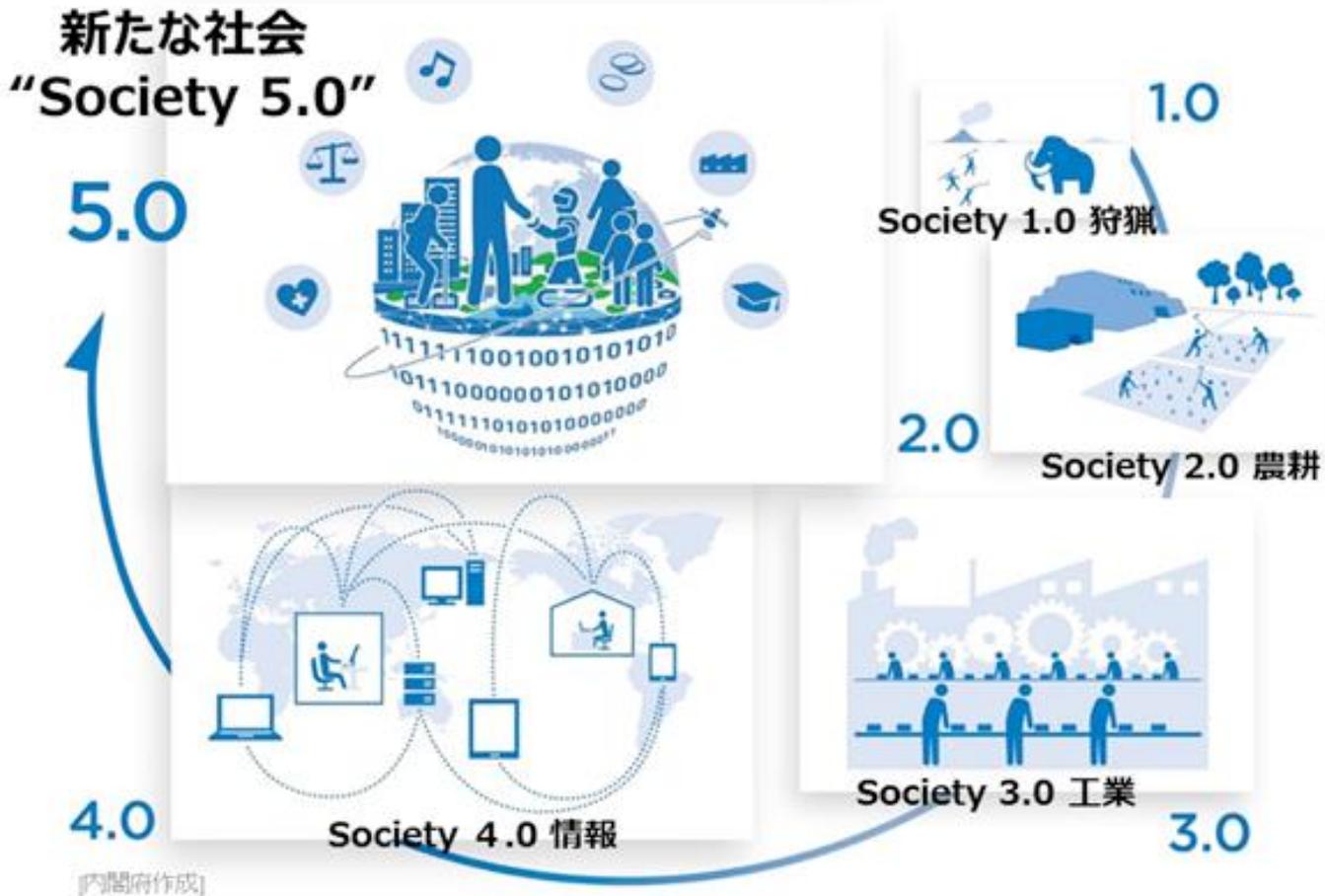


スピルリナの新しい抗酸化効果

高知大学教育研究部総合科学系複合領域科学部門

准教授 難波 卓司

2021年8月17日

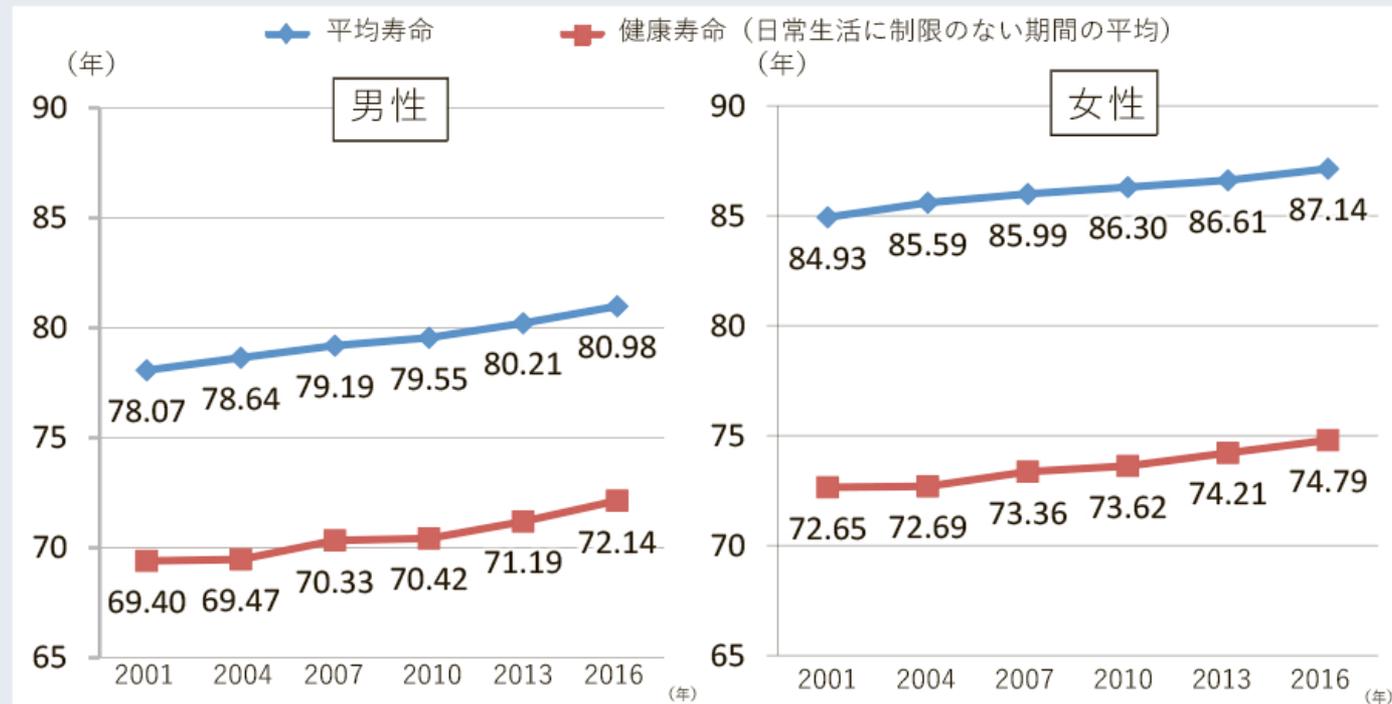


SF映画の科学技術が実現するエキサイティングな未来はすぐそこ

健康で長く生きたいという願いは古代より普遍の思い

人生100年となる時代、私たちが望むものは？

図表 1-2-6 平均寿命と健康寿命の推移



資料：平均寿命については、2010年につき厚生労働省政策統括官付参事官付人口動態・保健社会統計室「完全生命表」、他の年につき「簡易生命表」、健康寿命については厚生労働省政策統括官付参事官付人口動態・保健社会統計室「簡易生命表」、「人口動態統計」、厚生労働省政策統括官付参事官付世帯統計室「国民生活基礎調査」、総務省統計局「人口推計」より算出。

