

【自然科学部門 共同研究】

鼻腔炎症に起因する脳腸連関の変動及び摂食行動の変化

石井 さなえ	研究代表者	杏林大学・保健学部・臨床検査技術学科	准教授
楠本 郁恵	共同研究者	鹿児島大学大学院・医歯学総合研究科	助教
三島 由祐子	共同研究者	杏林大学・保健学部・臨床検査技術学科	講師
大崎 敬子	共同研究者	杏林大学・医学部・感染症学	教授

慢性的な鼻腔炎症は精神神経疾患の原因になりうる。マウスを用いたこれまでの研究から、慢性鼻腔炎症により嗅球の萎縮、腸内細菌叢の変動、成長に伴う体重増加の抑制が起こることを明らかにした。そこで本研究では、慢性鼻腔炎症が摂食調節機構にどのように関与するかを明らかにすることを目的とした。8週齢の雄マウスの両側鼻腔に生理食塩水もしくはリポ多糖（LPS）を週に3回、10週間投与し、投与後は無処置のまま10週間飼育した。LPS投与群では投与開始から数週間で、摂食量の減少、体重増加の抑制、軽微な嗅覚機能の低下が見られた。組織学的解析により、LPS投与群では嗅上皮の損傷と、広範囲の脳領域におけるグリア細胞の活性化が見られた。また、腸内細菌叢のメタゲノム解析の結果、LPS投与群では、腸内細菌叢の成熟と環境順化が遅れる可能性が示された。これらの結果から、慢性鼻腔炎症は脳組織の損傷と腸内細菌叢の変動を介して摂食調節機構を乱す可能性が示された。今後はその分子機序を明らかにし、慢性鼻腔炎症が精神神経疾患を引き起こす機構解明及び予防・治療法の開発に貢献する。

霊長類消化器における栄養素と危険物の化学受容機構の解明

岩槻 健	東京農業大学	応用生物科学部	食品安全健康学科	教授
今井 啓雄	京都大学	霊長類研究所（現 ヒト行動進化研究センター）	ゲノム進化分野	教授

消化器は外界からの栄養素を認識し、消化吸収、代謝、ホルモン分泌などを行う他、危険物を察知し生体防御機構を活性化するなど生命維持に欠かせない役割を担う。これまで、消化器には味細胞様細胞である内分泌細胞やtuft細胞などの化学センサー細胞が存在することは知られていたが、in vitro培養系が存在しなかったことから栄養素や危険物の認識メカニズムについての理解は進んでいない。

本研究では、腸管に存在するtuft細胞に着目し、ニホンザルより腸管オルガノイド培養系を構築した。腸管オルガノイド内では、tuft細胞の自律的な細胞分化は見られなかったため、IL-4およびIL-13によりtuft細胞への分化を誘導し遺伝子発現変化を網羅的に解析した。その結果、tuft細胞のマーカーやNADPHオキシダーゼのメンバーに属するDUOXという酵素群の発現上昇が観察された。今後の検証は必要であるが、tuft細胞がスーパーオキシドを生み出し生体防御につなげていることが示唆される結果となった。

腸内細菌代謝産物脂肪酸による免疫関連疾患制御の分子免疫学的解析

西山 千春 研究代表者 東京理科大学・基礎工学部・生物工学科（現 先進工学部・生命システム工学科）教授
小川 順 共同研究者 京都大学大学院・農学研究科・応用生命科学専攻 教授

腸内細菌叢のバランス破綻が、肥満や糖尿病、がん疾患、アレルギー疾患などの発症リスクや病態と相関することが知られている。本課題では、腸内細菌の代謝産物である脂肪酸類について、免疫細胞の機能に及ぼす影響を細胞や個体レベルで解析し、分子機構と生理的意義を明らかにすることを目指した。

難消化性食物繊維を腸内細菌が分解する際に産生される短鎖脂肪酸が、血球系細胞の遺伝子発現を調節し、抗炎症機能を誘導することが多く報告されている。アレルギー反応のエフェクター細胞であるマスト細胞も短鎖脂肪酸によって細胞活性化が抑制されるが、その機序はほとんど明らかになっていない。私たちは、短鎖脂肪酸がIgE依存的なマスト細胞活性化を抑制し、全身性や局所性のアナフィラキシー反応を緩和することを確認し、その機構としてヒストンアセチル化酵素阻害活性とGタンパク質共役型受容体リガンド活性が関わることを明らかにした。

