

(様式2)

公益社団法人日本栄養・食糧学会 研究業績

<奨励賞>

1. 候補者

研究題目：(和)	脂溶性栄養成分による癌抑制に関する食品学的研究		
(英)	Food science research on anticancer effects of fat-soluble nutrients		
氏名：(和)	永塚 貴弘		
(英)	Takahiro Eitsuka		
所属機関：(和)	新潟薬科大学 応用生命科学部 助教		
(英)	Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences, Assistant Professor		
学位：	博士(農学)	最終学歴：	平成18年3月、東北大学大学院農学研究科生物産業創成科学専攻博士後期課程修了
専門分野	①栄養生理学、②栄養生化学、③分子栄養学、④公衆栄養学、⑤臨床・病態栄養学、⑥食生態学、⑦調理科学、⑧食品化学・食品分析学、⑨食品機能学、⑩食品工学、⑪食品加工・流通・貯蔵学、⑫食品衛生・安全学、⑬生理学、⑭生化学、⑮分子生物学、⑯臨床医学(内科系)、⑰臨床医学(外科系)、⑱その他		
履歴	平成18年4月～平成19年3月 新潟薬科大学応用生命科学部 助手 平成19年4月～現在 新潟薬科大学応用生命科学部 助教		
会員番号：		入会年度：	平成20年度

2. 研究業績要旨(1,000字以内)

無限の細胞分裂能を付与する酵素テロメラーゼが癌組織に高頻度に検出され、その活性阻害による癌抑制が期待されている。脂質の過剰摂取は癌のみならず様々な疾病を引き起こすが、一方で、一部の脂質には癌抑制効果のあることも最近認められつつある。候補者は、脂質の抗癌作用を食品学的に検証し、食品に含まれる特殊脂質がテロメラーゼ活性を制御することを世界で初めて見出した。さらに、脂質の癌抑制作用を相乗的に高める食品成分を発見した。これらの成果を以下に記述する。

テロメラーゼ活性を阻害する食品成分を探索し、含硫糖脂質 Sulfoquinovosyldiacylglycerol、オメガ3系長鎖不飽和脂肪酸、不飽和型ビタミンEトコトリエノールによる有効性とその分子機構を明らかにした。例えば、オメガ3系脂肪酸のなかでも特にEPAとDHAが強くテロメラーゼ活性を阻害することを見出した。また、これらの脂肪酸がシグナル伝達を介してテロメラーゼを転写レベルで抑制することを証明し、脂肪酸が酵素活性と遺伝子発現の両面からテロメラーゼを抑制するユニークな機構を有することを初めて明らかにした。オメガ3系脂肪酸を癌細胞に長期処理することでテロメアの短小化を誘導し、癌細胞を老化させることを見出した。一方、糖尿病患者の癌の高罹患率に着目し、高血糖で生じる糖化エタノールアミンリン脂質がテロメラーゼを活性化し癌誘発することを解明した。また、抗酸化ビタミン

であるトコフェロールやアスコルビン酸がその効果を低減させることを発見した。

米ぬかは優れた健康機能性を有することが古くから知られており、トコトリエノールやフェルラ酸などの多様な機能性成分を特徴的に含有している。フェルラ酸がトコトリエノールの抗癌作用 (G1 期停止を介した細胞増殖抑制とテロメラーゼ阻害) を相乗的に高めることを見出し、米ぬか成分の有用性を明らかにした。フェルラ酸を同時処理することで有意に細胞内のトコトリエノール量が高まったことから、相乗的癌抑制作用はトコトリエノールの細胞内濃度の増大に起因することを解明した。

以上の成果は、食品特殊油脂による癌予防の実現に道を拓くものである。今後も、健康寿命の延伸に向けた脂質の食品・栄養学研究を展開したいと考えている。

3. 報文等のリスト

(1) 論文等(20 編以内)

