

【自然科学部門 共同研究】

新たに発見した視床下部小タンパク質による過食・肥満誘導機構の解明

浮穴 和義 代表研究者 広島大学大学院総合科学研究科(現 統合生命科学研究科) 教授

我々は間脳視床下部から新規遺伝子を発見し、それから産出される分泌性小タンパク質 Neurosecretory Protein GL (NPGL) の生理機能を解析している。ラットを用いた先行研究から NPGL は摂食亢進と脂肪蓄積を促すことが示唆されている。本研究では、肥満傾向を示す C57BL/6J 系統のマウスを用い、NPGL が過食と肥満誘導を引き起こすと予測し、NPGL の長期的な影響を調べることを目的とした。そのため、アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いた NPGL 前駆体遺伝子の過剰発現により、9 週間に渡る長期過剰発現実験を行った。その結果、摂食量・体重・脂肪組織重量が顕著に増加した。また、肝臓重量も増加しており、Oil-Red O 染色により肝臓内での脂肪蓄積が確認された。さらに、脂質代謝関連因子の mRNA 発現を解析した結果、脂肪組織での de novo 脂肪合成が示唆された。一方、自発活動量および呼吸代謝を測定したところ、自発活動量に変化は見られなかったが、暗期の活動期においてエネルギー消費量が減少した。最後に、NPGL 産生細胞は、摂食亢進因子であるガラニンを産生していることを見出した。以上のことから、マウスにおいて NPGL は、過食及びエネルギー消費の減少により脂肪蓄積を亢進し、早期に肥満を引き起こす新規脳因子であることが示された。

アジアにおける食と腸内細菌叢と生活習慣病に関する調査研究

中山 二郎 代表研究者 九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門 准教授
Endang Rahayu Professor, Universitas Gadjah Mada, Faculty of Agricultural Technology
Leslie Dalmacio Professor, University of the Philippines Manila College of Medicine
Shirchin Demberel Professor, Mongolian University of Life Sciences, Institute of Veterinary Medicine
Iyarit Thapisuttikul Assistant Professor, Mahidol University, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital

伝統的な食文化を維持しながらも、食の現代化が現在進行形で起きているアジア各国では、肥満や2型糖尿病罹病者の人口が激増している。我々は、この状況におけるアジア人の腸内細菌叢の異変と、その代謝異常症との関連について調査を行っている。本研究では、インドネシアの中都市であるジョグジャカルタにて、2型糖尿病患者、肥満患者、そしてコントロールとして健常者をリクルートして、糞便細菌叢の比較解析を行った。抗糖尿病薬は腸内細菌叢に影響していることが懸念されたので、抗糖尿病薬摂取者は除外して比較解析を行った。その結果、2型糖尿病患者では、unclassified Lachnospiraceae と Anaeroplasmataceae 科が増加していることが見出された。肥満患者は、 α 多様度が減少しており、菌叢全体が大きく変化していた。特にヒト腸内最優先属の *Bacteroides* 属や酪酸産生常在菌の *Faecalibacterium* 属が減少した。他にも酪酸を生産する細菌群が減少しており、酪酸による抗炎症作用やエネルギー消費亢進作用の減弱が疑われる。今後、さらにサンプル数を増やし、また菌叢に加えて代謝物解析を行うことで、アジアの現代食のもとで腸内細菌叢が織りなす腸内環境と、アジアで急増する代謝異常症との関連性について、真相に迫ることができると期待する。

【自然科学部門 個人研究】

活性イオウ含有食品による酸化ストレス関連疾患予防

異島 優 徳島大学大学院医歯薬学研究部薬物動態制御学分野 准教授

腎疾患や肝疾患、がんなどの多くの疾患には、「酸化ストレス」が病態の発症および進展に関与していることが知られている。生体はこの酸化ストレスに対応すべく、多くの抗酸化システムを構築しており、健康であり続ける術を身につけている。しかしながら、この酸化ストレスが過剰に産生され、抗酸化システムが破綻すると、病態発症につながってしまう。これまでに我々は、抗酸化システムの一つとして、血清中の活性イオウ分子に着目し、世界に先駆けてこの活性イオウ分子が健常時の血清中に非常に多量に存在することを発見した。この活性イオウ分子は強力な抗酸化活性を有しており、病態発症や進展に十分寄与しうる分子であると考えている。本研究では、実際に腎疾患患者血清中の活性イオウ分子が健常人と比較し、有意に減少していることを明らかにした。さらに、活性イオウを含む機能性食品のスクリーニングの結果、みつばち産品等の機能性食品中に活性イオウ分子が含有していること判明した。これらの結果より、機能性食品による活性イオウの摂取は、酸化ストレス疾患予防や進展抑制につながる可能性を秘めていると考えられる。今後は、実際に機能性食品による生体内活性イオウ量への影響と病態発症予防効果の関連を詳細に解析していきたい。

必須脂肪酸欠乏時に産生される脂肪酸の疾患への関与とその制御機構の解明

市 育代 お茶の水女子大学基幹研究院自然科学系 講師

必須脂肪酸は生体膜の主要な構成成分であり、生体の恒常性維持にも重要である。本研究では、必須脂肪酸欠乏時に産生される内因性の多価不飽和脂肪酸であるミード酸(20:3n-9)の生体における機能を明らかにするため、ミード酸の産生酵素であるFatty acid desaturase 2 (Fads2)の阻害剤またはノックアウトマウスを用いて、必須脂肪酸欠乏時にミード酸が減少したときの肝臓の表現型を調べた。Fads2の阻害剤を与えた必須脂肪酸欠乏マウスの肝臓ではミード酸が半分程度まで減少しており、必須脂肪酸欠乏のFads2ノックアウトマウスではミード酸の産生が完全に抑えられていた。両マウスとも通常の必須脂肪酸欠乏マウスに比べて、肝臓の中性脂肪およびコレステロールは蓄積していた。さらに、肝臓において炎症性サイトカインの遺伝子発現も増加していた。本研究より、必須脂肪酸欠乏時に産生されるミード酸は脂肪肝に対して防御的に作用する可能性が示された。

マウス肝臓オルガノイド培養を用いたNASH病態の解明

臼井 達哉 東京農工大学獣医薬理学研究室 特任講師

近年、飲酒や高脂肪食の摂取などに起因する肥満によって肝臓に脂肪が蓄積し、その後、脂肪肝炎を経て肝硬変へと進行する人が増加している。また、飲酒歴のない人にも非アルコール性脂肪肝（NASH）と呼ばれる脂肪肝が起き、将来的に肝硬変・肝がんに行進することが明らかになってきており、国内で約1千万人の罹患者がいると考えられている。

脂肪肝からNASHへ進展する要因として、インスリン抵抗性、酸化ストレスなどが報告されているが、いまだに明確な発症機序は不明である。また、食事・運動療法による減量が推奨されているが、確立した治療法が存在せず、肝臓が線維化した病態では致死性になる可能性があることから、新規治療法の開発が求められており、これまでとは違う病態へのアプローチ方法が必要とされている。

そこで本研究では、三次元オルガノイド培養法に着目し、NASH病態の進行と肝臓オルガノイドの形成能、組織形態の相関を検討することで、NASHモデルマウスの肝臓組織由来オルガノイドの有用性を明らかにすることを目的とした。

