

(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)	ビタミン B6 およびホモシステインに関する研究		
(英)	Study in vitamin B6 and homocysteine		
氏名: (和)	叶内 宏明		
(英)	Hiroaki Kanouchi		
所属機関: (和)	鹿児島大学共同獣医学部獣医学科分子病態学分野 准教授		
(英)	FIELD OF VETERINARY PATHOBIOLOGY JOINT FACULTY OF VETERINARY MEDICINE KAGOSHIMA UNIVERSITY Associate Professor		
学位:	博士(農学)	最終学歴:	平成 14 年 3 月九州大学大学院 生物資源環境科学研究科 生物資源環境科学専門課程修了
専門分野	①栄養生理学、② <u>栄養生化学</u> 、③ <u>分子栄養学</u> 、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 14 年 4 月 川崎医科大学生化学教室 助手 平成 18 年 9 月 鹿児島大学農学部獣医学科 助教授 平成 19 年 4 月 同学科 准教授 平成 24 年 4 月 鹿児島大学共同獣医学部獣医学科分子病態学分野		
会員番号:	0091934867	入会年度:	平成 11 年度

## 2. 研究業績要旨(1,000字以内)

ビタミン B6 (B6) の新たな機能である抗がん作用に着目し、B6 の乳がん抑制機構解明に関わってきた。ヒト乳癌 MCF-7 細胞に対してピリドキサーール (PL)、ピリドキシン、ピリドキサミンのうち、PL が最も強い増殖抑制作用を持つことを明らかにした。PL は細胞膜への親和性が他の B6 に比べて高い可能性を見出している。PL が細胞膜に結合することの生理的意味は不明であるが、PL が特に強い作用を持つ点との関係が推測される。DNA マイクロアレイ解析から B6 によって発現が増加する遺伝子、減少する遺伝子を見いだした。B6 の遺伝子発現調節作用に p53 が関わっていることを明らかにしつつある。

ホモシステイン (Hcy) 代謝は B6 を必要とするため、Hcy に関する研究についても展開している。疫学調査の結果から、高 Hcy 血症は動脈硬化や認知症の原因であると推測されている。Hcy の細胞毒性について検討し、Hcy は銅と共存することで活性酸素種の産生にかかわり、血管内皮細胞に傷害をおよぼすこと、抗酸化剤や B6 はその細胞傷害性を抑制することを明らかにした。同様に神経細胞を用いた研究においても、Hcy と銅から生じる活性酸素種が神経細胞死を誘導すること、その細胞死にはミトコンドリアから apoptosis inducing factor の放出が関わっていることも見いだした。さらに、Hcy 添加培地で培養したアストロサイトの培養上清で神経細胞を培養すると神経細胞死が認められたことから、Hcy によるアストロサイトからの神経細胞死誘導分子の放出が示唆された。神経細胞死誘導分子の同定が課題となるが、新規な Hcy の神経細胞死誘導機序を提案した。

長寿地域として知られる鹿児島県奄美地方住民と鹿児島県本土住民で、血漿 Hcy 濃度および食事摂取状況調査を鹿児島大学医学部と共同で行っている。これまでに報告されている通り、Hcy 濃度と動脈硬化に正の相関があること、九州本土に比べて奄美地域は血漿 Hcy 濃度が低いことを明らかにしている。また、豆類の高頻度の摂取が血漿 Hcy 濃度の低値と関係があることを日本栄養食糧学会にて発表している。

以上のように申請者は B6 の抗がん作用ならびに Hcy の細胞傷害のメカニズム解明に取り組むだけでなく、ヒトを対象にした食事と Hcy の調査から、食事による高 Hcy 血症予防につながる研究を継続している。