健康寿命を延ばし、活動期間を伸ばす

私が取り組んでいる研究テーマ

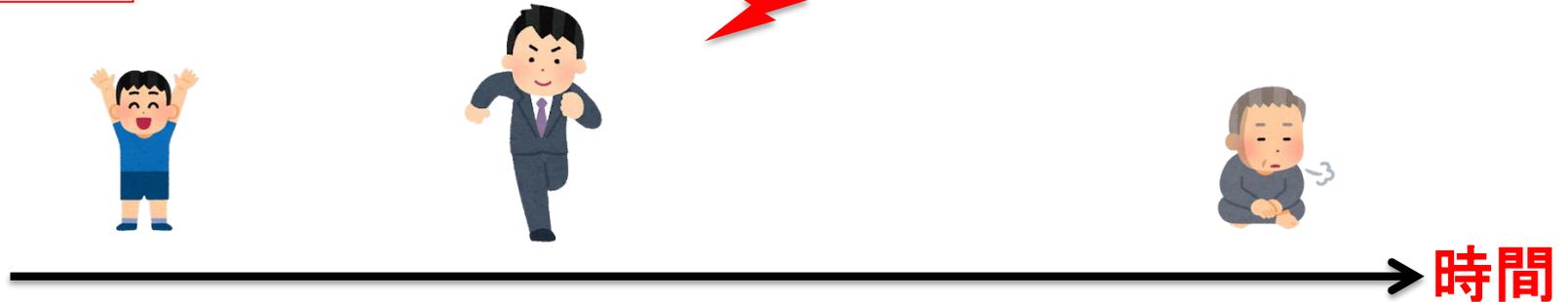
誰もが健康で長生きできる社会を目指す

- オルガネラ機能に注目したアンチエイジング研究
- 栄養の過剰摂取により起こる肥満を予防する

老化とは何か？

老化の進行

ストレスなどの環境要因



内臓の働き



← 高
← 低

神経細胞の数



← 多
← 少

運動能力

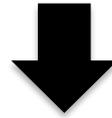


← 高
← 低

身体機能の低下や外見的变化

なぜ老化するのか？

個体の老化は環境要因や遺伝的要因が複雑に関与するため
明確な原因はよく分かっていない



細胞レベルで老化を詳しく調べる

- ・ 時間経過に伴い分裂していた細胞が分裂しなくなる
- ・ 分裂しない細胞(神経細胞など)の機能低下と数の減少

細胞レベルで見た老化

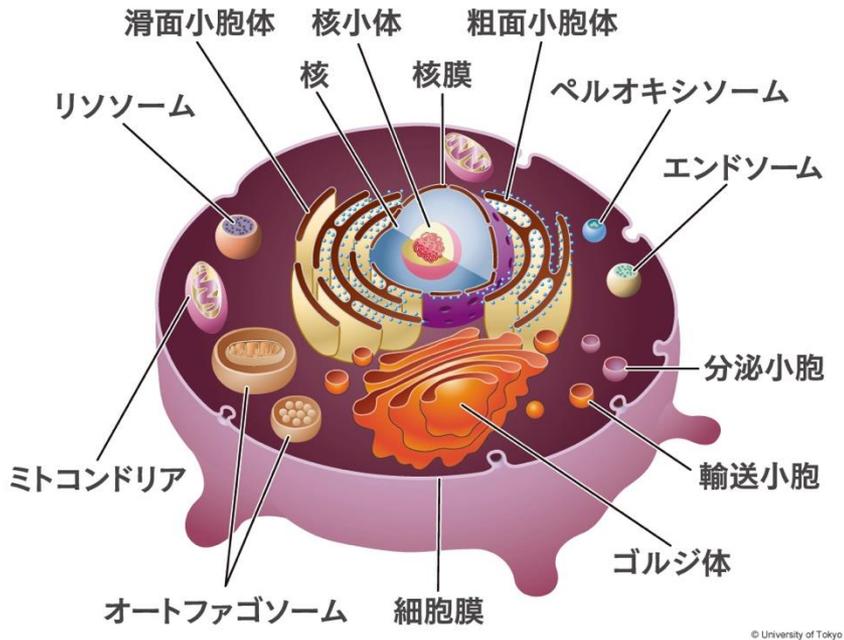
分裂の停止

