

# 食品由来成分による健康寿命延伸効果

柴田 紗知

## Effects of food ingredients on extending healthy life expectancy

Sachi Shibata

### ABSTRACT

In today's aging society, extending healthy life expectancy is an important issue. Dietary habits are believed to be among the main factors contributing to shortened healthy life expectancy, i.e., dementia, locomotive syndrome, and metabolic syndrome. Based on the conclusions of scientific research, active disease prevention through dietary habits is warranted; hence, we are conducting studies aimed at elucidating the health maintenance effects of food functional ingredients.

This review describes the research on food-derived ingredients that contribute to the extension of healthy life expectancy.

### はじめに

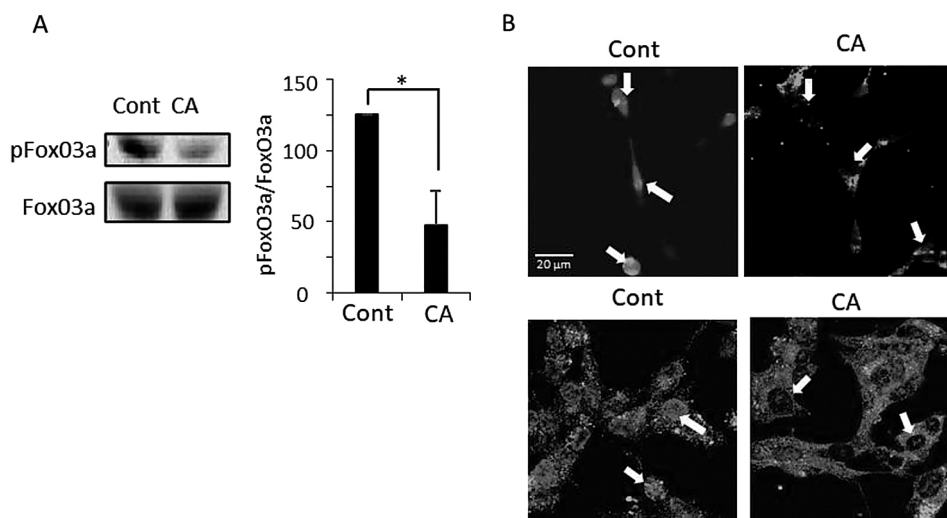
老化は加齢に伴う身体的、精神的な現象であり、防ぐことはできないものと考えられてきた。しかしながら 1990 年頃からはじまった抗加齢研究から現代にいたるまで、老化の進行や加齢に伴う疾病の予防について多くのことが論じられている。高齢化が進む現代において、健康上問題ない状態で日常生活を送ることができる「健康寿命」を延ばすことは、高齢者本人や家族にとってはもちろん、社会保障の点からも重要である。我が国において、平均寿命と健康寿命は 10 年程度の差がある。したがって、高齢者の疾病予防や健康増進に取り組むことにより、健康寿命と平均寿命の差の拡大を抑制することができれば、個々の生活の質（Quality of life）を向上することに加え、医療費や社会保障費を削減することにつながる。

健康寿命を短縮する三大要因として、認知症（神経変性疾患）・ロコモティブシンドローム（運動器症候群）・メタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）があげられる。これらの疾病の予防に日々の生活習慣が関わっていることはよく知られており、食生活も重要な役割を果たすと考えられている。筆者はこれまで栄養学や食品学の視点から、健康寿命延伸に寄与することを目的に食品由来成分や植物由来成分の疾病予防効果を検討してきた。

本総説では、これまでに筆者が携わってきた健康寿命延伸に寄与する食品由来成分の研究について紹介する。

## 1. 加齢性疾患予防効果を発揮する食品由来成分

シソ科のハーブであるローズマリーの主な機能成分として知られているカルノシン酸 (Carnosic acid ; CA) は、抗酸化作用や Keap1-Nrf2 系を介する酸化ストレス生体防御機能活性化作用が報告されている<sup>1,2)</sup>。筆者らは、カルノシン酸は脳神経細胞保護作用を発揮すること、さらにその作用機構として、情報伝達系タンパク質のリン酸化促進作用とオートファジー誘導の関与や、長寿に関連する転写因子 forkhead box protein O3a (FoxO3a) の活性化が関与していることを明らかにした (Figure 1. A, B)<sup>3)</sup>。



