

所属	農学部 食品栄養学科	氏名	上嶋 繁
----	------------	----	------

課題名	食を通してのアンチエイジング		
研究分担者	氏名	所属	職位
	伊藤 龍生	農学部 食品栄養学科	教授
	増田 誠司	農学部 食品栄養学科	教授
	木戸 慎介	農学部 食品栄養学科	准教授
	竹森久美子	農学部 食品栄養学科	准教授

#### 研究概要

日本は世界でもトップレベルの長寿国であるが、平均寿命の延伸のみならず健康寿命の延伸が強く望まれる。加齢とともに生じる身体的変化は生理的な現象であり、年齢とともにその機能は衰えていく。しかし、健康的で社会的な活動を行うのにふさわしい肉体と精神レベルを維持することが高齢者の QOL を維持し、加齢の質を高めることに繋がる。健康寿命を縮める要因には、生活習慣病をはじめとする様々な疾患がある。また、加齢に伴う QOL の変化に関しては容姿の変化も重要で、加齢による容姿の変化が大きなストレスになると考えられる。そこで、エイジングの質を損なうこれら因子の影響を弱め、排除していく方策を探索した。特に、食を通じて人々の健康維持や健康増進に貢献するため、食生活に着目し、食事そのものや食品および食品成分のアンチエイジング効果について、検討した。具体的には、以下の研究を実施した。

女性型脱毛症は非瘢痕型脱毛症であり、男性ホルモンの過剰による脱毛と異なり、毛包周期の乱れが脱毛症を誘発すると考えられている。しかしながら、女性型脱毛の機序は不明な点が多い。そこで、メスの個体のみが自然発症の非瘢痕性脱毛を繰り返すアルペシアラットを用いて、脱毛部位の組織学的変化を検討し、脱毛の機序を解明した。本研究は、見た目のアンチエイジングにつながると考えられる。

選択的 mRNA スプライシングの仕組みが破綻すると、癌および RNA 病と言われる遺伝病の原因となる。そのため選択的 mRNA スプライシングを制御する仕組みを明らかにすることで、癌の抑制、遺伝病の予防およびアンチエイジングにつながると期待される。そこで、選択的 mRNA スプライシングに影響する細胞内因子を解析するとともに、それに影響する食品成分を探索した。

たんぱく質・脂質には血糖上昇を抑制する効果が示唆されているものの、これらが血糖値に与える影響についての見解は様々で明確さに欠けることから、糖尿病の予防や進展抑制には糖質を制限することのみに関心が集まっている。そこで、たんぱく質の量・質の違いが食後血糖に及ぼす影響を検討するとともに、血糖管理に有効な食事構成について検討した。

微量栄養素である葉酸の高血圧発症に関わる影響について検討した。柿ポリフェノールは食後の血糖上昇を抑制するが、その機能性を向上させる目的で柿ポリフェノールの低分子化を試みた。妊娠前からの穏やかな低栄養が、新生児の健康に及ぼす影響について検討した。

糖尿病の合併症の一つである糖尿病性腎症は糖尿病の予後を悪化させる要因となる。また、肥満は EndMT (内皮間葉移行) を通じて腎臓の糸球体硬化症を引き起こす。そこで、魚油に含まれる EPA の EndMT 抑制効果について検討した。さらに、慢性腎臓病 (CKD) に対するプレバイオティクスの効果について解析した。

#### 研究成果

脱毛部位の組織学的変化から女性型脱毛症の発症機序を解明した。まず、表皮への刺激による表皮の剥脱により黄色ブドウ球菌などの表皮常在菌が皮膚内に侵入することで炎症が惹起され、次に、皮下組織の結合組織が崩壊し、間隙が生じる。さらに、生じた間隙に皮下脂肪が流入し、その結果、結合組織が肥厚する。その肥厚した結合組織が毛根を圧迫し、毛根が皮下にて異常に発達する。その毛根の異常発達により脱毛が引き起こされると考えられた。

スプライシングを実行するスプライソソームの構成因子である Calcium homeostasis endoplasmic reticulum protein (CHERP) をノックダウンさせた際の細胞内 mRNA 局在の変化やトランスクリプトーム解析を行うことで、CHERP の選択的スプライシングに及ぼす影響を検討した。その結果、CHERP は大きく分けて 5 種類に分類される選択的スプライシングの全てのタイプに影響を与えた。食品成分としてフラボノイド類を取り上げ、選択的スプライ

シングに与える影響を検討した。フラボノイド類一般に mRNA スプライシング阻害活性を持つわけではなく、特定の構造を持つフラボノイドにスプライシング阻害活性が認められた。

タンパク質の質的な違いが食後血糖変動に及ぼす影響を明らかにするため、被験者に米飯(100g)と共に植物由来タンパク質(大豆プロテインパウダー)あるいは動物由来タンパク質(ホエイプロテインパウダー)を喫食していただき、空腹時から食後6時間までの血糖変動を解析した。その結果、植物性タンパク質・動物性タンパク質のいずれにおいても米飯と同時に摂取することで、米飯単独摂取と比較して食後の血糖値は低く推移していた。また等量と比較したところ、動物性タンパク質の方がより効果が強いことも判明した。本成績はたんぱく質の量・質の違いが食後血糖に影響することを示すものであり、より効果的な血糖管理を実現するためには、糖質の量のみならず、タンパク質を含めた他の栄養素との摂取バランスが重要であることを示唆する。

