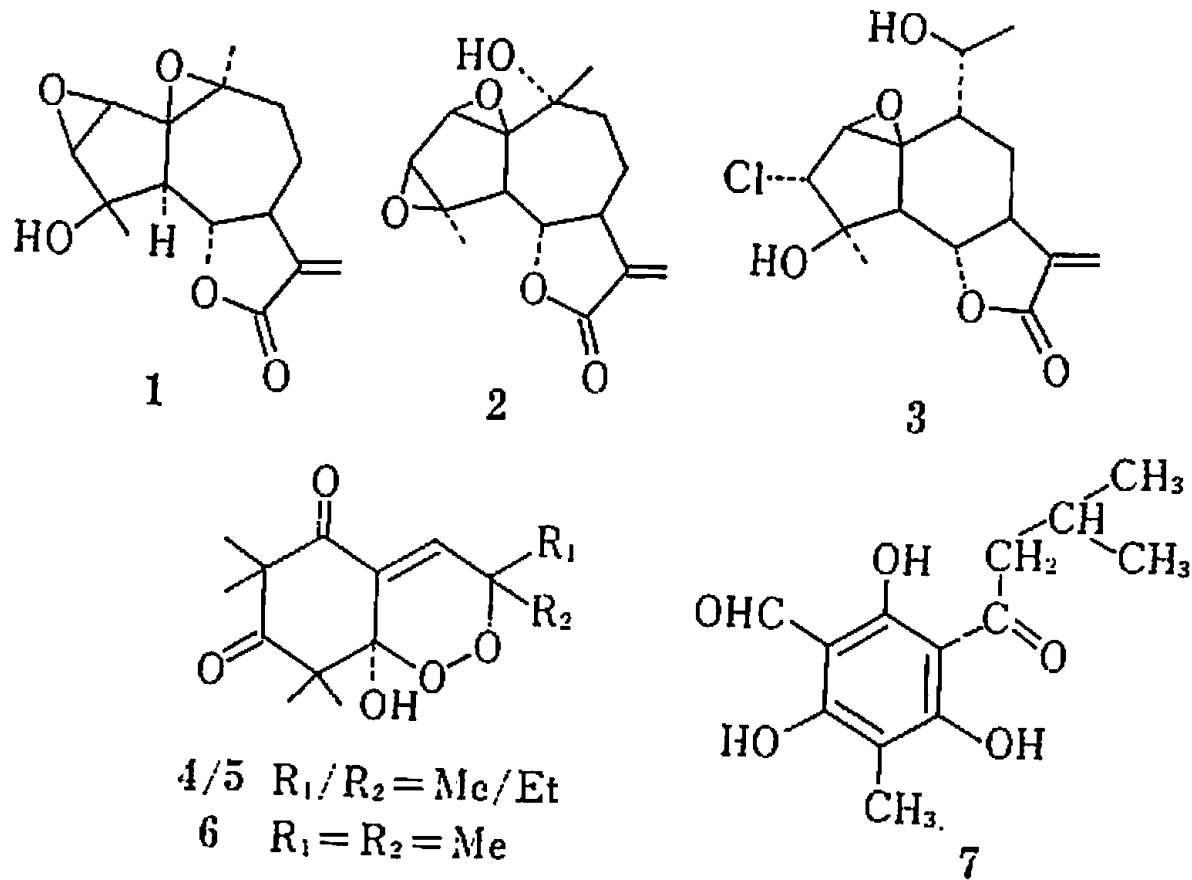


食品機能化学研究と共に

名古屋大学大学院生命農学研究科 大澤 俊彦

e-mail: osawat@agr.nagoya-u.ac.jp

<http://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~food/index-j.html>



キクの葉から単離・構造決定された発根促進物質(化合物1-3)と、ユーカリ葉から単離・構造解析された発根阻害物質(化合物4-7)の化学構造

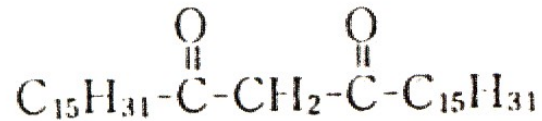
大澤俊彦、”不定根形成と生理活性物質”、化学と生物、16, 644-645

(1978)

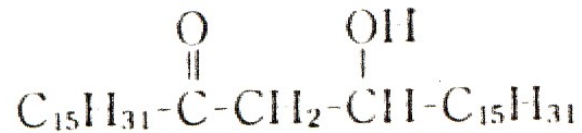
1978年より名古屋大学農学部食品工業化学科食品製造化学第1講座(旧農産製造学)において、並木満夫教授、川岸舜朗助教授のもと、助手として、食品の健全性に関わる研究をスタートした。

その当時の主な研究テーマは以下のような内容である。

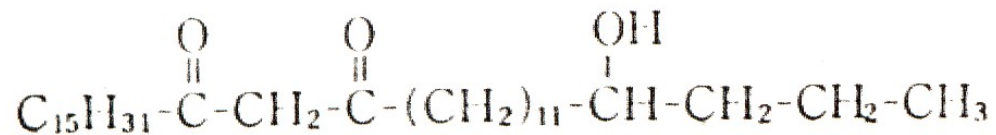
- 1) アミノカルボニル反応により生成する化学物質の構造と生理機能
- 2) 脂質過酸化反応により生成する過酸化脂質の構造と生理機能
- 3) 食品の加工・保蔵中における変異原の形成とその抑制
- 4) 生体・食品成分の酸化的傷害とその抑制 など



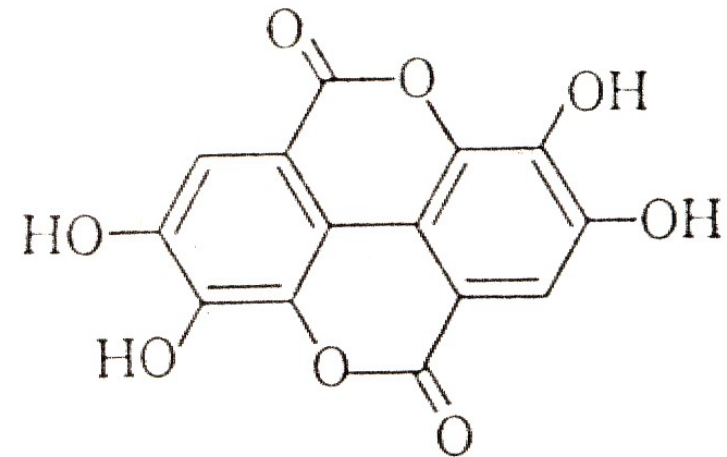
n-tritriacontane-16,18-dione (S-1)



16-hydroxy-18-tritriacontanone (S-2A)



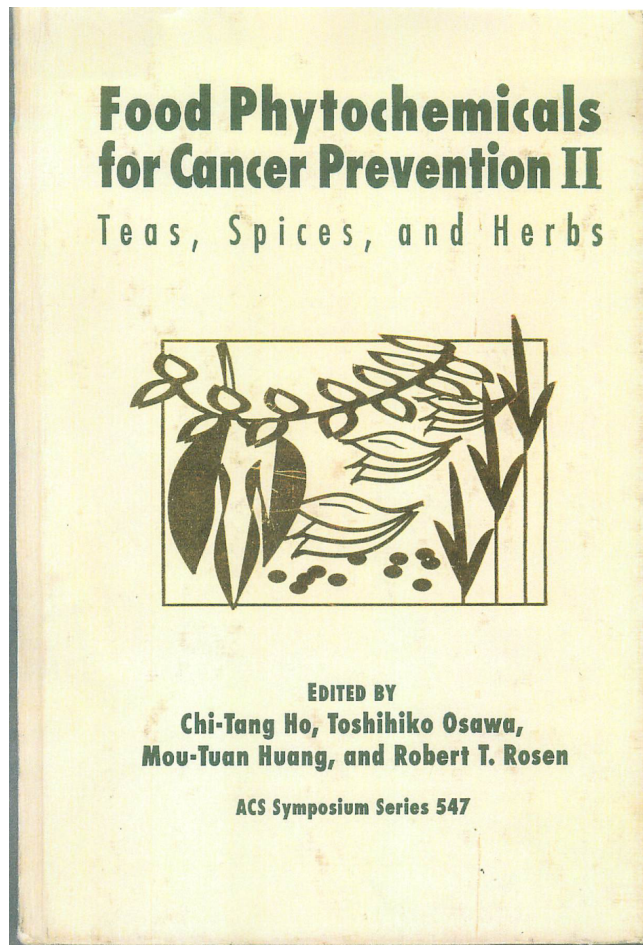
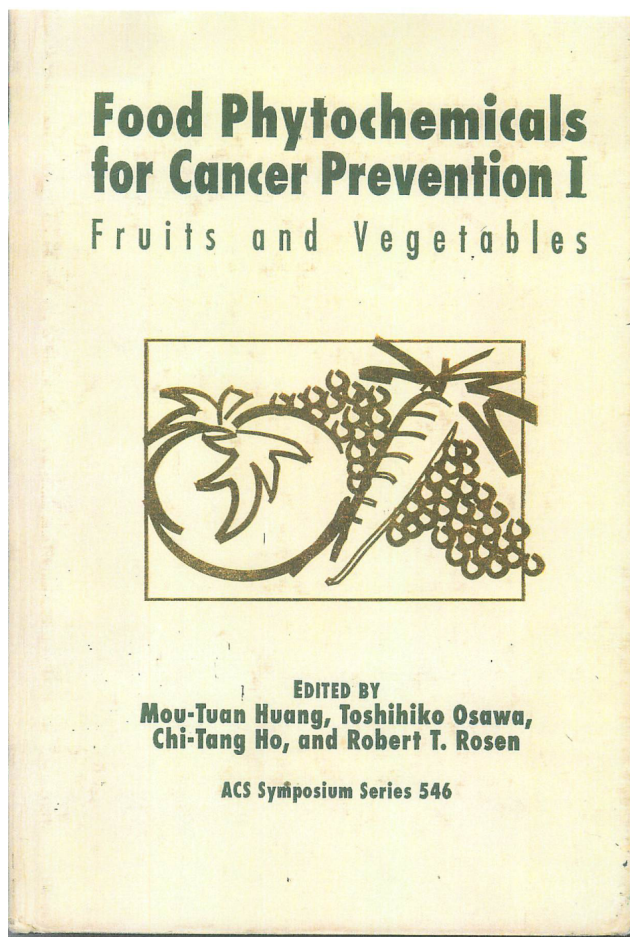
4-hydroxy-tritriacontane-16,18-dione (S-2B)



ellagic acid

ユーカリ樹のリーフワックスから単離・同定された抗酸化物質(S-1, S-2A, S-2B)と樹皮から単離・同定された抗酸化物質(ellagic acid)の化学構造

1990年にスタートした「デザイナーフーズ」計画に関連して、1994年に「食品由来の
フィットケミカルによるガン予防」国際会議が開催された。その内容は、2冊の本にまと
められて発刊され、アメリカ化学会から「プラチナ賞」を授与された。



Hajime Ohigashi
Toshihiko Osawa
Junji Terao
Shaw Watanabe
Toshikazu Yoshikawa (Eds.)

*Food Factors
for
Cancer
Prevention*



Springer

1995年に「フードファクターとがん予防」国際会議を浜松で開催したが、1000人以上の参加者という盛況であった。この参加者が中心となって、「日本フードファクター学会」を立ち上げることができた。現在も、毎年の国内会議と共に、4年ごとに国際会議が開催され、「フードファクター」(食品因子)という、新しい概念を世界に向けて発信することができた。

1986年日本農芸化学奨励賞
「食品の健全性に関する生物有機化学的研究」

2002年日本農芸化学会賞受賞

「酸化ストレス制御を中心とする食品機能因子の化学と作用機構に関する研究」

2003年飯島食品科学賞授賞

「穀類、豆類を中心とした植物性食品素材中に含まれる酸化ストレス制御因子の化学と機能解明」

機能性食品(ファンクショナルフード)研究の幕開け

1984年に、世界に先駆けて、日本で「機能性食品研究」がスタートした。日本での研究の進展で、「ファンクショナルフード」の概念が、世界的にも浸透してきた。

機能性食品

特定の生体調節機能をもつ成分を増強した食品で、日常の食事の一部として摂取することにより、特定の病気のリスクを低減すると期待される

特定保健用食品

生活習慣病の一次予防に有効であることが厚生労働省によって公認された機能性食品で、その有効性の表示(健康強調表示 health claim)が許可されている

荒井綜一、1984

Nature (1993)

NEWS

Japan explores the boundary between food and medicine

Tokyo & London. Japan's leading cosmetics manufacturer Shiseido is now marketing rice as a health product. This is the first step by Japanese industry to create a new market for foods engineered to have special medical benefits.

Last month, Shiseido became the first company in Japan to win approval from the Ministry of Health and Welfare to sell a "physiologically functional food", defined by new legislation introduced last September. Shiseido's product consists of rice from which the protein globulin has been removed for the benefit of those allergic to it.

For unexplained reasons, allergy to rice has become common in Japan, afflicting thousands of people young and old. The allergy causes unsightly red lesions on the skin covering large areas of the body. The present cure, the avoidance of rice and its products (including *sake*) in the diet is not welcomed by the Japanese.

Shiseido's engineered rice is one of many products being developed by hundreds of companies expecting to create a new niche in Japan's huge food market. Basic research in the field by university researchers is being supported by a large grant from the Ministry of Education, Science and Culture (MESC).

Shiseido's rice is produced with an enzyme that removes the allergen while retaining 80 per cent of the nutritious rice seed protein. Reconstituted rice is given a glossy surface; its developers claim that its taste is that of ordinary rice and that it prevents allergy in about 70 per cent of patients.

Another newly approved product is low-

phosphate milk, produced by Morinaga Milk Company for patients with chronic kidney disorders. Thirteen others are in the final stages of the eight-step approval process (see figure), including oligosaccharide-based foods for regulating intestinal flora, peptide-based foods for regulating mineral absorption and a material based on soya bean protein for regulating blood cholesterol.

According to Soichi Arai of Tokyo University's Department of Agricultural Chemistry, who is a member of one of the *ad hoc* committees set up by the Ministry of Health and Welfare, "at least 200 companies" are involved in the research and development of physiologically functional foods. Arai says that companies such as Nestlé are also involved. He is surprised that there seems to be less activity in the United States.

Although it is not illegal in Japan to sell products such as these as food, approval allows companies to claim medical benefits on their labels. Critics are worried that the approval process, which takes one to two years, will not be strict enough, but Shiseido's rice was tested on about 2,000 patients before approval.

The interest of the MESC is unusual. Arai heads a team of 57 researchers at 23 universities supported by approximately ¥700 million (\$6.5 million) over three years. One of Arai's studies centres on an inhibitor of cysteine proteolysis isolated from rice which can inhibit the proliferation of viruses such as herpes virus on skin and eyes; his group hopes to breed transgenic rice with high levels of the inhibitor.

David Swinbanks & John O'Brien

Nature, 1993 Jul.15; 364(6434): 180
Swinbanks D, O'Brien J.

謝辞

今までの40年に及ぶ研究生生活のなかで、出会い、一緒に研究を進めてきた皆様方に心から感謝します。特に、生物有機化学の基礎をご指導いただいた東京大学名誉教授の田村三郎先生、鈴木昭憲先生、オーストラリアでの有意義な研究生生活をご指導いただいたProf.W.D.Crow, Dr.D.M.Paton、名古屋大学に赴任後にご指導いただいた名古屋大学名誉教授の並木満夫先生、川岸舜朗先生、客員教授としてお招きいただき、充実した一年間を過ごさせていただいた、Prof. T. Shibamotoをはじめ、共同研究を通して知り合った諸先生方に深謝いたします。また、名古屋大学関連の先輩、同僚、後輩の教員の皆様、また、研究活動を支えていただいた職員の皆様には、厚くお礼申し上げます。さらに、多くの卒業生、研究生、産学連携の共同研究の皆様にも深謝いたします。お名前を挙げていきましたところ、200名以上にのぼりましたので、個々のお名前は省略させていただきますが、今まで築き上げられた信頼関係は、私の生涯の「宝物」として、大事にさせていただきます。最後に、今まで、支えてきてくれた家族に心から感謝します。

カリフォルニア大学デービス校環境毒性学部
客員教授 (1989-90) 時代の研究内容(1994)

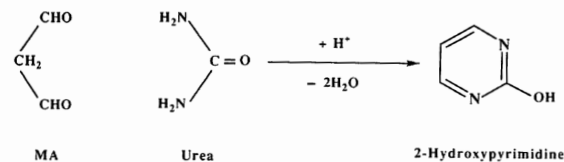
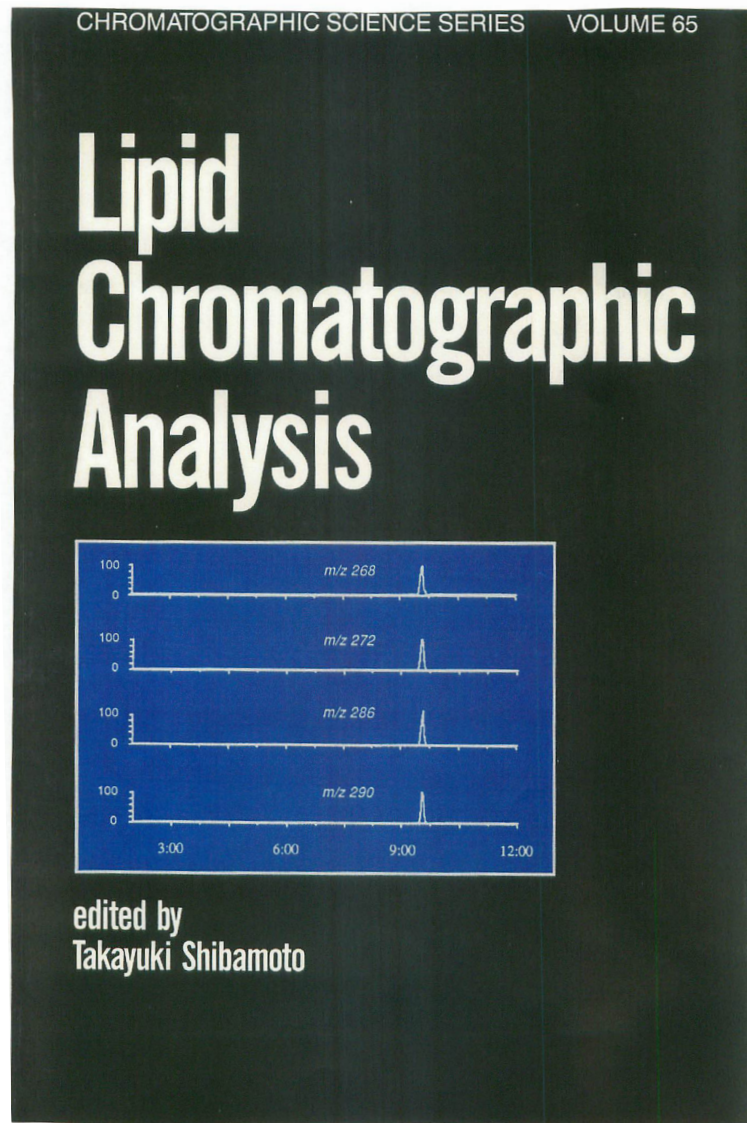


Figure 7 Formation of 2-hydroxypyrimidine from MA and urea.

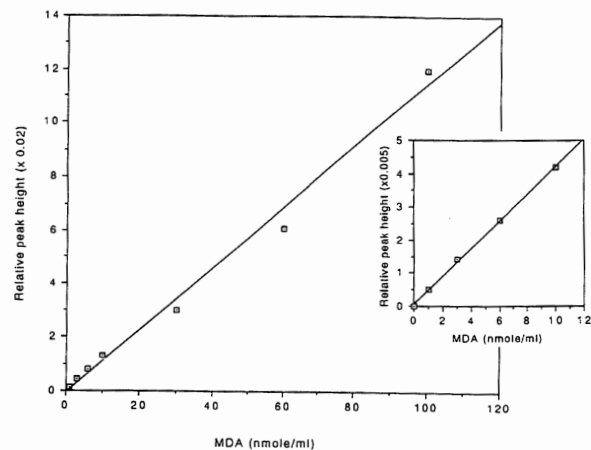


Figure 8 Dose response curve of MA concentration against HPLC relative peak height.