**Figure 1. Carnosic acid inhibits the phosphorylation of FoxO3a**

A. Inhibition of FoxO3a phosphorylation by Carnosic acid (CA) treatment in SH-SY5Y cells. Phosphorylated FoxO3a (pFoxO3a) and total FoxO3a. B. Fluorescence immunostaining of pFoxO3a in SH-SY5Y cells. CA treatment visibly decreases nuclear pFoxO3a. Arrows indicate the positions of nuclei. Data are mean  $\pm$  S.E. (n=5) \*P<0.05.

栄養学や食品学の視点から加齢性疾患予防効果を明らかにする検討手法はいくつかあり、その一つに老化促進モデルマウス (senescence-accelerated mouse ; SAM) を用いた実験をあげることができる。SAM は京都大学結核胸部疾患研究所 (現 再生医科学研究所) で維持繁殖された AKR/J 系マウスと未知の系統との交雑から自然発症した老化促進マウスである<sup>4)</sup>。SAM は、促進老化・短寿命を特徴とする senescence-accelerated mouse prone (SAMP) と正常老化を示す senescence-accelerated mouse resistant (SAMR) の 2 群からなり、それぞれが細分化されている。SAMP 系マウスの中でも、SAMP8 (senescence accelerated mouse prone 8) は加齢に伴って学習記憶障害や情動障害を示すことや、脂肪肝や肝臓の線維化といった肝臓の病変が進行することが報告されている<sup>5,6)</sup>。SAMP 系マウスの促進老化や加齢性疾患の発症原因は不明な点は多いものの、老化関連病態を系統特異的に自然発症する点が特徴のモデル動物である。そのため、SAMP 系マウスは食品由来成分を経口摂取することによる加齢性疾患の予防効果を網羅的に解析するのに適したモデル動物といえる。実際に筆者らは、SAMP8 において酒粕摂取が加齢性疾患の予防に効果を発揮することを明らかにしている<sup>7)</sup>。

そこで、カルノシン酸を経口摂取することによる生存率維持効果と各種臓器保護効果の作用機構について明らかにすることを目的に検討を行った。飼育期間中に実施した行動科学試験のうち、新奇物体認識試験において、対照群では既知物体と新奇物体へのアプローチに差がなかったものの、カルノシン酸投与群では既知物体に比べ新奇物体に対するアプローチが有意に増加した。このことから、カルノシン酸を経口摂取することによる脳機能維持効果が明らかになった。生存率についても検討した結果、対照群と比べカルノシン酸投与群の方が高く、カルノシン酸摂取による長寿効果が期待された。また、肝臓においてカルノシン酸投与群で  $\alpha$ -smooth muscle actin の発現が抑えられることが分かった。さらに、カルノシン酸投与群の肝臓において、heme oxygenase-1 (HO-1) や FoxO3a の発現が上昇することが分かった。以上のことから、カルノシン酸は細胞レベルと動物レベルの双方で加齢性疾患に対して有効に作用する可能性があることを明らかにした。