主要な 5 編に○印を付すこと。

1. G.C. Burdeos, J. Ito, T. Eitsuka, K. Nakagawa, F. Kimura, T. Miyazawa. δ and γ Tocotrienol suppress human hepatocellular carcinoma cells proliferation via regulation of Ras-Raf-MEK-ERK pathway-associated upstream signaling. *Food Funct.* (2016) in press
2. T. Fukuda, T. Tani, S. Haraguchi, K. Donai, N. Nakajima, H. Uenishi, T. Eitsuka, M. Miyagawa, S. Song, M. Onuma, Y. Hoshino, E. Sato, A. Honda. Expression of six proteins causes reprogramming of porcine fibroblasts into induced pluripotent stem cells with both active X chromosomes. *J. Cell. Biochem.* (2016) in press
3. T. Eitsuka, N. Tatewaki, H. Nishida, K. Nakagawa, T. Miyazawa. Synergistic anticancer effect of tocotrienol combined with chemotherapeutic agents or dietary components: a review. *Int. J. Mol. Sci.* **17**, E1605 (2016)
4. T. Fukuda, Y. Iino, T. Eitsuka, M. Onuma, M. Katayama, K. Murata, M. Inoue-Murayama, K. Hara, E. Isogai, T. Kiyono. Cellular conservation of endangered midget buffalo (Lowland Anoa, *Bubalus quarlesi*) by establishment of primary cultured cell, and its immortalization with expression of cell cycle regulators. *Cytotechnology* **68**, 1937-1947 (2016)
5. *T. Eitsuka, N. Tatewaki, H. Nishida, K. Nakagawa, T. Miyazawa. A combination of δ -tocotrienol and ferulic acid synergistically inhibits telomerase activity in DLD-1 human colorectal adenocarcinoma cells. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* **62**, 281-287 (2016)
6. N. Tatewaki, T. Konishi T, Y. Nakajima, M. Nishida, M. Saito, T. Eitsuka, T. Sakamaki, N. Ikekawa, H. Nishida. Squalene inhibits ATM-dependent signaling in γ IR-induced DNA damage response through induction of Wip1 phosphatase. *PLoS One* **11**, e0147570 (2016)
7. Y. Suzuki, K. Nakagawa, S. Kato, N. Tatewaki, S. Mizuochi, J. Ito, T. Eitsuka, H. Nishida, T. Miyazawa. Metabolism and cytotoxic effects of phosphatidylcholine hydroperoxide in human hepatoma HepG2 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **458**, 920-927 (2015)
8. K. Kuroda, T. Kiyono, T. Eitsuka, H. Isogai, K. Takahashi, K. Donai, E. Isogai, T. Fukuda. Establishment of cell lines derived from the genus *Macaca* through controlled expression of cell cycle regulators. *J. Cell. Biochem.* **116**, 205-211 (2015)