### 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。¶, Corresponding author

- \*① Kanouchi H. Low pyridoxine concentrations enhance lipopolysaccharide-stimulated gene expression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in RAW264.7 cells. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, in press
- 2 叶内宏明、岡達三 乳がん細胞株におけるビタミン B6 の遺伝子発現調節作用 ビタミン **86**, 425-431(2012)
- ③ Fujiki Y, Hirashima Y, Seshimo S, Okamoto T, Sugimoto Y, Matsumoto M, Oka T, Kanouchi H¶. Homocysteine induced SH-SY5Y apoptosis through activation of NADPH oxidase in U251-MG cells. *Neurosci. Res.*, **72**, 9-15(2012)
- \*④ Nakari M, Kanouchi H¶, Oka T. High Dose of Pyridoxine Induces IGFBP-1 mRNA Expression in MCF-7 Cells and Its Induction is Inhibited by the p53-specific Inhibitor Pifithrin- $\alpha$ . *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **57**, 280-284 (2011)
- ⑤ Hirashima Y, Seshimo S, Fujiki Y, Okabe M, Nishiyama K, Matsumoto M, Kanouchi H¶, Oka T. Homocysteine and copper induce cellular apoptosis via caspase activation and nuclear translocation of apoptosis-inducing factor in neuronal cell line SH-SY5Y. *Neuroscience Research*, **67**, 300-306 (2010)
- ⑥ Kanouchi H, Shibuya M, Tsukamoto S, Fujimura Y, Tachibana H, Yamada K, Oka T. Comparisons of uptake and cell surface binding among pyridoxal, pyridoxine and pyridoxamine in RAW264.7 cells. *Nutrition*, **26**, 648-652 (2010)
- 7 Tone S, Sugimoto K, Tanda K, Suda T, Uehira K, Kanouchi H, Samejima K, Minatogawa Y, William C Earnshaw. Three distinct stages of apoptotic nuclear condensation revealed by time-lapse imaging, biochemical and electron microscopy analysis of cell-free apoptosis. *Exp. Cell Res.*, **313**, 3635-3644 (2007)
- 8 Endo N, Nishiyama K, Okabe M, Matsumoto M, Kanouchi H, Oka T. Vitamin B<sub>6</sub> suppresses apoptosis of NM-1 bovine endothelial cells induced by homocysteine and copper. *Biochim. Biophys. Acta*, **1770**, 571-577 (2007)
- 9 Mitsuiki S, Hui Z, Matsumoto D, Sakai M, Moriyama Y, Furukawa K, Kanouchi H, Oka T. Degradation of PrPSc by keratinolytic protease from *Nocardia* sp. TOA-1. *Biosci. Biotech. Bioch.*, **70**, 1246-1248 (2006)
- 10 Kanouchi H, Taga M, Okamoto T, Yamasaki M, Oka T, Yamada K, Tone S, Minatogawa Y. Reduced Expression of Perchloric Acid-Soluble Protein after Partial Hepatectomy in Rats. *Biosci. Biotech. Bioch.*, **70**, 290-292 (2006)
- 11 Shimada D, Fukuda A, Kawaguchi H, Kato M, Yoshida H, Kanouchi H, Oka T. The effect of high dose of pyridoxine on mammary tumorigenesis. *Nutr. Cancer*, **53**, 202-207 (2006)
- 12 Shimada D, Fukuda A, Kanouchi H, Matsumoto M, Oka T. Vitamin B6 Suppresses Growth of the Feline Mammary Tumor Cell Line FRM. *Biosci. Biotech. Bioch.*, **70**, 1038-1040 (2006)
- 13 Kanouchi H, Miyamoto M, Oka T, Okamoto T, Tone S, Minatogawa Y. Perchloric acid-soluble protein is expressed in enterocytes and goblet cells in the intestine and upregulated by dietary lipid. *Biochim. Biophys. Acta*, **1760**, 1380-1385 (2006)
- 14 Endo N, Nishiyama K, Otsuka A, Kanouchi H, Taga M, Oka T. Anti-oxidant activity of vitamin B6 delays homocysteine-induced atherosclerosis in rats. *Brit. J. Nutr.*, **95**, 1088-1093 (2006)
- 15 Kanouchi H, Matsumoto M, Taga M, Yamada K, Oka T, Tone S, Minatogawa Y. Nuclear transfer of perchloric acid-soluble protein by endoplasmic reticulum stressors. *Protein Science*, **14**, 2344-2349 (2005)
- 16 Kanouchi H, Nishizaki H, Minatogawa Y, Tone S. Large complex formation of the inhibitor of caspase-activated DNase. *Apoptosis*, **10**, 651-656 (2005)