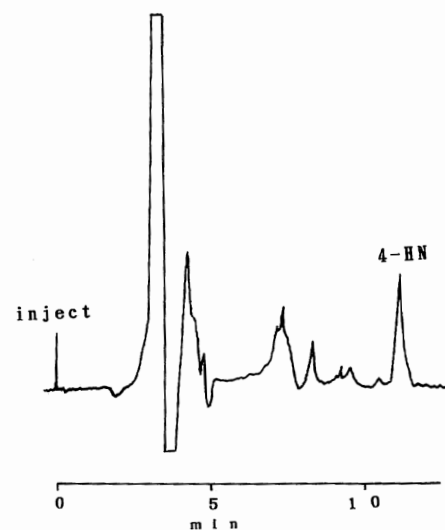


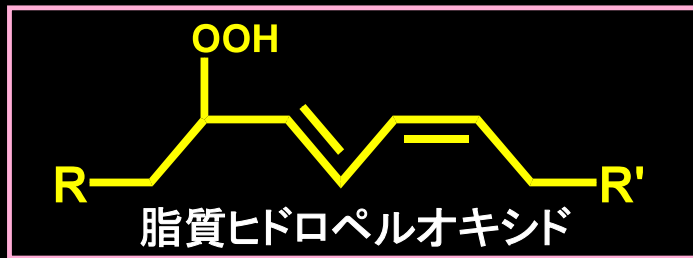
Figure 11 HPLC of a dichloromethane extract from microsome suspension oxidized with ADP-Fe²⁺/EDTA-Fe²⁺/NADPH on a 25 cm × 4.6 mm ID Develsil ODS-5 column.

脂質過酸化反応と生体成分への傷害



多価不飽和脂肪酸

O₂

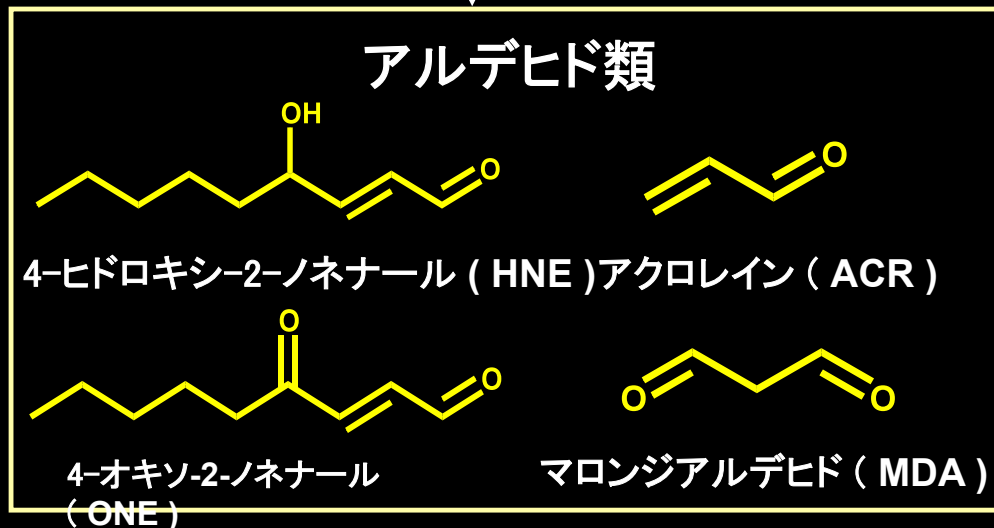
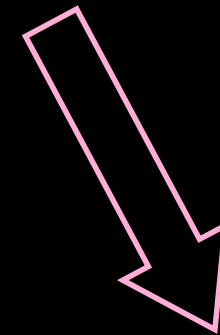


脂質ヒドロペルオキシド

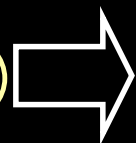


生体成分

酸化分解



生体成分

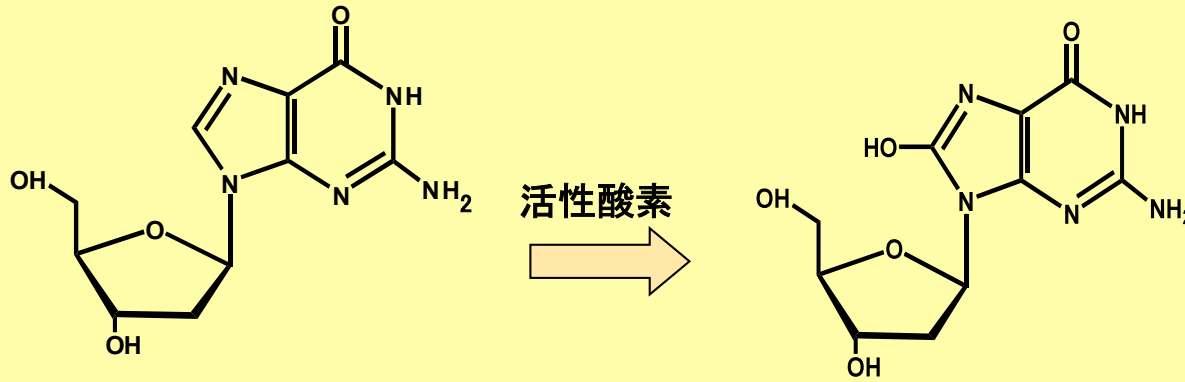


疾病

誘因

紫外線
放射線
環境汚染
喫煙
過度運動
肥満
炎症等

DNA 酸化修飾マーカ

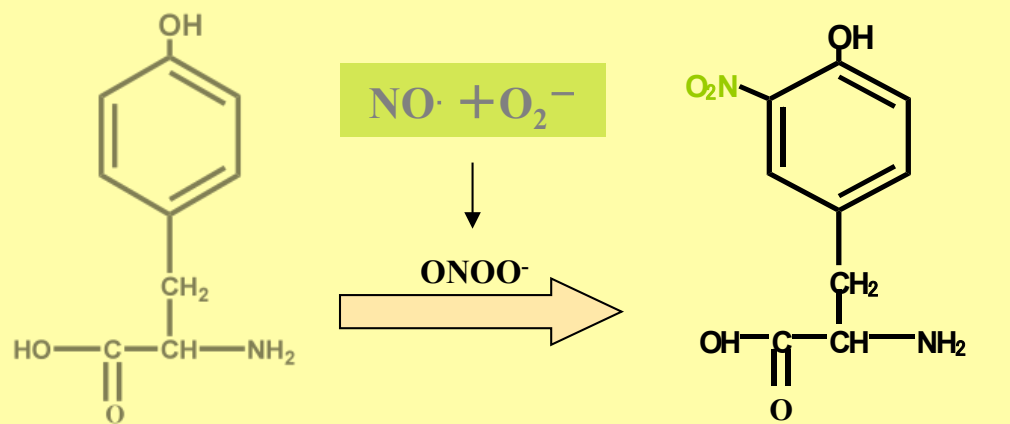


Deoxyguanosine

8-Oxo-deoxyguanosine
(8OxodG)

がん
老年病予防のマーカ

活性酸素修飾マーカ



Tyrosine

Nitrotyrosine

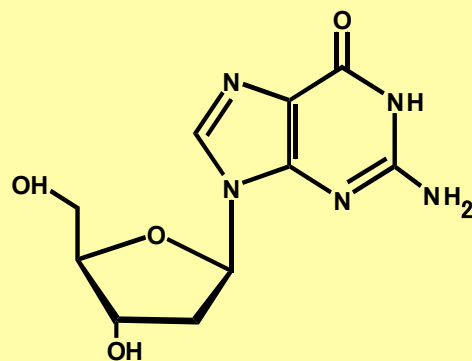
慢性心筋障害
呼吸窮迫症候群
炎症性腸疾患
喘息

— 炎症性疾患に關与する

誘因

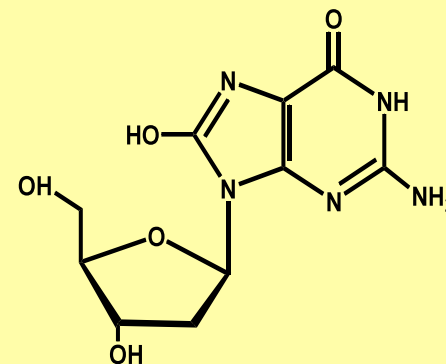
紫外線
放射線
環境汚染
喫煙
過度運動
肥満
炎症等

DNA 酸化修飾マーカー



Deoxyguanosine

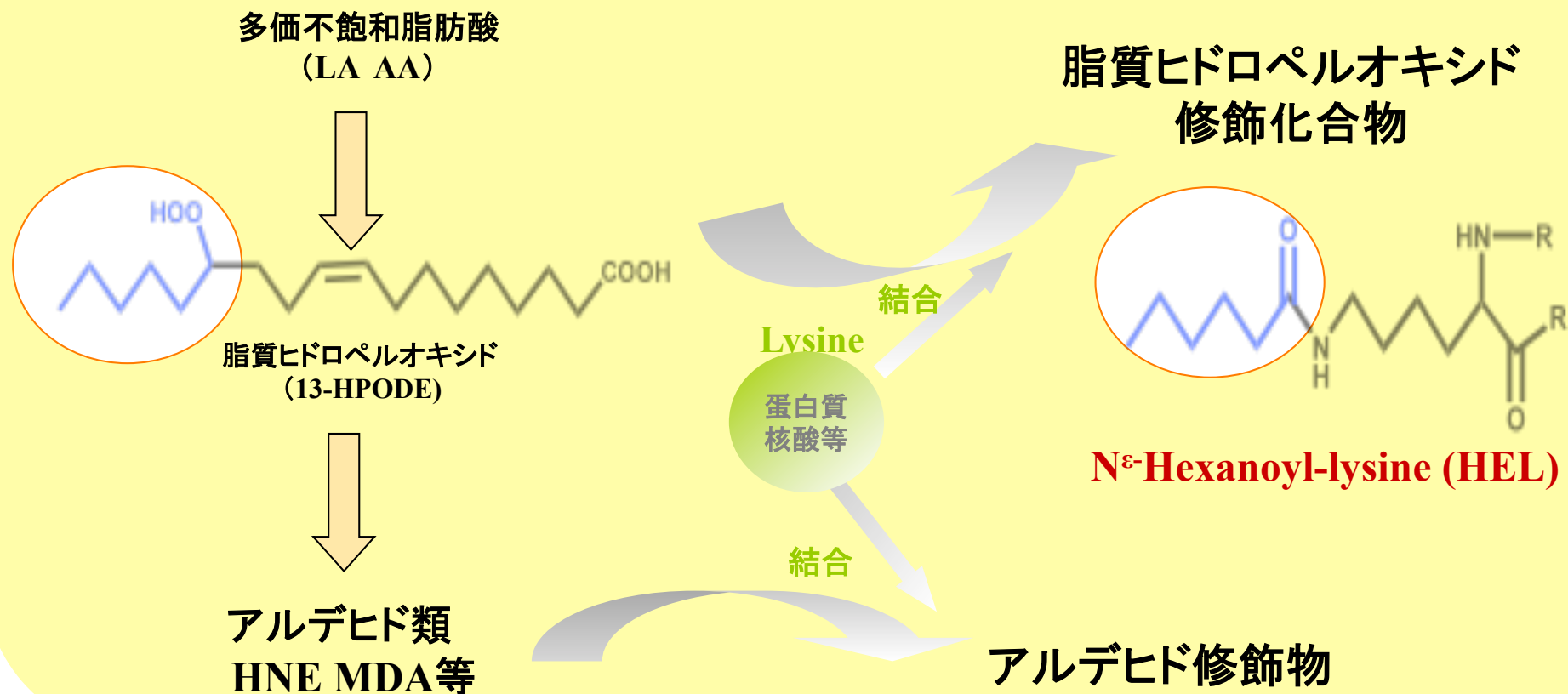
活性酸素
→



8-Oxo-deoxyguanosine
(8OxodG)

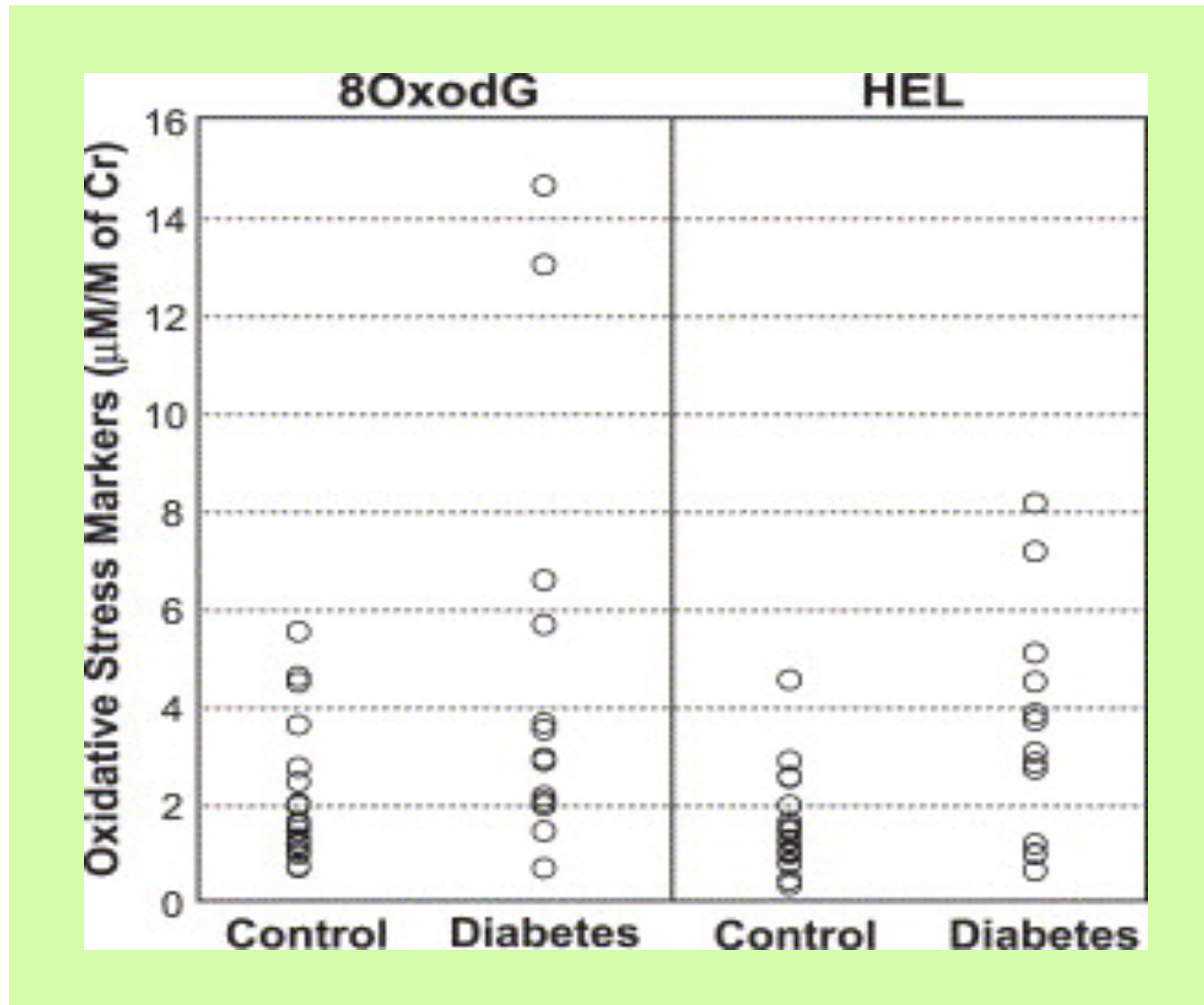
がん
老年病予防のマーカー

脂質過酸化修飾マーカー

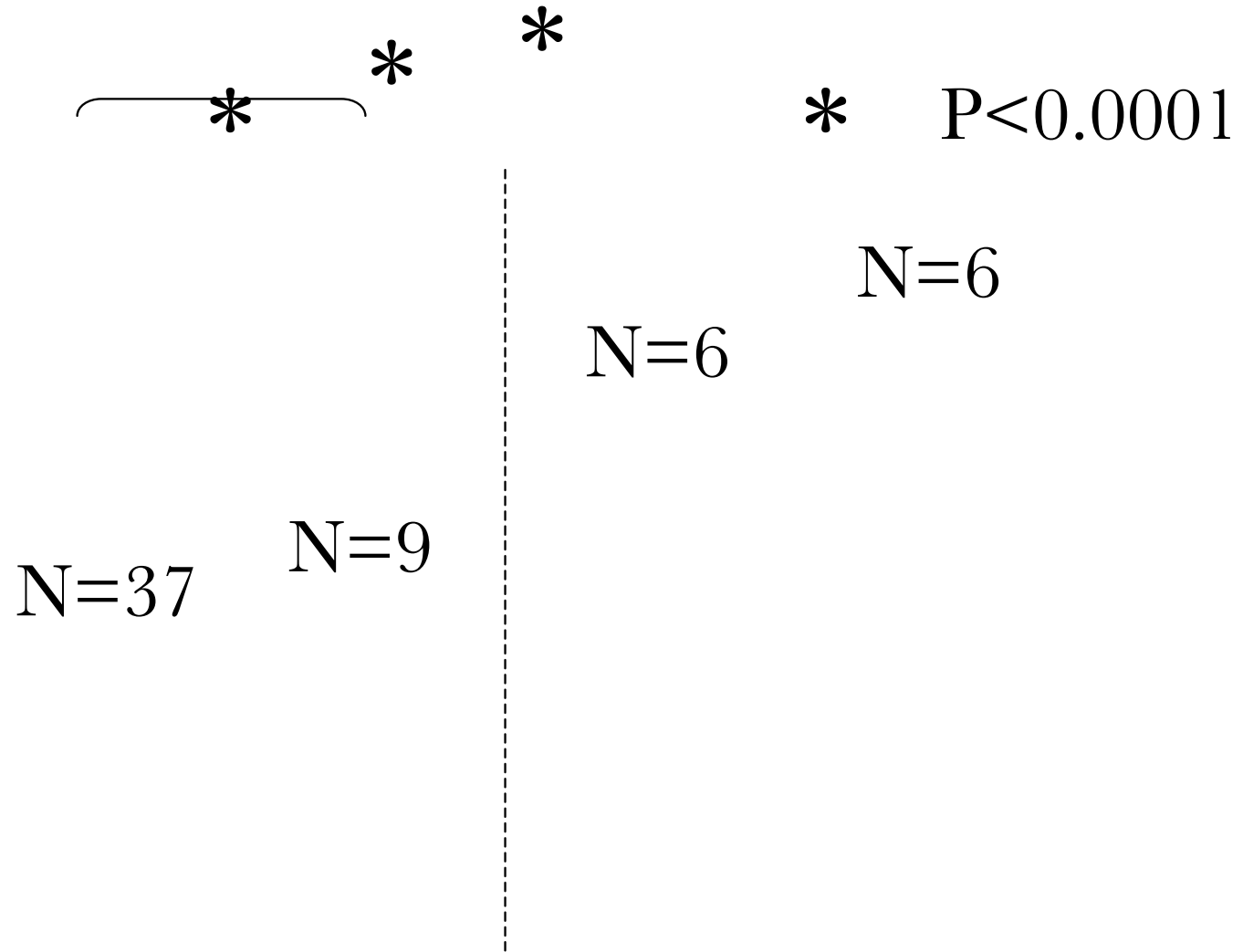


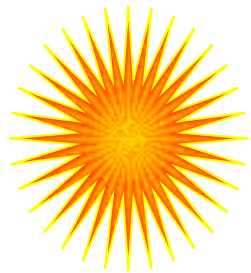
人の動脈硬化巣で検出された
過剰な運動による筋肉の酸化傷害の評価
健常者より糖尿病患者尿中有意に高値
——生活習慣病に関与する