9. T. Eitsuka, N. Tatewaki, H. Nishida, T. Kurata, K. Nakagawa, T. Miyazawa.
Synergistic inhibition of cancer cell proliferation with a combination of δ -tocotrienol and ferulic acid.
Biochem. Biophys. Res. Commun. **453**, 606-611 (2014)
10. K. Donai, T. Kiyono, T. Eitsuka, Y. Guo, K. Kuroda, H. Sone, E. Isogai, T. Fukuda.
Bovine and porcine fibroblasts can be immortalized with intact karyotype by the expression of mutant cyclin dependent kinase 4, cyclin D, and telomerase.
J. Biotechnol. **176**, 50-57 (2014)
11. T. Eitsuka, K. Nakagawa, Y. Ono, N. Tatewaki, H. Nishida, T. Kurata, N. Shoji, T. Miyazawa.
Amadori-glycated phosphatidylethanolamine up-regulates telomerase activity in PANC-1 human pancreatic carcinoma cells.
FEBS Lett. **586**, 2542-2547 (2012)
12. T. Miyazawa, A. Shibata, P. Sookwong, Y. Kawakami, T. Eitsuka, A. Asai, S. Oikawa, K. Nakagawa.
Anti-angiogenic and anti-cancer potential of unsaturated vitamin E, tocotrienol (review).
J. Nutr. Biochem. **20**, 79-86 (2009)
13. T. Eitsuka, K. Nakagawa, T. Miyazawa.
Cancer prevention and treatment, Telomerase inhibition. Tocotrienol (Ed. by R.R. Watson, V.R. Preedy), CRC Press Taylor & Francis Group LLC, pp. 209-218 (2008)
14. T. Eitsuka, K. Nakagawa, T. Miyazawa.
Down-regulation of telomerase activity in DLD-1 human colorectal adenocarcinoma cells by tocotrienol.
Biochem. Biophys. Res. Commun. **348**, 170-175 (2006)
15. T. Eitsuka, K. Nakagawa, T. Suzuki, T. Miyazawa.
Polyunsaturated fatty acids inhibit telomerase activity in DLD-1 human colorectal adenocarcinoma cells: a dual mechanism approach.
Biochim. Biophys. Acta **1737**, 1-10 (2005)
16. Y. Yonezawa, T. Hada, K. Uryu, T. Tsuzuki, T. Eitsuka, T. Miyazawa, C. Murakami-Nakai, H. Yoshida, Y. Mizushima.
Inhibitory effect of conjugated eicosapentaenoic acid on mammalian DNA polymerase and topoisomerase activities and human cancer cell proliferation.
Biochem. Pharmacol. **70**, 453-460 (2005)
17. Y. Yonezawa, T. Tsuzuki, T. Eitsuka, T. Miyazawa, T. Hada, K. Uryu, C. Murakami-Nakai, H. Ikawa, I. Kuriyama, M. Takemura, M. Oshige, H. Yoshida, K. Sakaguchi, Y. Mizushima.
Inhibitory effect of conjugated eicosapentaenoic acid on human DNA topoisomerases I and II.
Arch. Biochem. Biophys. **435**, 197-206 (2005)
18. T. Eitsuka, K. Nakagawa, T. Miyazawa.
Dual mechanisms for telomerase inhibition in DLD-1 human colorectal adenocarcinoma cells by polyunsaturated fatty acids.
Biofactors **21**, 19-21 (2004)
19. K. Nakagawa, T. Eitsuka, H. Inokuchi, T. Miyazawa.
DNA chip analysis of comprehensive food function: inhibition of angiogenesis and telomerase activity with unsaturated vitamin E, tocotrienol.
Biofactors **21**, 5-10 (2004)
20. T. Eitsuka, K. Nakagawa, M. Igarashi, T. Miyazawa.
Telomerase inhibition by sulfoquinovosyldiacylglycerol from edible purple laver (*Porphyra yezoensis*).
Cancer Lett. **212**, 15-20 (2004)

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

第 70 回 日本栄養・食糧学会大会(平成 28 年 5 月、神戸)

○永塚貴弘、舘脇直人、西田浩志、仲川清隆、宮澤陽夫
トコトリエノールとフェルラ酸による相乗的な癌細胞増殖阻害

第 69 回 日本栄養・食糧学会大会(平成 27 年 5 月、横浜)

○Takahiro Eitsuka, Naoto Tatewaki, Hiroshi Nishida, Kiyotaka Nakagawa, Teruo Miyazawa

Synergistic inhibition of cancer cell growth by a combination of delta-tocotrienol and ferulic acid

○Tetsuo Saito, Miyako Nishida, Masafumi Saito, Takahiro Eitsuka, Hiroshi Nishida
The fruit of *Acanthopanax Senticosus Harms* improved the lipid metabolism in high-fat fed mice

第 66 回 日本栄養・食糧学会大会(平成 24 年 5 月、仙台)

○永塚貴弘、仲川清隆、西田浩志、宮澤陽夫
アマドリ型糖化リン脂質によるテロメラーゼ活性の誘導

○西田美也子、西田浩志、新野由佳、永塚貴弘、小西徹也
3T3-L1 細胞に対する短梗五加抽出物の作用

(3) 特記事項

1. 永塚貴弘、仲川清隆、三宅紀子、倉田忠男、宮澤陽夫 トピックス賞 対象演題: トコトリエノールによるテロメア短縮の抑制効果 第 64 回日本栄養・食糧学会大会(平成 22 年 5 月)
2. 永塚貴弘、日本農芸化学会東北支部若手奨励賞 “脂質によるテロメラーゼ活性の制御とその作用機序の解明”(平成 17 年 10 月)