

平成24年度特別経費（プロジェクト分）
「香川グライコリソース（希少糖・ヒト型糖鎖）を用いたナノ糖質生命科学研究推進事業」
研究グループ別研究成果報告書

（本報告書は、必要に応じてホームページ上で公開しますので、知的財産に関連する記述等については注意してください。）

研究組織			
研究グループの組織について記述してください。メンバーは教員ばかりでなく、本研究に携わっている非常勤職員・学生も記載してください。			
研究課題名	線虫を用いた希少糖の生物活性探索と NMR を用いた希少糖の物性解析		
グループリーダー	氏名	所属・職名	連絡先
	佐藤正資	農学部・教授	e-mail
			本人
秘書等			
メンバー	氏名	所属・職名 (学年)	分担事項・役割等
	砂古口博文	連合農学研究科 (D3)	希少糖および希少糖誘導体のバイオアッセイ
	伊丹彩夏	農学部 (B4)	希少糖および希少糖誘導体のバイオアッセイ
	前田理玖	農学部 (B4)	希少糖および希少糖誘導体のバイオアッセイ
	遠藤早季子	農学部 (B4)	希少糖および希少糖誘導体のバイオアッセイ
	北尾亜希子	農学部・実験補佐員	希少糖および希少糖誘導体のバイオアッセイ

平成24年度研究成果概要

研究成果概要についてわかりやすく記載してください。できるだけ、図を挿入してください。すでに当該年度に外部に発表を行った成果については、研究業績欄の業績番号と対応させてください。

(1) 希少糖のアンチエイジング活性

食餌における摂取カロリーの制限は、線虫、ショウジョウバエ、ラット、アカゲザルなどの実験動物の寿命を延長することが報告されている。ヒトにおいても、カロリー制限は糖尿病、癌、アルツハイマー病など老化に伴う疾患の発症を遅らせ、その結果、寿命を延長すると考えられている。その詳細な分子メカニズムは明らかではないが、細胞内エネルギーレベルの低下がインスリン/IGF-I シグナリング(IIS)経路、サーチュイン (Sir2/Sirt1), mTOR などの複数のエネルギーセンサーによって媒介され、抗酸化酵素の発現増強やミトコンドリア機能の保全などが誘導される。その結果、寿命延長が起こると考えられている。このように注目を集めるカロリー制限であるが、栄養のバランスを保ちながらカロリー制限を長期間続けることは困難と苦痛を伴う。そこで、食事と一緒に摂取することでカロリー制限と同様の抗老化効果が得られるカロリー制限模倣物質の開発が注目されている。これまで、カロリー制限模倣物質の候補として、解糖系酵素の阻害剤 2-デオキシ-D-グルコース、サーチュインを活性化するレスベラトロールなどが報告されているが、毒性や効果に問題があり、薬剤として実用化されたものは無い。すでに D-フルクトースの C3 エピマーである希少糖 D-プシコースが線虫の寿命を延長することを報告した。今年度は D-グルコースの C3 エピマーである D-アロースの寿命延長効果について報告する。また、シグナル伝達系に変異を持つ線虫株を用いて、希少糖の寿命延長メカニズムについて検討を行った。

線虫寿命延長試験には *C. elegans* 野生株 N2 と *daf-16* (IIS 経路下流の転写因子 FOXO1 の線虫オルソログ) 変異体, *sir-2.1*(Sir2/Sirt1 の線虫オルソログ) 変異体を用いた。同調培養によって得られた若成虫を、D-アロースを含む液体培地へ移し、20°Cで振とう培養した。一日おきに観察、生死を判定し、生きている線虫のみを新しい培地に移しかえた。すべての線虫が死ぬまで培養を続け、平均寿命を算出した。結果は Log-rank 法により有意差を検定した。

N2 において、28mM D-アロース処理線虫の平均生存時間は 34 日 (対照区, 29 日) となり約 20%の延長が認められた (図 1)。

一方, *daf-16* と *sir-2.1* 変異体において寿命延長は認められなかった。この結果から、D-アロースによる寿命延長は IIS 経路とサーチュインを介して発現していると考えられた。(研究業績 2,3,4)