また、腸内乳酸菌が多価不飽和脂肪酸を代謝変換することが共同研究者・小川順教授らによって見出されており、このような乳酸菌代謝産物が宿主にとって有益な作用を発揮する可能性が期待されている。本課題では、マクロファージや樹状細胞による炎症反応を抑制する γ KetoCについて、その経口摂取が炎症性腸疾患や多発性硬化症の病態を緩和することや、その機構の一つとして、抗酸化ストレス経路の活性化が寄与することを示した。

【自然科学部門 個人研究】

小胞体ストレス研究の新機軸から挑む「食べ過ぎ」行動を誘発する分子メカニズムの解明

赤井 良子 金沢医科大学 総合医学研究所生命科学研究領域 助手

哺乳動物の摂食行動は視床下部を中心とした神経ネットワークによって制御されている。視床下部は摂食制御ホルモンおよび栄養素を感知し、全身のエネルギーバランスを一定に保つ役割を果たしている。また中脳はドーパミン神経により脂分や糖分といった食事の嗜好性を制御している。さらに大脳皮質は食の探索行動と連携することが分かっている。しかし一方で拒食や過食は心的ストレスや鬱病と関連すると考えられているが、そのような摂食行動異常の神経機構や分子機構は未だ不明な部分が多い。

これまで私たちは哺乳動物の小胞体ストレスについて研究を行ってきた。そのためにマウス個体レベルで小胞体ストレスを解析する実験の機会は少なくない。ツニカマイシンとよばれる薬剤は、培養細胞や酵母菌ではもちろん、マウスに小胞体ストレスを加える際にも頻繁に使われる。また意外なことにツニカマイシンはマウスに過食行動も引き起こす。このことから私たちは小胞体ストレス応答分子が摂食行動の制御に関与するかもしれないと考えた。

そこで摂食中枢特異的に小胞体ストレス応答分子であるIRE1、ATF6、およびPERKを欠損させたマウスを用いて過食誘導実験を行い、摂食量と飲水量を測定した。興味深いことにPERKを欠損させたマウスでは摂食量の増え方が他に比べて小さかった。また視床下部の摂食中枢に由来する細胞株を用いた実験からはGADD34が摂食制御ホルモンのシグナル経路と影響するデータも得られた。これらの結果はPERK経路が少なくとも部分的に摂食中枢で過食行動を制御する機能を持つ可能性を示唆している。

乾癬・乾癬性関節炎の病態形成におけるメタボリック症候群および高脂肪食・シヨ糖負荷の影響の検討

赤木 貴彦 川崎医科大学 リウマチ・膠原病学 博士課程（現 講師）

乾癬は表皮角化細胞の過剰な増殖・免疫応答により炎症性の皮膚角化をきたす疾患である。肥満や高脂血症などのメタボリック症候群の合併が多いが、それらがどのように乾癬の病態に関与するかは明らかでない。本研究では、乾癬モデルマウスを用いて肥満・高脂血症が乾癬に与える影響を解析した。高脂血症モデルとして肥満を起こさないApoe欠損マウスを用いた。高脂肪食により肥満を誘導した後、イミキモドを耳に塗布し、乾癬皮疹を誘発した。その結果、肥満のみ、高脂血症のみでは乾癬病変の有意な悪化はなかったが、肥満と高脂血症の併存により著明に皮膚病変が悪化した。皮疹部ではIL-23A/17A/6/19等の炎症性サイトカインやCCL20、CXCL-1/3/5等のケモカインの遺伝子発現が亢進した。また、乾癬誘発の無い肥満群・高脂血症群の皮膚で、それぞれCCL-20・IL-19遺伝子発現の上昇傾向を認めた。正常ヒト表皮角化細胞では、レプチン、パルミチン酸がIL-17AまたTNFによるサイトカイン産生を増強した。これらの結果より、レプチン・パルミチン酸が表皮角化細胞の活性化を介して乾癬様皮疹を増強する機序が考えられた。また、肥満または高脂血症により、前乾癬状態といえる炎症病態が皮膚に存在することが考えられ、前乾癬状態を基盤に乾癬病変が発症・増悪する機序が考えられた。