- ・ 細胞分裂の限界によるテロメアの消失
- ・ UVや活性酸素(ROS)などによるDNAの損傷

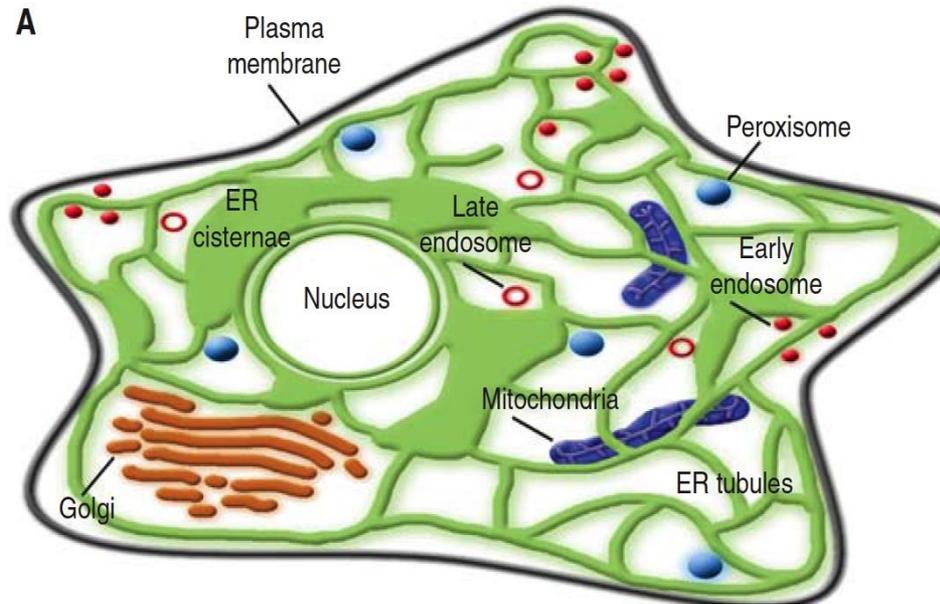
分裂停止に依存しない細胞機能の低下

- ・ 不要なタンパク質の蓄積
- ・ ミトコンドリアの機能低下

オルガネラ



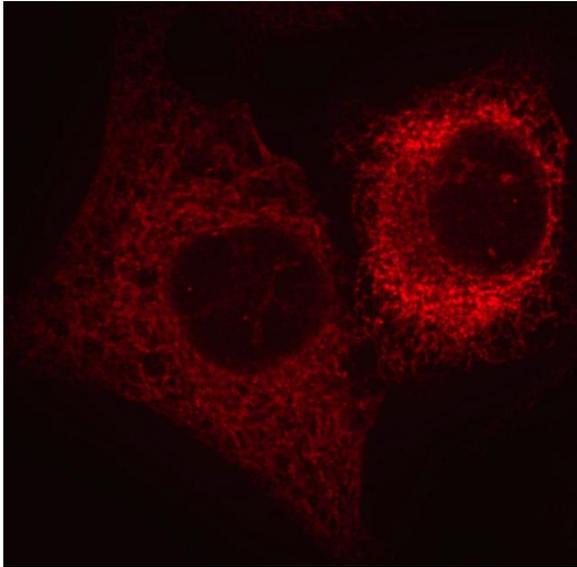
よく教科書で見かける
オルガネラの模式図



Cold Spring Harb Perspect Biol 2013;5:a013227

最近の研究成果を基にした
オルガネラの模式図

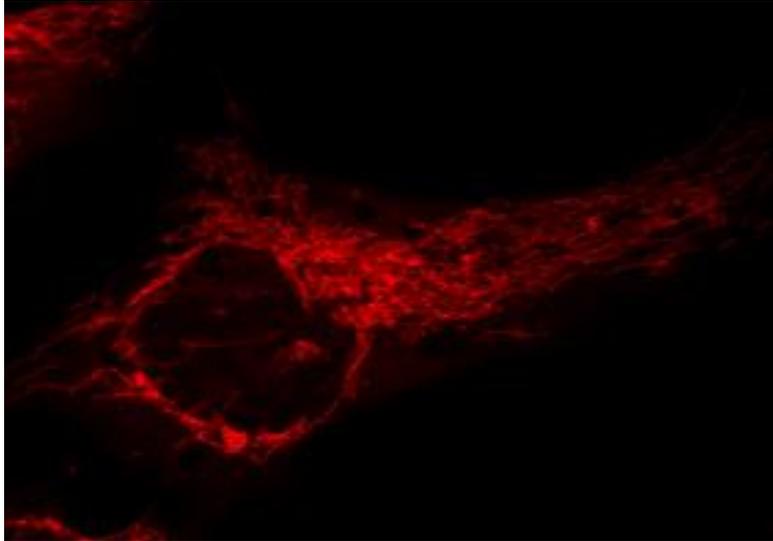
小胞体



小胞体を染色

- タンパク質の産生、カルシウムの保存を行う細胞小器官
- コラーゲンなど様々な分泌タンパク質を産生する
- ストレスに応答して細胞を保護したり、細胞死を誘導したりする
- 小胞体内にあるシャペロンがタンパク質の折りたたみを行う。シャペロンタンパク質を増加させることで小胞体の機能は促進

