

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15768

研究課題名（和文）食品因子デルフィニジンによるマイクロRNA発現調節作用機構の解明

研究課題名（英文）The regulatory effect of delphinidin on microRNA expression

研究代表者

村田 希（Murata, Motoki）

愛媛大学・学術支援センター・助教

研究者番号：50808110

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：マイクロRNAは細胞外小胞によって他の細胞へと輸送されることが知られている。アントシアニン類の一種であるデルフィニジンが細胞外小胞に含まれるマイクロRNAの発現を変動させたことから、デルフィニジンは細胞外小胞を介してマイクロRNAの輸送に影響を与えることにより、生体調節作用を発揮する可能性を見出した。また、デルフィニジンが培養骨格筋細胞において筋線維型を変換するという新たな機能を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アントシアニンおよびアントシアニジンは色素としての研究が主流であり、どのようにして生体調節作用を発揮しているのかという本質的な仕組みは不明な点が多い。デルフィニジンがマイクロRNAの輸送に与える影響と筋線維型変換作用を解明することは、食品の機能性研究において高いインパクトを与えるとともに、新たな機能性食品の開発に貢献できる。

研究成果の概要（英文）：miRNAs can be secreted into the extracellular space by packaging into extracellular vesicles or interacting with proteins. Delphinidin, one of the major anthocyanidins, up-regulated miR-23a expression in extracellular vesicles. Moreover, delphinidin promotes muscle fiber type transformation from fast-twitch to slow-twitch.

研究分野：食品科学

キーワード：機能性食品 ポリフェノール アントシアニン マイクロRNA

### 1. 研究開始当初の背景

機能性食品成分は医薬品と同様、生体内標的分子へ作用することで影響を与える生体内シグナル因子として考えることができることから、機能性食品の効果を安全かつ適切に享受するためには、機能性成分の作用機構を解明する必要がある。申請者は、筋萎縮を誘導したマウスにアントシアニン類の一つであるデルフィニジン投与した結果、筋萎縮関連遺伝子の発現を抑制することで、筋重量の低下を阻止し、筋萎縮を改善することを見出した (*Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2016)。さらに、デルフィニジンの筋萎縮抑制作用機構の一つとして筋萎縮抑制マイクロ RNA である miR-23a の発現を上昇させることを報告している (*Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017)。マイクロ RNA は、20 塩基程度のタンパク質に翻訳されないノンコーディング RNA の一種であり、標的 mRNA の 3'非翻訳領域へ結合することにより mRNA の分解や翻訳阻害により標的遺伝子の発現を制御する。マイクロ RNA はさまざまな生命現象に関与しており、食品の機能性発現に関与する新たな分子として注目されているが、食品成分の機能性とマイクロ RNA の関係については不明な点が多く、さらなる分子メカニズムの解明が求められている。

### 2. 研究の目的

本研究は健康維持・増進効果を示す機能性食品成分の作用を担う生体内分子を把握するとともに、一連の食品因子応答シグナルを産出しているかを解明することを目的としている。デルフィニジンが如何にしてマイクロ RNA の発現を調節するか、デルフィニジンを生体内シグナル因子として捉え、生体内における感知メカニズムと機能性発現を理解し、マイクロ RNA の発現調節作用機構を明らかにする。

### 3. 研究の方法

デルフィニジンの機能性に関与するマイクロ RNA を探索するとともに発現調節作用機構を解明する。マイクロ RNA の研究が進むにつれ、疾患によって固有の発現パターンを示すことが明らかになってきており、マイクロ RNA のバイオマーカーとしての利用に期待が高まってきている。血液や尿、唾液といった体液中に安定して存在していることも、マイクロ RNA がバイオマーカーとして適している点の一つである。デルフィニジンの機能性とバイオマーカーとしてのマイクロ RNA の発現パターンに着目し、マウスの血漿レベルにおけるマイクロ RNA の発現を調査する。得られた解析結果より、デルフィニジンの機能性に関連するマイクロ RNA についてデルフィニジン作用させた培養細胞におけるマイクロ RNA の発現を解析する。

### 4. 研究成果

#### 1) デルフィニジンがマイクロ RNA の放出に与える影響

デルフィニジンは抗がん作用や抗炎症作用など多彩な生理作用を有することが報告されているが、デルフィニジンの生体における作用メカニズムには不明な点が多く、その理由として吸収性および生体利用率が低いことが挙げられる。デルフィニジンが血漿中のマイクロ RNA 発現に与える影響をマウスの血漿レベルにおいて調査した結果から、デルフィニジンの摂取により血漿中のマイクロ RNA 発現が変化することを見出した。マイクロ RNA は細胞外小胞によって他の細胞へと輸送されるという性質があることから、デルフィニジンの機能性に細胞外小胞の放出