中鎖脂肪酸の腸管上皮幹細胞に与える影響の解明とその疾患への応用

五十嵐 正樹 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 助教

各臓器、組織の恒常性は、それぞれの組織幹細胞によって維持される。幹細胞の過剰な増殖は発癌につながり、幹細胞機能の低下は組織機能低下をきたす。よって、幹細胞の増殖、分化機能を適正に調節することが加齢性疾患の予防に重要である。本研究では中鎖飽和脂肪酸に着目し、カロリー制限同様に、パネート細胞からサイクリック ADP リボースの分泌を促し、腸管上皮幹細胞の自己複製制御機構（CAMKK-AMPK-NAD⁺-SIRT1-S6K1 経路）を活性化させることを明らかにした。本研究により、飽和脂肪酸とは異なる中鎖飽和脂肪酸のパネート細胞活性化を介した粘膜修復増進作用、腸管免疫強化作用、さらには発癌抑制効果が期待される。今後、さらに、中鎖脂肪酸によるこれらの制御メカニズムを詳細に明らかにすることで、中鎖飽和脂肪酸の腸管を介した健康増進効果を明らかにしていきたい。

12 α 水酸化一次胆汁酸による小腸粘膜バリア脆弱化機構 —免疫応答への波及効果—

石塚 敏 北海道大学大学院 農学研究院 基盤研究部門 教授

食べ物から多くのエネルギーを摂ると、12 α 水酸化胆汁酸の分泌が増える。この状態を模倣するため、12 α 水酸化胆汁酸をラットの餌に適量加えることで消化管のバリア機能が低下する。この研究では、12 α 水酸化胆汁酸によるバリア機能の低下が消化管のどの部位で生じるのか、また粘膜での免疫応答に及ぼす12 α 水酸化胆汁酸の作用を検証した。ラットを用いて消化管透過性マーカーを経口投与し、糞中に排泄された割合を消化管透過性の増加、つまり消化管バリア機能低下の指標とした。これまで二次胆汁酸が消化管バリアを低下されることは知られていたが、12 α 水酸化胆汁酸を与えた上で二次胆汁酸が増えない条件にしても消化管バリア機能の低下が観察されたことから、一次胆汁酸が消化管バリア機能の低下を誘導することが示唆された。門脈血中の12 α 水酸化胆汁酸と消化管バリア機能低下の間には明確な相関があることを見出し、バリアの脆弱化が小腸部位で生じた可能性が示唆された。さらに、12 α 水酸化胆汁酸が摂取ラットの回腸ではIgA濃度の増加が観察された。これらのことから12 α 水酸化一次胆汁酸は小腸粘膜でのバリア機能を低下させるとともに、その場での免疫応答に関与することが示唆された。

胎盤関門トリプトファン動態の再構築に基づく 妊娠初期栄養インデックスの確立

稲垣 舞 徳島大学大学院医歯薬学研究部（薬学域） 助教

妊娠初期における、胎盤関門を介した妊婦から胎児への栄養供給は、胎児の発達に重要である。中でも、必須アミノ酸であるトリプトファン（Trp）は、母体血から胎盤関門に輸送され、胎盤内でキヌレニンやセロトニンなどの生理活性物質に変換され、胎児発育に重要な役割を果たす。そこで、胎盤関門におけるTrp代謝物の産生量を定量的に評価する方法論に基づき、Trp代謝物の胎盤内産生量及び胎児供給量を最大化する新たな栄養インデックスを確立し、胎児への効率的なTrp代謝物の供給を実現させることが重要である。本研究では、胎盤内Trp代謝物産生量に対する栄養インデックスの寄与解明のための科学的エビデンスを取得することを目指し、ヒト胎盤関門におけるTrpの輸送・Trp代謝物産生機構を、分子的・定量的に解明することを目的とした。本研究を通じて、胎盤におけるキヌレニンの産生には、胎盤関門における中性アミノ酸輸送体を介したTrp輸送が寄与することを明らかにした。今後は、ヒト胎盤関門におけるTrp輸送モデルに基づいた数理シミュレーションに展開することによって、Trp代謝物産生量予測モデルの基盤構築につながる意義がある。