- 17 Hui Z, Doi H, Kanouchi H, Matsuura Y, Mohri S, Nonomura Y, Oka T. Alkaline serine protease produced by *Streptomyces* sp. degrades PrP(Sc). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **321**, 45-50 (2004)
- 18 Suzuki K, Nishida T, Matsumoto M, Kanouchi H, Kaneki K, Oka T. Purification, characterization and developmental expression of rat brain PSP protein. *Biochim. Biophys. Acta*, **1527**, 47-53 (2001)
- 19 Kanouchi H, Tachibana H, Oka T, Yamada K. Recombinant expression of perchloric acid-soluble protein reduces cell proliferation. *Cell. Mol. Life Sci.*, **58**, 1340-1343 (2001)
- 20 Kanouchi H, Oka T, Asagi K, Tachibana H, Yamada K. Expression and cellular distribution of perchloric acid-soluble protein is dependent on the cell-proliferating states of NRK-52E cells. *Cell. Mol. Life Sci.*, **57**, 1103-1108 (2000)

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

一般発表

中野秀哉、柿元俊彰、鈴木雅大、中井雄治、叶内宏明 ブラジル産プロポリスエタノール抽出物摂取による脳内遺伝子の発現変化 第67回日本栄養・食糧学会大会 2013年5月24日～26日 於 名古屋大学東山キャンパス (名古屋市)

豊田恒介、新村英士、桑原和代、嶽崎俊郎、叶内宏明 あまみ地域における食事習慣と血漿ホモシステイン濃度、脂質過酸化の関係 第二報 第67回日本栄養・食糧学会大会 2013年5月24日～26日 於 名古屋大学東山キャンパス (名古屋市)

豊田恒介、嶽崎俊郎、新村英士、桑原和代、叶内宏明 あまみ地域における食事内容と血漿ホモシステイン濃度との関係 第66回日本栄養・食糧学会大会 2012年5月18日～20日 於 東北大学 (川内北キャンパス) 東北大学百周年記念会館 川内萩ホール (仙台市)

宮崎悠太、鈴木雅大、松元光春、杉元康志、叶内宏明 ブラジル産プロポリスエタノール抽出物によるホモシステイン誘導性マウス認知機能の改善効果 第66回日本栄養・食糧学会大会 2012年5月18日～20日 於 東北大学 (川内北キャンパス) 東北大学百周年記念会館 川内萩ホール (仙台市)

藤木良佳、平島宜昌、鈴木雅大、岡達三、叶内宏明 ホモシステインによるU-251MG細胞を介したSH-SY5Y細胞死誘導機構 2010年度日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部大会 2010年9月24～25日 於 宮崎観光ホテル (宮崎市)

叶内宏明、平島宜昌、藤木良佳、瀬下奏、岡達三 ブラジル産エタノール抽出プロポリスによるホモシステイン誘導性神経細胞死の抑制作用 第64回日本栄養・食糧学会大会、2010年5月21日～5月23日 於 アスティ徳島 (徳島市)

叶内宏明、渋谷まゆみ、岡達三「ビタミンB6 細胞内取込みとNF-κB抑制作用の関係」第62回 日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部大会 2008年11月1～2日 於 別府大学 (別府市)

座長

- 第67回 日本栄養・食糧学会大会
- 2012年度 日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部大会
- 第64回 日本栄養・食糧学会大会
- 2010年度 日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部大会
- 2008年度 日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部大会

3) 特記事項