6週齢のC57BL/6JマウスにNASH誘発用飼料を4, 8, 12週間給餌し、進行度の違うNASHモデルマウス群を作製した。体重、肝重量および肝機能のモニタリングを行った後に、肝臓組織の病理組織学的構造を解析するとともに、肝臓オルガノイドを作製し、オルガノイド形成能および細胞マーカー発現を検討した。

NASHモデルマウス群では、コントロール群に比べて肝重量、血中ALT、トリグリセリドの増加、肝臓組織への脂肪滴の沈着および線維化の亢進がみられた。全ての群において肝臓オルガノイドの形成と、肝細胞マーカーであるアルブミンおよびCYP3A4/5発現が観察された。NASH飼料4週間給餌のマウス由来の肝臓オルガノイドが最も高いオルガノイド形成能を示した。NASH飼料12週間給餌のマウス由来の肝臓オルガノイドにおいて、細胞間接着の減少を伴う上皮間葉転換が観察され、コラーゲンI発現の増加が認められた。

以上の結果から、NASHモデルマウスの肝臓組織由来オルガノイドがNASH病態進行の新たな研究ツールとなる可能性が示された。

魚介類に豊富なオスモライト類による膵β細胞の機能向上と2型糖尿病予防

片岡 浩介 横浜市立大学・生命医科学研究科 准教授

2型糖尿病においては、末梢のインスリン抵抗性の増大に伴い、膵β細胞のインスリン分泌能が低下する（=β細胞機能不全）。これは、β細胞特異的な転写制御因子とりわけMafAの機能の破綻によることが明らかになってきている。一方、アミノ酸類自体タウリンがMafA量の制御に関与することを見出したので、本研究ではその分子機構や意義を探った。タウリンはオスモライトとして機能することが知られているが、予想に反して、オスモライトとしての機能はMafA量の調節には関係がないことが判明した。そこで、タウリンからMafAに至るシグナル経路を探索すると、WNK-SPAK/Osr1の阻害でタウリンによるMafA量の増加がキャンセルされたが、その下流のイオン・トランスポーターNKCCやNCCの阻害ではキャンセルされなかった。したがって、血漿中に比較的多く存在するタウリンは、WNK-SPAK/Osr1経路を介してMafAレベルを保つことでβ細胞の機能の維持を担っていると考えられる。細胞内に取り込まれたタウリンが、核内のMafAタンパク質を増加させる機構は不明なので、β細胞機能不全の改善を目指す上で、今後解明してゆかねばならない。

苦味成分による脂肪細胞機能調節の解析

加藤 英介 北海道大学大学院農学研究院 講師

苦味受容体は口腔内の味細胞に発現して食品の苦味を感知している。一方、近年になって口腔外の様々な組織でも発現していることが報告されているが、その役割の多くは明確になっていない。本研究では苦味成分であるクアシノイド類が脂肪細胞の脂肪蓄積を減少させるという知見をもとに、他の苦味成分が脂肪細胞の分化や脂肪蓄積などの機能に与える影響を評価した。また脂肪細胞における苦味受容体の発現についても解析した。その結果、様々な苦味成分が脂肪細胞モデルである3T3-L1細胞の脂肪蓄積を減少させること、3T3-L1細胞やマウス由来の白色脂肪組織において複数の苦味受容体が発現していることを確認した。また苦味成分による脂肪分解の促進に係る分子機構を解析し、既知の脂肪分解経路とは異なる機構により苦味成分が脂肪分解を促進していることを示した。これらの結果は、苦味受容体が脂肪細胞の脂肪代謝機能に関係している可能性を示唆している。今後、より詳しく苦味受容体と苦味成分、脂肪代謝の三者の関係を解析することで、脂肪細胞における苦味受容体の機能の解明につながると考えられる。

運動によるビタミンAの代謝調節がエネルギー代謝に与える影響

北風 智也 神戸大学大学院・科学技術イノベーション研究科 学術研究員
(現 神戸大学大学院・農学研究科 学術研究員)

運動により骨格筋はエネルギーを消費するが、その際、肝臓や脂肪組織から糖や脂質が供給されることで運動が持続可能となる。ビタミンAは骨格筋や肝臓、脂肪などでエネルギー代謝調節機能を有しており、ビタミンAが様々な組織に作用することで運動時のエネルギー供給に関与すると示唆される。実際、運動により血中のビタミンA濃度が上昇することが報告されている。しかしながら、運動により、どのように血中のビタミンA濃度が上昇するのか、また、運動時に上昇するビタミンAの生理的意義は何なのかは不明である。本研究では、運動によって骨格筋でのビタミンA代謝が促進される一方で、肝臓ではビタミンA代謝が低下することを見い出した。運動時におけるビタミンAの機能を明らかにするため、ビタミンA欠乏食摂取マウスを用いて、エネルギー代謝に与える影響を検討したが、肝臓での糖新生関連因子の発現量はコントロール食摂取マウスと同様に、運動によって顕著に増加した。また、ビタミンA欠乏食の摂取は持久力に影響を及ぼさなかった。今後、骨格筋や脂肪組織など他の組織を解析することで、運動時のビタミンAの機能を明らかにできると期待される。

有明海干潟での安全・美味しいアサリの大量養殖

北川 昇 熊本県立大学環境共生学部 後期博士課程

有明海は1950年代～1970年代頃、豊かな海として存在していた。漁業従事者も採貝や、魚等の漁獲で豊かな暮らしをしていた。しかしながら高度経済成長に伴い川砂や砂利の採取、海砂の採取等を行い、有明海に砂の供給がなくなった。その結果、干潟が砂泥化して、採貝漁業が不可能になった事が分かった。そこで、有明海の干潟をどのように改善すれば以前のような採貝漁業が可能であるかを調査した。そこで、今までの有明海の干潟環境維持には、1～2年に一回の台風の通過による泥の除去とホトトギスガイマットの除去が不可欠であることが証明された。また、干潟の場所によっては、冬の波浪もホトトギスガイマットの破壊には必要であることがわかった。その上で、二枚貝成長には干潟にこまめな覆砂が必要であることもわかった。現在は、二枚貝の捕食者であるツメタガイ、エイ、魚、鳥等の捕食をいかに防ぐかという課題に取り組んでいる。そこで、干潟に柵を設けネットで覆い、捕食圧の防止と効果を調査している。

一年間の調査期間ということもあり、アサリの大量養殖の対応策に道筋をつけただけで終了してしまったが、この先の展望を得るには大きな前進であったと確信している。もう、1～2年後に安全・美味しいアサリが作れるように努力していく所存である。

マウス母乳中に含まれる腸内細菌特異的IgG3抗体の産生における腸管上皮の役割

木村 俊介 北海道大学大学院医学研究院解剖学分野組織細胞学教室 助教
(現 慶應義塾大学薬学部生化学講座 准教授)

腸内細菌叢由来成分など腸管に存在する抗原に対する抗体産生については不明な点が多い。本研究では腸管における主要な抗原とりこみ細胞であるM細胞の解析を行った。網羅的発現分子解析の結果、M細胞発現分子として新たにSox8とOPGを見出した。それぞれの遺伝子欠損マウスを作成しM細胞の機能解析を行った。その結果、Sox8はM細胞の機能的成熟に重要な分子であり、欠損マウスでは新生仔マウスにおけるM細胞からの抗原取り込み能の低下、それに伴う腸管免疫能の低下が認められた。OPG欠損マウスではM細胞数の増加が起り、免疫能の上昇することで実験的大腸炎モデルに耐性を得ていた。一方でOPG欠損マウスはサルモネラに対して易感染性を呈した。これはサルモネラがM細胞から侵入することによると考えられる。これによりM細胞からの抗原の取り込みが、新生仔マウスにおける離乳後の抗体産生能の獲得に重要であること、M細胞数の制御が感染と免疫のバランスの制御に働いていることが明らかになった。