食塩負荷が腸管神経叢に与える影響と腸管グリアの Na⁺センサーNa_xの役割

井上 浩一 名古屋市立大学 医学研究科 准教授

腸管での食塩吸収調節は体内へのNa⁺貯留に関与するが、食塩摂取による腸管でのNa⁺吸収における腸管神経叢の詳細な機能は不明な点が多い。最近我々は、Ca²⁺感受性蛍光蛋白G-CaMP7が脳内の神経細胞やグリア細胞に発現する遺伝子改変マウスにおいて腸管神経叢でのG-CaMP7の発現を見出し、それらの神経叢は一過性のCa²⁺上昇を見せており、腸管神経叢の反応を経時的に観察できる。脳内では、グリア細胞にNa⁺チャンネルであるNa_xとエンドセリン受容体ET_BRが発現しており、ET_BRの活性化により、脳室内のNa⁺の吸収及び調節をしていることが知られているため、我々は、腸管でのNa⁺吸収において類似のシステムが神経叢からのシグナルにより作用している可能性を考え、中枢神経系のように腸管のグリア細胞でもNa⁺センサーNa_xが発現し、食塩負荷により腸管神経叢のCa²⁺変化の反応が影響を受けるか検討した。

まず、腸管の神経叢にNa_xおよびET_BRの発現が認められた。そこで、上記G-CaMP7マウスの腸管神経叢を用い、蛍光Ca²⁺イメージング法を行い、Ca²⁺変動の変化を観察した。しかしながら、細胞外Na⁺濃度の変化による腸管神経叢のCa²⁺変動の変化は認められなかった。ET_BRは腸管の発生において非常に重要であるが、ET_BR阻害剤による神経叢活性変化が見られなかった。これらのことから、発達後の腸管神経叢の調節には関与していないことが示唆される。

転移性因子を利用した茶の二次代謝産物を制御する ゲノム選抜育種に向けた研究

岩瀬 望 東京大学大学院農学生命科学研究科 特任研究員

近年、健康機能性や耐病性をはじめとした多様かつ複雑化するニーズに対応した特色ある茶品種の開発が求められている。その解決策の1つとして、生育の初期段階で遺伝子型を推定し、形質の評価を可能にするDNAマーカーの開発が挙げられる。そこで本研究では、茶のゲノムの70%以上を占める「転移性因子」を利用した茶の新規DNAマーカーを開発し、目的に応じて多様な茶品種を提供可能な茶の次世代育種技術に貢献することを目指す。まず、次世代シーケンス解析で得た配列をもとに、茶ゲノムに内在する転移性因子のうち、ウイルス由来の配列の特定を試みた。その結果、二本鎖DNAをゲノムとするバドナウイルスが茶のゲノムに内在することを見出した。さらに、様々な茶品種の特性を調べる過程で、ウイルス感染時に見られる葉の輪紋症状を呈する茶個体を見出したため、感染ウイルスの同定を試みた。その結果、四分節の一本鎖RNAをゲノムとするtea plant necrotic ring blotch virus (TPNRBV)を同定し、その全ゲノム配列を決定した。これは国内で初めての茶に感染するウイルスの報告である。今後、バドナウイルスやTPNRBVが二次代謝の合成に与える影響を検証することで、茶の新しい育種技術の開発に貢献することが期待される。