ミトコンドリア



ミトコンドリアを染色

- エネルギーであるATPを産生する
- 一般的に”長い”ミトコンドリアの方が活性が高い
- ATPの産生と同時にROSが産生される
- ミトコンドリアDNAでコードされているタンパク質は26種類で、その他の数千種類以上のミトコンドリアタンパク質は細胞質で合成され、ミトコンドリアに送り込まれる

小胞体とミトコンドリアのネットワーク

Cell Reports

Volume 5, Issue 2, p331-339, 31 October 2013

REPORT
CDIP1-BAP31 Complex Transduces Apoptotic Signals from Endoplasmic Reticulum to Mitochondria under Endoplasmic Reticulum Stress

Takushi Namba^{1,2}, Fang Tian¹, Kim Chu, So-Young Hwang, Kyoung Wan Yoon, Sangju Byun, Masatsugu Hiraki, Anna Mandorino, Sam W. Lee^{1,2}

Published Online: October 17, 2013
Open Access DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2013.09.020>

Highlights

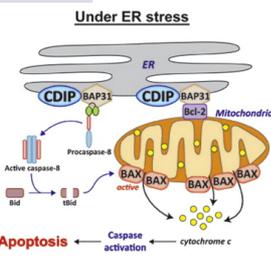
- A proapoptotic p53 target CDIP1 regulates ER-stress-induced apoptosis
- CDIP1 and BAP31 interact upon ER stress to regulate mitochondrial apoptosis pathway
- CDIP1-null mice show impaired response to ER-stress-mediated apoptosis
- CDIP1 mediates an apoptotic signaling link between ER and mitochondria upon stress

Summary

Resolved endoplasmic reticulum (ER) stress response is essential for intracellular homeostatic balance, but unsettled ER stress can lead to apoptosis. Here, we show that a proapoptotic p53 target, CDIP1, acts as a key signal transducer of ER-stress-mediated apoptosis. We identify B-cell-receptor-associated protein 31 (BAP31) as an interacting partner of CDIP1. Upon ER stress, CDIP1 is induced and enhances an association with BAP31 at the ER membrane. We also show that CDIP1 binding to BAP31 is required for BAP31 cleavage upon ER stress and for BAP31-Bcl-2 association. The recruitment of Bcl-2 to the BAP31-CDIP1 complex, as well as CDIP1-dependent truncated Bid (tBid) and caspase-8 activation, contributes to BAX oligomerization. Genetic knockout of CDIP1 in mice leads to impaired response to ER-stress-mediated apoptosis. Altogether, our data demonstrate that the CDIP1/BAP31-mediated regulation of mitochondrial apoptosis pathway represents a mechanism for establishing an ER-mitochondrial crosstalk for ER-stress-mediated apoptosis signaling.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivative Works License, which permits non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Received: April 29, 2013; Received in revised form: July 24, 2013; Accepted: September 12, 2013; Published: October 17, 2013
© 2013 The Authors. Published by Elsevier Inc.



The graphical abstract illustrates the signaling pathway under ER stress. It shows the ER membrane with CDIP1 and BAP31 proteins. Upon ER stress, CDIP1 binds to BAP31. This complex then interacts with mitochondria, leading to the activation of caspase-8 and caspase-9, which in turn activate cytochrome c, resulting in apoptosis. The diagram also shows the involvement of Bcl-2, BAX, and Bid in this process.

AAAS Become a Member

ScienceAdvances

Contents News Careers Journals

Read our COVID-19 research and news.

Advertisement

Testing for all: Improving representation in genomic studies

Recorded Live on 30 June 2021

SHARE RESEARCH ARTICLE CELL BIOLOGY

BAP31 regulates mitochondrial function via interaction with Tom40 within ER-mitochondria contact sites

Takushi Namba^{1,2}

Science Advances 12 Jun 2019; Vol. 5, no. 6, eaaw1386; DOI: 10.1126/sciadv.aaw1386

Article Figures & Data Info & Metrics eLetters PDF

Abstract

The endoplasmic reticulum (ER) is composed of large membrane-bound compartments, and its membrane subdomain appears to be in close contact with mitochondria via ER-mitochondria contact sites. Here, I demonstrate that the ER membrane protein, BAP31, acts as a key factor in mitochondrial homeostasis to stimulate the constitution of the mitochondrial complex I by forming an ER-mitochondria bridging protein complex. Within this complex, BAP31 interacts with mitochondria-localized proteins, including Tom40, to stimulate the translocation of NDUFS4, the component of complex I from the cytosol to the mitochondria. Disruption of the BAP31-Tom40 complex inhibits mitochondrial complex I activity and oxygen consumption by the decreased NDUFS4 localization to the mitochondria. Thus, the BAP31-Tom40 ER-mitochondria bridging complex mediates the regulation of mitochondrial function and plays a role as a previously unidentified stress sensor, representing a mechanism for the establishment of ER-mitochondria communication via contact sites between these organelles.

