

序論

がんを含む生活習慣病の発症には、食習慣、運動、喫煙、飲酒などの生活習慣が重要な役割を果たしているが、その分子機構については明らかにされていない点が多く、また、予防法についても確立されていない。そこで、本研究室では、「食品・栄養による生活習慣病の予防」を第一目標として、GCOEプログラムにより、次のような研究を行ってきた。

- 1.食品成分による大腸発がん予防の研究
- 2.メタボリック症候群のバイオマーカーとしてのコレステロール炎症酸化物の新規同定
- 3.アルコール発がんのバイオマーカー探索と分子疫学への応用

成果

- 1.食品成分による大腸発がん予防の研究

マウス大腸発がんモデル(大腸発がん物質アゾキシメタンによるDNA損傷とデキストラン硫酸ナトリウムの投与による炎症により、短時間で大腸発がんを誘発させる)を用いて、ヤマモモ、自然薯、ナガイモなどの根菜類及びその成分について、発がん予防因子の探索を行った。その結果、ヤマモモ(乾燥品は漢方薬山薬として市販)およびその成分の一つであるジオスゲニンが、大腸発がんを効果的に予防することを見出した(Miyoshi *et al.*, Cancer Prev. Res., 4, 924-934, 2011)。

- 2.メタボリック症候群のバイオマーカーとしてのコレステロール炎症酸化物の新規同定

炎症細胞の好中球が、ミエロパーオキシゲナーゼ依存的にコレステロールオゾン酸化物を生成することを見出し(Tomono *et al.*, J. Lipid Res., 52, 87-97, 2011)。その高感度分析法を確立した(図-2)(Tomono *et al.*, J. Chromatogr. B, 879, 2802-2808, 2011)。

- 3.アルコール発がんのバイオマーカー探索と分子疫学への応用

飲酒とヒト発がんの関連を研究するバイオマーカーとして、ヒト血漿タンパク質中のN^ε-エチルリジン(タンパク質のリジン残基とアセトアルデヒドの反応により生成する)の高感度・特異的分析法の開発を行った(Mabuchi *et al.*, Alcohol. Clin. Ex. Res., in press, 2012)。

展望

本研究において、ヤマモモ中に存在する植物ステロールジオスゲニンは、マウスに経口投与すると、抗炎症作用・抗酸化作用・脂質代謝改善作用を示すことが明らかになった。今後、ヒトでの介入試験により、ジオスゲニンやその他の植物ステロール類の発がん予防効果について検討する必要がある。

炎症部位で生成するコレステロールオゾン酸化物は、強い細胞毒性を示すことから、心血管細胞や神経細胞で生成すると、心血管障害や神経障害の原因となりうる。今後、慢性炎症に関連した生活習慣病患者の生体試料中のコレステロールオゾン酸化物の分析を行い、リスクバイオマーカーとしての有効性を検討して行く。

ヒト血漿タンパク質中のN^ε-エチルリジン量は、飲酒量やアルコール代謝酵素活性などと相関することが明らかになり、飲酒と発がんリスクの関連を研究する分子疫学のバイオマーカーとして分析できる。

Introduction

We have performed three major studies with the support of the GCOE program.

The first concerned chemoprevention of colon carcinogenesis by foods and their constituents. A second was on identification of novel cholesterol ozonolysis products as biomarkers for metabolic syndrome and the third involved searching for a new biomarker of alcohol-related cancer risk.

Results

We found that addition of *Sanyaku*, a traditional Chinese medicine (freeze-dried powder of the yam tuber), and its major steroidal saponin constituent, diosgenin, to the diet was effective in preventing induction of mouse colon carcinogenesis by azoxymethane/dextran sodium sulfate (Miyoshi *et al.*, Cancer Prev. Res., 4, 924-934, 2011).

Cholesterol ozonolysis products are formed by activated neutrophils through the myeloperoxidase dependent mechanisms and have been implicated in the pathogenesis of cardiovascular and neurodegenerative diseases (Tomono *et al.*, J. Lipid Res., 52, 87-97, 2011). We have developed a highly sensitive method for detecting these ozonolysis products as derivatives of 2-hydrazino-1-methylpyridine by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS/MS) (Fig. 2) (Tomono *et al.*, J. Chromatogr. B, 879, 2802-2808, 2011).

N^ε-ethyl lysine is a major stable adduct formed by the reaction of acetaldehyde with lysine residues in proteins. We have developed a sensitive and specific method to quantitate N^ε-ethyl lysine in human plasma proteins in order to correlate it with human diseases associated with exposure to acetaldehyde and alcohol (Mabuchi *et al.*, Alcohol. Clin. Ex. Res., in press, 2012).

Perspectives

Intervention studies in humans could determine whether *Sanyaku* and diosgenin can prevent the development of colon and other cancers.

Cholesterol ozonolysis products could be measured in human biological specimens and serve as biomarkers for human diseases associated with chronic inflammation, such as atherosclerosis and Alzheimer's disease.

The method for quantitating N^ε-ethyl lysine, a biomarker for exposure to acetaldehyde and alcohol, in human tissues and biological specimens could be used in molecular epidemiological studies to investigate the role of alcohol in human carcinogenesis.