小児期から思春期の食事、肥満と腸内細菌叢、腫瘍免疫、 がん罹患リスクの統合解析

鵜飼 知嵩 ハーバード公衆衛生大学院疫学部、ブリガムアンドウィメンズ病院病理部 博士研究員

肥満はがんの危険因子の一つであるが、必ずしも成人期以降の肥満だけががんリスクに影響しているわけではなく、小児期や若年期から肥満が進行している例も多い。また、近年の分子生物学の進歩により、肥満による全身性炎症が腫瘍免疫に影響を与え、発がんに寄与していることがわかってきたが、human sampleを用いたエビデンスは未だ希薄である。そこで、大規模コホート研究（Nurses' Health Study、Health Professionals Follow-up Study）のコホートデータとコホート内に発生した大腸がんの組織中の免疫細胞のデータを用いて、若年期の肥満と大腸がん組織中の免疫細胞により分類した大腸がんリスクとの関連を検討した。結果として、若年期の肥満はCD15+CD33+細胞（骨髄由来抑制細胞を含む骨髄系細胞）の浸潤の少ない大腸がんのリスクを上げるが、CD15+CD33+細胞の浸潤の多い大腸がんのリスクとは関連していなかった。一方、腫瘍内のT細胞やマクロファージについては、骨髄系細胞と同様の結果は得られなかった。本研究結果から、若年期の肥満、および肥満による全身性炎症が骨髄由来抑制細胞に影響を与え、発がんに寄与している可能性が示唆された。

味覚・嗅覚統合中枢のコリン作動性調節機構の解明

内田 さえ 東京都健康長寿医療センター研究所・自律神経機能研究室 専門副部長

【背景】 アルツハイマー病の最も初期に食べ物の風味が分からない味覚・嗅覚障害が現れる。認知症で脱落する前脳基底部コリン作動性神経は、大脳新皮質・海馬・嗅球に投射して認知・記憶・嗅覚調節を担う。同神経は、味覚と嗅覚を統合する「島皮質」にも投射するが、その機能的役割は不明である。

【目的】 本研究は、味覚・嗅覚統合中枢である島皮質のコリン作動性入力役割を血流調節の視点から明らかにすることを目的とした。

【方法】 麻酔下の雄性成熟ラットを用い、島皮質の細胞外アセチルコリン放出量をマイクロダイアリシス法とHPLC-ECD法により、局所血流をレーザードップラー法により測定した。前脳基底部のマイネルト核に同心円電極を刺入し電気刺激を行った。

【結果】 前脳基底部の電気刺激は島皮質の細胞外アセチルコリン放出量を増加させた。同刺激は血圧を殆ど変化させることなく、島皮質の局所血流を増加させた。

【結論と考察】 味覚・嗅覚統合中枢の島皮質において前脳基底部コリン作動神経は血管拡張系として作用し、血流を高めることで機能維持に働くことが示唆された。認知症初期の味覚・嗅覚障害には同コリン作動系の機能障害が関与する可能性が考えられる。

食の安全管理を目標としたフォトニックウイルスセンサー

内田 紀之 東京農工大学 特任助教

アニオン性リン脂質を水に分散させるだけで調整可能なフォトニック結晶の作成に成功した。光の波長の規則構造を持つこのフォトニック結晶の分散液は鮮やかな構造色を呈し、リン脂質の重量に依存して紫外光から赤色光まで幅広い波長の構造色を調整することができる。また、リン脂質膜フォトニック結晶は従来と異なり、リン脂質の相転移を利用した反射体の構造変化を利用することで、構造色に変化する動的フォトニック結晶として機能する。この構造色変化は反射体の僅かな構造変化によって誘導されるため、流動性の低いヒドロゲルに内包させた場合においても構造色の変化を誘起することができる。動的フォトニック結晶内包型ヒドロゲルを作成し、構造色の変化を利用したセンサーを設計したところ、従来のフォトニック結晶においては困難であった、極めて高い感度で標的を認識することが明らかになった。また、リン脂質膜上における分子の相互作用を調整することで様々な標的に対するセンサーを設計することが可能であり、ウイルス認識型センサーへと応用できる可能性が示唆された。

