種目：若手研究（スタートアップ）
 研究期間：2007-2008
 課題番号：19880024
 研究課題名（和文） 核受容体 CAR を介してアルコール・脂質代謝の調節に寄与する機能性食品因子の解析
 研究課題名（英文） Research on dietary functional components acting on nuclear receptor CAR to regulate alcohol and lipid metabolism
 研究代表者
 安岡 顕人 (Yasuoka Akihito)
 前橋工科大学・工学部・准教授
 研究者番号：10453028

研究成果の概要：胡麻に含まれるセサミンはアルコール代謝や脂質代謝の亢進など様々な生理活性を有することが知られている。近年、異物感受性の核受容体 CAR が生体異物で活性化され、解毒やエネルギー代謝を制御していることが分かってきた。我々は、マウス肝臓の CAR 依存的な遺伝子発現プロファイルと、ラット肝臓のセサミン依存的な遺伝子発現プロファイルとの間に有意な相関を見出した。レポーター遺伝子と CAR 発現ベクターを導入し、食品成分で処理したのち、ルシフェラーゼアッセイにより CAR の活性化を解析した。その結果、セサミン、カテキン、ケルセチンなどの食品成分が CAR を活性化することを見いだした。活性化濃度における顕著な細胞毒性は観察されなかった。

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,370,000		1,370,000
2008 年度	1,350,000	405,000	1,755,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,720,000	405,000	3,125,000

研究分野：農学

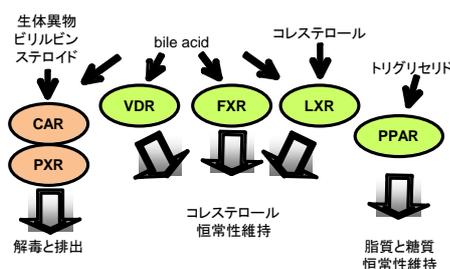
科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：食品機能性、生体機能利用、生理活性、発現制御、薬剤反応性

1. 研究開始当初の背景

近年、異物感受性核受容体 CAR が同定され、異物応答の遺伝子調節機構が明かにされつつある。CAR は近縁の PXR とともに酸化酵素 CYPs、抱合酵素 GST、輸送体 MDR などの遺伝子を制御し、解毒を促進する役割を果たしている(図 1)。特に CAR は様々な生体異物によって活性化されうるという特徴を持つ。一方、

食品機能性成分には、抗酸化物質として幅広



い生体機能改善作用を示すほかに、解毒やエネルギー代謝の促進といった特定の代謝に影響を与えるものがある。リグナンやフラボノイドはその一例である。しかし、その標的分子が判明しているものは少ない。

2. 研究の目的

胡麻に含まれるリグナンは解毒やエネルギー代謝の亢進などの様々な生理活性を有する。申請者は、胡麻リグナンに応答する肝臓の遺伝子群と CAR に依存的な肝臓の遺伝子群との間に発現の相関関係を見出した(図 2)。本研究では、胡麻リグナンをはじめとする機能性ポリフェノールが CAR の活性に与える影響を検討し、これら食品機能生成成分の生理作用機序を解明することを目的とする。

カテゴリー	ラットにセサミンを投与		マウスにフェノバルビタールあるいはTCPOBOPを投与	
	無投与群との比	遺伝子	無投与群との比	遺伝子
増加	6.30	cyp2b1	6.75	cyp2b10
	2.18	aldh1a7	2.0	aldh1
	2.49	carboxylesterase precursor	2.03	esterase
	2.06	glutathion S-transferase, Yc2	1.46	glutathion S-transferase, α3
	3.2	Gadd45	3.5	Gadd45b
	0.45*	thyroxin deiodinase	4.9	Deiodinase, iodothyroxin, type I
5.66	cyp4a1	CAR KOマウスでのみ増加	2.39	cyp4a10
減少	0.87	carnitine palmitoyl transferase 1 (liver type)	0.60	carnitine palmitoyl transferase
	1.72*	carnitin octanoyl transferase	0.7	Peroxisomal carnitin octanoyl transferase
	2.99*	delta 3, delta 2-enoyl-Co-A isomerase	0.64	enoyl-Co-A isomerase
	0.37	L-type pyruvate kinase	CAR KOマウスでのみ減少	0.66