ヒト生理作用によるおいしさ評価に向けた食刺激と唾液反射の関係解明

日下部 裕子 農業・食品産業技術総合研究機構 食品研究部門 食品健康機能研究領域 ユニット長

これまでヒトの主観的評価としてとらえられてきた食物の「おいしさ」について、客観的・定量的な評価法の確立を目指し、本研究では、おいしさと関わりの深い生理作用である唾液分泌に着目し、食物のおいしさの指標としての利用可能性について検討した。まず、実際の食品に近いシンプルな系として、味付けをしていない、物理的性質の異なるゲル4種類を用いて咀嚼と唾液分泌の関係の解析を行った。その結果、咀嚼により生じる咬筋筋電活動と唾液分泌量に正の相関が認められた。また、一口の容量は唾液分泌量にはほとんど影響しなかった。続いて、甘味もしくは塩味を付与したゲルを用いて、咀嚼と味刺激と唾液分泌の関係について解析を行った。ところが、甘味・塩味どちらについても、味の強さの変化は唾液分泌量にほとんど影響しなかった。従って、唾液分泌量だけでおいしさを推測することは困難であると考えられる。一方で、少量でも噛み応えがあるものを咀嚼しながら食べることで唾液が分泌されることが示唆されたことから、今後、飲み込みやすい食品の品質デザインなどへの応用の可能性が考えられる。

肥満を有する2型糖尿病患者へのBCAA・オメガ3系脂肪酸付加食の食事療法が体組成及び糖代謝へ及ぼす影響

窪田 直人 東京大学医学部附属病院病態栄養治療部 部長(准教授)

1. 背景

糖尿病治療食である炭水化物食調整食に加えてBCAAとオメガ3系脂肪酸を併せて付加した食事療法を行うことは、エネルギー調整食単独の場合と比較して、肥満を伴う2型糖尿病患者における減量および骨格筋量減少抑制に関してより効果を有すると仮説を立て、その検証を行うこととした。

2. 方法

東京大学医学部附属病院糖代謝内科に入院する肥満を有する2型糖尿病患者を対象に二重盲検ランダム化比較試験を4群に分けて実施した。

A群：糖尿病食(糖質50%) + BCAA付加 + ω 3系脂肪酸付加

B群：糖尿病食(糖質50%) + BCAA付加 + ω 3系脂肪酸付加なし(P)

C群：糖尿病食(糖質50%) + BCAA付加なし + ω 3系脂肪酸付加

D群：糖尿病食(糖質50%) + BCAA付加なし + ω 3系脂肪酸付加なし(P)

3. 結果

各群の介入前後の変化率で検討したところ、体重はA群およびC群で退院後も有意に低下しており、オメガ3系脂肪酸の投与に体重抑制効果がある可能性が示唆された。C群ではさらに体脂肪量の低下も認められた。一方で骨格筋量についてはA群で有意な低下が認められたが、骨格筋率の変化率ではいずれも有意な変化は認められず、BCAAおよびオメガ3系脂肪酸サプリメントの骨格筋量保持効果を確認することはできなかった。

アミノ酸シグナルに着目したサルコペニア予防食開発のための分子基盤形成

小早川 美輝 九州歯科大学・口腔再建リハビリテーション学分野 博士課程

超高齢社会のわが国において、骨格筋の衰弱・萎縮（サルコペニア）を予防することは重要な課題である。うま味受容体である Tas1r1 と Tas1r3 の2量体は、味の感覚受容器として口腔粘膜の味蕾に存在するだけでなく、アミノ酸受容体として消化管や骨格筋などさまざまな組織に存在し、アミノ酸代謝を司っているが、その役割には不明な点が多い。そこで、本研究では骨格筋の恒常性維持における Tas1r1 の役割を明らかにすることを目的とした。8週齢マウス長指伸筋から採取した筋線維上のサテライト細胞の増殖・分化を誘導したところ、増殖と分化に伴い、Tas1r1 と Tas1r3 の発現が上昇し、特に Tas1r1 の増加が著明だった。さらに、マウスサテライト細胞培養株 C2C12 細胞における飢餓萎縮モデルでは、Tas1r1 の発現量が低下した。また、Tas1r1 を siRNA でノックダウンすると十分に増殖しないまま融合し未成熟な筋線維を形成した。以上より、Tas1r1 は、骨格筋の恒常性において異化と同化の切り替えスイッチとして働き、骨格筋の恒常性維持に不可欠であると考えられた。

食品成分修飾タンパク質を認識する自然抗体遺伝子配列の網羅的解析

佐々木 栄太 東京大学大学院農学生命科学研究科 助教

ポリフェノールやアスコルビン酸などの食品成分によって修飾されたタンパク質は、自然免疫系におけるリガンドとして働く可能性が示唆されているが、その生理的意義や疾病との関わりについては未解明な部分が多く残されている。そこで本研究は、様々な食品成分で修飾したタンパク質抗原に交差性を示す自然抗体の遺伝子配列を網羅的に解析することを目的に、ファージディスプレイ法を用いたマウス由来の一本鎖抗体提示ライブラリーを作製した。また、緑茶に含まれるポリフェノールであるエピガロカテキンガレート（EGCG）によってヒト血清アルブミン（HSA）を化学修飾し、それに対して高い親和性を有するファージを選別することに成功した。さらに、EGCG 修飾 HSA と強く相互作用する一本鎖モノクローナル抗体の重鎖・軽鎖可変領域の遺伝子配列を解読し、得られた自然抗体ライブラリー全体の中における位置付けを系統樹解析した。本手法は、様々な食品成分で修飾されたタンパク質に対しても適用可能である。今後、さらなる解析を行うことで、食品成分で修飾されたタンパク質と相互作用する自然抗体の特徴と、様々な抗原に対する交差性、およびその生理的意義が明らかになることが期待される。

腸内細菌との共生に必須の腸上皮組織維持機構の解明

佐藤 卓 東京医科歯科大学難治疾患研究所生体防御学分野 講師

我々の体が何ら侵襲を受けずに、膨大な数の腸内細菌と共生・共存するためには、これを許容する生体内システムが必要と考えられる。生体の抗病原体応答物質として最も有名なインターフェロン(IFN)は、腸内細菌由来成分の刺激によって腸管の免疫細胞から定常的に分泌され、感染や腸炎症から腸を保護している。一方、I型IFNの作用が適切に制御されない場合には免疫細胞が過剰に活性化し、全身に重篤な自己免疫性炎症が引き起こされる。本研究は、この生理的IFNシグナルから生体バリアである腸上皮組織を保護する機構の解明を目的とした。本研究では、とくに、腸上皮細胞供給の要である腸上皮幹細胞に着目し、これらにおいてIFNシグナルを適切に調節し、腸上皮組織の恒常性を保つために必須の仕組みを明らかにした。

細菌性食中毒における痛みの発生と毒素との関係性について

品川 敏恵 理化学研究所真貝細胞記憶研究室 専任研究員
(現 野崎徳州会病院附属研究所再生医学研究部門 主任研究員)