## 2. ストレス・不安に対して効果を発揮する食品由来成分

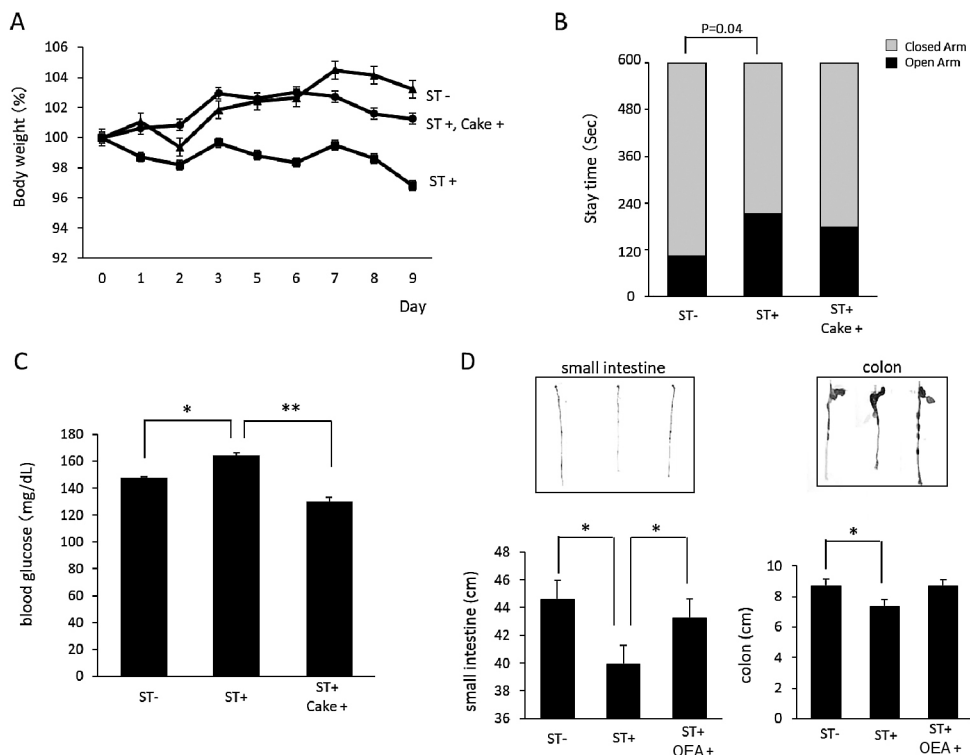
近年、過度のストレスによって生じる精神疾患、特にうつ病や不安症の患者数は増加傾向にあり深刻な問題となっている。このような背景から、多くの抗うつ薬や抗不安薬が開発、使用されている。一方で、従来の医薬品には依存性や副作用などの問題が知られている。そのため、安全な食品由来で医薬品と同様の作用を有する成分の探究が進められている。実際に、朝鮮人参等の食品や食品由来成分による抗うつ・抗不安作用の報告があるものの<sup>8)</sup>、その数は多いとは言えない。筆者らは、拘束ストレスモデルを用いた食品由来成分の有効性の検討を進め、ローズマリー抽出液による抗ストレス効果を明らかにした<sup>9)</sup>。現在は、酒粕とその含有成分に着目し検討を進めている。米・米麴・水が主な原料である日本酒を製造する過程で大量に生じる副産物である酒粕は、主に飼料や肥料として用いられている。その一方で酒粕はビタミンやペプチドなどの栄養素を多く含有していることから、機能性食品としての活用が期待されている。筆者らは酒粕含有成分が糖尿病に対して有効に作用することや変形性関節症を予防することを明らかにしているが<sup>10,11)</sup>、抗不安効果は解明されていない。そこで、不安症状に対する酒粕の有効性を明らかにするために、拘束ストレスモデル動物を用いて検討した。

拘束ストレスモデル動物は体重減少がみられるという特徴ある。検討の結果、酒粕投与群で、体重減少が抑制されることが分かった (Figure 2. A)。また、十字迷路試験において拘束処理により低い壁への滞在時間が未処理群と比べ有意に増加した (Figure 2. B)。一方で、酒粕投与群では未処理群と比べ有意な差はみられなかった。正常な動物は低い壁に滞在することで不安や恐怖を感じることから、低い壁への滞在時間が短くなる。したがって、低い壁の滞在時間が増加すると不安状態であるといえ、酒粕投与による抗不安効果が明らかになった。

また、拘束ストレスにより血糖値が上昇することが明らかになっている<sup>12)</sup>。酒粕摂取による血中グルコース濃度への影響を確認するため、拘束処理開始日に血中グルコース濃度を測定した。その結果、拘束処理群は未処理群と比べ血糖値が有意に上昇したのに対し、酒粕投与群は血糖値の有意な上昇はみられなかった (Figure 2. C)。このことから、酒粕の摂取は拘束ストレス負荷による血糖値の上昇を抑える効果が期待できる。