解毒 第一相 解毒 第二相 エネルギー代謝

図2 セサミン投与で発現が変化した遺伝子とCAR依存的な遺伝子の相関

3. 研究の方法

マウスに 250mg / 体重 kg のセサミンコーンオイル溶液あるいはコーンオイルのみを投与することを 3 回、3 日間繰り返した。肝臓由来の cDNA を鋳型として、リアルタイム PCR を行った (TaqMan assay、Applied Biosystems)。各 mRNA の相対量を GAPDH を内部標準として求めた

HepG2 細胞を 24 時間培養し、レポーター遺伝子と CAR 発現ベクターを細胞に導入した(図 3)。4 時間後に食品機能生成成分で処理、48 時間後に細胞を溶解し、ルシフェラーゼア

ッセイにより CAR の活性化を測定した。

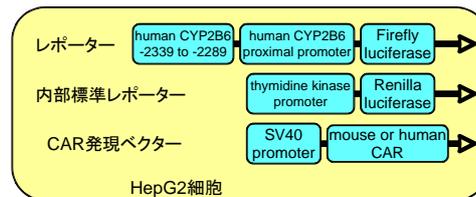


図3 CARの活性を検出する系

4. 研究成果

マウスにセサミンを投与し、内在遺伝子の応答を解析した。その結果、cyp2b10 と gst の発現増加、cpt1a の発現の減少が認められた(表 1)。

表1 セサミンによる内在遺伝子の誘導

遺伝子型	経口投与	相対mRNA量 (n=2の平均値)		
		cyp2b10	gst	opt1a
野生型	コーンオイル	1.00	1.00	1.00
	セサミン 50 μM /コーンオイル	26.2	1.25	0.79
CAR欠損	コーンオイル	0.105	1.06	0.77
	セサミン 50 μM /コーンオイル	0.082	0.99	0.89

次に HepG2 細胞の発現系を用いてセサミンによる CAR の活性化を検討したところ、CAR はセサミン 10 μM で活性化されたが、PXR は活性化されなかった(図 4)。

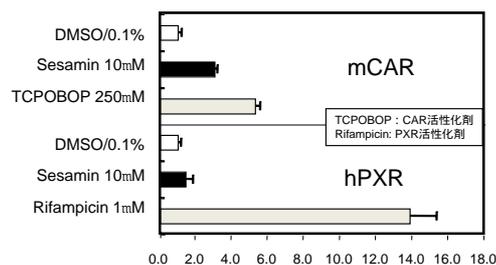


図4 セサミンによるCARの活性化

さらに各種の食品成分に対する CAR の応答を解析した(図 5)。その結果、緑茶に含まれるカテキン、タマネギなどに含まれるケルセチンなどがヒト CAR とマウス CAR を活性化することが明らかになった(図 6)。活性化の程度は既知のヒト CAR とマウス CAR の活性化剤

である CITCO と TCPOBOP に比較して弱いもの

研究者番号：10453028

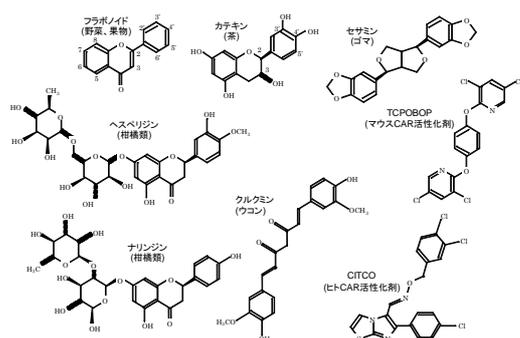


図5 食品機能性成分とCARの活性化剤の構造であった。今後は野生型マウスとCAR欠損マウスを用いて、これらの成分による血糖値の減少や脂質代謝の促進効果を検証する。本研究により、食品機能性成分の生理的効果の科学的裏付けがなされるであろう。

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)

Soichi Arai, Akihito Yasuoka and Keiko Abe, Functional food science and FOSHU policy in JAPAN – state of the art, Current Opinion in Lipidology, 査読無し, 19, 2008, 69-73

[学会発表](計1件)

姚 瑞卿、安岡 顕人、鶴岡 伸夫、三坂 巧、木曾 良信、阿部 啓子 「核内受容体を活性化する機能性食品因子とその潜在的解毒効果」日本農芸化学会、2009/03/29、福岡

6. 研究組織

(1)研究代表者

安岡 顕人(YASUOKA AKIHITO)

前橋工科大学・工学部・准教授