黄色ブドウ球菌による食中毒では嘔吐、下痢、腹痛などの症状が現れる。嘔吐は主に菌が産生する毒素(エンテロトキシン)によって引き起こされるが、腹痛の原因については良く分かっていない。そこで黄色ブドウ球菌の産生する毒素が痛みの発生とどのように関係しているのか調べ、腹痛が起きるメカニズムの一端を明らかにすることを目的とした。黄色ブドウ球菌エンテロトキシンSEAを培養した感覚神経細胞に与えると細胞内カルシウムイオン濃度が上昇した。また、マウスの足底に投与すると、機械刺激に対する感受性が上昇した。これらの結果から黄色ブドウ球菌エンテロトキシンSEAは侵害受容ニューロンを直接活性化し、痛みを発生させる発痛物質であることが明らかとなった。今後、黄色ブドウ球菌を原因とする食中毒の病態が生じるメカニズムの解明や、新たな腹痛治療法の開発に役立つと期待される。

授乳期からの継続的な食品ポリフェノール摂取がもたらす 脳機能発達を中心としたプラス効果の検討

嶋田 耕育 地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所食品機能性評価グループ 研究員

これまで食品三次機能成分であるポリフェノールは自身の抗酸化活性に加えて、代謝酵素や転写制御因子に働きかけることにより代謝的なストレスを緩和する作用を持つことが明らかになりつつある。しかしながらポリフェノールは構造的に脂溶性ビタミンやホルモンにも類似点を持つが、正常な脳への効果について、ビタミンのような微量栄養素的観点からなされた研究は現在のところなく、脳機能発達に対する影響についての知見は十分でない。本研究課題では授乳期からの継続的な食品ポリフェノール摂取による脳機能への効果を中心に検討した。C57BL/6N雄性マウスに対して離乳期よりポリフェノール類軽減飼料または左記の飼料に対してポリフェノール源としてレスベラトロールを日常摂取範囲内で加えた飼料を添加させ、生後10週齢で行動学的試験に基づく行動試験を実施した。結果、新奇環境における自発的活動性や不安様行動を評価するオープンフィールド試験において有意に影響する試験項目があることを見出した。また試験終了後の脳部位(扁桃体)での遺伝子発現解析を実施したところ200個程度の変動遺伝子を認め、これら変動遺伝子の幾つかは脳機能行動の変化と相関があることが認められた。以上のことから離乳期からの食品ポリフェノール類は脳内遺伝子発現変動を伴い、脳機能行動に影響を及ぼすことを見出した。

カテキンが老化網膜の視覚機能に与える影響の解析

杉田 祐子 大阪大学蛋白質研究所分子発生学 助教

超高齢化社会に突入した我が国において、老化に起因する視覚機能低下の防止や進行抑制は、現在日本の大きな課題の一つである。本研究においては、老化における視覚機能への影響を解析し、視覚機能の維持、老化予防法の開発とともに高齢者の健康寿命の延伸に貢献することを目的とする。老化が視覚機能にどのように影響を与えているのかを明らかにするため、視運動性応答(Optokinetic response)に注目し、若年野生型マウス、老齢野生型マウスの右眼からビデオ方式で視覚機能を計測した。視覚刺激として垂直方向の正弦波縞を使用した。この刺激パターンを様々な周波数パラメータで変化させ、マウスの周りに設置したモニタに呈示した。

実験の結果、老齢マウスは若年マウスに比べて視覚刺激の一部のパラメータで視覚機能が低下することが分かった。この結果から、老齢マウスは周波数特異的に視覚機能が低下する可能性が示唆された。

今後は、我々の身近にある食品成分が、老化による視覚機能の低下に与える効果とそのメカニズムを明らかにしていくことによって、ヒトの視覚機能の維持や視覚低下の抑制法の開発につながる研究を重ねていく予定である。

乳酸菌が生産する抗菌ペプチドの探索と構造・機能の解析

善藤 威史 九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門 助教

乳酸菌が生産する抗菌ペプチド・バクテリオシンは、食品保存をはじめ、安全性が求められる様々な用途への利用が期待されている。本研究では、新たな構造・特性をもつ乳酸菌由来バクテリオシンの獲得を目的とした。種々の分離源から乳酸菌を分離し、強い抗菌活性および特徴的な抗菌スペクトルを示し、とくに *Lactococcus* 属乳酸菌と同定された4株について解析を行った。種々の液体クロマトグラフィーによる精製と質量分析およびN末端アミノ酸配列解析による構造解析の結果、*Lactococcus lactis* の3株は、それぞれ構造が既知のバクテリオシンであるラクトコッシンA、ラクティシンQ、ナイシンZを生産していた。一方、*Lactococcus garvieae* に分類された分離株は、ガルピシンQとガルピシンMLに加え、新奇な構造をもつバクテリオシンを生産していた。ガルピシンQとガルピシンMLはすでに構造が決定されているが、同じ株によって他のバクテリオシンと同時に生産される例はこれまでにない。今後は遺伝子解析によって新奇バクテリオシンの構造を決定するとともに、生産機構や相乗作用についても解析を進める。

必須微量元素セレンの代謝臓器としての腸内細菌叢の機能解明

高橋 一聡 千葉大学大学院医学薬学府 博士課程

セレンは生体必須微量元素であり、天然には多くの化学形態が存在し、この時、セレンの生理的性質はそれぞれの化学形態に依存する。これまでに我々は、多様なセレン化合物をラットに静脈内投与した際と経口投与した際には、その栄養学的価値に違いが生じることを報告しており、経口投与時において多様なセレン化合物は同等な栄養源として利用されることを明らかにしている。本研究では、腸内細菌叢がセレンの代謝に関与し、その栄養学的価値に影響を与えることを明らかとした。腸内細菌叢は、摂取された様々なセレンを特定の化学形態へと代謝変換させ、その栄養学的価値を変化させていたことが観察された。すなわち、環境の違いにより多様なセレン化合物を摂取する宿主に対して、腸内細菌叢はその栄養学的価値を均一化し、どんなセレンであっても効果的に利用できる機構を担っていることが示唆された。従来想定されるセレンの代謝経路では、腸内細菌叢は考慮されておらず、本研究によって新たな代謝過程の提言に繋がると期待される。また、栄養補充剤などで臨床使用されるセレンの、安全かつ効果的な利用を目指す上で検討すべき代謝要因として、新たな知見が得られた。

シロアリ王の活動的長寿を支えるロイヤルフードの特定と機能解析

田崎 英祐 京都大学農学研究科昆虫生態学研究室 特定研究員

食に関する寿命制御の研究には、世代交代の期間が短いモデル生物を用いるのが一般的であるが、本質的に短命であるため、劇的な長寿の分子基盤の理解に知の空白を生んでいる。生殖分業の進化を遂げた真社会性昆虫のシロアリには、強力な長寿化選択の結果、王と女王の寿命が30年以上、つまり単独性昆虫の300倍以上にもなった種が存在する。このような他に類を見ない圧倒的長寿を実現するシロアリの王と女王が何を食べているのか、またその食の生理機能は何か明らかにすることを目指した。