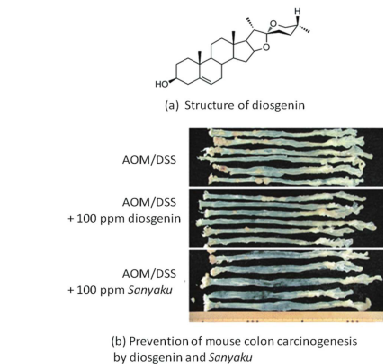
Profile

2006年 静岡県立大学食品栄養科学部教授
1994年 WHO国際がん研究機関内因性発がん要因部門部長
1979年 WHO国際がん研究機関環境発がん部門科学官
1975年 国立予防衛生研究所食品衛生部
1975年 東京水産大学大学院修士課程修了
1973年 東京水産大学卒業

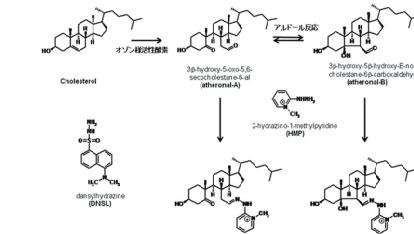
2006 Professor, School of Food and Nutritional Sciences, University of Shizuoka
1994 Chief, Unit of Endogenous Cancer Risk Factors, WHO International Agency for Research on Cancer, France
1979 Scientist, Division of Environmental and Host Factors, WHO International Agency for Research on Cancer, France
1975 National Institute of Health, Department of Biomedical Research on Foods, Tokyo, Japan
1975 Graduated from Graduate School of Tokyo University of Ocean Sciences
1973 Graduated from Tokyo University of Ocean Sciences

Contact

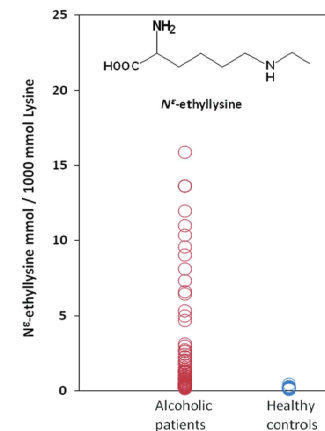
TEL 054-264-5531
+81-54-264-5531
e-mail ohshimah@u-shizuoka-ken.ac.jp
URL http://sfns.u-shizuoka-ken.ac.jp/cellbioc/index.html



【図1】漢方薬山薬(ヤマモモ乾燥品)およびその成分ジオスゲニンによるマウス大腸がんの予防
【Figure 1】Prevention of mouse colon carcinogenesis by *Sanyaku*, a traditional Chinese medicine (freeze-dried powder of the yam tuber) and its major steroidal saponin constituent, diosgenin.



【図2】オゾン様活性酸素によるコレステロールオゾン酸化物の生成と2-hydrazino-1-methylpyridine誘導体のLC-ESI-MS/MSによる高感度分析
【Figure 2】Formation of cholesterol ozonolysis products by activated neutrophils and a highly sensitive method for their detection as derivatives of 2-hydrazino-1-methylpyridine by LC-ESI-MS/MS.



【図3】ヒト血漿タンパク質中のN^ε-エチルリジン量(飲酒とヒト発がんの関連を研究するバイオマーカー)
【Figure 3】N^ε-ethyl lysine concentrations in human plasma as a biomarker for exposure to acetaldehyde and alcohol.

代表的な発表論文と研究業績 / Major Publications and Achievements

1. R. Mabuchi, A. Kurita, N. Miyoshi, A. Yokoyama, T. Furuta, T. Goda, Y. Suwa, Y., T. Kan, T. Amagai, H. Ohshima: Analysis of N^ε-ethyllysine in human plasma proteins by gas chromatography-negative ion chemical ionization / mass spectrometry as a biomarker for exposure to acetaldehyde and alcohol. Alcohol. Clin. Ex. Res., in press (2012).
2. S. Tomono, N. Miyoshi, M. Ito, T. Higashi, H. Ohshima: A highly sensitive LC-ESI-MS/MS method for the quantification of cholesterol ozonolysis products secosterol-A and secosterol-B after derivatization with 2-hydrazino-1-methylpyridine. J. Chromatogr. B, 879, 2802-2808 (2011).
3. N. Miyoshi, Y. Wakao, S. Tomono, M. Tatemichi, T. Yano, H. Ohshima: The enhancement of the oral bioavailability of γ -cyclootrienol in mice by γ -cyclodextrin inclusion. J. Nutr. Biochem., 22, 1121-1126 (2011).
4. S. Tomono, N. Miyoshi, N., H. Shiokawa, T. Iwabuchi, Y. Aratani, T. Higashi, H. Nukaya, H. Ohshima: Formation of cholesterol ozonolysis products in vitro and in vivo through a myeloperoxidase-dependent pathway. J. Lipid Res., 52, 87-97 (2011).
5. N. Miyoshi, T. Nagasawa, R. Mabuchi, Y. Yasui, K. Wakabayashi, T. Tanaka, T., H. Ohshima: Chemoprevention of azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced mouse colon carcinogenesis by freeze-dried yam *sanyaku* and its constituent diosgenin. Cancer Prev. Res., 4, 924-934 (2011).