さらに、酒粕に含まれる成分のうち、オレイルエタノールアミド (Oleoylethanolamide ; OEA) についての抗不安効果を検討した。明確な体重維持効果はみられなかったものの、十

字迷路試験において拘束処理群で低い壁への滞在時間の増加したのに対し OEA 投与群ではみられなかったことから抗不安効果が示唆された。ト殺後、腸の長さを測定したところ、拘束処理群では未処理群と比べ小腸・大腸の長さが有意に短くなった一方で、OEA 投与群では腸の短縮が抑制された (Figure 2. D)。以上の結果から、OEA 摂取による抗不安効果が示唆された。



**Figure 2. Anti-stress effects of food functional ingredients**

A. Weight fluctuation with or without stress load and with or without sake cake intake. Weight loss occurred over time due to stress load. By contrast, the group with sake cake intake showed a weight maintenance effect. B. Results of an elevated plus maze test showing time spent on each wall. C. Changes in blood glucose levels on the first day of stress. D. Lengths of small intestine and colon. Data are mean  $\pm$  S.E. (n=5) \*: P<0.05

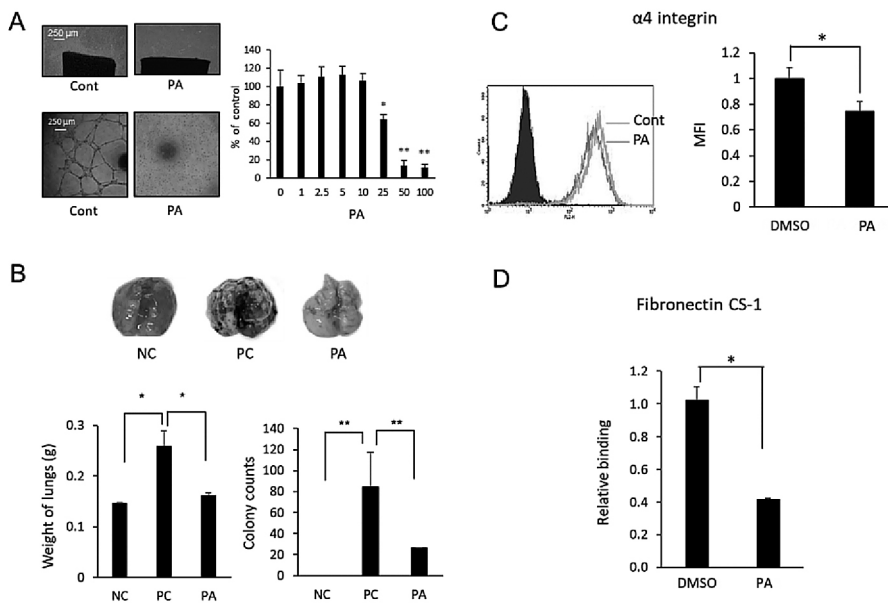
\*\* : P<0.01.

### 3. 肺がん転移に対して効果を発揮する食品由来成分

気管支や肺胞から発生する悪性腫瘍の肺がんは、我が国における死亡者数第1位かつ罹患患者数第3位のがん疾患であり予防は深刻な課題である。喫煙がリスク要因であることは広く知られているが、コホート研究等で果物の摂取による肺がん予防効果が報告されているなど、食生活の改善による肺がん予防や進行抑制が期待されている。植物や食品由来成分は、抗がん剤、抗菌剤、抗ウイルス剤といった形で、人間の病気を減らすために重要な役割を担ってきた。現在、がんの治療に使用されている抗がん剤の大部分は、純粋な天然物またはその合