• 小胞体とミトコンドリアは一部の領域で膜と膜が接触している

• 小胞体の機能が低下すると、ミトコンドリアの機能も低下する

老化細胞での小胞体とミトコンドリアは？

小胞体

- 老化により何が起きるかほとんど分かっていない

ミトコンドリア

- ROSの産生が増加する
- コラーゲンの産生量が減る
- 機能が低下する

小胞体-ミトコンドリア接触領域

- 老化により何が起きるかほとんど分かっていない

線維芽細胞とは？

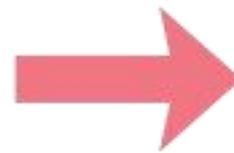
- ・間葉系幹細胞から分化する比較的未分化な細胞
- ・線維芽細胞は臓器の結合組織に存在して、コラーゲンなどの細胞外マトリックスを産生することで、臓器の形を作る
- ・それぞれの組織に局在し、組織障害や炎症により増殖する
- ・老化によりコラーゲン産生量の減少、及び線維芽細胞数の減少により臓器の構造を保てなくなる

皮膚の老化

若い皮膚

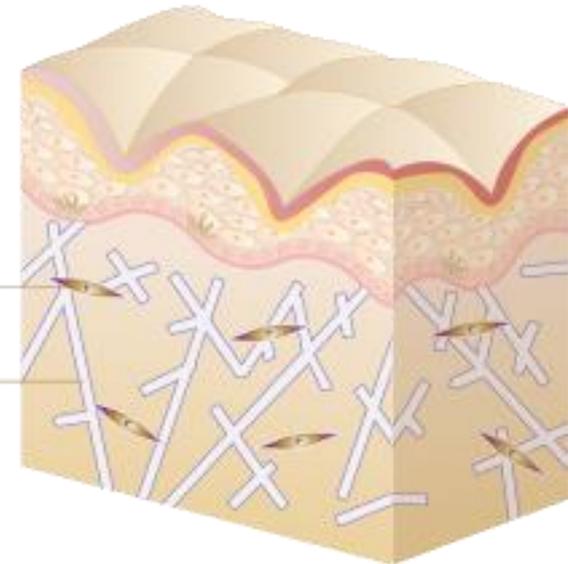


コラーゲン量の
減少と構造変化



線維芽細胞
コラーゲン

老化した皮膚



皮膚の構造維持に線維芽細胞によるコラーゲンを含む細胞外マトリックスの産生と正しい構造の形成が重要

老化線維芽細胞の樹立

若い細胞



継続的に細胞を培養する

老化細胞



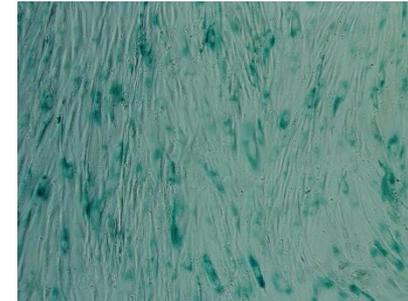
20日目



50日目



60日目



SA β -galactosidase活性: 老化細胞のマーカー

培養老化線維芽細胞と老化組織の線維芽細胞との比較

老化に伴う遺伝子発現変化

細胞周期関連因子	老化組織線維芽細胞	培養老化線維芽細胞
MYB	↓	↓
HFH-11A	↓	→
cyclin F	↓	↓
cyclin A2	↓	↓
cyclin B1	↓	↓
PLK1	↓	↓
CDC25B	↓	↓
MYT1	↓	↓
Casein kinase II	↓	→
CDK4	↓	→
クロマチン制御因子		↓
CENPF	↓	↓
H2AX	↓	↓
CENPA	↓	↓
HMG-2	↓	→
Nup88	↓	→
SAF-B	↓	→
RANBP1	↓	↓
CENPE	↓	↓
H2AZ1	↓	↓
PAFAH1B3	↓	↓