鮒ずしの原料となるニゴロブナ品種改良を目指したゲノム基盤解析

大森 義裕 長浜バイオ大学大学院 バイオサイエンス研究科 教授

フナ寿司は滋賀県に古くから伝わる伝統食品であり、独特の風味からお土産としての人気も高い。フナ寿司は、ニゴロブナ (*Carassius buegeri grandoculis*) の内臓を摘出しコメを詰め、そのまま寝かして発酵させる。近年、ニゴロブナの養殖が行われており、耐病原性ニゴロブナの開発をはじめとした鮒ずしの材料の安定供給が期待されるとともに、原料となるニゴロブナの品種改良が望まれているが、ニゴロブナの育種については始まったばかりである。本研究では、ニゴロブナの筋肉における遺伝子発現解析を行い、ゲンゴロウブナ、中国ブナなど近縁魚種との比較によりニゴロブナの筋肉の遺伝子発現プロファイルを明らかにした。ニゴロブナのゲノム情報を用いた育種を進展させるためには、ニゴロブナの全ゲノム配列の解析が必須であるが本研究では、琵琶湖産ニゴロブナを用いて全ゲノム解析を行った。ニゴロブナの全ゲノムシーケンスを解析することで、ニゴロブナに特有の遺伝子多型を網羅的に検出しアーカイブ化した。これらの遺伝子情報はニゴロブナの育種を行うにあたって重要な基盤技術になると考えられる。

殺菌・疫病予防に向けた有機レドックス高分子による過酸化水素の その場製造法の開発

岡 弘樹 早稲田大学 理工学術院（現 大阪大学・大学院工学研究科） 博士課程学生（現 テニユアトラック助教）

過酸化水素は、製紙・パルプ、排水処理、殺菌・消毒剤、酸化剤などで汎用され、またその水溶液は水素に比べ運搬が容易でエネルギー密度が稼げることからクリーンで安全な次世代のエネルギー源として期待されている。最近ではその水溶液（オキシドール）が新型コロナウイルスにも効くとして再注目されている。その需要は、ここ10年間でほぼ倍に増加しており、現在600Mt/年である。過酸化水素の製造方法としては、水素と酸素を圧力下で反応させる直接合成法、酸素の電解還元法などがあるが、工業的には現在、アンスラキノンを用いた自動酸化法が主に用いられている。しかし、大量の有機溶媒（発がん性のベンゼン）、高圧水素の使用など、必ずしも現在および将来的にも有利な製造法ではない。

本研究では、水中にある有機プラスチックを触媒として太陽光（可視光）照射もしくは電圧印加により空気中の酸素と水から過酸化水素をその場で製造可能であることを実証した。これらの成果をもとに、モジュール・フィルムを作製、耐久性高い過酸化水素の製造を実現した。これらの成果は、光照射による殺菌や殺ウイルス（疫病予防）に大きく貢献することが可能である。

食中毒原因菌 *Campylobacter jejuni* の休眠に関わる「スイッチ」の同定

岡田 彩加 岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科 食品環境衛生学研究室 助教

重要な食中毒菌の1つであるカンピロバクターは環境ストレスにより休眠状態となる。本研究では培養可能状態および休眠状態におけるカンピロバクターの遺伝子発現を網羅的に解析することで、休眠状態誘導に関わる「スイッチ」となる候補遺伝子を探索することを目的とした。VBNC状態において発現に変化の認められた遺伝子は多く存在し、どの遺伝子がVBNC状態への移行の鍵となるのかを同定することは困難であった。しかし、本研究では二通りの異なる方法でVBNC状態を誘導したため、2つの誘導方法により変化した遺伝子のうち共通するものがVBNC状態誘導の鍵になる因子ではないかと考え、探索を行った。休眠状態誘導前のカンピロバクターと低温または高浸透圧で休眠状態を誘導したカンピロバクターの遺伝子発現動態をマイクロアレイにより解析したところ、共通して変化した遺伝子は上昇が4つ、低下が1つであることがわかった。今後は、これら5つの遺伝子の発現動態をリアルタイムPCRにより詳細に検証するとともに、遺伝子欠損菌株を作出することや、低下した遺伝子から発現するタンパク質を合成して添加するなどして、より詳細な検証を実施していく。

ISG15修飾に影響を及ぼす食品成分の探索

奥村 文彦 福岡女子大学 国際文理学部 食・健康学科 准教授（独立）

タンパク質は合成された後、様々な修飾を受ける。例えば、ウイルスに感染するとISG15修飾システムが誘導され、様々なタンパク質がISG15修飾を受ける。しかしながら、ISG15修飾の生理的役割は良く分かっていない。新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が有するタンパク質PLproはISG15修飾を抑制することが報告されており、ISG15修飾は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を軽減する可能性がある。一方、ISG15修飾を亢進させる化合物などは明らかとなっていないため、本申請課題で探索した結果、特定の香辛料がISG15修飾を抑制することを見出した。従って、この香辛料はCOVID-19を重症化させる可能性がある。