成誘導体といえる<sup>13,14</sup>。なかでも「1. 加齢性疾患予防効果を発揮する食品由来成分」で紹介したローズマリー由来カルノシン酸は、抗腫瘍作用<sup>15</sup>、抗炎症作用<sup>16</sup>、血管新生阻害作用<sup>17</sup>などが報告されており、がんとの関連性が示唆されている。実際にカルノシン酸がB16F10メラノーマ細胞の移動を阻害し、細胞周期停止を誘導することが報告されている<sup>18</sup>。カルノシン酸の構造類似体にピシフェリン酸 (Pisiferic acid ; PA) がある。筆者らは、ピシフェリン酸が血管新生抑制作用やリンパ管新生抑制作用を示すことを明らかにした (Figure 3. A)<sup>19</sup>。そのため、ピシフェリン酸もカルノシン酸と同様に抗腫瘍作用があるのではないかと考えた。

これまでに、肺がん転移モデル動物を用いた実験でピシフェリン酸を摂取することにより、肺がん転移を抑制することを明らかにした (Figure 3. B)。また、フローサイトメトリー法での解析で、ピシフェリン酸は $\alpha 4$  インテグリン発現を抑制することが分かった (Figure 3. C)。加えて、ピシフェリン酸は $\alpha 4$  インテグリン、 $\alpha 9$  インテグリン、RGD 配列認識インテグリンを介した細胞接着を抑制することも確認した (Figure 3. D)。これらのことからピシフェリン酸によるインテグリン発現抑制を介した肺がん転移予防効果が示唆された。



**Figure 3. Inhibition of angiogenesis and lung cancer metastasis by Pisiferic acid.**

A. Pisiferic acid (PA) exerted an inhibitory effect on angiogenesis. Upper left panel: Inhibition of angiogenesis in a rat model. Lower left panel: Inhibition of lumen formation in HUVECs. Right panel: Inhibition of HUVEC proliferation. B. Experimental administration to a mouse model of lung cancer metastasis. Upper panel: The extent of lung cancer metastasis in the control (Negative Control: NC and Positive control: PC) and PA groups. Lower left panel: Lung weight. Lower right panel: Number of cancer metastasis. C. Inhibitory effect of PA on  $\alpha 4$  integrin expression analyzed using flow cytometry. D. Cell Adhesion Test: PA-treated cells suppress Fibronectin CS-1 expression. Data are mean  $\pm$  S.E. (n=5) \*: P<0.05 \*\*: P<0.01.

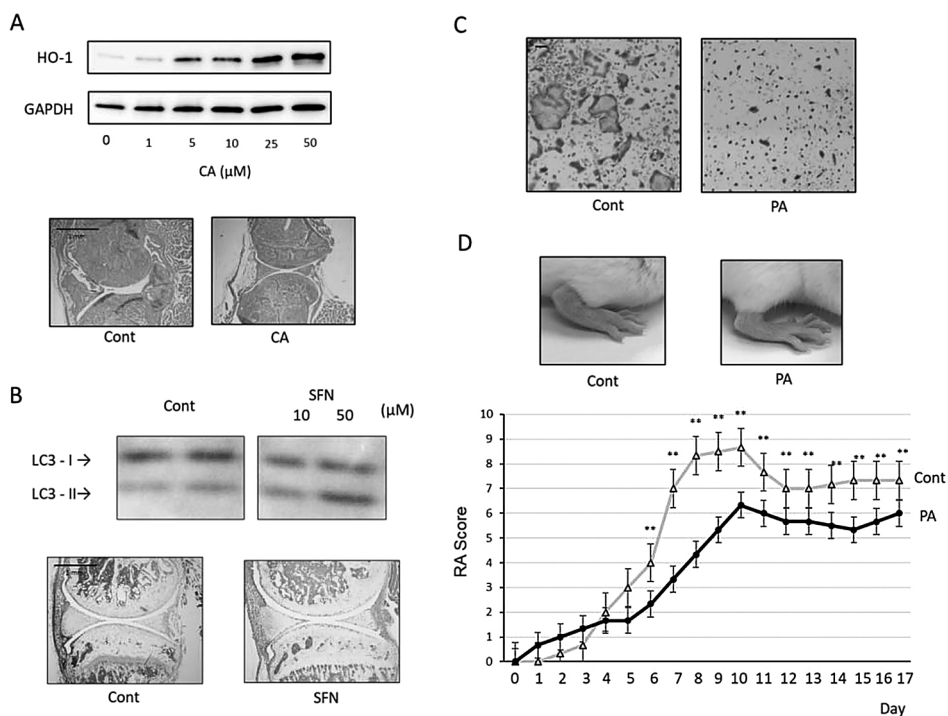
肺がんは、治療が難しいがんとされ、がんの中で死亡率が最も高い。食品由来成分による肺がんの進行抑制効果の作用機序に関する報告はほとんど見当たらず、インテグリンの発現抑制に着目した食品由来成分による肺がん転移予防に関する報告はない。本研究により食品由来成分を摂取することによる肺がん転移の抑制や予防効果を明らかにすることができれば、安価でかつ生体にやさしい機能性食品として発展性を期待できる。