老化したヒトの皮膚より採取した線維芽細胞の遺伝子発現と継続的な細胞培養による老化線維芽細胞の遺伝子発現は類似している

まとめ

- ・培養老化線維芽細胞の遺伝子発現変化は組織培養老化線維芽細胞の遺伝子発現変化と類似している
- ・培養老化線維芽細胞はROSの産生量が増加している

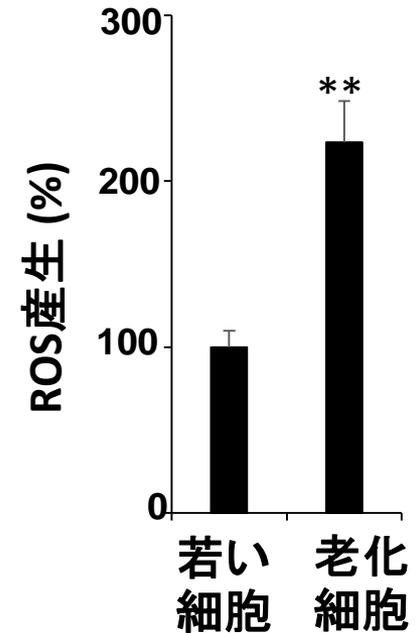
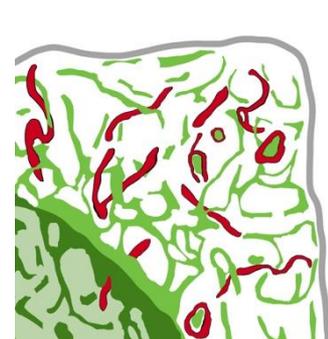
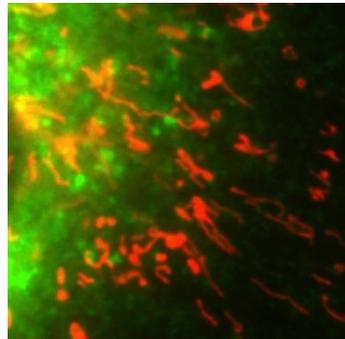
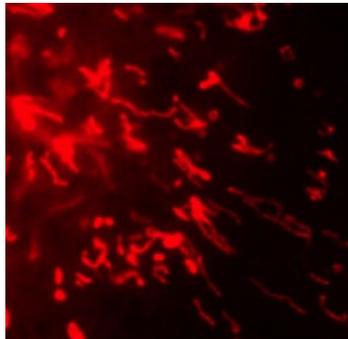
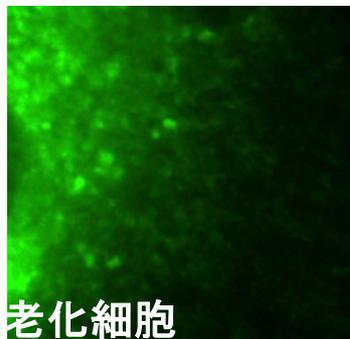
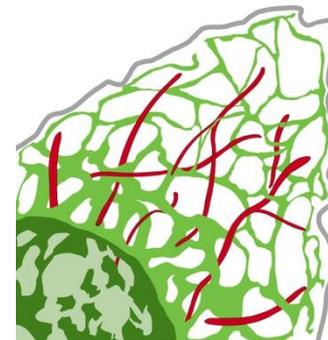
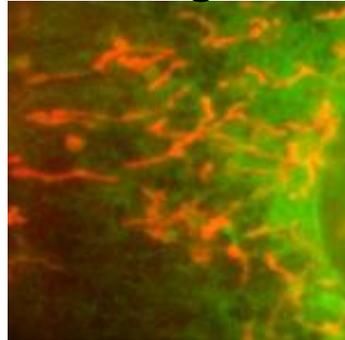
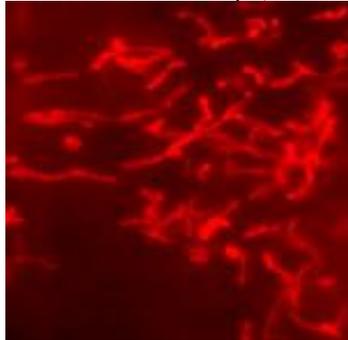
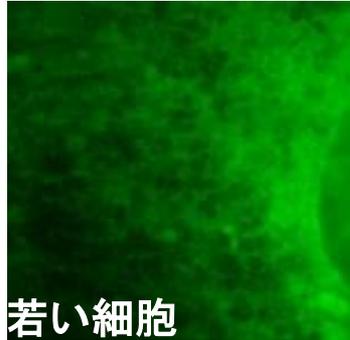
培養老化線維芽細胞は老化細胞モデルとして適した性質を持っていることが示唆される

老化細胞の小胞体、ミトコンドリア構造の比較

小胞体

ミトコンドリア

Merge



老化細胞における小胞体とミトコンドリアの構造変化

- 培養面積当たりのコラーゲン産生量、ATP量は減少する
- 培養時間によりミトコンドリアの構造や量は大きく変化する
- 小胞体-ミトコンドリアのネットワークは崩壊している

小胞体

- 小胞体シャペロンの量を増やす
- 小胞体の構造を正常化させる

ミトコンドリア

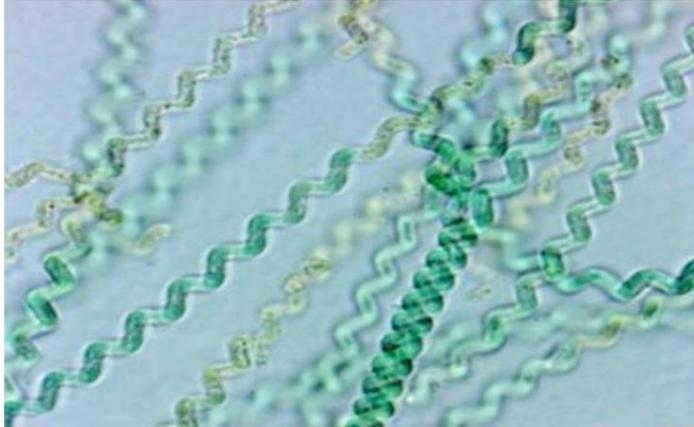
- ROSの消去
- コラーゲン等の産生量の増加
- 構造を正常化させる

小胞体-ミトコンドリア接触領域

- 小胞体、ミトコンドリアの機能と構造を正常化すれば恒常性が保てるのではないか？

ミトコンドリアの機能回復による 老化の抑制

スピルリナ



Ramakrishnan., 2013. sematic scholar.

- ・無機塩類濃度の高いアルカリ性の淡水に生息する藍藻類
- ・様々な栄養素を含有している

・スピルリナ全体の粉末や各種成分が健康食品として売り出されている

・スピルリナ抽出物は化粧品成分としても使用されている

スピルリナ成分について

これまでの知見

- ・スピルリナに含まれるタンパク質成分や色素成分に抗酸化などの生理活性がある
- ・様々な栄養素を含有しているため栄養補完のために健康食品として利用されている

本研究成果の知見

- ・スピルリナに含まれる多糖類が細胞に作用することで細胞が本来持っている機能を促進させる

細胞内抗酸化タンパク質

活性酸素(ROS)