本研究では、ヤマトシロアリの王と女王の食べ物（ロイヤルフード）のサンプリングを実現し、その後の成分分析を可能にした。まず、ロイヤルフードサンプルにおける脂肪酸分析を行ったところ、長鎖不飽和脂肪酸であるRF-A、RF-B、RF-Cが主要成分として検出された。次に、これらの成分の有する機能性を明らかにするため、抗酸化活性試験と培養細胞試験を行ったところ、RF-BとRF-Cに脂質酸化傷害に対する細胞保護効果が示唆された。現在、生体を用いた試験、及び脂肪酸以外の成分についても解析を進めており、今後重要な成分の発見が期待できる。

本研究を遂行するにあたり、助成を賜りました公益財団法人三島海雲記念財団に心より感謝申し上げます。

生理活性ペプチド・カルノシンを用いた慢性閉塞性肺疾患の予防法の確立

田中 健一郎 武蔵野大学薬学部生命分析化学研究室 講師

COPDは、全世界での死亡者数が年間300万人、予備軍を含めた患者数が2億人を超える呼吸器疾患であるが、禁煙以外の予防法は確立されていない。そこで、本研究では、アラニンとヒスチジンからなる内因性の抗酸化ペプチド・カルノシンのCOPD予防効果、及びその予防機構を、COPD動物モデル（エラスターゼ、及びタバコ吸入モデル）や*in vitro*の系を用いて解析した。

エラスターゼ依存のCOPDモデルに対するカルノシンの効果を解析したところ、カルノシンがエラスターゼ依存の肺胞壁破壊や呼吸機能低下を顕著に改善することを見出した。また、カルノシンはエラスターゼ、及びタバコ煙依存の肺での炎症反応を顕著に抑制した。そこで、*in vitro*の系を用いて予防機構を解析したところ、タバコ抽出物（CSE）依存の肺胞上皮細胞傷害がカルノシンの前処置により顕著に抑制されることを見出した。以上の結果から、カルノシンは肺胞上皮細胞傷害を抑制することによりCOPDに対して有効性を示す可能性が考えられた。今後、タバコ長期モデルでの解析や予防機構解析を行い、カルノシンを用いた世界初のCOPD予防法を提唱したいと考えている。

小胞体ストレス応答機構が筋線維特性の制御に及ぼす影響解明

徳武 優佳子 信州大学大学院総合工学系研究科 博士課程
(現 東北大学大学院農学研究科 助教)

骨格筋線維のタイプの違いは、食肉の「おいしさ」や「ヘルシーさ」の基盤となる。近年、細胞内で生じる小胞体ストレスは、骨格筋の筋線維型の移行にも関与することが報告されていることから、本研究では小胞体ストレスを感知して働く小胞体ストレス応答 (UPR) 分子の機能的関与について検証した。ニワトリ筋組織の筋線維タイプの移行に際して、複数のシグナル経路を有するUPRの中でも1つの経路が、遅筋タイプの筋線維の多い筋組織で高い発現を有することが明らかになった。さらに、この経路を培養C2C12骨格筋細胞株でノックダウンした際、PGC-1 α 、MEF2dといった筋線維の遅筋化に関わる因子の発現が抑制することが判明した。続いて、このシグナル特異的な阻害剤をニワトリ筋組織内に投与し、骨格筋線維型の変化の有無を検証したが、筋線維タイプの移行に有意な差を確認することができなかった。今後、骨格筋線維型の調節時期の検討を行い、外的刺激によって筋線維型調節を行う上で好ましい時期を引き続き検証していく必要がある。本研究によって、UPRが筋線維型調節と外環境ストレスを結ぶ橋渡しの役割を担う分子機構であることが強く示唆された。

味覚情報処理におけるカチオンチャネルの役割解明

豊田 博紀 大阪大学大学院歯学研究科 准教授

島皮質は、味覚の受容において非常に重要な脳部位である。ニコチン受容体は脳において豊富に存在し、シナプス機能の調節に深く関わっているため、味覚の受容において重要な役割を果たしている可能性が示唆される。本研究では、ニコチン受容体の活性化により、島皮質ニューロンのシナプス活動がどのように修飾されるかを検討した。その結果、島皮質第3層および第5層錐体細胞において誘導されるシナプス長期増強は、非fast-spiking細胞に発現している $\alpha 4\beta 2$ 型ニコチン受容体を介したGABA作動性シナプス伝達の増大により、抑制されることを見出した。また、島皮質第6層錐体細胞において誘導されるシナプス長期増強は、第6層錐体細胞に発現している $\alpha 4\beta 2$ 型ニコチン受容体を介して促進されることを見出した。これらの結果から、ニコチン受容体の活性化により、島皮質におけるシナプス活動が層ごとに異なった修飾を受けることが明らかになった。このため、ニコチン受容体の活性化により、味覚情報処理が変調される可能性が示唆される。今後は、細胞外電位記録等を用い、島皮質における味覚応答が、ニコチン受容体の活性化によりどのように変化するかを明らかにしたいと考えている。

細菌性肺炎制御に向けた、コメ由来ペプチドの探索および機能解析

永井 康介 新潟大学大学院医歯学総合研究科微生物感染症学分野 博士課程

肺炎はわが国の死因第3位の疾患であり、その死亡数は年間12万人に達する。超高齢社会を迎えた今日において、高齢者に増加し続ける肺炎の起因菌を制御することは喫緊の課題と云える。しかしながら、近年、抗生物質の乱用により主たる肺炎起因菌である肺炎球菌の薬剤耐性化が進行し、抗菌薬に抵抗性を示す耐性菌の登場が報告されている。そのため、抗菌薬に代わる新たな治療方法の開発が急務となっている。そこで本研究では、コメ成分から細菌および宿主由来の肺炎重症化関連因子をターゲットとし、その作用を阻害するタンパク質を選出・精製する。そして、候補タンパク質の肺炎重症化抑制作用について、各種細胞、およびマウスを用いた実験にて統合的に解析を行うことで、革新的な肺炎重症化抑制因子の同定、およびそれを用いた新薬の開発につなげることを目的とした。その結果、今回用いたペプチドに肺炎球菌に対する増殖抑制作用等は認められなかったが、宿主の免疫細胞に対して、過剰な炎症応答を抑制する作用があることが明らかとなった。今後は、肺炎球菌性肺炎モデルマウスを用いた解析を進め、コメペプチドの肺炎球菌性肺炎に対する治療効果を検討する。

皮膚での苦味受容体を起点とした新奇生体防御機構の解明とその応用

中村 元直 岡山理科大学大学院理学研究科臨床生命科学専攻 教授

ヒト苦味受容体は皮膚細胞にも発現することが明らかにされ、我々はこの受容体は有害物質を最前線で感受し、排除機構を作動させるとの作業仮説を立てた。ところで、我々の先行研究で25種類の苦味受容体の殆どは細胞内に局在することを示唆したが、唯一、TAS2R4のみが形質膜、細胞内の両方に局在することが謎であった。皮膚組織での苦味受容体の生理的意義解明に先立ち、この特異なTAS2R4の特徴付けを行うことを本研究の目的とした。まず、形質膜TAS2R4の活性をTGF α -shedding法で評価したが、苦味物質刺激に伴う有意な活性化は認められなかった。この結果は形質膜上のTAS2R4は機能的でないことを示唆する。一方、細胞内TAS2R4活性化をルシフェラーゼレポーター法で評価した結果、5種の応答エレメントの内、3種に有意な活性が認められ、G α_i 或はG α_{12} 型のG蛋白質との共役が考えられた。ただ、G α_i 欠損細胞を用いて同様評価をしても、正常細胞との応答差異は認められなかったため、主にG α_{12} 型のG蛋白質を介した情報伝達を予想させた。今後は、G α_{12} を含め、どのような伝達が行われているかを検討する。