細胞レベルで解析した結果であるため、今後は個体レベルで解析する必要がある。また、香辛料を単独で摂取することは稀であるので、その他の栄養素等と同時に摂取した場合の効果なども解析する必要がある。

バイオマーカーへの応用を目指した 細胞膜構成物質プラズマローゲン類の網羅的合成

小倉 由資 東京大学大学院 農学生命科学研究科 准教授

高齢化社会が進む現在、アルツハイマー病（AD）をはじめとする認知症予防は喫緊の課題であり、食品機能性成分による予防法の開発が行われている。プラズマローゲン（PLs）は、AD患者の脳で減少することが知られているが、その摂取により軽度認知症改善効果が認められ注目が集まっている。PLsの分子種は多種多様であり、これまでに、ドコサヘキサエン酸（DHA）やエイコサペンタエン酸（EPA）を有するPLsに神経保護作用が認められている。一方で、DHAやEPAを有するPLsは極めて酸化されやすく、不安定であることからこういったPLsを多く含む海産物からの精製は煩雑かつコストが高い。さらに、海産物由来のリン脂質画分には有機ヒ素が含まれることも明らかになり、その安全性が問われている。こういった背景から、PUFAを含むPLs分子種の安定的な供給が強く望まれている。そこで、本研究では量的供給が可能なPLsの化学合成に取り組んだ結果、エタノールアミン型PLs（PLsEtn）の一般的な合成手法を確立することに成功した。本研究により、PLsのバイオマーカーとしての開発に向けた機能解明に関する研究が進展すると期待される。

社会の高齢化と近代化を見据えたビタミンDの 新たな栄養状態評価指標の確立

越智 小枝 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座 准教授

ビタミンD（VD）欠乏は現代における「パンデミック」とも呼ばれ、その正確な計測は世界中の課題である。我々は島津製作所の全自動化質量分析機器（CLAM/LC-MS/MS）システムを用い、2019年4月～2020年3月に健診センターにて健康診断を受診した者を対象とし、25(OH)Dのマス・スクリーニングを行った。CVは7%以内であり、高い正確度が得られた。25(OH)Dの分布は対数正規分布（歪度：0.99, 尖度2.93）であり、5未満ng/mL～30以上ng/mLの各割合は下表の通りであった。驚くべきことに20ng/mL未満が79%、30ng/mL未満が98%と、被験者のほとんどが従来の定義によるVD欠乏状態にあった。これらの値から算定された基準範囲（95%信頼区間）は6～29ng/mLであった。25(OH)D値は季節間変動があったことから、この低値は現代人の屋外活動の減少を反映している可能性がある。しかしそれ以外の原因として、血清25(OH)Dだけでは測定し得ないVD動態、例えば脂肪組織への沈着による見目のVD値の低下や、VD結合蛋白の人種差による遺伝的な差異なども考えられ、今後より詳細なVD代謝産物の解析を行うと共に、人間ドック受診者以外の種々のグループに対し、ハイ・スループット機器を用いたスクリーニングを続けていく必要があると考えられた。

食物アレルギー発症機序における好塩基球を標的とした短鎖脂肪酸の影響

柏倉 淳一 北海道大学大学院 薬学研究院 衛生化学研究室 講師

酪酸やプロピオン酸などの短鎖脂肪酸は腸内フローラが産生する有機酸であり、腸管組織の恒常性維持に重要である。短鎖脂肪酸の産生が减弱すると炎症性腸疾患などの疾患発症に繋がることから、新たな治療標的として様々な研究グループが研究している。マスト細胞に対しても酪酸やプロピオン酸は活性化抑制効果を発揮し、その作用機序にはヒストン脱アセチル化酵素の活性抑制が関わる。しかし好塩基球のIgE依存性活性化反応、さらには慢性アレルギー疾患に対する効果は未だ不明な点が多い。本研究では、好塩基球IgE依存性活性化反応に対する短鎖脂肪酸の抑制効果の有無を検証することを目的として研究を行った。RT-PCR解析から、好塩基球は短鎖脂肪酸受容体である*Gpr41*や*Gpr43*を発現していた。好塩基球の細胞表面FcεRI（高親和性IgE受容体）発現量や細胞生存に対する酪酸の効果を検証したが、非処理群とくらべて著明な変化は観察されなかった。しかし、酪酸やプロピオン酸を処置した好塩基球では活性化後のサイトカイン産生（IL-4、IL-6、IL-13）が非処理好塩基球と比較して、有意に減少していた。また、IgEシグナルにかかわるERKのリン酸化が酪酸処置により著明に減弱していた。本研究により、短鎖脂肪酸が慢性アレルギー疾患の新たな標的分子となることが示唆された。