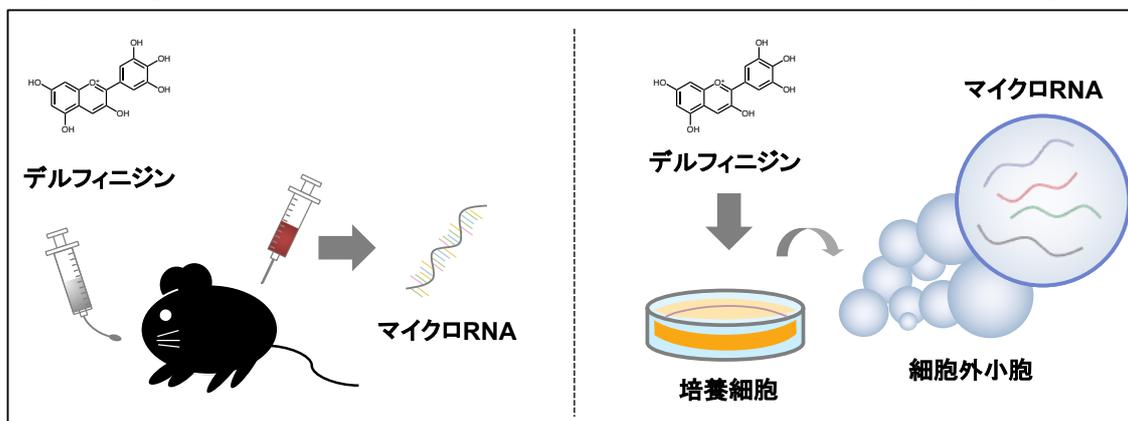


図1 デルフィニジンがマイクロRNAの放出に与える影響

によるマイクロ RNA の輸送が関与している可能性が考えられる。培養細胞においてデルフィニジンが細胞外小胞に含まれるマイクロ RNA の発現に与える影響を検討した結果、デルフィニジンは細胞外小胞内の miR-23a の発現を上昇させた。

## 2) デルフィニジンが骨格筋細胞の性質に与える影響

骨格筋は身体活動の程度やホルモン、ストレス、栄養状態などによってその筋量が調節されており、骨格筋の量と質は機能に重要である。これまでにデルフィニジンが骨格筋の量に与える影響を検討するために、マウスの後肢を床から離して廃用性筋萎縮を誘導する尾懸垂試験を行った結果、デルフィニジンの摂取により筋萎縮が改善することを報告している。筋萎縮過程において、筋タンパク質の合成と分解のバランスは分解側に傾いており、タンパク質の分解経路であるユビキチン・プロテアソーム経路が関与している。ユビキチン・プロテアソーム経路において律速となるユビキチンリガーゼ Muscle RING-Finger Protein 1 (MuRF1) は筋萎縮の重要な因子として注目されておりデルフィニジンは MuRF1 の発現を骨格筋および培養細胞において抑制した。

デルフィニジンが骨格筋の質に与える影響については未解明であった。骨格筋を構成している筋線維は代謝や収縮特性の違いにより遅筋線維 (type I)、速筋線維 (type II b) および中間型 (type II a, II x) に分類される。これら筋線維タイプの組成によって骨格筋組織としての性質が決定され、運動パフォーマンスや代謝能力の違いが生じる。マウス骨格筋由来 C2C12 細胞をデルフィニジンで処理した結果、遅筋線維型である MyHC I の発現が上昇、速筋線維型である MyHC II b の発現が減少することが明らかになった。

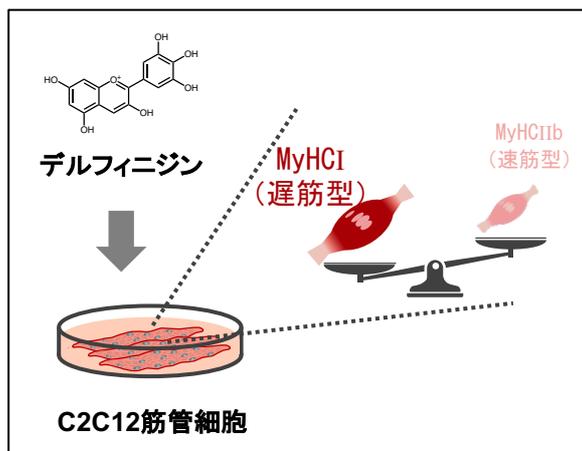


図2 デルフィニジンの筋線維型変換作用

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Motoki Murata
2. 発表標題 Identification of the molecules involved in the anti-melanoma effect of Delphinidin
3. 学会等名 7th International Conference on Food Factors(ICoFF2019) and the 12th International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods (ISNFF2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内 陽奈子、村田 希、丸亀 裕貴、藤村 由紀、立花 宏文
2. 発表標題 細胞外小胞を介したデルフィニジンの抗炎症作用
3. 学会等名 日本農芸化学会 2022年度大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

著書 食品因子デルフィニジンによるマイクロRNA発現調節作用 北隆館・アグリバイオ, 4(7):48-50 (2020)
--------------------------------------------------------------------

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
---------	---------