ヒト腸内細菌に対する新規シヨ糖アナログ二糖の増殖効果と分解酵素に関する研究

西尾 俊幸 日本大学生物資源科学部生命化学科 教授

現在使用されている機能性オリゴ糖の殆どは、澱粉、シヨ糖、乳糖を原料として用い生産されているため、いずれもグルコース、フルクトース、ガラクトースのたった3種類の単糖の組合せから構成されている。このような事実を鑑み、私は、量産されサプリメントや医薬品として使われているアミノ単糖や酸性単糖とそれらの誘導体および希少単糖を構成糖として含む新規なオリゴ糖を酵素反応により合成し、生理機能特性を調べ、それらを次世代型の機能性オリゴ糖として開発することを計画した。

本研究では、甘味料や調味料として繁用されている代表的な食用オリゴ糖であるシヨ糖の構造に改めてスポットを当て、そのグルコース残基を上記の特殊単糖に置換したものを酵素反応により合成し、それらのプレバイオティクス機能の評価を行った。その結果、これらのシヨ糖アナログ二糖は、特定のビフィズス菌のみを良く増殖させる特性を示すことが分かった。このような特性は従来のプレバイオティクスオリゴ糖には見られないことから、何らかの新しい機能が期待される。また、シヨ糖アナログ二糖資化性菌から、これらの二糖の加水分解に関わる酵素を発見し、それらを同定することができた。

次世代機能性糖質素材の開拓およびバイオプロセス技術の開発

仁平 高則 新潟大学農学部 特任助教

健康管理に重要な食習慣において、機能性食品の積極的な摂取によって健康向上を図る動きが活発化している。機能性食品に対する国民の関心が高まる中で、機能性オリゴ糖は多くの国民に認識され、かつその安定供給が期待されている食品素材の一つである。現在天然物からの抽出、天然物の分解などにより生産されているが、今後オリゴ糖の多様性拡充は困難である。そこでオリゴ糖生産の鍵酵素として、ホスホリラーゼに注目した。当該酵素は、反応可逆性、厳密な反応位置選択性から、オリゴ糖生産に有効な触媒として注目されているが、既知酵素の数が少なく生産可能なオリゴ糖の種類が限定されている点、糖供与体の糖1-リン酸が高価なことから容易に使用し難い点など、オリゴ糖生産への適用可能範囲を限定している要因が存在する。それらを排除すべく、未知な反応特異性を有する酵素の探索、糖1-リン酸生産法の開発、ホスホリラーゼを鍵酵素とするオリゴ糖生産の検討を進めた。まず遺伝子情報を駆使し数種の既知および未知酵素を獲得した。さらに各種糖1-リン酸生産法を確立し、得られた酵素を用いて逆反応およびワンポット酵素合成法によりオリゴ糖（グルコシルスクロース）の生産に成功した。

内在性熱活性型レトロトランスポゾンの育種への応用

野沢 紘佑 北海道大学大学院生命科学院 博士後期課程

内在性の転移因子、トランスポズンは自らがコードする転移酵素を利用し宿主ゲノム内を移動することができ、宿主のゲノム構造を変化させる強力な要素である。トランスポズンの転移はしばしば、挿入先の遺伝子の破壊や近傍の遺伝子発現変化を引き起こし、宿主に様々な影響を与えることが報告されている。我々は、シロイヌナズナにおいてトランスポズンを用いて環境ストレス耐性を示す個体の作出に成功している。本研究では、我々が同定した“高温で活性化するトランスポズン *ONSEN*”を用いてゲノムの遺伝的な変化を誘導し、育種上重要な作物のストレス耐性を向上させることを目的とした。まず、公開されたゲノム情報を用いて *ONSEN* 様配列探索し、その活性の評価を行った。その結果、アブラナ科からマメ科までの広い範囲で、*ONSEN* の相同性配列と熱による活性が保存されており、転移能を維持している可能性が示唆された。さらに効率的な転移誘導のため、カルス誘導とDNAメチル化阻害を組み合わせるにより、転移数を大幅に増加させられることが示唆された。今後は各植物種での転移誘導の効率化とその転移集団を用いて、ストレス耐性を獲得した個体の探索を行うことを予定している。

食品中成分であるビタミンDによる脳神経細胞の分化誘導機構の解析

廣田 佳久 芝浦工業大学システム理工学部生命科学科 助教
(現 准教授)

生体内に取り込まれたビタミンD₃ (D₃) は、肝臓で25位が水酸化されて25-hydroxyvitamin D₃ (25D₃) となり、次いで腎臓で25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase (CYP27B1) により、1 α 位が水酸化された活性型である1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (1 α ,25D₃) となる。1 α ,25D₃ は、核内受容体であるビタミンD受容体 (VDR) に結合し、標的遺伝子の発現誘導を介して生理作用を発揮する。脳内には1 α ,25D₃ や25D₃ などのビタミンD代謝物が存在し、VDRやCYP27B1が発現しているが、ビタミンDが脳機能においてどのような役割を担っているのかは明らかではない。そこで我々は、ビタミンDの脳における生理作用を明らかにする目的で、マウス胎仔大脳から単離した神経幹細胞を用いて、神経細胞分化におけるビタミンDの作用について解析を行った。その結果、1 α ,25D₃ および25D₃ は神経幹細胞をニューロンおよびアストロサイトの両方に分化誘導する作用をもつことが明らかとなった。また、1 α ,25D₃ およびその誘導体、25D₃ によるニューロンへの分化誘導作用にはVDRは関与せず、LIF存在下におけるアストロサイトへの分化誘導作用はVDRを介して起こることが考えられた。さらに、25D₃ はCYP27B1によって1 α ,25D₃ に代謝された後に作用を示すのではなく、25D₃ 自身が直接作用を示すnongenomic作用が示唆された。

ミニエマルションを用いたナノスケール加工技術の開発

福井 有香 慶應義塾大学理工学部応用化学科 専任講師

本研究では、食品素材のナノスケール加工技術の開発を目的として、Water-in-oil (W/O) ミニエマルションに着目した。W/O ミニエマルションは、界面活性剤存在下で超音波などの機械的せん断力を負荷することで、油相中にナノサイズの水滴（ナノ水滴）を分散させた状態である。このナノ水滴内を微小な反応場として、ナノ粒子の作製と微細構造制御を行った。まず、ナノ水滴内において、多糖類であるアルギン酸とCa²⁺を混合してゲル化を行うことで、ナノ粒子が得られた。この際、機能性物質を共存させることで、機能性物質を内封したナノ粒子を得ることができた。次に、ナノ粒子の微細構造制御のために、2種類のポリマーからなるハイブリッドナノ粒子の作製を試みた。ナノ水滴内において、アニオン性多糖とカチオン性多糖を混合したところ、ポリイオンコンプレックス形成によるゲル化により、ハイブリッドナノ粒子が得られた。この際、ナノ水滴内の環境を変化させてポリマーの形態を調節することで、コアシェル型、相互侵入型高分子網目構造（IPN）など内部構造の制御が可能であった。