糖尿病、非糖尿病群のヒトの尿中における N^ϵ -HEL と 8OxodGの排泄量の相関性

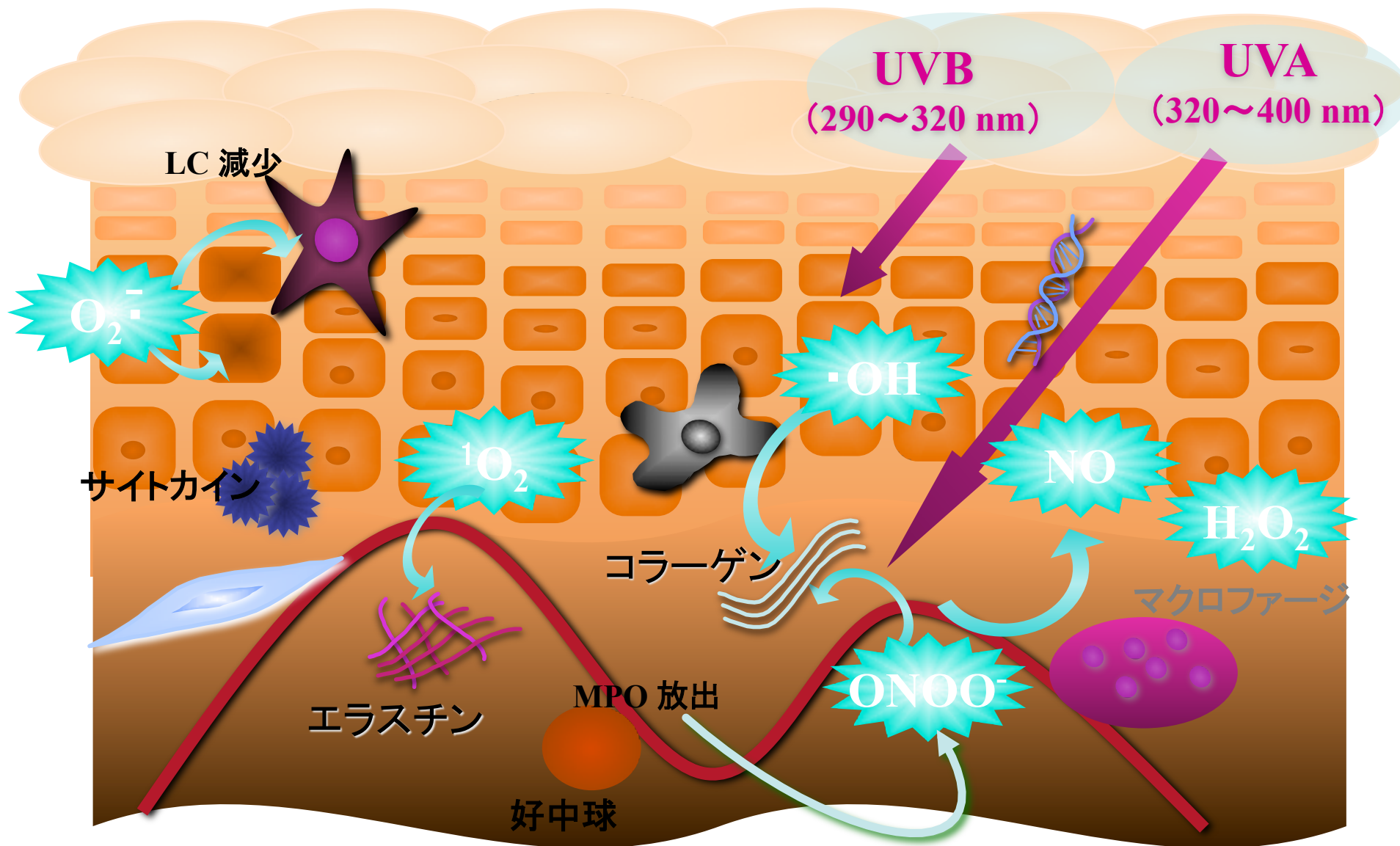


尿中PRL -健常者と疾病患者間比較-

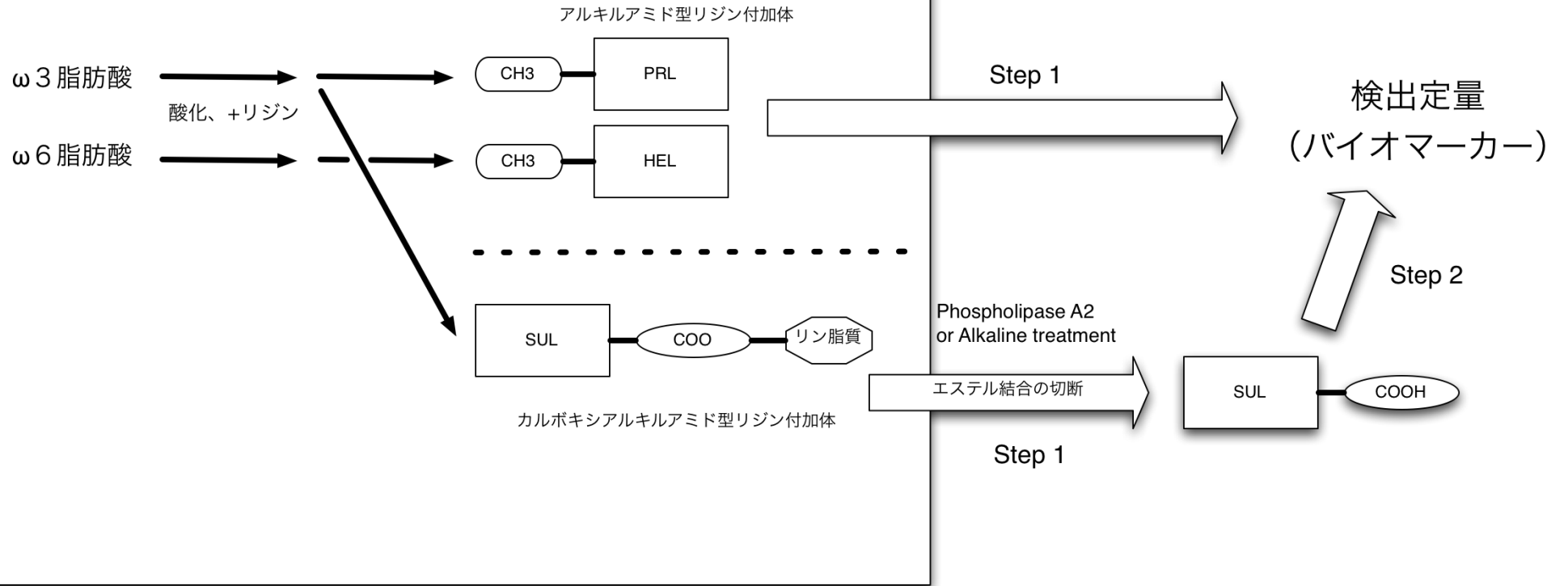


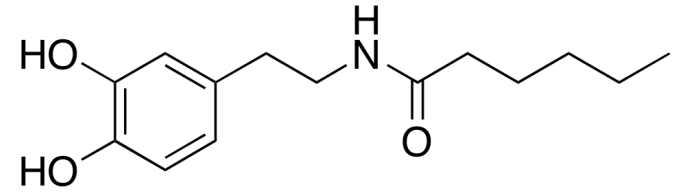


紫外線と活性酸素



生体内

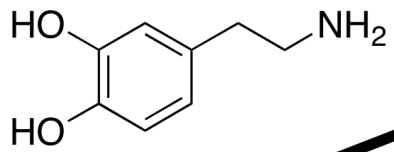




Hexanoyl dopamine, HED

食品因子
(ゴマカテコールなど)

アルキルアミド型リジン付加体



dopamine

HED

PRD

SUD

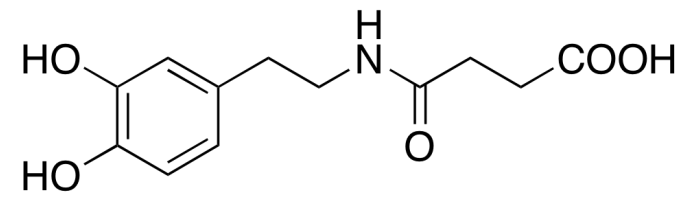
GLD

細胞毒性有り
パーキンソン病などに関与?

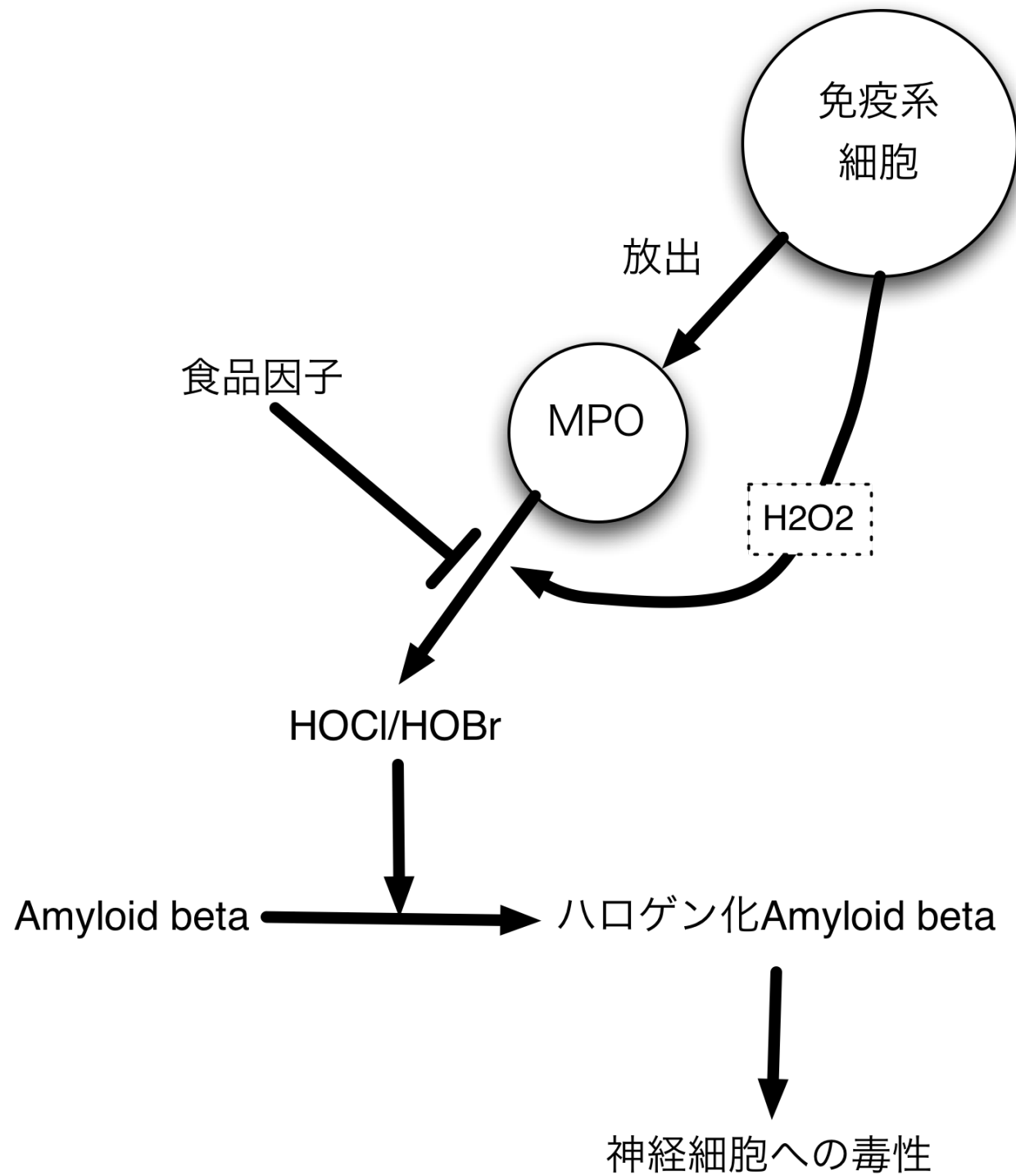
細胞毒性無し

+ 脂質過酸化物

カルボキシアリルアミド型リジン付加体



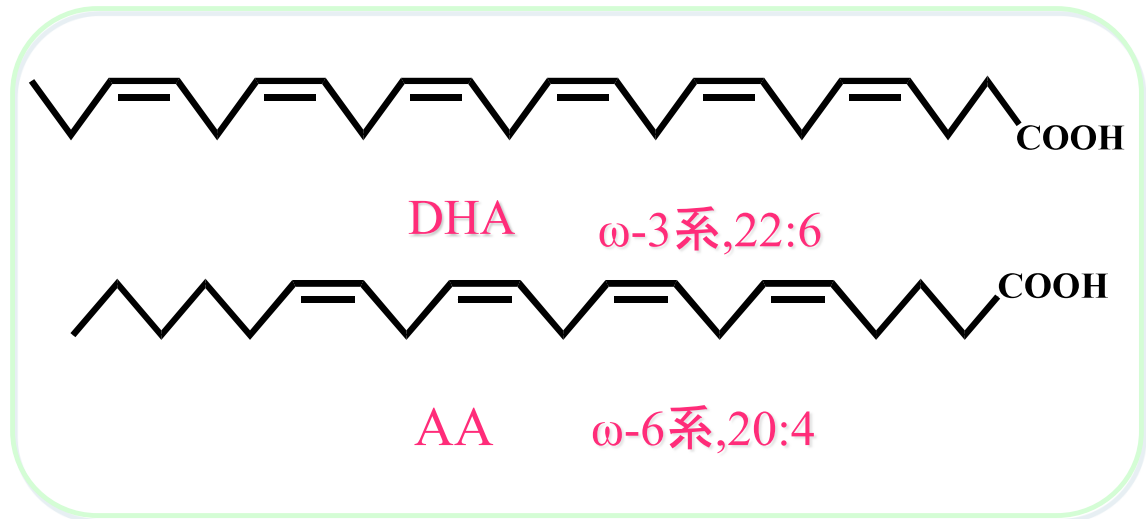
Succinyl dopamine, SUD



Docosahexaenoic acid (DHA)とArachidonic acid (AA)

DHAの主な生理活性作用

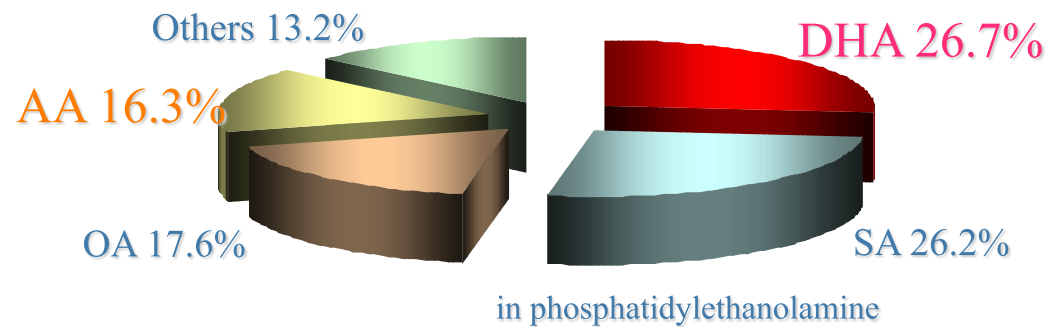
- ・学習能向上作用
- ・網膜反射向上作用
- ・抗炎症作用
- ・抗動脈硬化作用



局在

・網膜光受容膜、網膜シナプス膜、
大脳皮質シナプス膜、精子などの
膜リン脂質。
(特にホスファチジルエタノール
アミンやホスファチジルセリンに
多い)

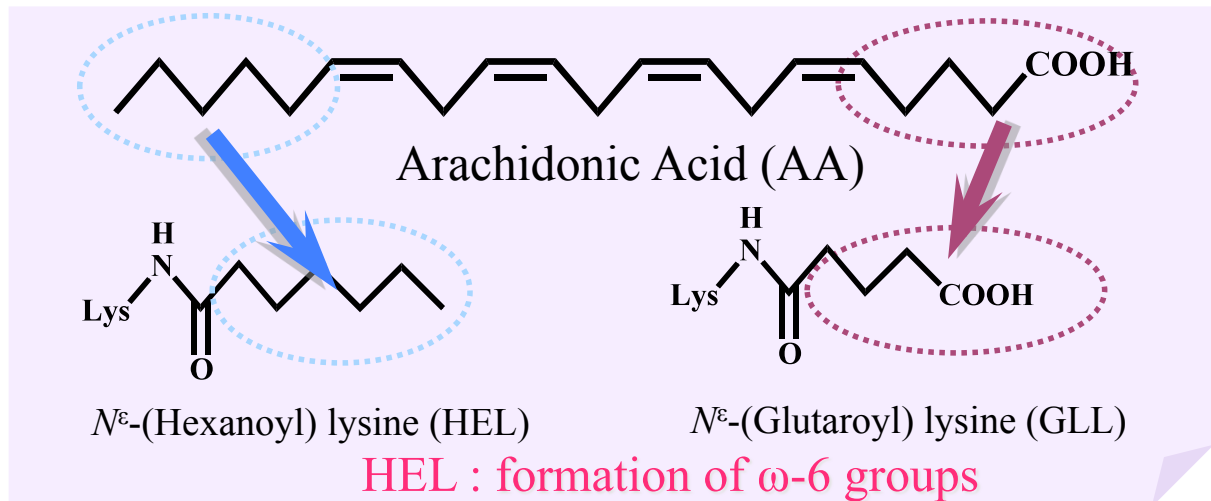
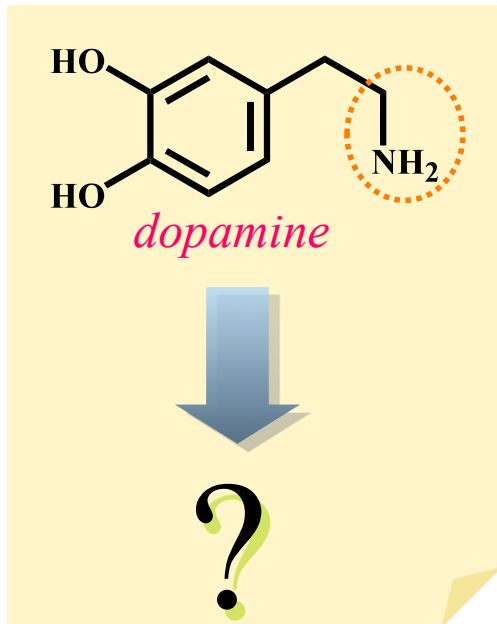
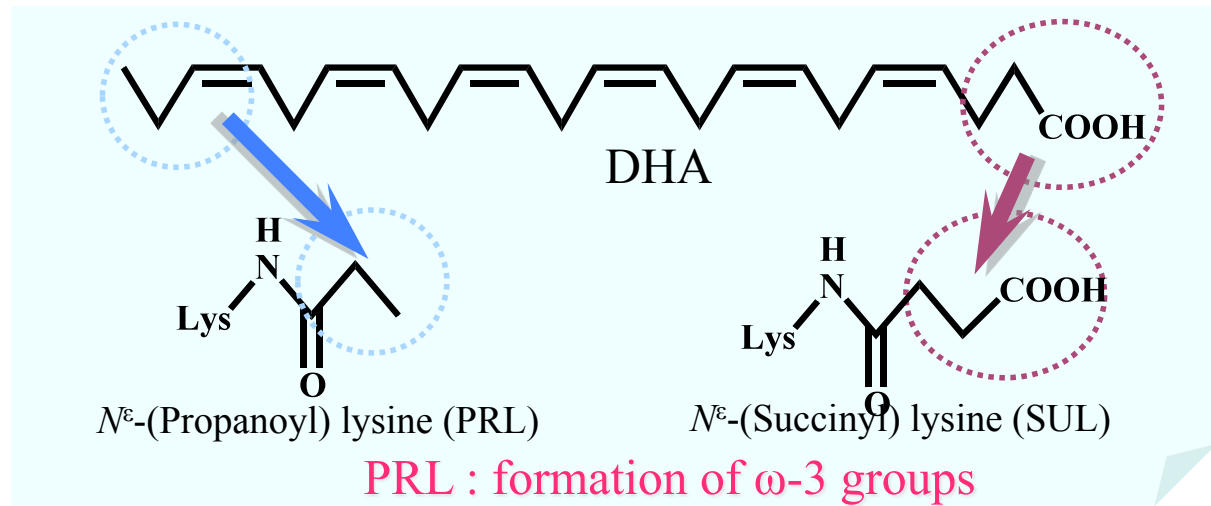
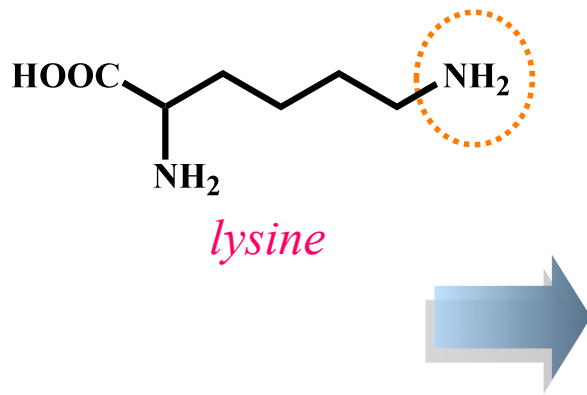
Distribution of DHA in Brain (cerebra)



