

平成 22 年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	医・薬・農連携を基盤とするアンチエイジング研究の推進と情報発信	
研究者所属・氏名	研究代表者：アンチエイジングセンター ・掛樋 一晃 共同研究者：医学部奈良病院皮膚科・山田秀和 農学部食品栄養学科・村上哲男 健康スポーツ教育センター・高島規郎 医学部奈良病院産婦人科・井上 芳樹 薬学部医療薬学科・村岡 修 薬学部創薬科学科・松田秀秋 薬学部医療薬学科・杉浦麗子 薬学部創薬科学科・益子 高 薬学部医療薬学科・市田成志 薬学部医療薬学科・岩城正宏 薬学部医療薬学科・川畑篤史 薬学総合研究所・角谷晃司 薬学総合研究所・森川 敏生	

1. 研究目的・内容

予防医学領域における究極の目標であるアンチエイジング（抗老化）医学の基盤および実践的研究は、世界で最も高齢化の進んでいるわが国において最も重要かつ急務な生命科学領域の研究課題のひとつである。本事業は、医・薬・農の学問分野が連携したアンチエイジングの統合研究を推進するとともに、国民の健康増進に寄与する手段を確立する。得られた研究成果は、一般市民に向けて、公開講座およびインターネットにより積極的に公開することを目的とする。

2. 研究経過及び成果

医・薬・農学など広く生命科学分野に属する学問領域を機能的に融合させた統合研究拠点としてアンチエイジングセンターが発足され、本研究課題の採択を受け、専門分野の異なる複数の研究者が分野横断的に連携し、「分子マーカー開発」、「エイジング機構解明」、「機能性素材探索開発」、「健康プログラム推進」、「臨床応用」に関する研究グループ体制を整備、さらに、アンチエイジング医学の基盤および実践的研究を行い、その成果の情報発信を行ってきた。

「分子マーカー開発」では、①老化度の判定、②老化のメカニズムの解明、③アンチエイジング力を客観的に評価するためのマーカー分子について、モデル動物と培養細胞中の遺伝子、タンパク質、複合糖質あるいは代謝物を標的として、エイジングマーカーの探索を行った。

- ラット血清中の糖タンパク質糖鎖のうちアスパラギン結合型糖鎖は3週令～15週令までに総糖鎖量が3倍以上に増加し、特にN-アセチルノライミン酸のO-アセチル化が加齢に伴い進行することがわかった。この加齢に伴う変化は、高脂肪食摂取により通常食摂取群とは逆の変動パターンを示すことが明らかとなった。さらに、血清糖タンパク質糖鎖は持続性ストレス（SART-Stress）によっても変動し、糖鎖が加齢マーカーとして有用な標的分子となりうることがわかった。
- 天然資源中の多糖類ならびにそれらのオリゴ糖の化学修飾体（アセチル化、硫酸化等）を合成し、抗アレルギーおよび抗炎症作用について検討した結果、即時型ならびに遅发型アレルギー反応のいずれも顕著に抑制する幾つかの硫酸化体オリゴ糖が見出した。
- 血管内皮細胞由来の加齢マーカーに着目し、線溶活性を促進あるいは抑制するタンパク質分子のmRNA発現量を解析した結果、urokinase-type plasminogen activator (u-PA)が加齢マーカーとして有望な標的となりうることがわかった。また、黒豆種皮由来のアントシアニンがu-PAのmRNA発現量を増加させ、血管内皮細胞の抗血栓性を増強させることを明らかにした。

「エイジング機構解析グループ」では、加齢に関わるシグナル伝達、生体内加齢制御機構、モデル動物におけるエイジング関連因子の局在と量的変動およびそのメカニズムの解明に関する研究を行った。

- 生体内レドックス制御物質である硫化水素が神経障害性疼痛、結腸痛、膵臓痛を促進し、その標

的分子が Cav3.2T 型カルシウムチャネルであることを世界に先駆けて明らかにした。

- ゲノム解析による老化関連遺伝子の探索研究から、ダウン症候群の原因遺伝子として DSCR1 (Down Syndrome Candidate Region1) という遺伝子を発見し、DSCR1 がカルシニューリンと酸化ストレスを制御する p38MAPK/Atf1 シグナルを抑制することにより、細胞寿命に関与することを発見した。さらに、細胞表面タンパク質 Ecm33 を同定し、遺伝子ノックアウト細胞が寿命の短縮を示すこと、さらにそのメカニズムとして細胞増殖シグナルに関わる MAP キナーゼと、Ca<sup>2+</sup>濃度に対する負のフィードバック効果を示すことを証明した。
- 糖代謝異常を持つ stroke prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) を用いた検討から、妊娠期に穏やかなタンパク制限 (タンパクレベル 9%) を受けた母体から生まれた仔は、食塩負荷によりアルドステロンの応答異常を示し、血圧の上昇や寿命の短縮が起こり、この食塩感受性の亢進は子の世代だけでなく、孫の世代にまで継承されることを明らかにした。一方、低栄養曝露 (20%制限) では成長後にインスリンの分泌不全をおこし糖尿病を発症することを確認した。SHRSP のように遺伝素因がある場合、その影響が正常動物モデルに比べてより顕著に現れることを明らかにした。