このようなナノ水滴を利用したナノ粒子の作製技術は、他の食品素材にも適用可能であり、今後、多様なナノ食品加工への寄与が期待できる。

カプサイシン受容体のプロスタノイドシグナル抑制による大腸がん予防機構の解明

福島 圭穂 徳島大学大学院医歯薬学研究部分子情報薬理学分野
(現 生命薬理学分野) 助教

本研究では、辛味成分capsaicinの受容体であるバニロイド・タイプ1 (TRPV1) 受容体シグナルが、大腸がんを悪化させるE型プロスタノイド4 (EP4) 受容体シグナルを抑制するメカニズムの解明を目指した。そして、capsaicinを始めとするTRPV1受容体を刺激する食品由来成分の大腸がん予防メカニズムを明らかにすることを目的とした。ヒト大腸がん組織の遺伝子解析により、大腸がんの好発部位であるS状結腸では、がん組織においてTRPV1受容体の発現が抑制されていることが明らかとなった。また、がん組織におけるTRPV1受容体の発現量は、EP4受容体や大腸がんマーカーであるシクロオキシゲナーゼ2 (COX-2) の発現量と逆相関することを明らかとした。さらに、ヒト大腸がんモデル細胞であるHCA-7細胞を用いた検証により、capsaicinによってTRPV1受容体を刺激すると、EP4受容体シグナルによるCOX-2の発現が抑制されることが明らかとなった。本研究により、capsaicinなどTRPV1受容体を刺激する食品成分の摂取によって、大腸細胞のCOX-2の発現を抑制し、がんの発症や悪性化を抑えられる可能性が示された。今後、TRPV1受容体シグナルをより詳細に解析することで、大腸がんの予防メカニズムが明らかになるものと期待される。

新たな脂肪肝制御因子CRTC1活性化による 非アルコール依存性脂肪肝の治療

松村 成暢 京都大学大学院農学研究科 助教

本研究では、新たな脂肪肝制御因子であるCRTC1の生理機能、活性調節機構の解明を行った。CRTC1を全身性に欠損するマウスに高脂肪食を与えると、一ヶ月ほどで肝臓重量の増加および非常に重篤な脂肪肝を発症することが明らかとなった。また、CRTC1欠損マウスは高脂肪食摂取により副精巣周囲脂肪組織のマクロファージの浸潤による炎症が引き起こされ、脂肪細胞の壊死が観察された。

次にCRTC1を肝臓特異的に欠損するマウスを作成し検討を行った。肝臓特異的CRTC1欠損マウス(CRTC1LKO)に高脂肪食を与えても脂肪肝を発症しなかった。また、遺伝子発現や臓器重量にも変化がみられなかった。以上の結果より、脂肪肝制御因子として発見したCRTC1は肝臓において脂肪の代謝を制御しているのではなく、脂肪組織の炎症を制御していることが明らかとなった。これによりCRTC1欠損マウスの脂肪組織は摂取した脂肪を脂肪細胞中に貯蔵できなくなっていた。結果として余剰な脂肪の大部分が肝臓へと集積し、脂肪肝を引き起こしていると推測された。

長鎖脂肪酸による気管支喘息誘発機序の解明

水田 健太郎 東北大学大学院歯学研究科口腔病態外科学講座歯科口腔麻酔学分野 准教授

肥満は気管支喘息の主たるリスク因子の1つである。肥満者の血中には食事由来の長鎖脂肪酸が過剰に存在しており、近年「肥満喘息」と「脂肪酸摂取」との相関性が指摘されている。我々はこれまでに、長鎖脂肪酸の特異的受容体であるFFAR1が気管平滑筋に発現しており、長鎖脂肪酸が作用すると気管平滑筋を収縮させて気管支喘息発作を増悪させることを明らかにした。しかし、長鎖脂肪酸が気管支喘息の主病態である気道粘液過剰分泌をもたらす機序は不明であった。そこで本研究では、肥満喘息の誘発物質として長鎖脂肪酸に着目し、その気道粘液過剰分泌促進機構を解明することを目的とした。

その結果、ヒト気管上皮細胞・組織におけるFFAR1の発現を同定した。また、ヒト気管上皮細胞に長鎖遊離脂肪酸又はFFAR1選択的作動薬を投与すると、ヒト気道粘液の主成分であるムチンの9割以上を占めるMUC5ACの遺伝子・蛋白発現量が増加していることを明らかにした。さらに、この作用はMEK-ERK-CREB経路を介して生じることが明らかになった。以上より、FFAR1はヒト気管平滑筋だけでなくヒト気管上皮にも発現しており、気道粘液分泌を促進することで気管支喘息症状悪化に寄与することが示唆された。

食品成分による抗老化アディポカインNAMPTの分泌促進メカニズムの解明

三谷 壘一 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 助教
(現 信州大学農学部 助教)

加齢に伴う生体内のニコチンアミドアデニンヌクレオチド (NAD⁺) 量の減少が、全身の老化現象に繋がるとされている。NAD⁺合成経路の律速酵素であるNAMPTは、脂肪細胞から分泌される抗老化アディポカインとして知られている。実際に、老化マウスの血中へNAMPTを投与することで、組織でのNAD⁺量が増加し、老化現象が緩和されることが証明されている。本研究では、抗老化アディポカインであるNAMPTの分泌を促進する成分を食因子から探索し、その分泌機構に関して研究をおこなった。脂肪細胞のモデル細胞である3T3-L1細胞を用いてNAMPTの分泌を促進する成分を探索したところ、ブドウ果皮に含まれるレスベラトロールが、NAMPTの細胞外分泌量を増加することを見出した。さらに詳細な作用機構を解析した結果、レスベラトロールは、NAMPTのタンパク質発現量には影響を示さず、翻訳後修飾の1つであるNAMPTのアセチル化状態を減少することが明らかとなった。NAMPTの脱アセチル化反応は、細胞外分泌の必須条件であることから、レスベラトロールは、翻訳後修飾を介してNAMPTの分泌を促進することを発見した。今後、さらなる分泌制御機構を明らかにしていくことで、食品成分による抗老化戦略へと繋げていくことを目指している。

食への意欲に関わる脳領域の同定と機能解析

宮坂 信彦 国立研究開発法人理化学研究所脳神経科学研究センターシステム
分子行動学研究チーム 副チームリーダー

匂いの記憶は、食物の探索、摂食意欲、食嗜好などに大きな影響を与える。本研究では、ゼブラフィッシュにおける匂いとエサ報酬の連合学習系を用いて、その神経回路メカニズムを解析した。誘引・忌避を示さない中立な匂い物質の呈示後にエサ報酬を与えるトレーニングを行うと、魚はその匂いやエサ投与口に対して誘引行動を示すようになった。連合学習群および非連合学習群における匂い提示後の脳内c-fos mRNAの発現を比較したところ、腹内側視床において、非連合学習群より連合学習群で多くの陽性細胞が観察された。また、トレーニングをしていない魚を慣れ環境から新奇環境に移すことでも、腹内側視床のc-fos陽性細胞数が増加した。さらに、新奇環境群と匂い-エサ報酬連合学習群のc-fos陽性細胞は、同一の神経ペプチドを発現する興奮性ニューロンの集団であることが明らかとなった。このことから、腹内側視床の活性化は両実験群に共通した脳の状態を反映し、探索行動やエサ報酬の獲得など意欲行動との関連が示唆された。