・アルツハイマー病において脳の各部位、特に海馬のDHA含有量が1/2以下に減少

Lipids 26,421 (1991)
Soderberg, M., et al

脂質ヒドロペルオキシドによるアミノ基修飾機構



Formation of Dopamine Adducts Derived from Brain Polyunsaturated Fatty Acids

MECHANISM FOR PARKINSON DISEASE*[†]

Received for publication, July 24, 2008, and in revised form, October 8, 2008. Published, JBC Papers in Press, October 15, 2008, DOI 10.1074/jbc.M805682200

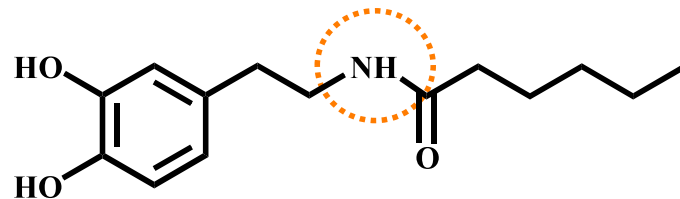
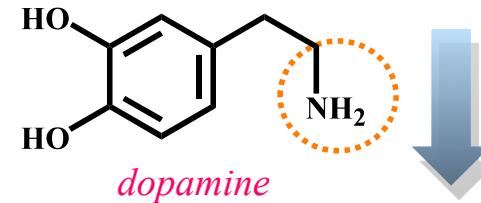
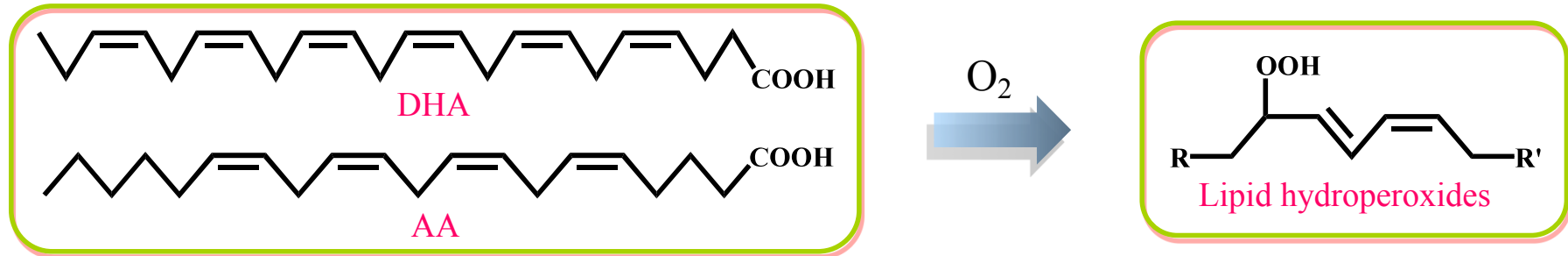
Xuebo Liu^{‡1}, Naruomi Yamada^{‡1}, Wakako Maruyama[§], and Toshihiko Osawa^{‡2}

From the [‡]Laboratory of Food and Biodynamics, Graduate School of Bioagricultural Science, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan and the [§]Department of Basic Gerontology, National Institute for Longevity Science, Obu, Japan

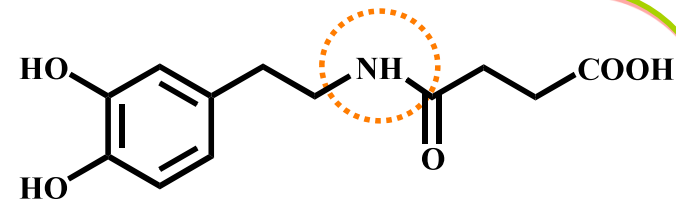
Oxidative stress appears to be directly involved in the pathogenesis of the neurodegeneration of dopaminergic systems in Parkinson disease. In this study, we formed four dopamine modification adducts derived from docosahexaenoic acid (C22:6/ ω -3) and arachidonic acid (AA, C18:4/ ω -6), which are known as the major polyunsaturated fatty acids in the brain. Upon incubation of dopamine with fatty acid hydroperoxides and an *in vivo* experiment using rat brain tissue, all four dopamine adducts were detected. Furthermore, hexanoyl dopamine (HED), an arachidonic acid-derived adduct, caused severe cytotoxicity in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells, whereas the other adducts were only slightly affected. The HED-

induced cell death was found to include apoptosis, which also seems to be mediated by reactive oxygen species generation and mitochondrial abnormality. Additionally, the experiments using monoamine transporter inhibitor and mouse embryonic fibroblast NIH-3T3 cells that lack the monoamine transporter indicate that the HED-induced cytotoxicity might specially occur in the neuronal cells. These data suggest that the formation of the docosahexaenoic acid- and AA-derived dopamine adducts *in vitro* and *in vivo*, and HED, the AA-derived dopamine modification adduct, which caused selective cytotoxicity of neuronal cells, may indicate a novel mechanism responsible for the pathogenesis in Parkinson disease.

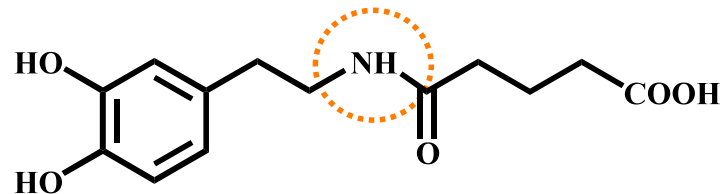
Dopamine 修飾付加体



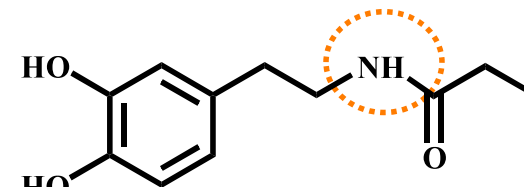
HRESIMS (pos.) found m/z 252.1594 [M+H]⁺,
calcd for C₁₄H₂₂NO₃ 252.1594



HRESIMS (pos.) found m/z 254.1023 [M+H]⁺,
calcd for C₁₂H₁₆NO₅ 254.1018

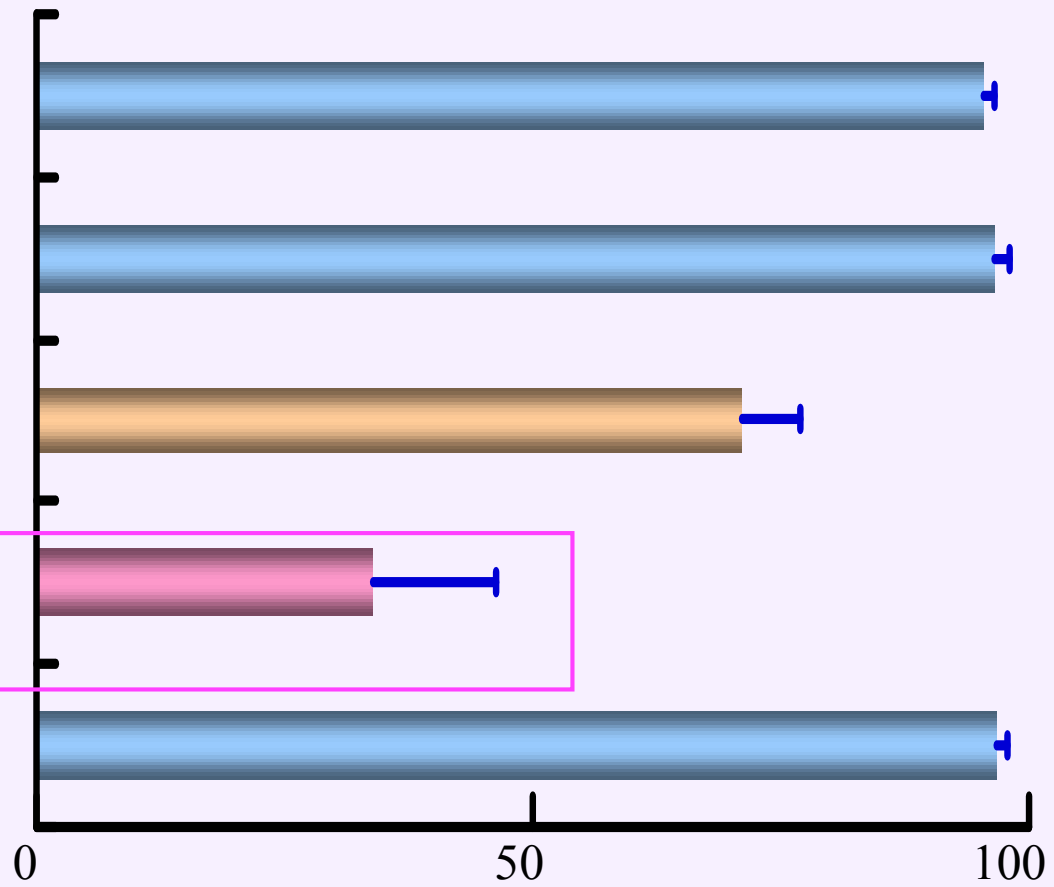
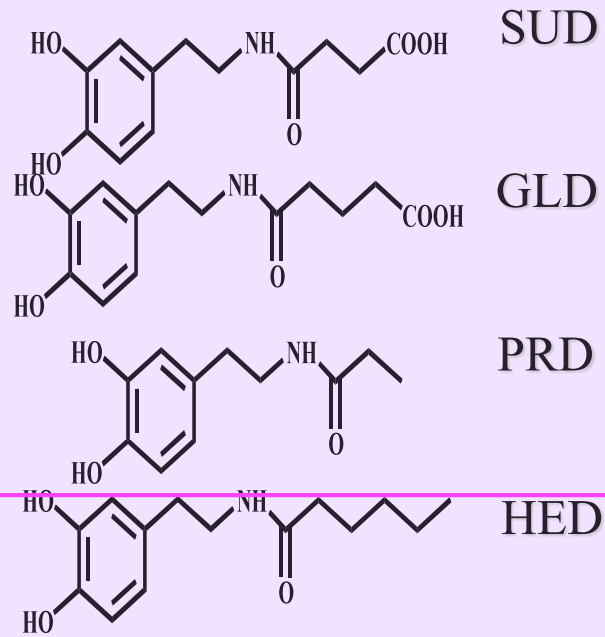


HRESIMS (pos.) found m/z 268.1180 [M+H]⁺,
calcd for C₁₃H₁₈NO₅ 268.1178



HRESIMS (pos.) found m/z 210.1125 [M+H]⁺,
calcd for C₁₁H₁₆NO₃ 210.1124

Dopamine 修飾付加体の細胞死評価



Cell Viability (%)

(100 μ M, 24 hr treatment)

Astaxanthin inhibits reactive oxygen species-mediated cellular toxicity in dopaminergic SH-SY5Y cells via mitochondria-targeted protective mechanism

Xuebo Liu^a, Takahiro Shibata^a, Shinsuke Hisaka^a and Toshihiko Osawa^a

^aLaboratory of Food and Biodynamics, Graduate School of Bioagricultural Science, Nagoya University, Furo-cho, Nagoya 464-8601, Japan

Accepted 17 November 2008.

Available online 3 December 2008.

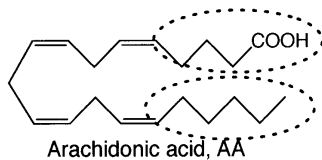
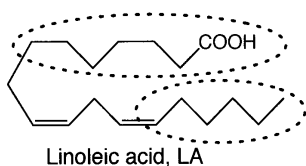
Abstract

Astaxanthin is a powerful antioxidant that occurs naturally in a wide variety of living organisms. The aim of this study is to investigate the effect and the mechanism of astaxanthin on reactive oxygen species (ROS)-mediated apoptosis in dopaminergic SH-SY5Y cells. The treatment with DHA hydroperoxide (DHA-OOH) or 6-hydroxydopamine (6-OHDA), either of which is ROS-inducing neurotoxin, led to a significant decrease in viable dopaminergic SH-SY5Y cells by MTT assay, whereas a significant protection was shown while the cells were pretreated with astaxanthin. Moreover, 100 nM astaxanthin pretreatment significantly inhibited apoptosis, mitochondrial abnormalities and intracellular ROS generation occurred in either DHA-OOH- or 6-OHDA-treated cells. The neuroprotective effect of astaxanthin is suggested to be dependent upon its antioxidant potential and mitochondria protection; therefore, it is suggested that astaxanthin may be an effective treatment for oxidative stress-associated neurodegeneration.

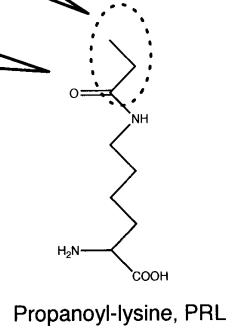
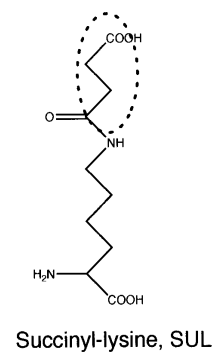
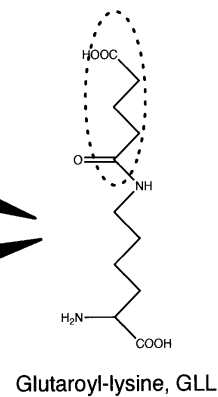
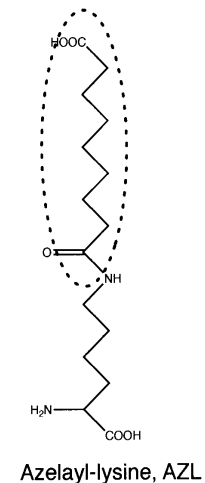
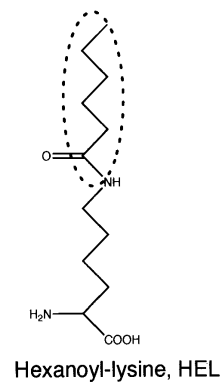
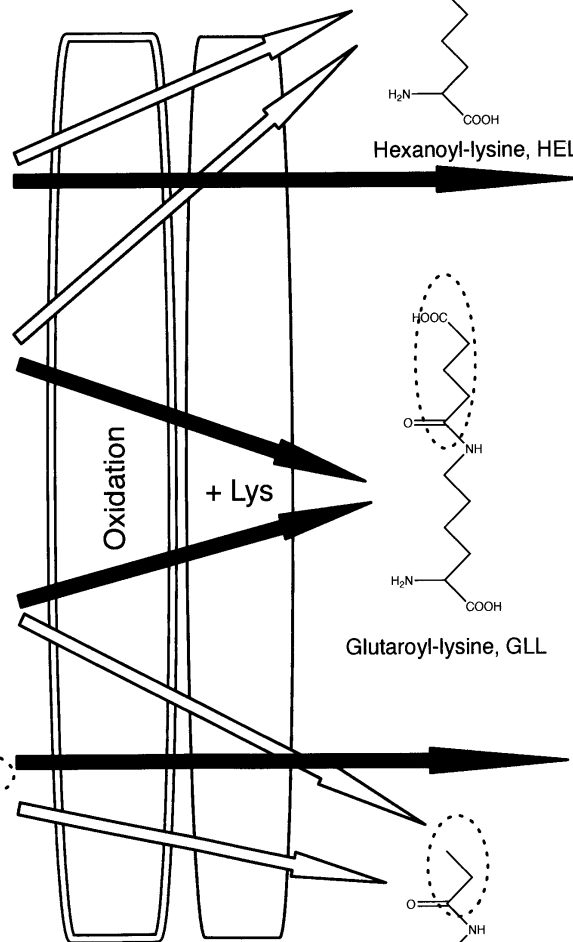
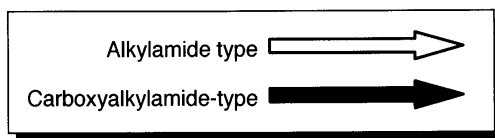
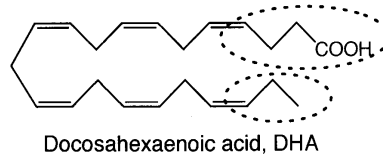
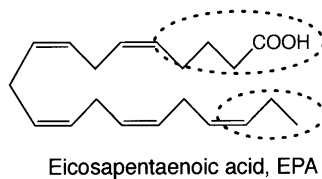
Keywords: Astaxanthin; Parkinson's disease; Neuronal apoptosis; Reactive oxygen specie; Mitochondria protection

Abbreviations: AST, Astaxanthin; ROS, Reactive oxygen species; PD, Parkinson's disease; DHA-OOH, Docosahexaenoic acid hydroperoxide; 6-OHDA, 6-hydroxydopamine; MTT, 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide

ω-6 PUFA



ω-3 PUFA



HEL; Kato et al., *J. Bio. Chem.* 274, 20406-20414 (1999)

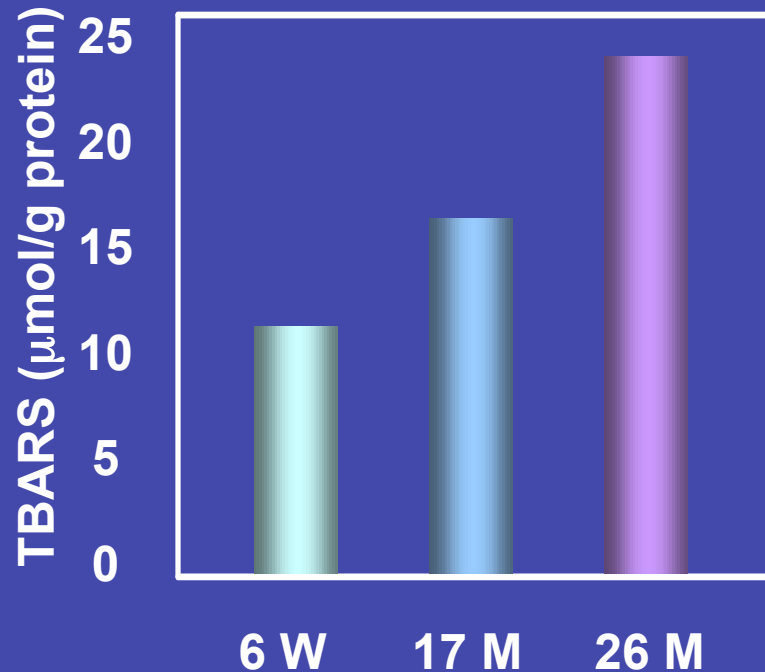
AZL; Kawai et al., *J. Lipid. Res.* 44, 1124-1131 (2003)

SUL; Kawai, et al., *J. Lipid. Res.* 47, 1386-1398 (2006)

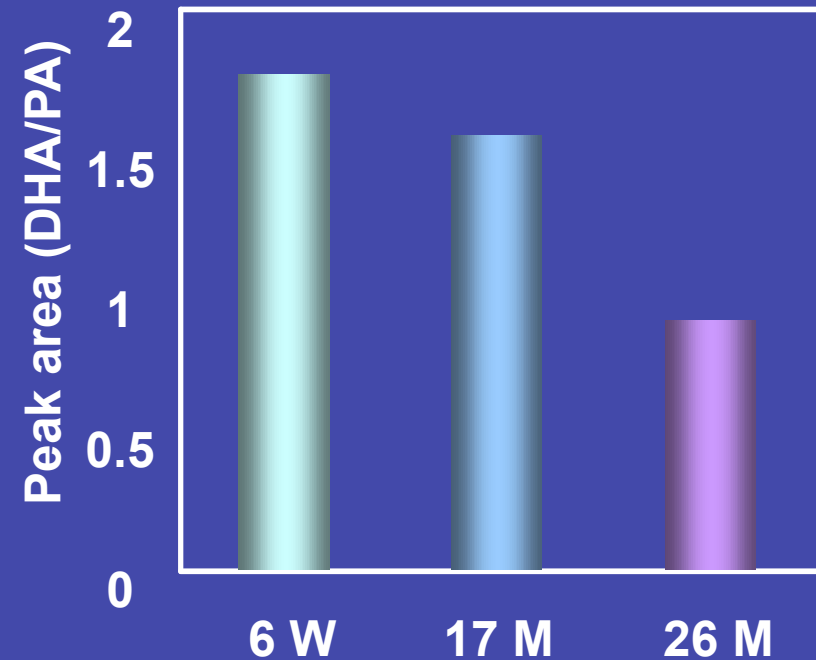
PRL and GLL; Hisaka, et al., *Free Radic Biol Med.*, **46(11)**, 1463-1471 (2009).