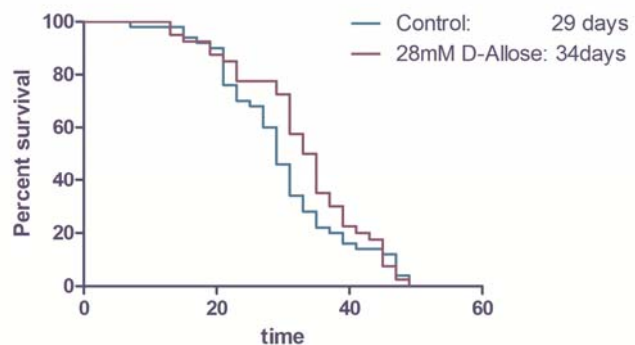


図 1 D-アロースの線虫寿命延長効果

(2) NMR を用いた希少糖の物性解析 (農学部深田グループと共同で実施)

NMR を用いることで、D-プシコースと D-フルクトースの水溶液中における分子構造と構造安定性について解析した。ヘキソースは水溶液中で、5 種類の互変異生体 (α -フラノース, α -ピラノース, β -フラノース, β -ピラノース, 鎖状アルデヒド) として存在している。C2-¹³C 標識 D-フルクトースと同標識 D-プシコース, D-タガトース, D-ソルボースの ¹³C-NMR の測定を行い、この存在比を明らかにした。また、温度を変化させたときの鎖状アルデヒドの割合を ¹³C-NMR シグナルの面積値から定量し、その構造安定性を解析した。(研究業績 1)

今後の研究計画

平成24年度に得られた研究成果を踏まえ、今後の研究計画について具体的に記載してください。図を挿入してもかまいません。

(1) 希少糖のアンチエイジング活性

D-ブシコースのアンチエイジング効果のメカニズムについて検討を行う。アルドース希少糖やデオキシ希少糖についてもアンチエイジング活性を評価する。

(2) NMR を用いた希少糖の物性解析

引き続きケトヘキソース以外の希少糖の溶液中の構造と安定性について検討を行う。また、様々な希少糖の NMR シグナルの帰属を行い、データベース化を進める。

特記すべき事項

本研究に関する受賞（学生対象の賞も含む）・プレスリリース・大型外部資金獲得につながった等、特記すべき事項があれば記述してください（ささいなことでもかまいません）。本欄は必須ではありませんので、「該当なし。」でも可ですが、できるだけ記載してください。

研究業績(3)に関連するプレスリリース：

日刊工業新聞：<http://www.nikkan.co.jp/newrls/rls20130321o-20.html>

松谷化学工業 HP：http://www.matsutani.co.jp/image/rare_sugar20130321.pdf

本研究の成果により、平成25年度 科学研究費補助金 基盤研究 (C)「抗老化効果をもつカロリー制限模倣物質の探索 ―希少糖とそのデオキシ誘導体から」(研究代表者 佐藤) の外部資金獲得につながった。

研究業績

本研究に関連した,平成24年度中の発表した,[1] 査読がある原著論文 (Corresponding Author には*印を付す。), [2] 著書, [3] 招待講演, [4] 学会発表 (発表者には○印), [5] 産業財産権 (特許等), [6] その他 (プロシーディング, 査読がない論文, 投稿記事等) を通し番号を付して記入してください。本事業の参加者にはアンダーラインを引いてください。記入欄が足りない場合は, 用紙を追加してください。

[1] 査読がある原著論文

(1) *Fukada, K., Okamitsu, M., Sato, M.: Evaluation of Acyclic Form Content and Molar Absorption Coefficient of Carbonyl Group of Ketohexoses in Aqueous Solution. *Chem. Lett.*, **41**, 1686-1688 (2012).

[4] 学会発表(○は発表者)

(2) ○Sato, M., Sakoguchi, H., Shintani, T., Okuma, K., Izumori, K.: The rare sugar D-psicose extends *Caenorhabditis elegans* lifespan by increasing oxidative stress resistance. The 4th Kagawa Univ.-Chiang Mai Univ. Joint Symposium 2012, Kagawa, 9 (2012).

(3) ○佐藤正資, 砂古口博文, 新谷知也, 大隈一裕, 何森 健: 抗老化効果をもつカロリー制限模倣物質の探索—希少糖 D-アロースの線虫寿命延長効果とその作用メカニズム, 日本農芸化学会 2013 年度大会, 仙台 (2013).

[5] 産業財産権 (特許等)

(4) 佐藤正資, 大隈一裕, 何森 健: 寿命延長剤, 特願 2012-46942.

[6] その他 (プロシーディング, 査読がない論文, 投稿記事等)