「機能性素材探索開発グループ」では、アンチエイジングの観点から身近な天然資源中から新しいアンチエイジング効果を持つ素材を探索し、アンチエイジングサプリメント、アンチエイジング医薬品のシーズの探索に関する研究を行った。

- 未熟ハッサク果実は、美白作用だけでなく、抗アレルギー作用・血液流動性改善作用を合わせ持つ高機能性素材であることを明らかにした。これらの成果については特許出願するとともに大学発ベンチャー企業を通じてサプリメント・シャンプー剤を上市した。
- 未熟ウンシュウミカン果実が痛風の予防に効果のある素材であることを明らかにした。
- 野生種トマト *L. pimpinellifolium* LA1478、ならびに栽培種トマト (*L. esculentum*) 桃太郎品種の抽出物にショウジョウバエを用いた寿命検定試験において有意な寿命の延長効果を確認した。さらに、抽出物中のポリフェノールについても調査したところ、naringenin に寿命延長効果を見出した。
- トマト葉および未熟果実に多く含まれる tomatine が Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase を阻害しアンチエイジング効果に有効であることを見出した。

「健康プログラム開発グループ」では近畿大学教職員 700 名以上の健診結果に関するデータベース化を行い、加齢因子ならびに抗加齢因子を明らかにし、メタボリックシンドローム予防のための健康プログラムを開発し、運動生理学および心理学的効果を評価した。

- 特定健診における基準値の妥当性や測定誤差に関する追跡調査を行った結果、現在の腹囲の基準値は必ずしも適切ではなく、腹囲の測定誤差も数%の頻度で発生することがわかった。一方、若年層からの健康維持に必要な動機づけを行うことは重要であり、大学生は朝食欠食の学生が多く、食習慣に関する適正化に関する介入が必要であることを明らかとなった。
- 健康増進プログラムとして、メタボリックシンドロームの一要因である脂質代謝異常の改善に効果的な歩行速度を決定する目的で、脂質酸化率が最大になる運動強度 (FATmax) と最大脂質酸化率 (MFO) を、中高年男女を被験者として測定した。FATmax は、男女とも同程度の歩行速度で出現すること、また MFO は女性に比べ男性で高いことなどを明らかにした。

「臨床応用グループ」では基盤研究として皮膚のエイジングと骨のエイジングに重点を置き、さらに骨代謝、皮膚老化などに関与するバイオマーカーの探索とその有用性について検討した。

- 関節リウマチに伴う骨粗鬆症について骨密度による骨折閾値を検討したところ、関節リウマチに対するステロイド非使用例では原発性骨粗鬆症と同程度であり、骨吸収マーカー、骨形成マーカーともに高値を示したが、ステロイド使用例ではより高い骨密度で骨折を起こし、骨形成マーカーは低値を示し、関節リウマチに伴う骨粗鬆症では骨代謝異常に差があることが示された。
- 皮膚老化について共焦点レーザー顕微鏡を用いて検討した結果、顆粒細胞では加齢に従い、細胞が大きくなるが、有棘細胞では変化はなく、脱核現象 (顆粒細胞) が、皮膚細胞の老化と相関性があることを明らかにした。また、皮膚老化には、紫外線の影響だけでなく、50 歳以上の女性ではホルモンの影響が強く関与している可能性が示された。

#### <研究成果の公開状況>

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

- 【1】 本事業で得られた研究成果は、原著論文および学会発表の形で公開し、これらについて随時インターネットにて公開中である。(http://www.phar.kindai.ac.jp/aging.htm)
- 【2】 研究成果報告会を年 2 回 (6 月、12 月、現在までに第 1 回～第 5 回を開催) 実施するとともに、年次ごとの研究成果報告書を編集している。
- 【3】 初年度にはキックオフミーティングを兼ねた討論会「アンチエイジング介入における遺伝的因子の検討」を開催した他、年 1 回、3 名程度の関連分野の研究者を招聘する講演会を開催している。また、年 1 回、近畿大学公開講座の一環としてアンチエイジングセンター市民公開講座 (別紙 5) を開催している。
- 【4】 学会およびシンポジウムの共催による研究成果の公開。  
学会およびシンポジウム等