ラット脳では加齢に従い脂質過酸化が増加し、DHAが低下している

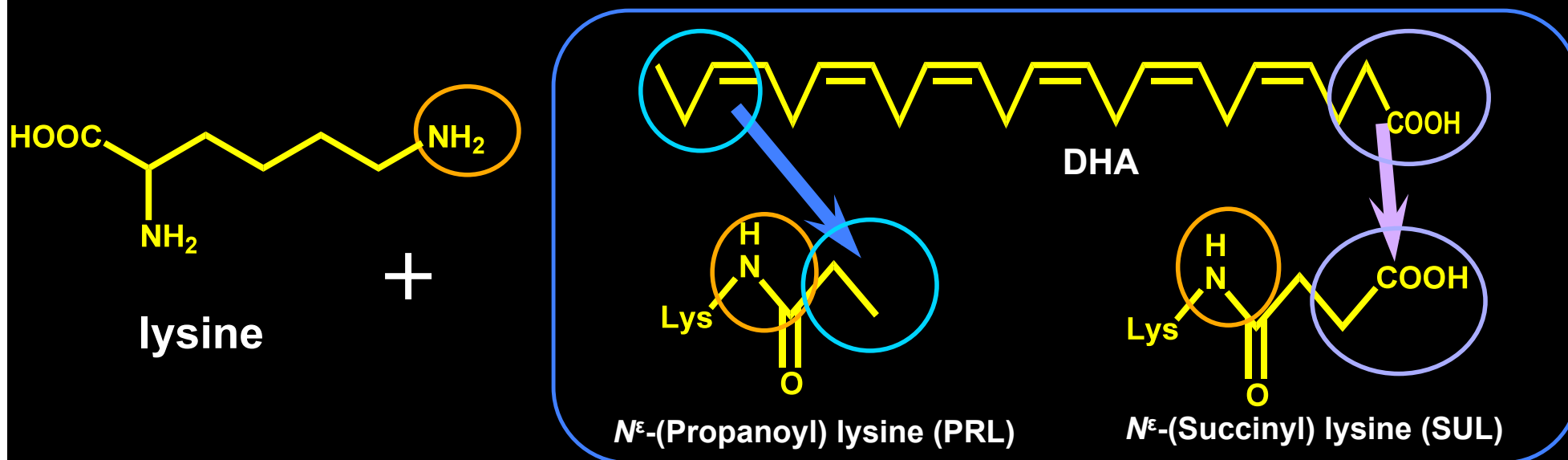
A ; TBARS



B ; Residual DHA



では、酸化DHAは増加しているのだろうか？
酸化DHAは細胞毒性をもつのだろうか？

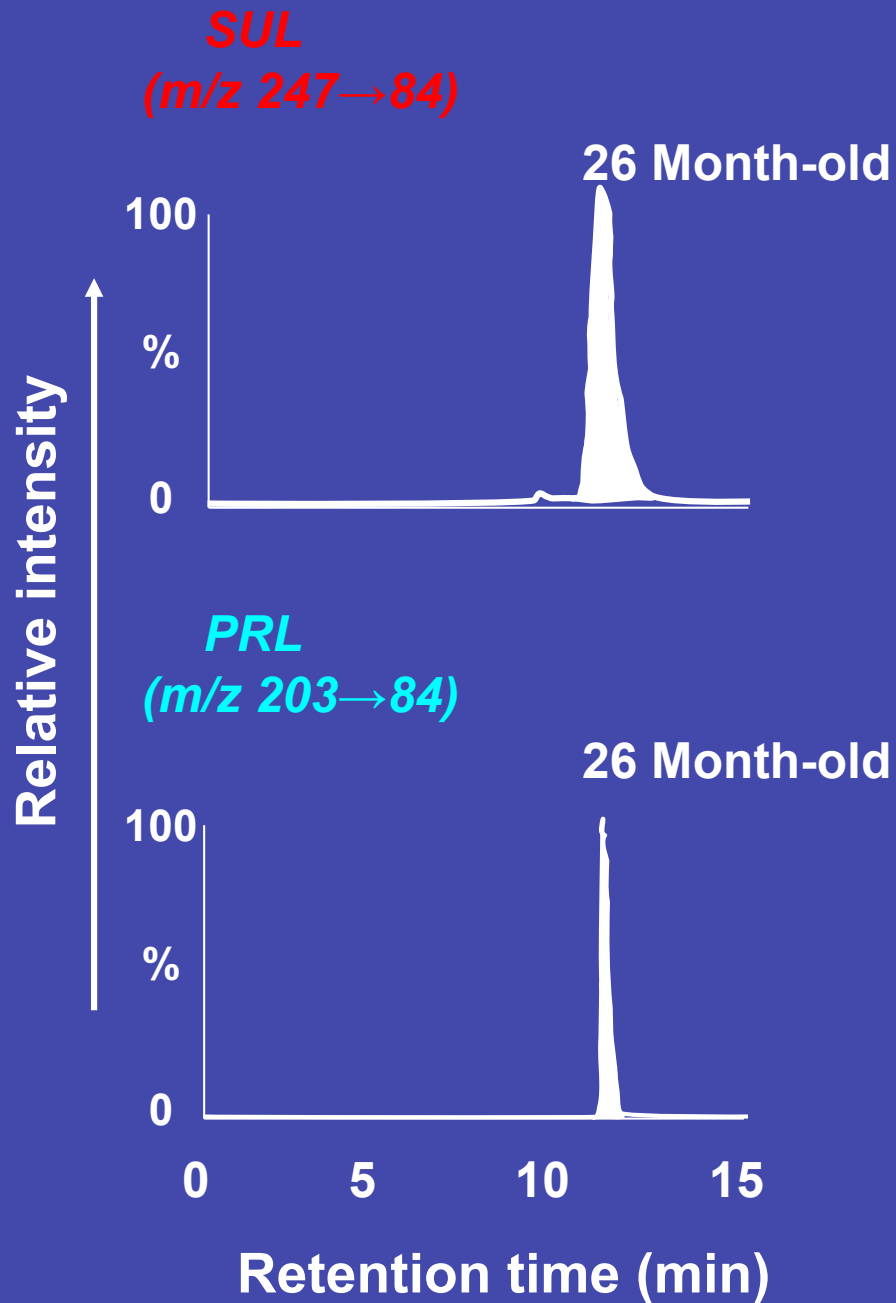


DHA 由来の脂質ヒドロペルオキシドによるアミノ基修飾機構

SUL: Kawai et al., *J. Lipid Res.*, 47: 1386-1398 (2006)

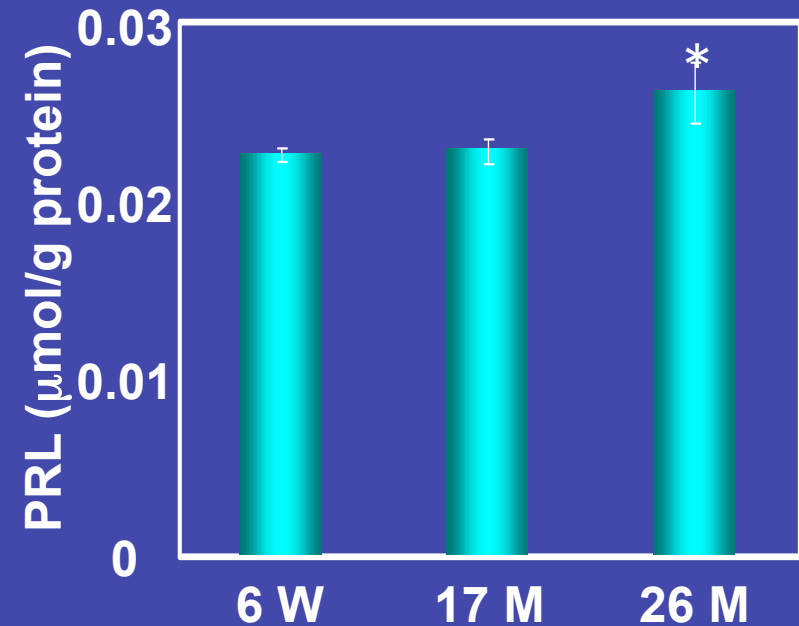
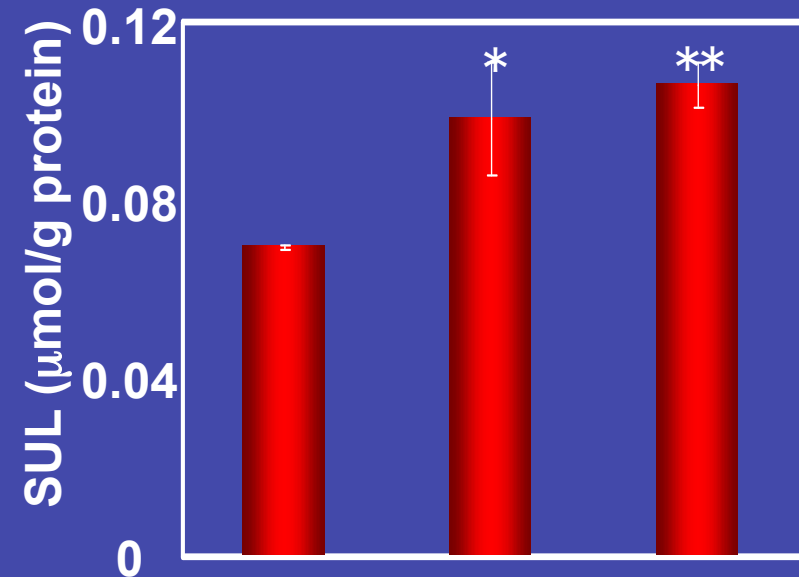
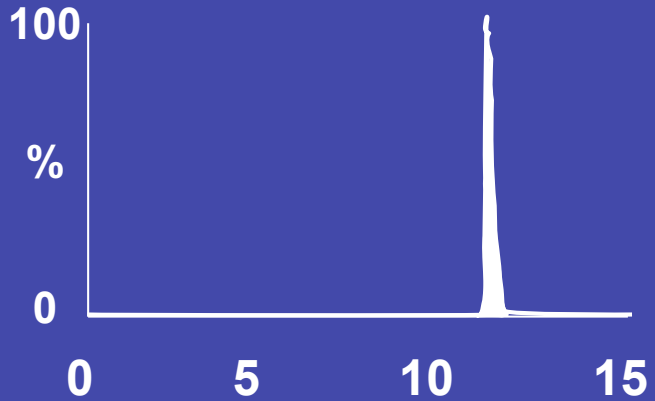
PRL: Hisaka et al., submitted

加齢によりラット脳内の酸化DHAが増加していた



PRL
(m/z 203→84)

26 Month-old

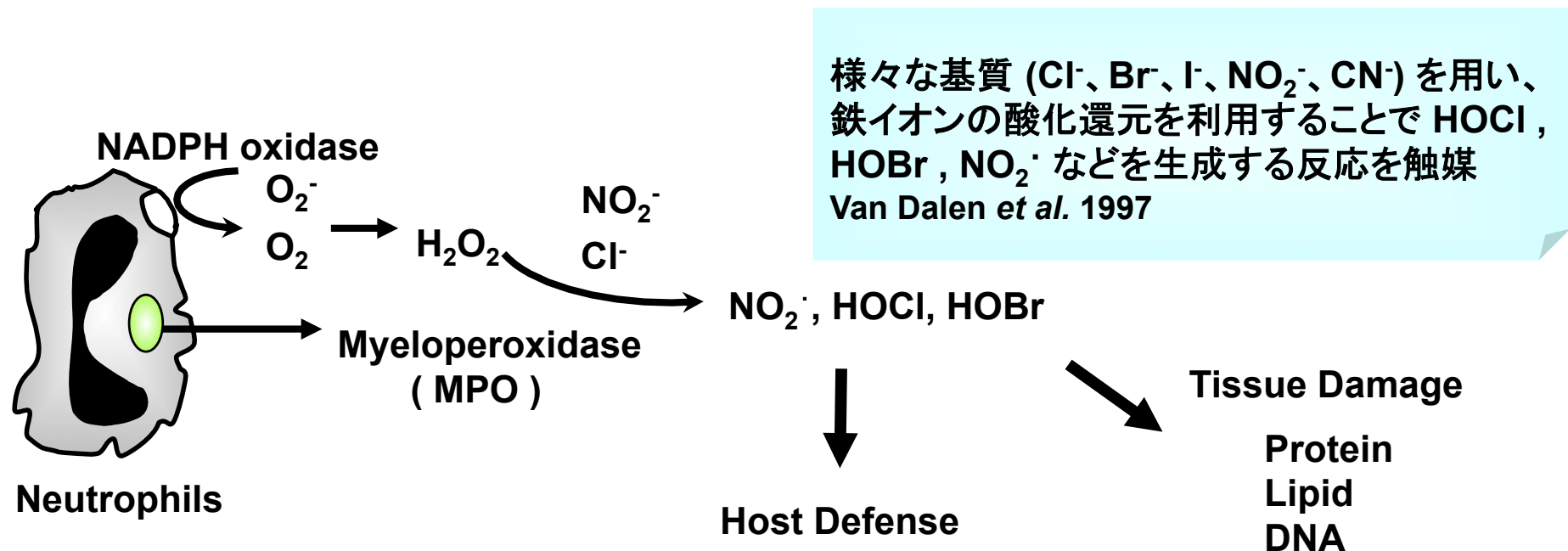


* $P < 0.05$ vs. 6 W , ** $P < 0.01$ vs. 6 W

Myeloperoxidase (MPO)

特徴

- * 好中球、単球、マクロファージ、ミクログリアで発現
Nauseef *et al.* 1988, Daugherty *et al.* 1994, Reynolds *et al.* 1999
- * 59 kDa と 13.5 kDa のヘテロ4量体
活性部位に鉄イオンを有するヘムタンパク
Van Dalen *et al.* 1997
- * 宿主防御
Klebanoff and Clark 1978; Hurst and Barrette 1989; Gaut *et al.* 2001



疾患とチロシン修飾物

ニトロチロシン nitrotyrosine

- チロシンのオルト位がニトロ化されたもの
- かつてはペルオキシナイトライト生成の特異的な証拠品
- ミエロペルオキシダーゼに由来する活性種により生成
- 様々な病態(ウイルス感染肺、動脈硬化、アルツハイマー)で確認

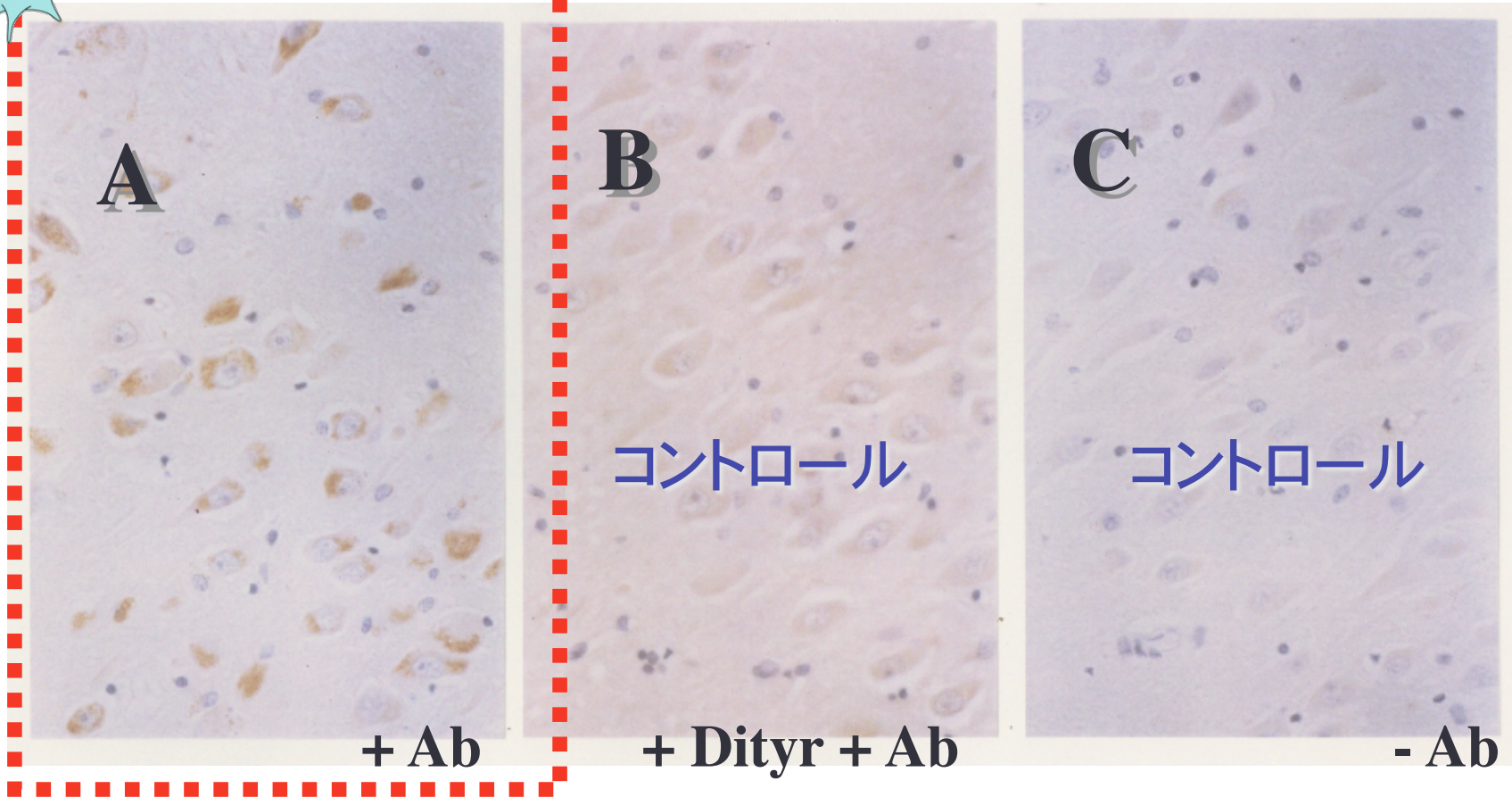
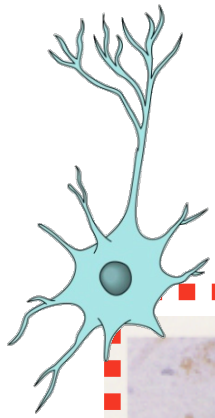
ジチロシン dityrosines

- 2分子のチロシンがベンゼン環のオルト位同士で結合
- 蛋白質同士を架橋
- 白内障レンズ、動脈硬化病巣などで確認
- ミエロペルオキシダーゼ、ペルオキシナイトライトにより生成

ハロゲン化チロシン halogenated tyrosine

- 好中球の顆粒に含まれるミエロペルオキシダーゼにより生じた次亜塩素酸および次亜臭素酸とチロシンとの反応物

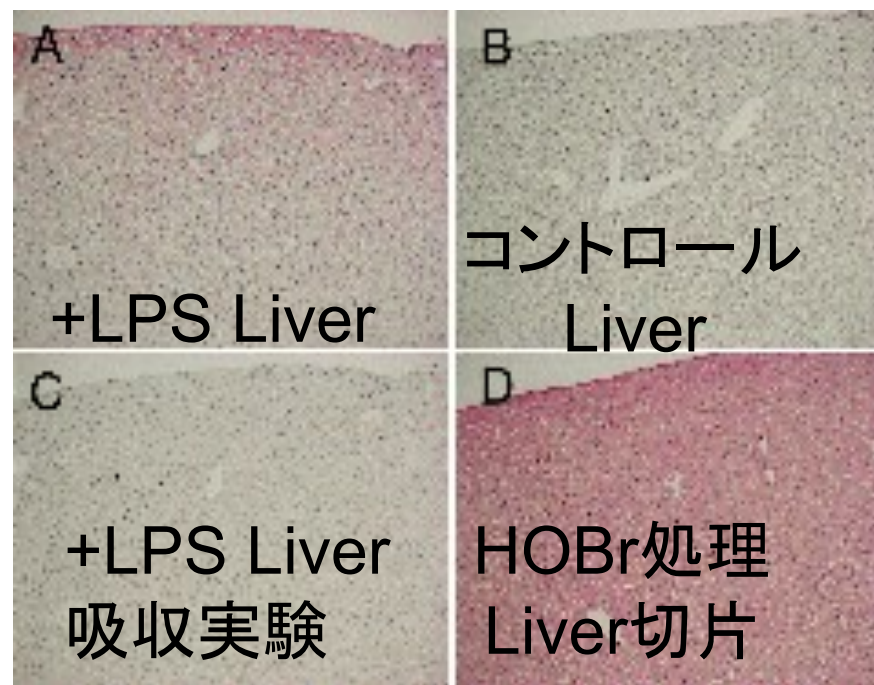
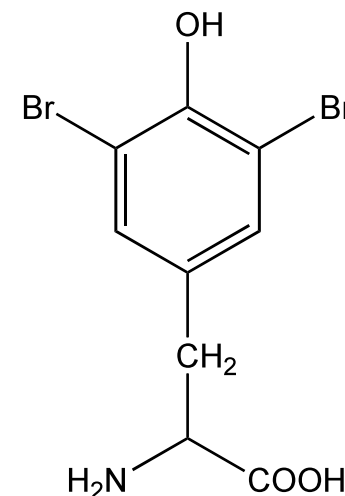
ヒトの老化脳神経細胞のリポフスチン中に 「ジチロシン」が存在する