高活性プレニルフラボノイドの臓器蓄積特性の解明

向井 理恵 国立大学法人徳島大学・大学院社会産業理工学研究部・生物資源産業学域 准教授

フラボノイドは野菜や果物などの植物中に広く分布する色素成分であり、種々の生理機能が報告されている。近年、フラボノイドにプレニル基が結合したプレニルフラボノイドがその基本構造のフラボノイドよりも強い機能性を発揮することが報告されたが、吸収代謝のメカニズムは不明点が多い。そこで、本研究ではこれらプレニルフラボノイドの生体利用性の特徴を見出すことを目的とした。

検討では、プレニルフラボノイドと薬物代謝酵素との関連、ならびに臓器構成細胞への取り込みと排出について非プレニル型フラボノイドと比較する実験を行った。評価は実験動物あるいは培養細胞で実施した。フラボノイドの代謝に関わるグルクロン酸抱合酵素の発現に対するプレニルフラボノイドの効果は非プレニル型フラボノイドと同等であった。また、グルクロン酸抱合酵素による抱合反応についても、両者に違いはなかった。一方で、臓器構成細胞への取り込みの実験については、プレニルフラボノイドのほうが多く取り込まれ、また排出が少なくなる傾向が認められた。本研究の成果で得られたプレニルフラボノイドの排出の低さが、高い生理機能発現の一要因であると考察した。

オメガ3脂肪酸の構造特異的性に着目した喘息病態への抗炎症作用の解明

持丸 貴生 慶應義塾大学医学部呼吸器内科 助教
(現 独立行政法人国立病院機構東京医療センター アレルギー科 医師)

難治性気管支喘息は、吸入ステロイドを中心とした既存の治療薬に抵抗性を示す病態であり、既存の治療薬と異なる新たな喘息治療薬の開発かが望まれている。

一方、魚油に多く含有されるオメガ3脂肪酸（EPAやDHA）の抗炎症作用は様々な疫学調査で報告されてきた。オメガ3脂肪酸の気管支喘息に対する有用性を報告した疫学研究は多数あるが、オメガ3脂肪酸の抗炎症作用の機序については、完全には証明されていない。

そこで申請者は、「なぜオメガ3脂肪酸が抗炎症作用を示すか?」という学術的な問いに対して、オメガ3脂肪酸のみが有する構造的な特徴に注目して解析することを着想した。

気管支喘息患者の発症の環境要因の一つであるダニ抗原による喘息モデルマウスを用いて解析を行った。同モデルにおいて、EPA投与群で気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞の減少、肺組織のmRNA解析ではIL-5、IL-13、CCL-11、TNF-a、IL-6の発現が抑制された。

EPA投与群の肺を用いた網羅的脂質解析では、EPAのオメガ3位の二重結合が代謝されて産生されるエポキシ環を有する代謝物17,18-Epoxyeicosatetraenoic acid (17,18-EpETE)が増加していた。

同じマウスモデルを用いて17,18-EpETE投与の効果を検討したが、本研究では明らかな効果は示されなかった。原因として、17,18-EpETEの抗炎症作用活性が弱い、化合物として不安定である、などが考えられる。投与経路などを含めたさらなる検討を要する。

乳酸菌が産生する希少脂肪酸の代謝経路の解明と 神経細胞活性化作用の解析

森戸 克弥 徳島大学大学院薬科学教育部創薬科学専攻 博士後期課程1年(現3年)

アルツハイマー病などの認知機能障害を示す神経変性疾患は、腸内細菌叢異常との関連性が報告されている。近年、乳酸菌がリノール酸を代謝して産生する様々な脂肪酸が見つかっており、これら希少脂肪酸は免疫機能調節作用や消化管バリア改善作用などを示すことが報告されている。本研究では、乳酸菌が産生するヒドロキシ脂肪酸(HFAs)が細胞機能に与える影響の解明を目的として研究を行った。

チャイニーズハムスター卵巣細胞の野生型とペルオキシソーム(PEX)欠損型を用いた解析から、HFAsはPEXにおける β 酸化によって鎖長短縮されることが明らかとなった。この代謝経路はヒト消化管細胞においても観察された。PEX数及び β 酸化における律速酵素量はHFAs処理時間依存的に増加した。さらに、HFA処理した細胞の脂肪酸代謝活性は有意に増加していた。以上より、HFAsは主にPEXの β 酸化によって分解されること、この過程でPPARの活性化を介し脂質代謝能を増強することが明らかとなった。PPAR活性化剤はアルツハイマーを予防する可能性が報告されている。本研究成果は腸内細菌が脂質代謝物を介しアルツハイマー病を予防する可能性を示唆する。今後、HFAsの体内動態と神経細胞への作用を調べる必要がある。

食品汚染微生物に対する昆虫味覚

柳川 綾 京大大学生存圏研究所 助教

本課題は、昆虫目が、環境中に多く存在する微生物を味覚情報としてどのように知覚しているのかを調査したものである。甘味と酸味を嗜好することが知られているハエ目は腐った食物などを餌とし、食品汚染を媒介することで知られる衛生害虫である。ハエにとって、微生物シグナルは、産卵場所及び餌資源の有益なシグナルともなり得るが、同時に日和見感染菌や昆虫病原性微生物とも遭遇しうるため、有害なシグナルともなり得る。本課題では、味覚刺激によって反射的に誘導されるグルーミング行動をモデルに、味覚遺伝子情報が明らかなショウジョウバエを利用して、ハエ目をはじめとした昆虫が、環境中微生物をどのように感じているのかを調査した。グラム陰性菌表面物質であるリポポリサッカロイド(LPS)に対する組換え個体の反射反応を分析した結果、LPSが、基本的には苦み・忌避物質、と知覚されているものの、一方で、わずかな量であれば、好ましいものとして知覚されている可能性が示された。その認識は、量に起因するようであったが、甘味と苦味受容に関わる複数の遺伝子が同時に関与する複雑な受容機構であることが明らかになった。

食品添加物による自然リンパ球を介した経口免疫寛容の 獲得阻害作用に関する研究

山下 弘高 岐阜薬科大学薬理学研究室 講師

食物アレルギーは患者数が増加しているアレルギー疾患の一つである。食物アレルギーに対する有効な治療薬や治療法は存在しておらず、発症の予防が重要である。食物アレルギーは乳幼児期に発症することが多く、乳幼児期の食生活が影響する可能性が考えられる。そこで、食品添加物の食物アレルギーの発症への関与を検討したところ、特にサッカリンナトリウムが、食物アレルギーの発症を補助する作用を有する結果が得られた。

本研究では、その作用機序として、幅広い芳香族化合物を認識できるAHRが関与していると仮定し研究を行った。その結果、マウスモデルにおいて、サッカリンはAHRに作用することで経口免疫寛容の獲得を阻害している可能性が示唆された。

一方で、小腸上皮株化細胞を用いた食品添加物の評価系の構築を試みた。代表的なAHRのリガンドであるFICZはAHR-CYP1A1の基軸が確認できたが、サッカリンはCYPの発現に作用しなかったことから、評価系の構築には別のアプローチが必要であると考えられた。

これらの成果から、サッカリンは消化管上皮細胞ではなく、別の免疫細胞からのサイトカインを介してILC3の活性や誘導を阻害し、食物アレルギーの発症に関与していると考えられた。

※所属、役職は申請時、()内は2019年7月報告書提出時