#### 4. 運動器疾患及び自己免疫疾患に対して効果を発揮する食品由来成分

運動器疾患は健康寿命を縮める主要因の一つであることから、予防や進行抑制が極めて重要である。代表的な運動器疾患として、変形性関節症、骨粗鬆症、関節リウマチが挙げられる。筆者はこれまで食品由来成分による変形性関節症や骨粗鬆症の予防効果について検討した。その結果、ヒト正常軟骨細胞において、カルノシン酸処理した細胞は、HO-1の発現を濃度依存的に上昇することを明らかにした (Figure 4. A)<sup>20)</sup>。また、老化促進マウスは加齢とともに変形性関節症の症状が悪化することを明らかにするとともに<sup>21)</sup>、マウスへの投与実験においてカルノシン酸を摂取した群で変形性関節症の進行を抑えることを明らかにした (Figure 4. A)。さらに、オートファジー活性化作用を有する薬剤が変形性膝関節症予防効果を示すことから<sup>22)</sup>、ブロッコリーのスプラウト等に含まれるスルフォラファン (Sulforaphane ; SFN) について検討した。その結果、マウス軟骨細胞においてスルフォラファン処理した細胞で、オートファジーを活性化させることが分かった (Figure 4. B)。また、スルフォラファンを経口摂取したマウスの膝関節において、オートファジーの活性化がみられることが分かった (Figure 4. B)<sup>23)</sup>。骨粗鬆症については破骨細胞を用いて検討を行い、ピシフェリン酸が破骨細胞の分化を抑制することや、炎症性サイトカインの発現を抑えることを明らかにした (Figure 4. C)。

変形性関節症や骨粗鬆症と並ぶ運動器疾患に関節リウマチがある。関節リウマチの発症には自己免疫異常が関与すると考えられているものの、原因は未解明である。また、関節リウマチによる骨破壊は破骨細胞の増加が原因であることから、変形性関節症や骨粗鬆症と関節リウマチの発症や進行には関連があるといえる。そのため、筆者がこれまでに明らかにした変形性関節症や骨粗鬆症の予防効果を有する食品由来成分による関節リウマチ予防効果を解明することで、複数の運動器疾患へ有効に作用する食品由来成分を示すことができると考え検討を進めている。これまでに、ヒノキ科サワラの主成分であるピシフェリン酸が関節リウマチに対して有効に作用することを明らかにした (Figure 4. D)。

関節リウマチをはじめとした自己免疫疾患に対する有効な治療薬は見いだされつつあるが、非常に高価かつ強い副作用の危険性があるというデメリットがある。筆者は、ピシフェリン酸をはじめとした食品由来成分が自己免疫疾患の発症や進行に関与するインテグリン発現を抑制することを見出している。さらに、潰瘍性大腸炎や乾癬といった他の自己免疫疾患に対して効果を発揮する食品由来成分を明らかにしつつある。本研究をさらに進め、食品由来成分による自己免疫疾患増悪抑制効果を明らかにできれば、生体にやさしい機能性食品として発展性が期待できる。