葉酸摂取量の低下が高血圧性血管傷害の発症・増悪化に影響を及ぼすことを明らかにした。柿果実由来ポリフェノールを亜臨界水処理することにより、柿果実由来ポリフェノールの低分子化に成功した。緩やかな栄養制限を受けた母獣から出生した児では、形態形成発達に一部の影響しか見られなかったが、耐糖能異常を発症するリスクの増大が認められた。

糸球体硬化症の発症に及ぼす肥満の影響を解明するために培養血管内皮細胞の培養液に肥満細胞の培養液を添加したところ、EndMTが促進された。しかし、EPAの投与によりこのEndMTの促進は抑制された。EPAの効果はストレプトゾトシンで誘発された糖尿病モデルマウスにおいても確認された。慢性腎臓病(CKD)と腸内フローラの関連を検討するために、CKDラットにプレバイオティクス的一种であるラクツロースを投与した。ラクツロースの投与により腎機能が改善するとともに、CKDラットの腸内フローラにも改善が認められた。

## 研究発表

### ① 原著論文

- 1) Tsuji H., Honjyo T., Oshinbe Y., Mizuguchi N., Satou T., Itoh T. Mechanism of female pattern baldness in a rat model. *Japanese Pharmacology and Therapeutics*. **50**, 21-30, 2022
- 2) Yamanaka Y., Ishizuka T., Fujita K., Fujiwara N., Kurata M., Masuda S. CHERP Regulates the Alternative Splicing of pre-mRNAs in the Nucleus. *International Journal of Molecular Sciences* **23**(5), 2555. doi: 10.3390/ijms23052555, 2022
- 3) Takemori K., Matsuo T., Watanabe T., Ebara S., Chikugo T., Kometani T. Effects of Inadequate Folate Intake on the Onset and Progression of Hypertensive Vascular Injury. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)* **67**(5), 310-316, 2021
- 4) 松尾拓哉, 竹森久美子, 大東英利奈, 中川桃佳 管理栄養士養成校女子学生の食習慣と葉酸認知度 *微量栄養素研究* **38**, 18-23, 2021
- 5) Yasuzawa T., Nakamura T., Ueshima S., Mima A. Protective Effects of Eicosapentaenoic Acid on the Glomerular Endothelium via Inhibition of EndMT in Diabetes. *Journal of Diabetes Research* **2021** Article ID 218225 doi: 10.1155/2021/2182225, 2021
- 6) Uenishi K., Tomita K., Kido S. Effect of various pretreatment methods on the phosphorus content of boiled chicken meat. *Nutrition and Food Science*, 2022, in press.

### ② 学会発表

- 1) 食品成分が mRNA スプライシングを調節する 増田誠司 Visionary 農芸化学 100 シンポジウム
- 2) 核特異的コファクターによるヒト RNA エキソソーム複合体の活性および基質特異性の制御 藤原奈央子、藤田賢一、瀬尾茂人、増田誠司 日本農芸化学会 2022 年度大会(シンポジウム)
- 3) プレバイオティクスによる CKD ラット腸内フローラと腎機能への影響 安澤俊紀、中村友美、美馬 晶、上嶋 繁 第 30 回日本病態生理学会大会
- 4) 低葉酸摂取が高血圧性血管傷害の発症・増悪化に及ぼす影響 竹森 久美子、松尾 拓哉、筑後 孝章、米谷 俊 第 57 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会
- 5) 亜臨界水処理による柿果実由来ポリフェノールの低分子化 竹森久美子, 星川慶明, 楠橋里佳子, 米谷俊 日本食品科学工学会 関西支部 2021 年度 支部大会/市民フォーラム
- 6) 柿果実由来ポリフェノールの品種間差 ~ 経済品種 29 品種の比較 ~ 竹森久美子, 岡野美波, 井村奈月美, 陳依凡, 米谷俊 日本食品科学工学会 関西支部 2021 年度 支部大会/市民フォーラム
- 7) 妊娠前からの母体の継続的な低栄養ストレスが出生児の神経系・代謝系形成に及ぼす影響 竹森久美子, 吉元 魁人, 松尾拓哉, 米谷 俊 第 45 回日本女性栄養・代謝学会学術集会/第 10 回日本 DOHaD 学会学術集会
- 8) タンパク質の量・質の違いが食後の血糖変動に及ぼす影響の検討 木戸慎介 第 19 回日本栄養改善学会近畿支部学術総会

### ③ その他

- 1) 食品成分はスプライシングを介して遺伝子発現を制御する 増田誠司 第 9 回奈良まほろば産学官連携懇話会
- 2) mRNA スプライシングを制御する食品化合物とその分子機構 増田誠司 第 137 回創薬科学セミナー(名古屋大学)
- 3) 食品成分による mRNA スプライシング制御 増田誠司 第 12 回岐阜薬科大学機能性健康食品研究講演会