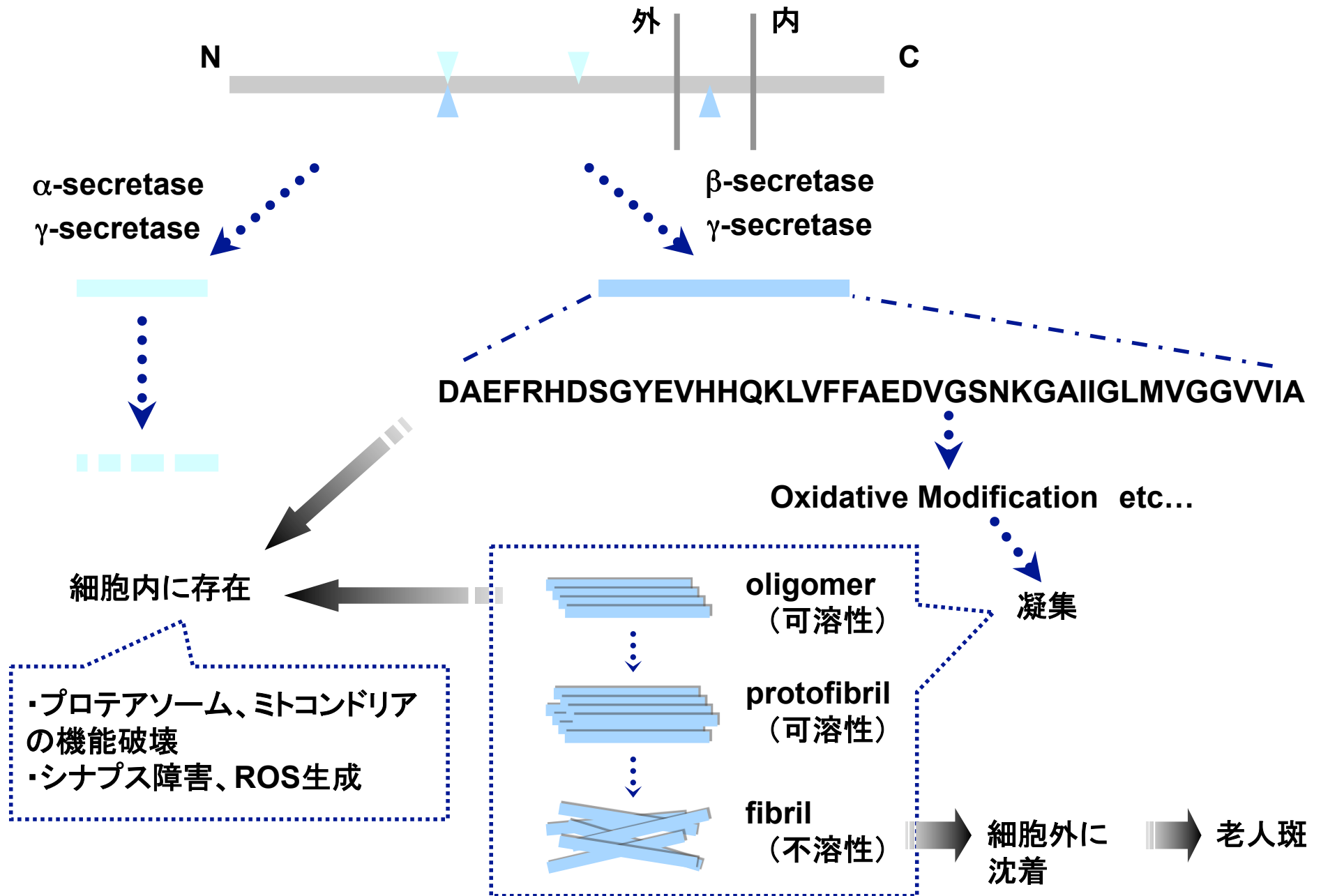
↑茶色に色づいているところが、ジチロシンの有る場所！

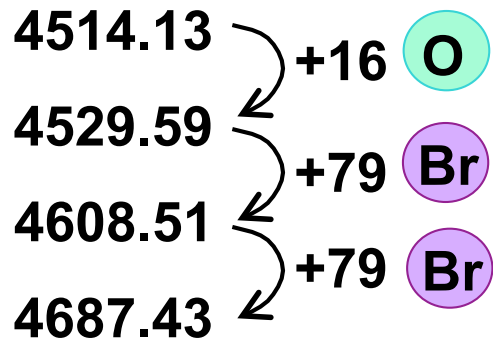
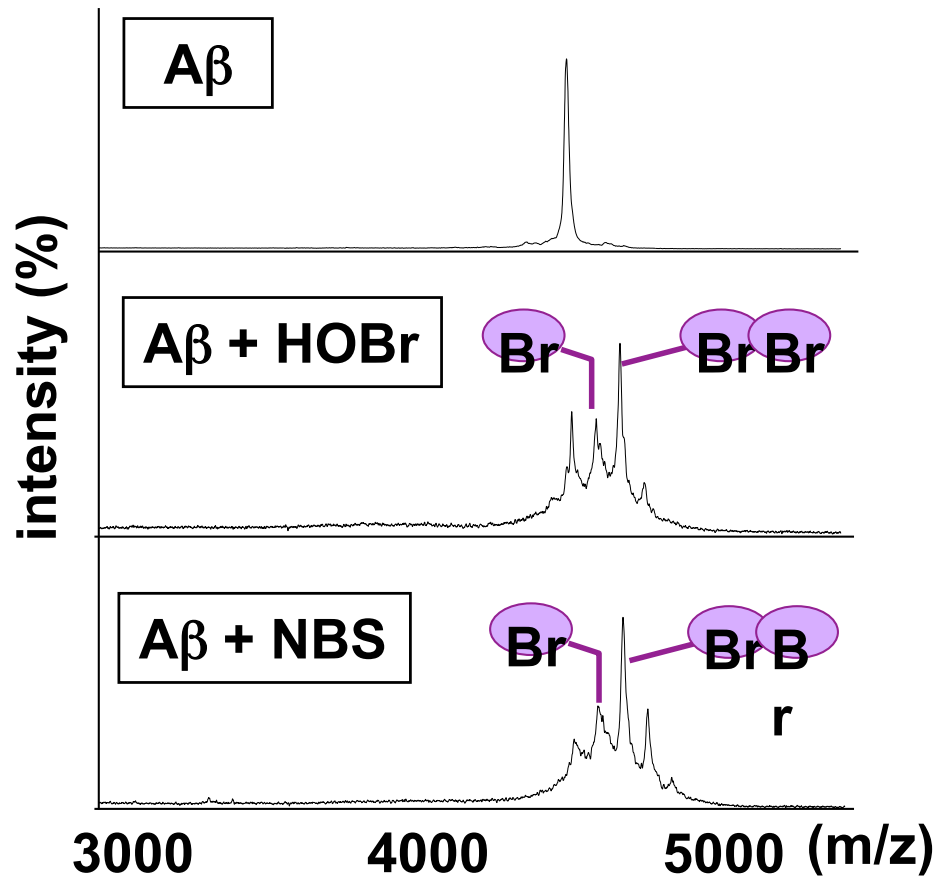
抗ジハロゲン化チロシン抗体 の活用など

- 抗体はジクロロチロシン、ジブロモチロシンなど、2分子のハロゲンが導入されたチロシンと反応する。
- 炎症を起こしたマウスの肺や肝臓、皮膚において陽性染色像が認められる。



アミロイド仮説



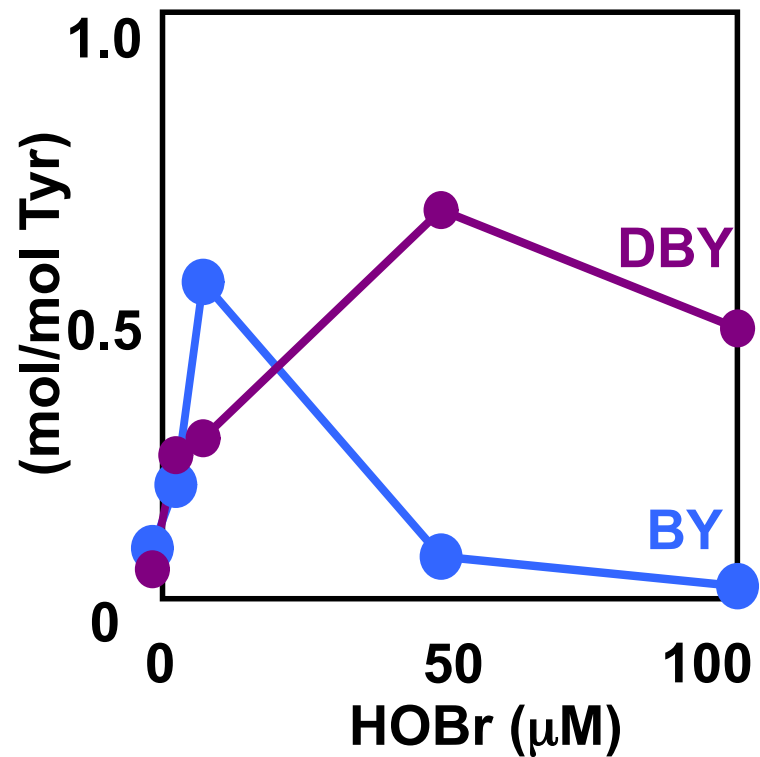


A β (10 μ M)
+ HOBr or NBS

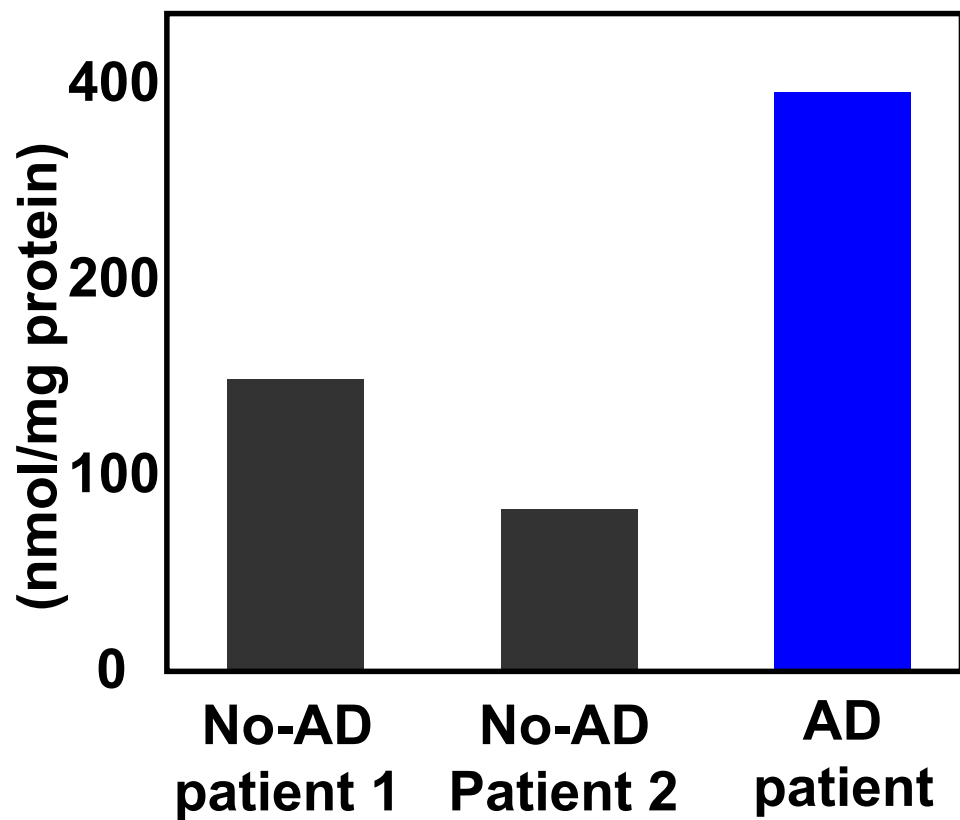
↓ 37°C, 1h

LC-MS/MS
MALDI-TOF MS

LC-MS/MS



アルツハイマー症患者 (AD) と非アルツハイマー症の認知症患者 (No-AD) の
脳髄液中のジブロモチロシンの測定値



Oxidative Damage Caused by ROS

UV irradiation, Drugs, Metal ion, and Stress etc.



Reactive Oxygen Species
($^1\text{O}_2$, O_2^- , H_2O_2 , $\cdot\text{OH}$, $\text{LO}\cdot$, ONOO^- ,
 HOCl)



DNA

Cleavage of DNA Chain
Modification of Base



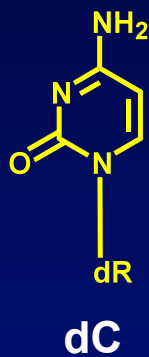
Mutation



Cancer and Other Age-related Diseases

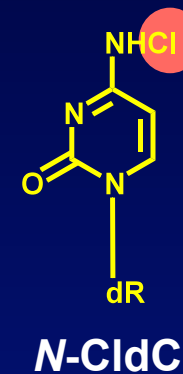
**Antioxidative
Food Factors**

Inhibitory Effect of Halogenation by Antioxidative Food Factors by Quantification of N-CldC