**Figure 4. Food ingredients effective against musculoskeletal and autoimmune diseases**

A. CA reduces the progression of osteoarthritis by inducing HO-1. Upper panel: CA induces HO-1 expression in chondrocytes. Lower panel: Preventive effect of CA intake on osteoarthritis. B. Sulforaphane (SFN) induces autophagy. Upper panel: SFN induces LC3-II in chondrocytes. Lower panel: Oral intake of SFN activates autophagy in SAMP8. C. PA inhibits osteoclast differentiation. D. PA inhibits the progression of rheumatoid arthritis. Data are mean  $\pm$  S.E. (n=5) \*:P<0.05 \*\*: P<0.01.

## おわりに

これまで、食品由来成分による健康寿命延伸を目指し各種疾病モデルを用いて研究を進めてきた。その結果、脳疾患、がん疾患、運動器疾患へ効果を発揮する食品由来成分を明らかにしてきた。そして、自己免疫疾患へ効果を発揮する食品由来成分の探索と作用機序の解明という、新しい視点での研究を進めつつある。食品由来成分を摂取することによる疾病予防効果や進行抑制効果を、人々の食生活まで応用することは長い道のりといえる。しかしながら地道に実験を重ねることで、食による健康寿命の延伸に寄与することを目指し邁進していきたい。

## 参考文献

- 1) Bozin B, Mimica-Dukic N, Samojlik I, Jovin E: Antimicrobial and antioxidant properties of rosemary and sage (*Rosmarinus officinalis* L. and *Salvia officinalis* L., Lamiaceae) essential oils. *Journal of agricultural and food chemistry*, **55**, 7879-7885 (2007).
- 2) Satoh T, Kosaka K, Itoh K, Kobayashi A, Yamamoto M, Shimojo Y, Kitajima C, Cui J, Kamins

- J, Okamoto S, Izumi M, Shirasawa T, Lipton SA: Carnosic acid, a catechol-type electrophilic compound, protects neurons both in vitro and in vivo through activation of the Keap1/Nrf2 pathway via S-alkylation of targeted cysteines on Keap1. *Journal of neurochemistry*, **104**, 1116-1131 (2008).
- 3) Shibata S, Ishitobi H, Miyaki S, Kawaoka T, Kayashima T, Matsubara K: Carnosic acid protects starvation-induced SH-SY5Y cell death through Erk1/2 and Akt pathways, autophagy, and FoxO3a. *International journal of food sciences and nutrition*, **67**, 977-982 (2016).
  - 4) Takeda T, Hosokawa M, Takeshita S, Irino M, Higuchi K, Matsushita T, Tomita Y, Yasuhira K, Hamamoto H, Shimizu K, Ishii M, Yamamuro T: A new murine model of accelerated senescence. *Mechanisms of ageing and development*, **17**, 183-194 (1981).
  - 5) Flood JF, Morley JE: Learning and memory in the SAMP8 mouse. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, **22**, 1-20 (1998).
  - 6) Ye X, Meeker HC, Kozlowski PB, Wegiel J, Wang KC, Imaki H, Carp RI: Pathological changes in the liver of a senescence accelerated mouse strain (SAMP8): a mouse model for the study of liver diseases. *Histology and histopathology*, **19**, 1141-1151 (2004).
  - 7) Izu H, Shibata S, Fujii T, Matsubara K: Sake cake (sake-kasu) ingestion increases branched-chain amino acids in the plasma, muscles, and brains of senescence-accelerated mice prone 8. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, **83**, 1490-1497 (2019).
  - 8) Flanagan SD, DuPont WH, Caldwell LK, Hardesty VH, Barnhart EC, Beeler MK, Post EM, Volek JS, Kraemer WJ: The Effects of a Korean Ginseng, GINST15, on Hypo-Pituitary-Adrenal and Oxidative Activity Induced by Intense Work Stress. *Journal of medicinal food*, **21**, 104-112 (2018).
  - 9) Kayashima T, Nagao K, Umino M, Kaikiri H, Shibata S, Matsubara K: Anti-stress effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) leaf extract on intestinal goblet cells and immobility of forced-swimming test in BALB/c mice. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, **84**, 2385-2389 (2020).
  - 10) Izu H, Okuda M, Shibata S, Fujii T, Matsubara K: Anti-diabetic effect of S-adenosylmethionine and  $\alpha$ -glycerophosphocholine in KK-A(y) mice. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, **83**, 747-750 (2019).
  - 11) Matsubara K, Okuda M, Shibata S, Miyaki S, Ohkubo T, Izu H, Fujii T: The delaying effect of alpha-glycerophosphocholine on senescence, transthyretin deposition, and osteoarthritis in senescence-accelerated mouse prone 8 mice. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, **82**, 647-653 (2018).
  - 12) Zheng X, Bi W, Yang G, Zhao J, Wang J, Li X, Zhou X: Hyperglycemia Induced by Chronic Restraint Stress in Mice Is Associated With Nucleus Tractus Solitarius Injury and Not Just the Direct Effect of Glucocorticoids. *Frontiers in neuroscience*, **12**, 983 (2018).
  - 13) Seca AML, Pinto D: Plant Secondary Metabolites as Anticancer Agents: Successes in Clinical Trials and Therapeutic Application. *International journal of molecular sciences*, **19**, (2018).
  - 14) Singh S, Sharma B, Kanwar SS, Kumar A: Lead Phytochemicals for Anticancer Drug Development. *Frontiers in plant science*, **7**, 1667 (2016).
  - 15) Moore J, Yousef M, Tsiani E: Anticancer Effects of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) Extract