スーパーオキシド: 体内で最も多く産生される
主な産生場所はミトコンドリア

過酸化水素

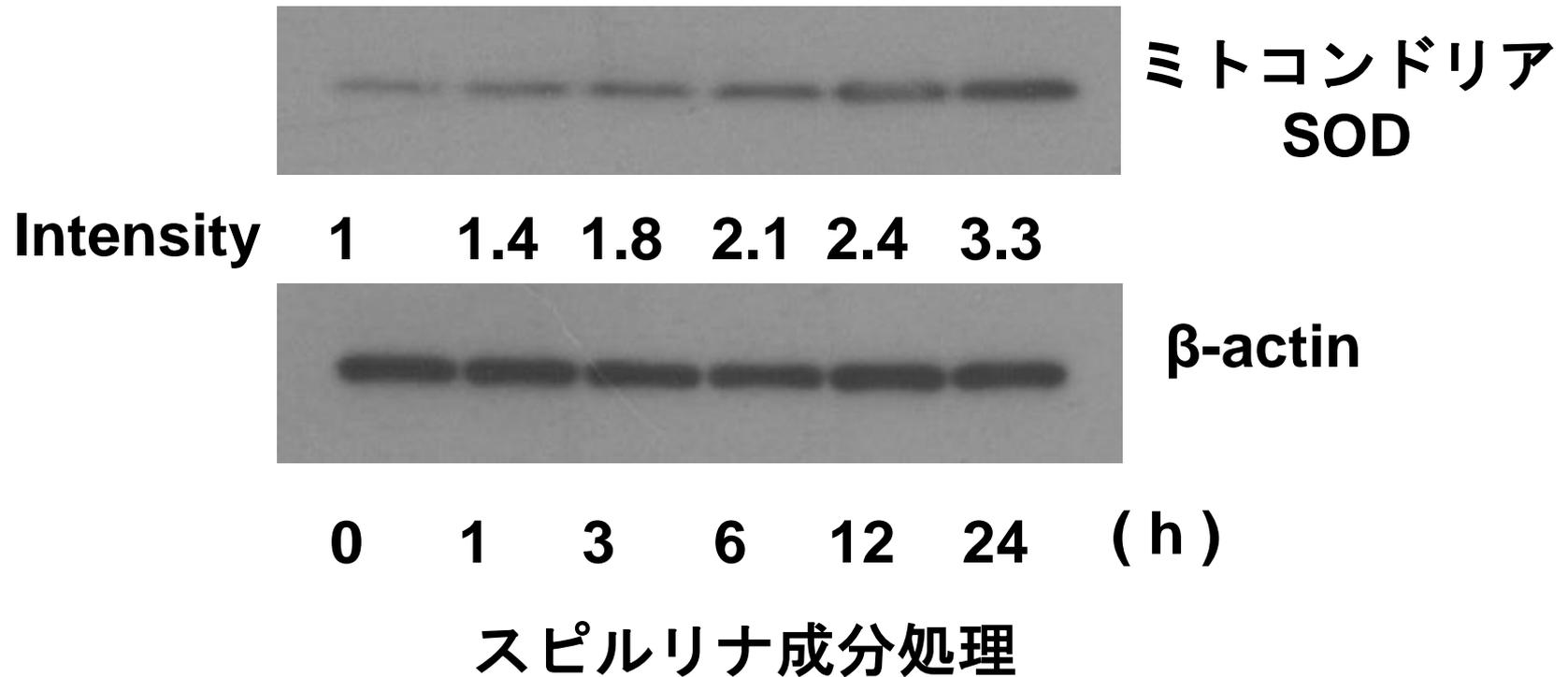
シドロキシラジカル
など



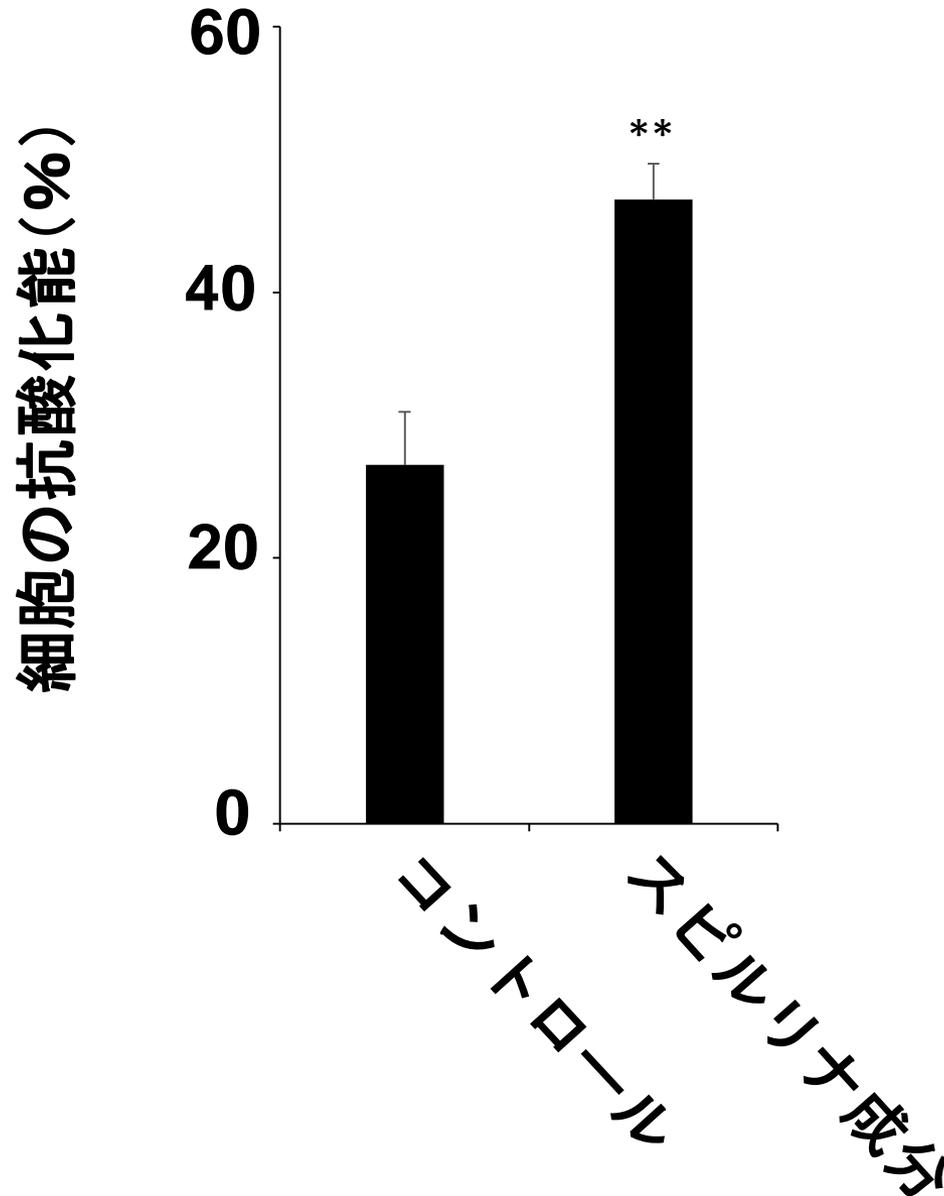
スーパーオキシドデスムターゼ (SOD): スーパーオキシド
を消去する

細胞質局在型とミトコンドリア局在型

スピルリナは細胞内で抗酸化タンパク質を増加させる



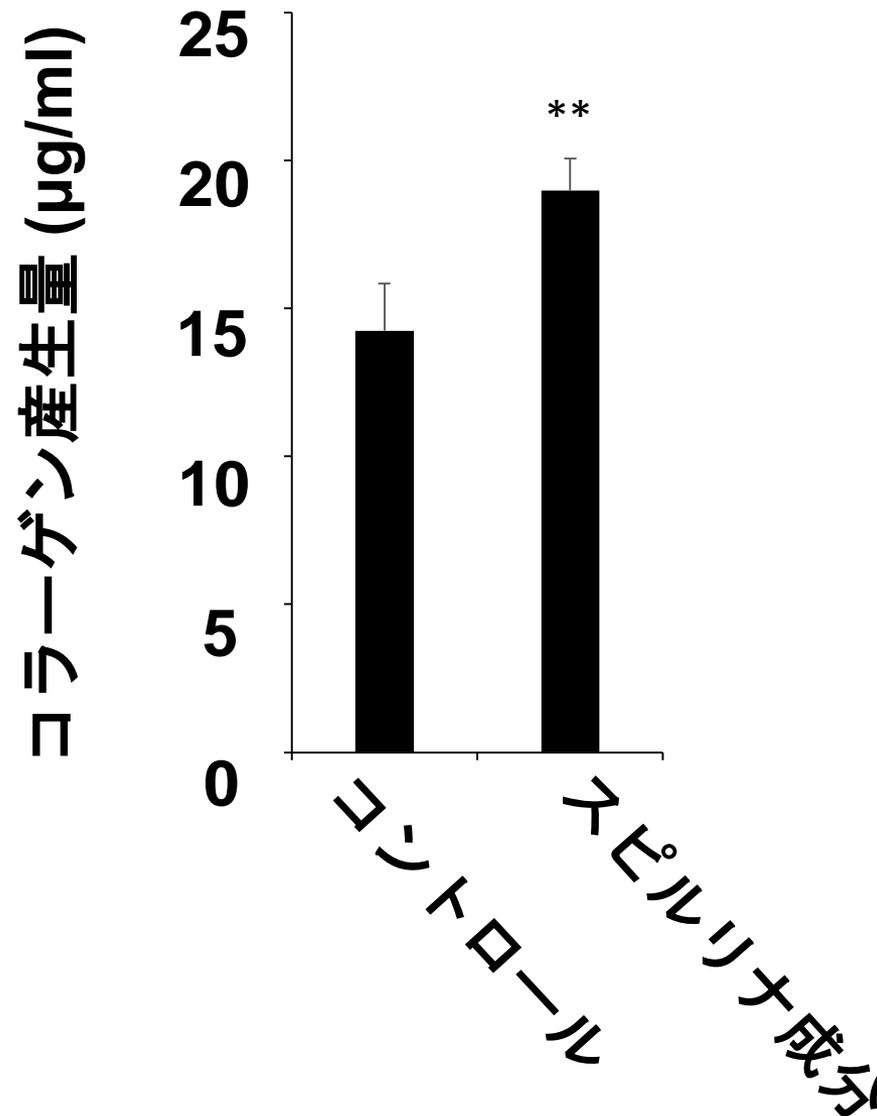
スピルリナ成分は細胞の抗酸化能を増加させる



成分の作用の概要

- スピルリナ成分が細胞膜上の受容体に作用することで細胞内のシグナル因子を活性化させてミトコンドリアSOD発現量を増加させる
- スピルリナ成分は炎症反応を引き起こさない
- 今回使用している濃度の10倍の濃度でも細胞に毒性は全くない

スピルリナはコラーゲンの産生量を増加させる



総括

- ・ 培養老化線維芽細胞は組織老化線維芽細胞と似た特徴を有する
- ・ スピルリナ成分は老化線維芽細胞の抗酸化能を促進する
- ・ スピルリナ成分は老化線維芽細胞のコラーゲン産生を促進する

応用の可能性

- ・アンチエイジングを目指した化粧品や健康食品に配合する
- ・抗酸化作用があるので、高齢者に多い微弱な炎症に起因する腸の不調に対して改善作用のあるサプリメントとして開発が可能ではないか

企業への期待

- ・スピルリナ成分を配合した健康食品や化粧品の開発を希望
- ・ミトコンドリアや小胞体の機能改善とアンチエイジングに興味のある企業との共同研究を希望

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：アンチエイジング剤およびその製造方法
- 出願番号：特願2021-092585
- 出願人：国立大学法人高知大学
- 発明者：難波卓司、町原加代

お問い合わせ先

高知大学

次世代地域創造センター 知財担当 恒川典之

T E L 088-844-8418

e-mail kt05@kochi-u.ac.jp