+ HOCl

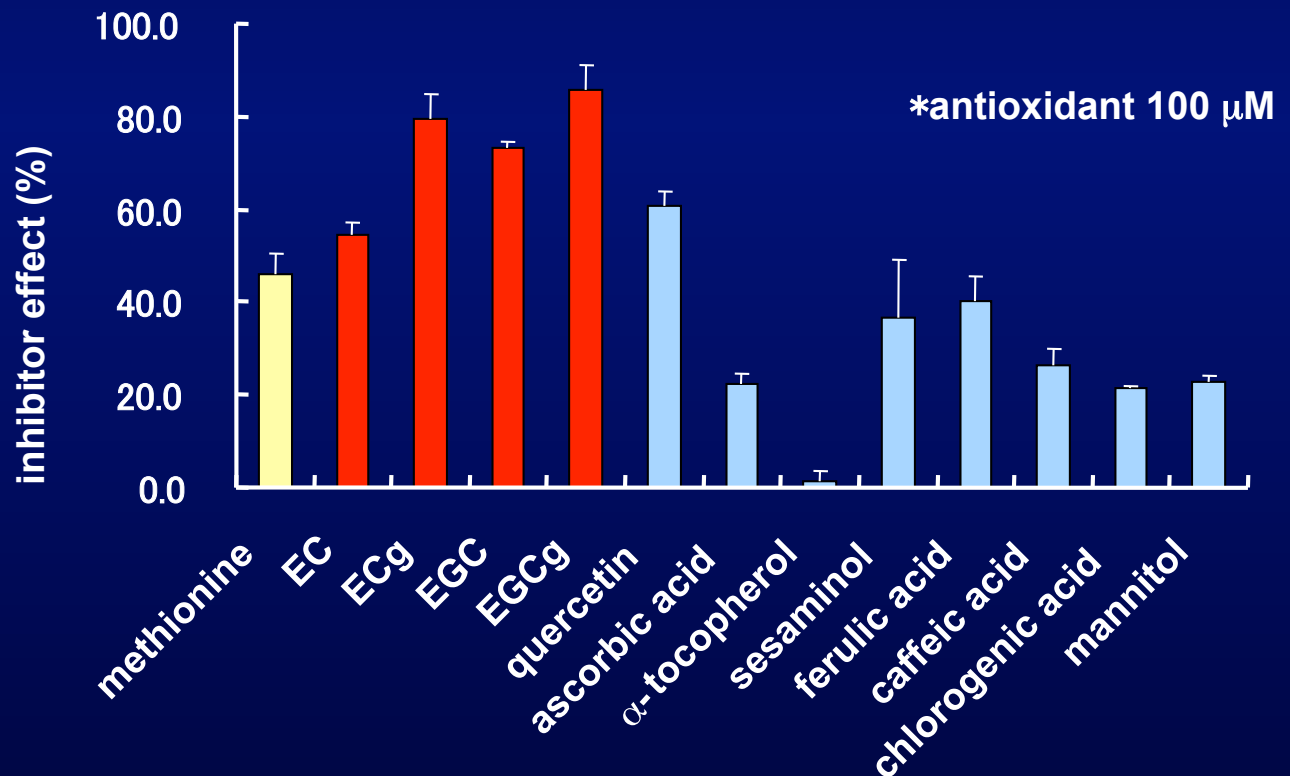
chlorination



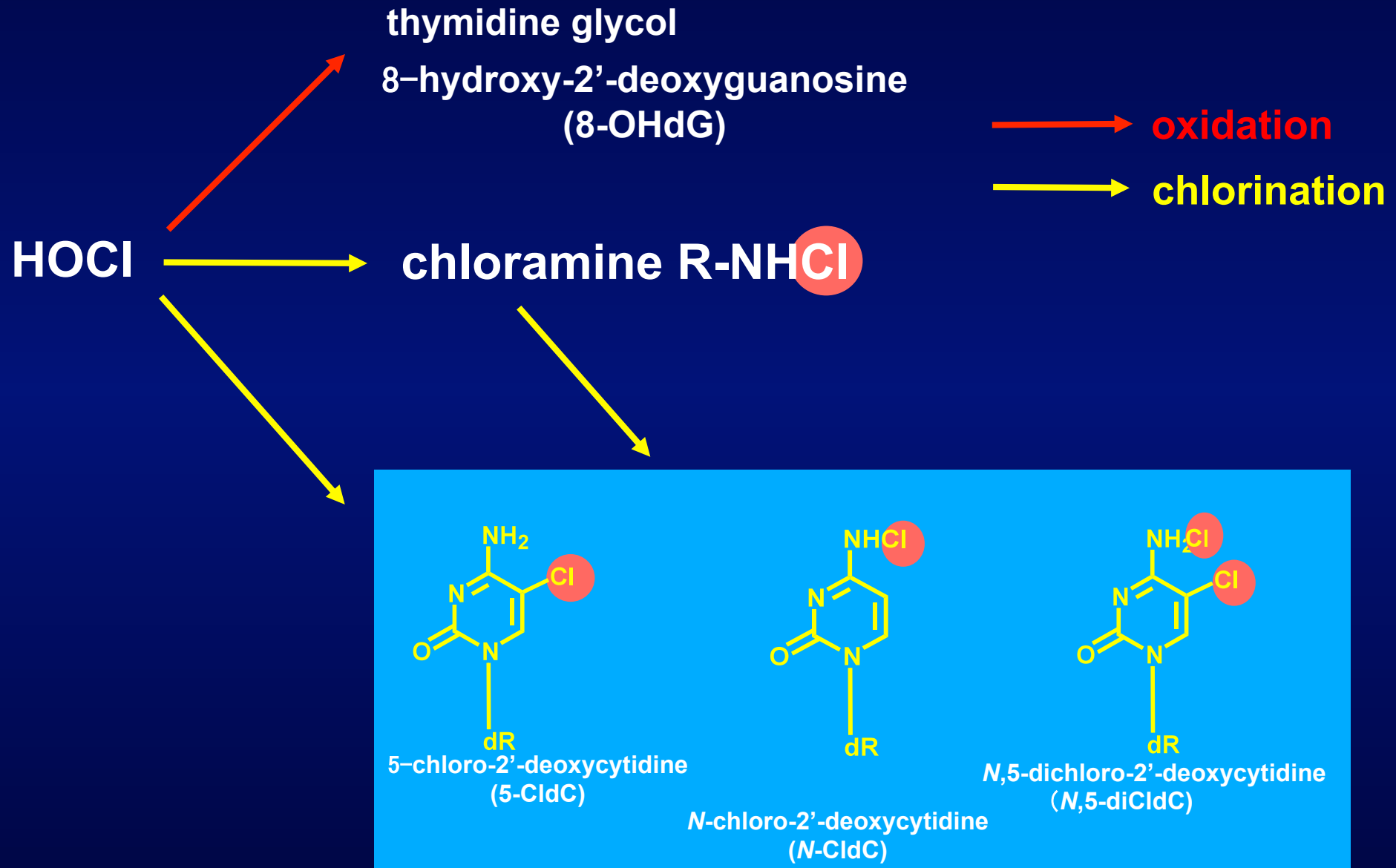
dC 2 mM
antioxidant 100 μ M
HOCl 1 mM

37°C, 1 h

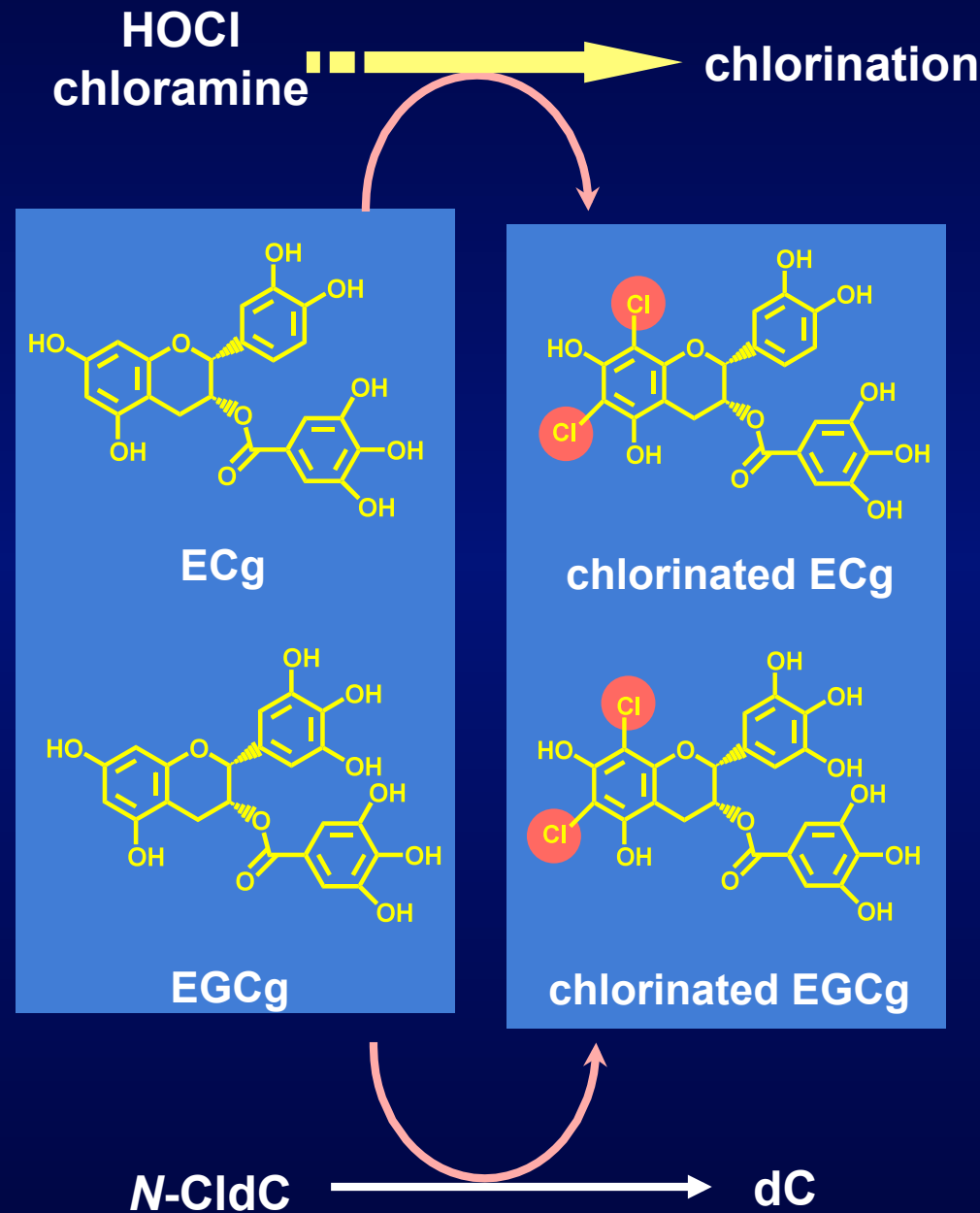
HPLC



好中球由来のHOClによるDNA酸化傷害機構



Proposed Inhibitory Mechanism of Tea Catechins on DNA Halogenation



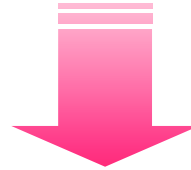
Kawai Y et al (2008)
Galloylated Catechins
as Potent Inhibitors of
Hypochlorous Acid-
induced DNA Damage,
Chem. Res. Toxicol, 21,
1407-1414

Curcumin (U1) と Tetrahydrocurcumin (THU1) の 生理機能の比較

抑制効果	U1	THU1	発表論文
脂質過酸化	<		Osawa et al., <i>Biosci. Biotech. Biochem.</i> , 59 , 1609-1612 (1995) Sugiyama et al., <i>Biochem. Pharmacol.</i> , 52 , 519-525 (1996) Nakayama et al., <i>Food Sci. Technol. Int. Tokyo</i> , 3 , 74-76 (1997)
皮膚がん	>		Conney et al., <i>Proc. Soc. Exp. Biol. Med.</i> , 216 , 234-245 (1997) Nakamura et al., <i>Jpn. J. Cancer Res.</i> , 89 , 361-370 (1998)
大腸がん	<		Kim et al., <i>Carcinogenesis</i> , 19 , 81-85 (1998)
乳がん	+	NT	Inano et al., <i>Carcinogenesis</i> , 20 , 1011-1018 (1999) Inano et al., <i>Carcinogenesis</i> , 21 , 1836-1841 (2000)
腎臓がん	<		Okada et al., <i>J. Nutrition</i> , 131 , 2090-2095 (2001)
動脈硬化	<		Naito et al., <i>J. Atheroscler. Thromb.</i> , 9 , 243-250 (2002).

U1, THU1の持つ脳内老化抑制作用

- ★ U1, THU1 は抗炎症作用を有している
しかしながら、その抑制機構については明らかとなっていない

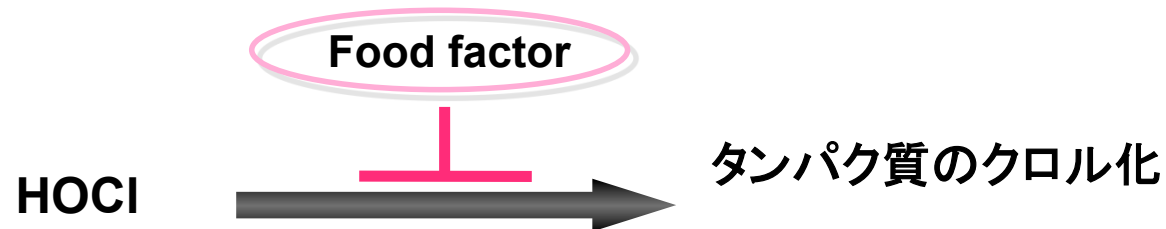


U1, THU1 の脳内老化抑制機構の解明

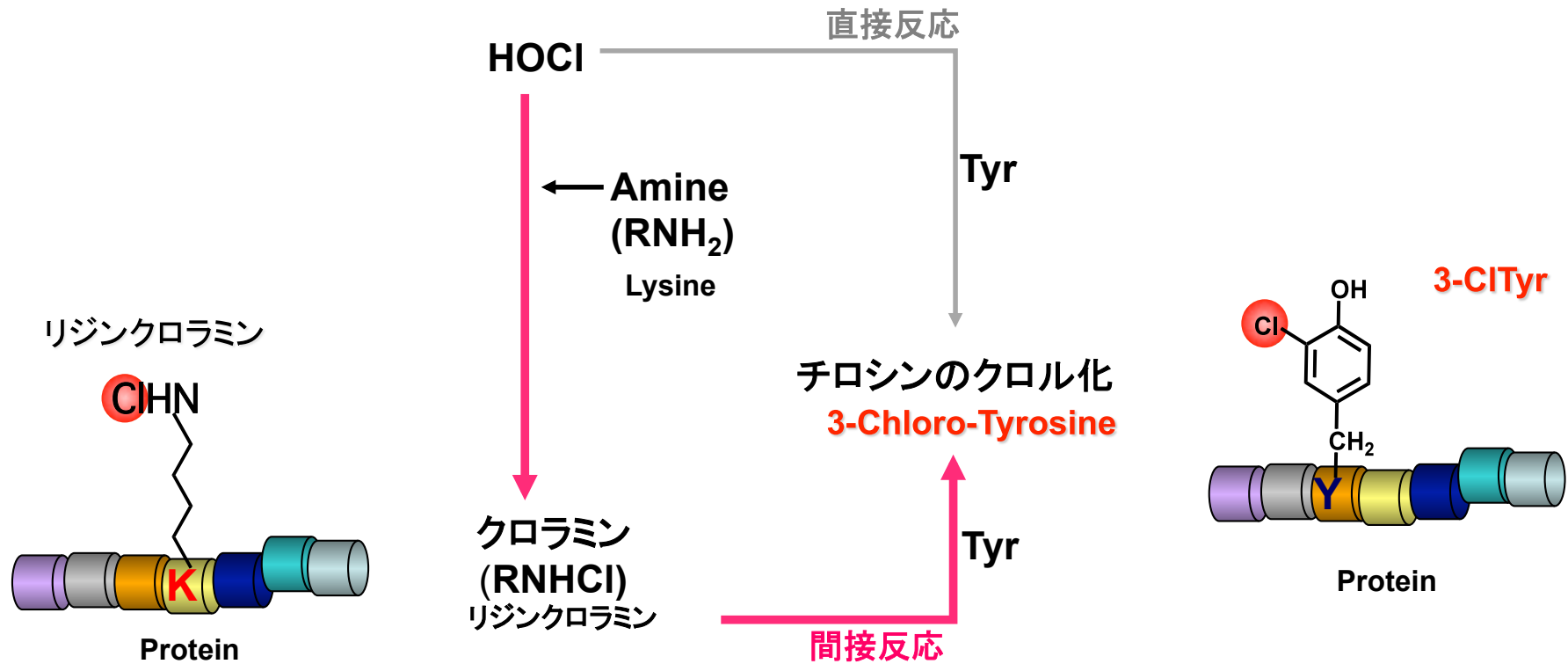
- ★ 脳内老化の発症要因に炎症反応が関与していることが示唆されている



U1, THU1 によるタンパク質のハロゲン化抑制とその機構解明

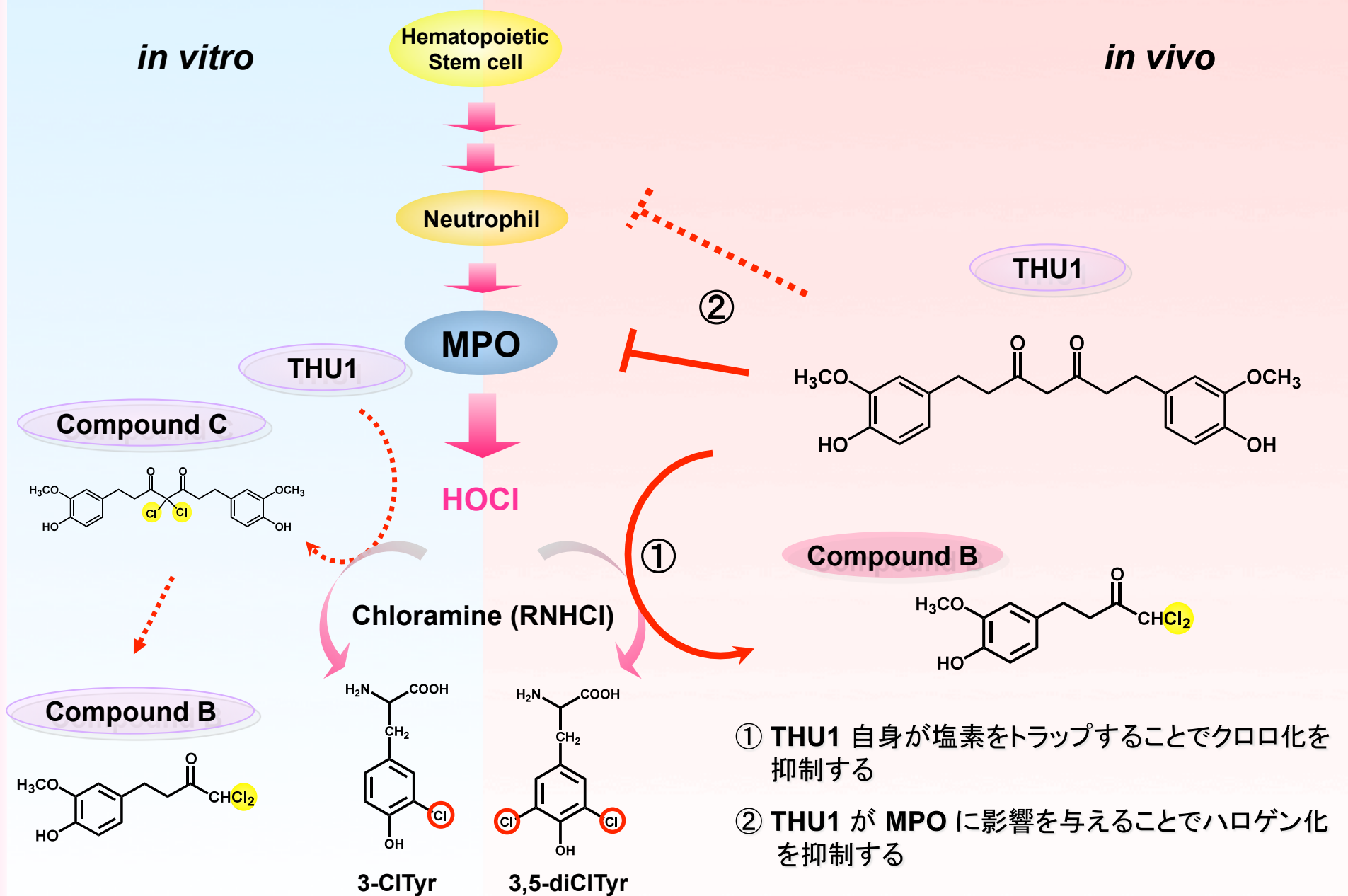


HOCl によるタンパク質修飾

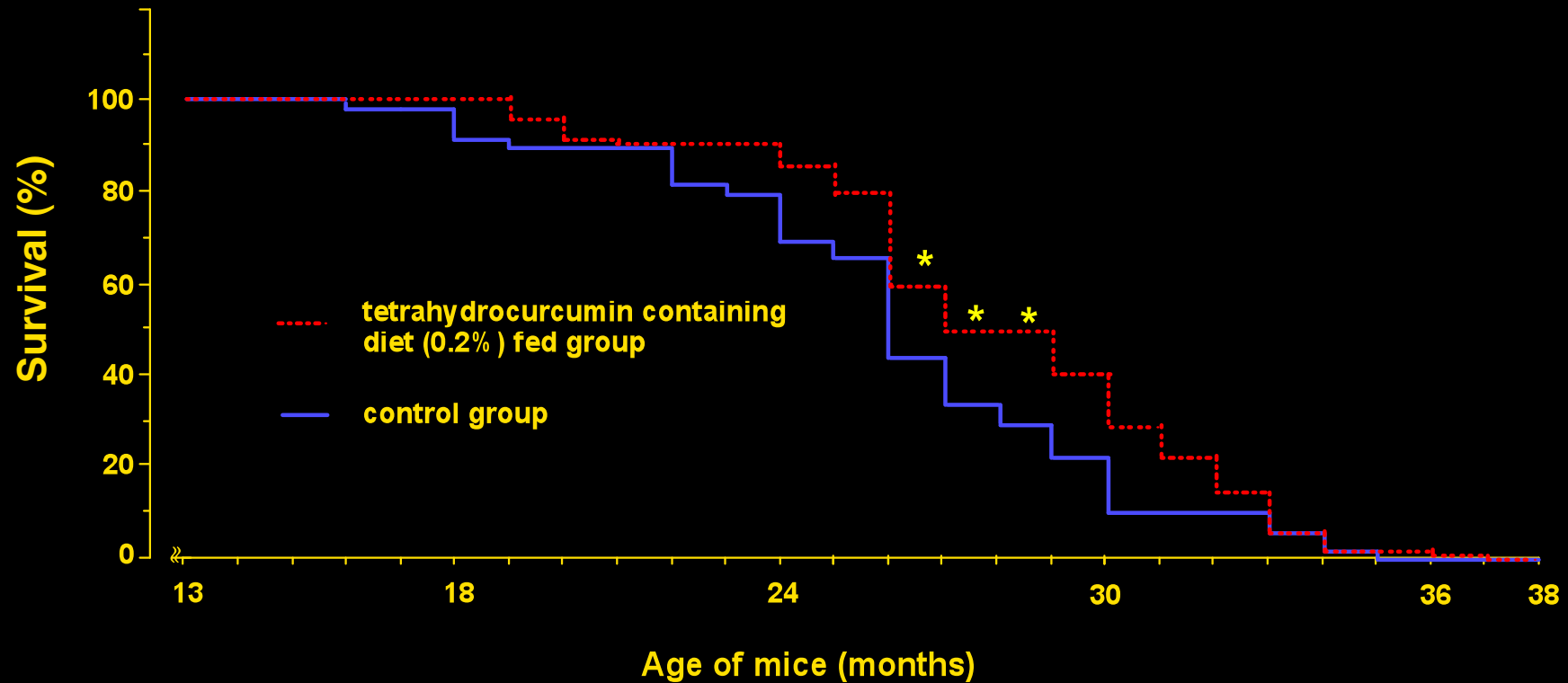


炎症反応と脳内老化との関連性を証明

テトラヒドロクルクミンのハロゲン化抑制機構



C57BL/J6マウスへのテトラヒドロクルクミン 投与による生存率の変化

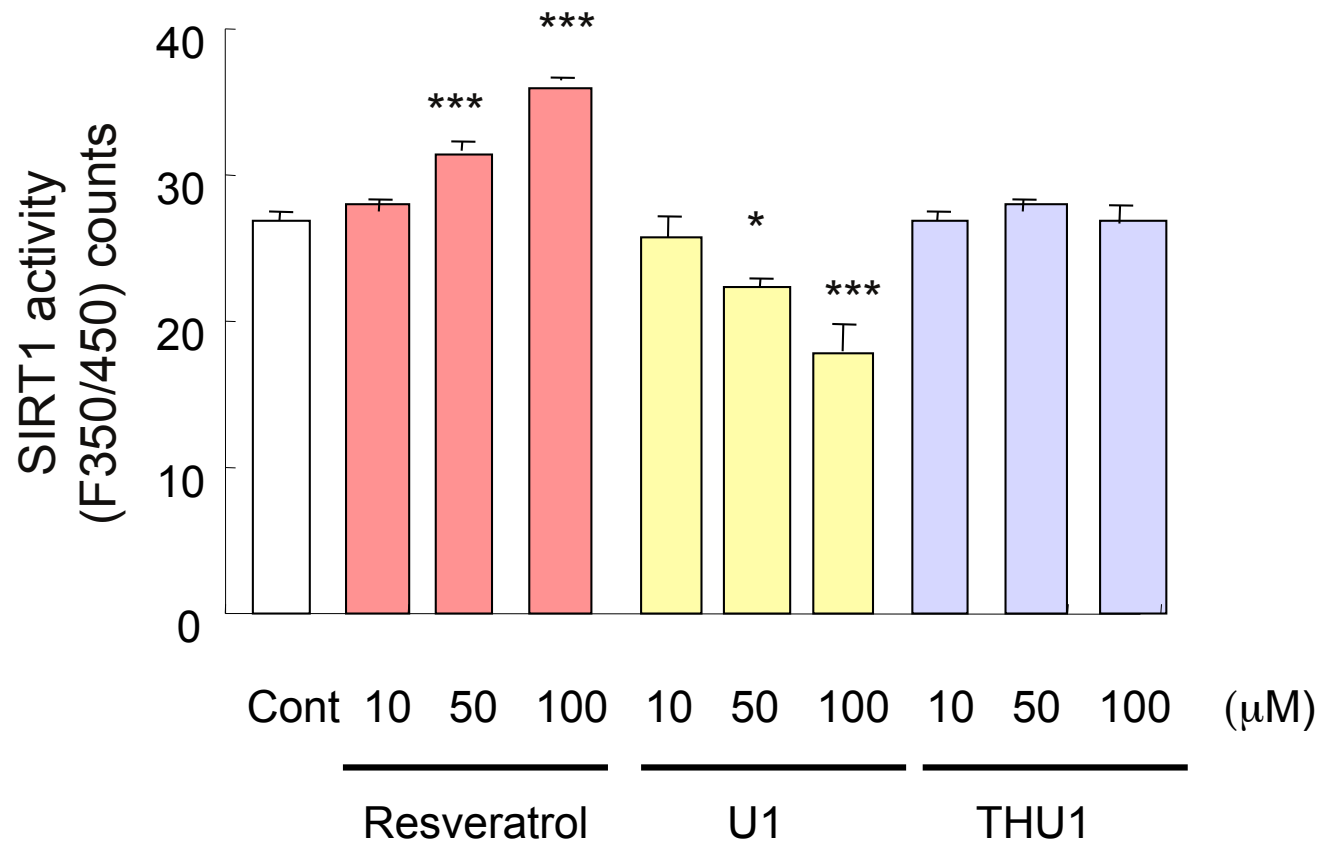


*P<0.01 (chi-square test)