- and Rosemary Extract Polyphenols. *Nutrients*, **8**, (2016).
- 16) Benincá JP, Dalmarco JB, Pizzolatti MG, Fröde TS: Analysis of the anti-inflammatory properties of *Rosmarinus officinalis* L. in mice. *Food chemistry*, **124**, 468-475 (2011).
  - 17) Kayashima T, Matsubara K: Antiangiogenic effect of carnosic acid and carnosol, neuroprotective compounds in rosemary leaves. *Biosci Biotechnol Biochem*, **76**, 115-119 (2012).
  - 18) Park SY, Song H, Sung MK, Kang YH, Lee KW, Park JH: Carnosic acid inhibits the epithelial-mesenchymal transition in B16F10 melanoma cells: a possible mechanism for the inhibition of cell migration. *International journal of molecular sciences*, **15**, 12698-12713 (2014).
  - 19) Shibata S, Yatagai M, Tateishi Y, Matsubara K: Inhibitory Effects of Pisinferic Acid on Angiogenesis and Lymphangiogenesis. *Planta Medica International Open*, **3**, e31-e34 (2016).
  - 20) Ishitobi H, Sanada Y, Kato Y, Ikuta Y, Shibata S, Yamasaki S, Lotz MK, Matsubara K, Miyaki S, Adachi N: Carnosic acid attenuates cartilage degeneration through induction of heme oxygenase-1 in human articular chondrocytes. *European journal of pharmacology*, **830**, 1-8 (2018).
  - 21) Sanada Y, Ikuta Y, Ding C, Shinohara M, Yimiti D, Ishitobi H, Nagira K, Lee M, Akimoto T, Shibata S, Ishikawa M, Nakasa T, Matsubara K, Lotz M, Adachi N, Miyaki S. Senescence-Accelerated Mice Prone 8 (SAMP8) in male as a spontaneous osteoarthritis model. *Arthritis Research & Therapy*. (2022).
  - 22) Carames B, Hasegawa A, Taniguchi N, Miyaki S, Blanco FJ, Lotz M: Autophagy activation by rapamycin reduces severity of experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, **71**, 575-581 (2012).
  - 23) Matsubara K, Shibata S, Miyaki S. Preventive effects of functional food compounds on age-associated diseases. *細胞*, **49**, 502-505 (2017).