表1 さまざまな生物種由来のサーチュイン

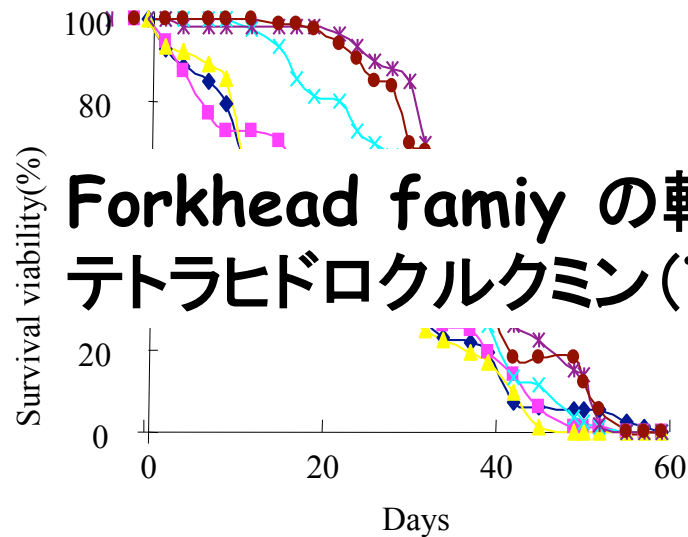
生物	遺伝子	機能	局在部位
<i>S. solfataricus</i>	<i>ssSir2</i>	古細菌クロマチンタンパク質 Alba の脱アセチル化	?
<i>S. cerevisiae</i>	<i>SIR2</i>	ヒストン脱アセチル化酵素, サイレンシング, 寿命	核
	<i>HST1</i>	HMサイレンシング, 胞子形成	核
	<i>HST2</i>	サイレンシング?	細胞質
	<i>HST3</i>	テロメアサイレンシング, 放射線耐性	核
	<i>HST4</i>	テロメアサイレンシング, 放射線耐性	核
<i>C. elegans</i>	<i>sir2.1</i>	インスリンシグナル伝達経路	?
<i>D. melanogaster</i>	<i>dSIR2</i>	?	核および細胞質
<i>H. sapiens</i>	<i>SIRT1</i>	p53 の脱アセチル化	核, 一部の細胞質
	<i>SIRT2</i>	チューブリンの脱アセチル化, 細胞周期	細胞質, おそらく核
	<i>SIRT3</i>	?	ミトコンドリア
	<i>SIRT4</i>	?	?
	<i>SIRT5</i>	?	?
	<i>SIRT6</i>	?	?
	<i>SIRT7</i>	?	?

レスベラトロールは、*in vitro* 系で SIRT1 活性を高めるが、クルクミン(U1)とテトラヒドロクルクミン(THU1)は増強しない

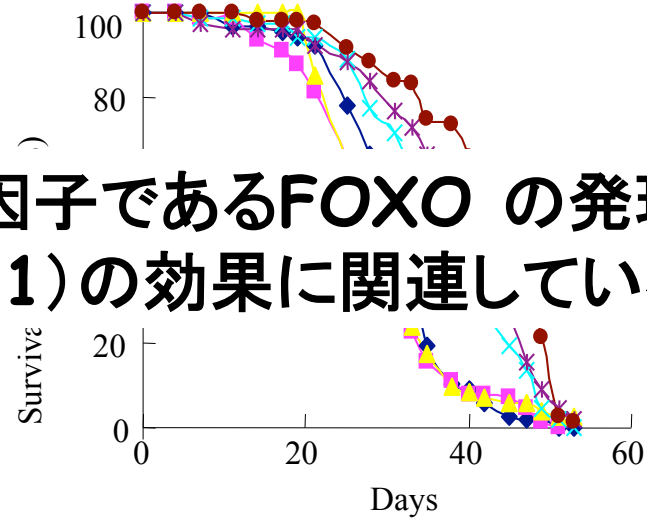


ショウジョウバエの系におけるレスベラトロールとテトラヒドロクルクミン(THU1)の寿命延長の効果は、FOXO と Sir2 の発現に依存する

FOXO K/O drosophila



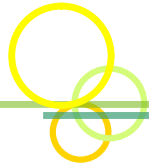
Sir-2 K/O drosophila



Forkhead family の転写因子であるFOXO の発現は、テトラヒドロクルクミン(THU1)の効果に関連している。

- * Control (yw M)
- * Res-50 (yw M)
- THU-50 (yw M)
- ◆ Control (FOXO-/-)
- Res-50(FOXO-/-)
- ▲ THU-50(FOXO-/-)

- * Control (yw M)
- * Res-50 (yw M)
- THU-50 (yw M)
- ◆ Control (Sir2-/df M)
- Res-50 (Sir2-/df M)
- ▲ THU-50 (Sir2-/df M)



FOXO

FOXO (forkhead box O)

- ◆ Fork head とよばれる約100アミノ酸からなる特徴的なDNA結合ドメインを有する転写因子群のサブファミリーの一つ。

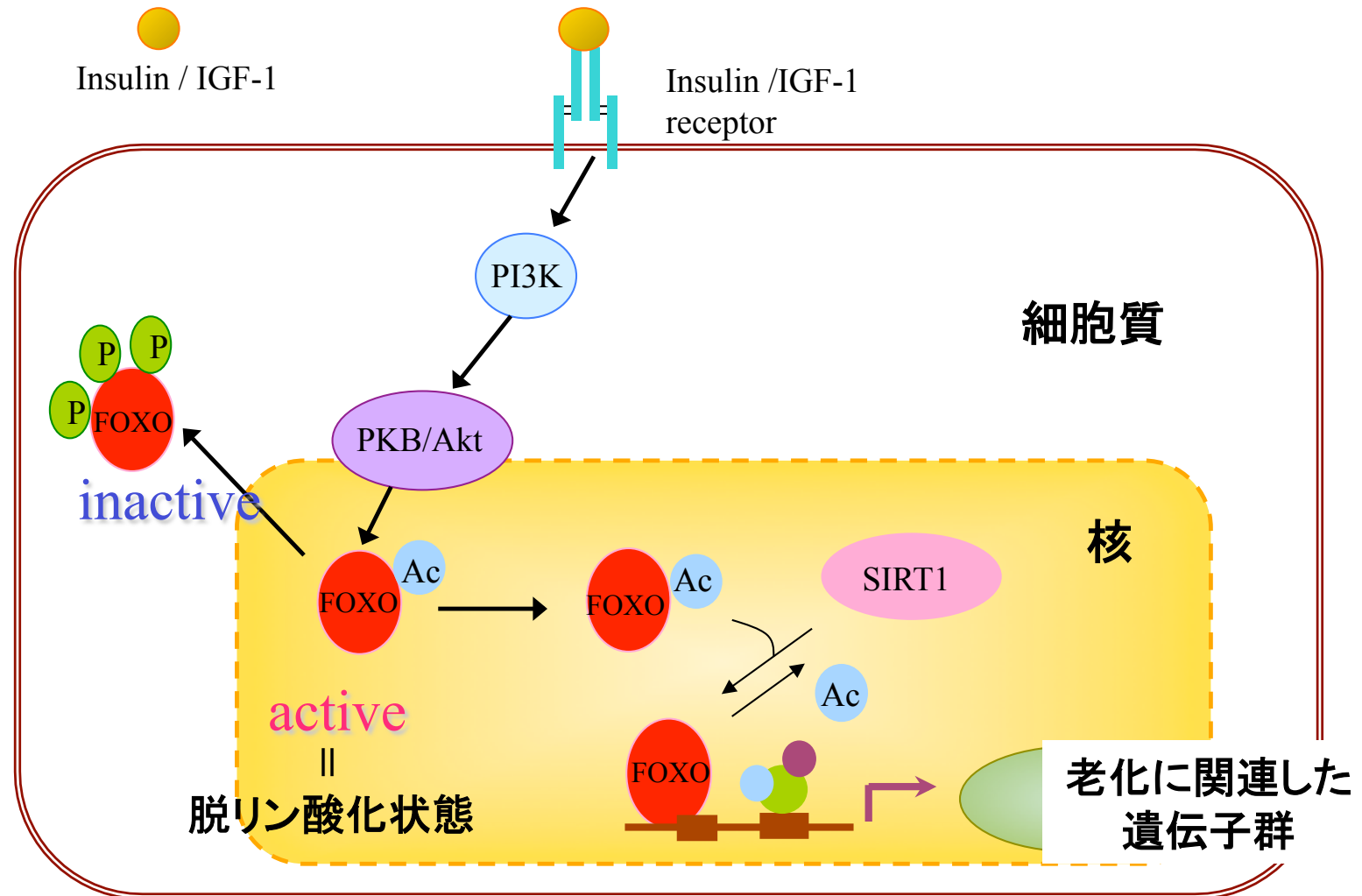
FOX A、B、C ……O、…S

- ◆ 哺乳類における FOXO → FOXO1、FOXO3a、FOXO4、FOXO6
- ◆ FOXO1、FOXO3a、FOXO4 は機能的に高い相同性をもつ。

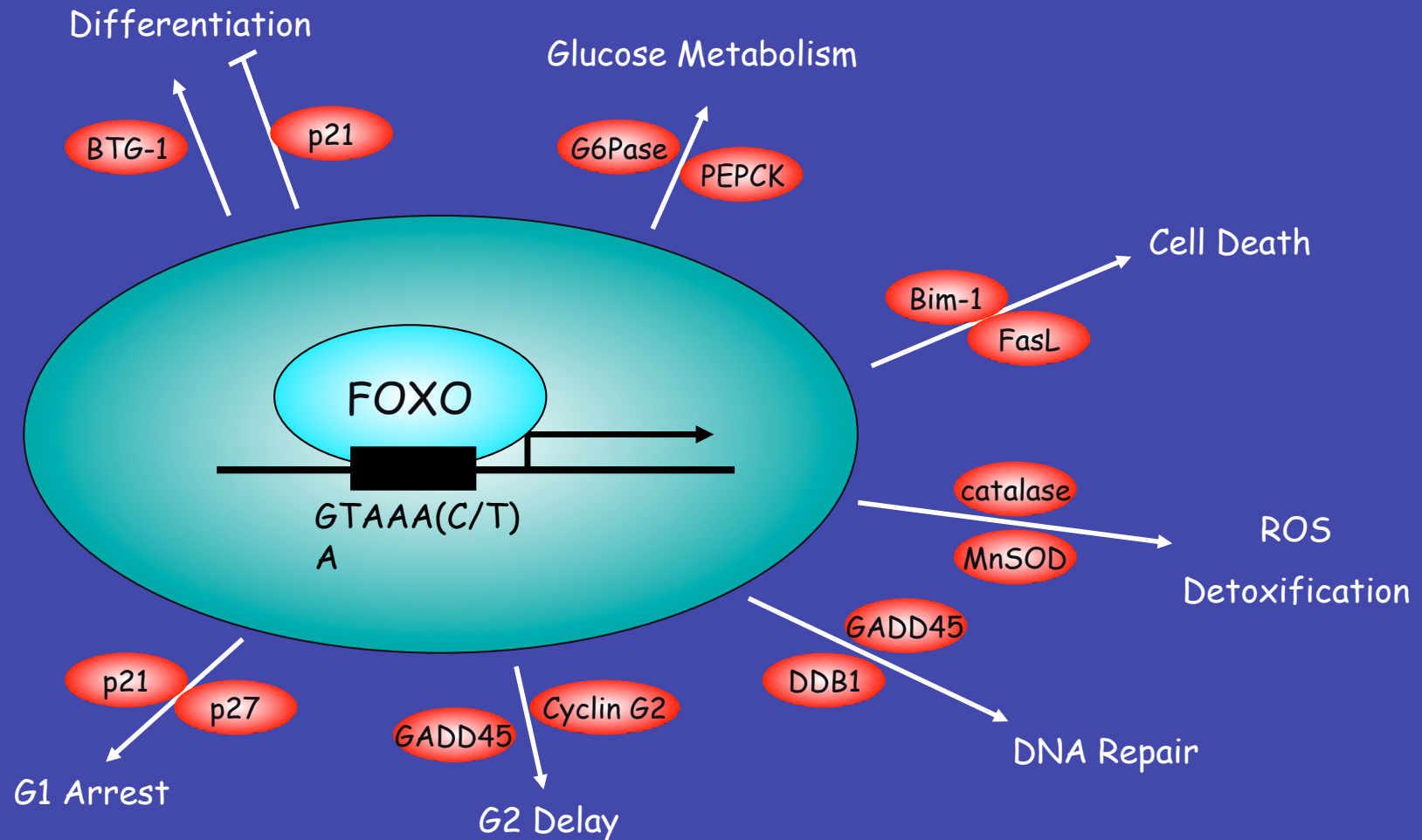
標的遺伝子



老化に関連した遺伝子を制御する転写因子であるFOXOは、カロリー制限時にインスリン/IGF-1シグナルの最終的なメディエーターである。



FOXO遺伝子のターゲット



Type 2糖尿病と高血糖症は、アルツハイマー症発症のリスク ファクターである。

Haan MN. Therapy insight: Type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onset Alzheimer's disease. Nat. Clin. Pract. NEUROL. 2006; 2: 159-166

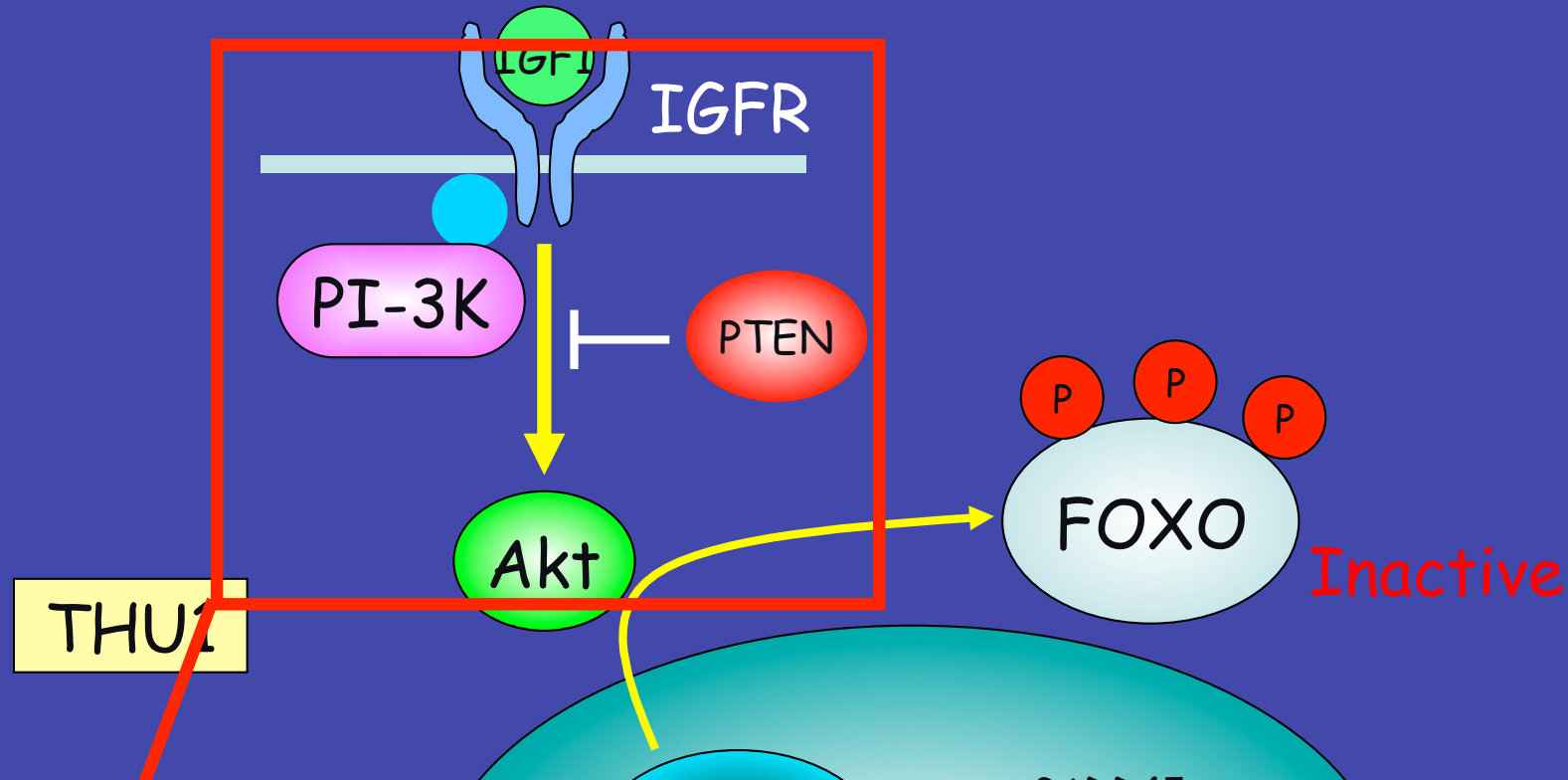
Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. Neurology 1999; 53: 1937-1942

Peilla R, Rogriguez BL, Lauer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Ageing Study. Diabetes 2002; 51: 1256-1262

Xu WL, Qiu Cx, Wahlin A, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in Kungsholmen project: 6-year follow-up study. Neurology 2004; 63: 1181-1186

Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. Neurology 2004: 1187-1192

まとめ



THU1 はIGF-PI3K-Akt のシグナリングを抑制し FOXOを活性化することで老化抑制遺伝子群の発言を増加させる。

THU1 の持つ神経保護作用によりアルツハイマー症発症予防が期待できる。

現在、「抗体チップ」化を進めているモノクローナル抗体のリスト

SUL	N-(succinyl) lysine	初期脂質酸化の生成物 (DHAのヒドロキシペルオキシド由来)	進行中
8-OHdG	8-hydroxydoxyguanosine	DNA酸化の生成物	競合法完了
Tg	thymidine glycol	DNAの酸化傷害物(高分子しか認識しない)	準備中(近日開始)
8-Br-dG	8-bromo-2'-deoxyguanosine	炎症反応により誘起	進行中
ONE-dG	4-oxo-2-nonenal(ONE)-2'-deoxyguanosine	脂質ヒドロペルオキシドのデオキシグアノシンへの付加化合物、肝炎傷害など炎症の初期バイオマーカー	競合法完了
ニトロチロシン(NY)	nitrotyrosine	炎症および一酸化窒素産生により上昇 喘息、慢性関節リウマチ、糖尿病性腎症、炎症性腸疾患に関与	進行中
ジチロシン(DY)	dityrosine	活性酸素により生成 アミロイド蛋白凝集に関与する老化関連因子	進行中
ジブロモチロシン(DBY)	dibromotyrosine	炎症反応により誘起	進行中