乳児期の虐待（ネグレクト）が成人期の摂食関連機能不全を惹起する 中枢神経機序の解明

片桐 綾乃 大阪大学大学院歯学研究科 口腔生理学教室 講師

出生直後や発達期における環境要因は、成人後の健康に影響を及ぼすことが知られている。また、吸綴から咀嚼へと口腔機能が劇的に変化する乳幼児期は、脳機能の発達が著しい。この乳幼児の口腔機能発達期にネグレクト（育児放棄）や不適切な食事環境に暴露されると、成長期における咀嚼能力の劣発達のみならず、成人以降も咀嚼機能および口腔顔面領域の疼痛閾値が低下した。すなわち、“口の運動・感覚”ともに機能が障害される可能性が示された。さらに、生涯にわたって健康を維持するには、食事と同様に幼少期に睡眠リズムを確立することも重要である。しかし、不適切な食事環境下での養育は、正常な睡眠リズムの獲得をも阻害し、不安様行動のリスクを高めた。一方、早期に咀嚼機能ハビリテーションを実施すると、口腔機能の獲得および不安様行動の抑制が認められた。

本研究により、乳幼児期の環境要因による摂食関連機能の劣成長が、成人期の心身の健康に悪影響を及ぼすことが明らかになった。心身に不調を抱えた人の増加は、社会全体に重大な影響を与える。成人期以降の心身の健康を見据え、乳幼児期から摂食関連口腔機能の発達を促す重要性が示された。

腸内細菌の二次代謝産物を介した認知症予防に関する検討

後藤 孔郎 大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 講師

近年、肥満を伴ったアルツハイマー型認知症の患者が増加し、アルツハイマー型認知症の罹患率は脳血管性認知症を上回るようになり、アルツハイマー型認知症の予防・治療法の確立が急がれている。その要因の1つに腸管バリアの破綻があげられる。肥満をもたらすような高脂肪食を摂取し続けると、腸内にいわゆる“悪玉菌”が増殖することで腸内環境が悪化し、この“悪玉菌”から生成されるLPSが腸内炎症性変化を惹起させ、腸管バリアの破綻をもたらす。さらにこのような破綻によってLPSが腸管内から腸管外へと漏出し、体循環を介して脳に到達することで脳内炎症が発症すると考えられている。これに対して食物繊維とともにBCAAを併用して摂取すると、腸内細菌の二次代謝産物であり抗炎症作用を有する酢酸の合成が増加することで、腸内炎症性変化や腸管バリア機能破綻が改善し、血中LPS濃度を増加させないことにより、認知機能障害のきっかけとなる脳内炎症を抑制させることが推測された。医療経済が切迫していることを考慮すると、投薬などの医療費がかさむ手段ではなく、食事による認知症発症の予防戦略が大事になってくると考える。

鶏卵のアミノ酸プロファイル変化に寄与する腸内細菌叢

後藤 達彦 帯広畜産大学グローバルアグロメディシン研究センター 助教

トサジドリを対象に、飼育様式の違いによって生み出される卵黄および卵白のアミノ酸含量の違いの原因を探るべく、腸内細菌叢、卵黄および卵白のアミノ酸を調査した。卵の重量やサイズなどの10項目の卵形質を対象に、飼育形態の効果を検定した結果、卵殻重および卵殻色（明度）の2形質に有意な差異が認められた。卵黄のアミノ酸分析の結果、20種類の遊離アミノ酸が検出されたものの、飼育形態の有意な効果は認められなかった。卵白では、20種類の遊離アミノ酸が検出され、4形質において有意差が認められた（ $P < 0.001$ ）。すなわち、卵白グルタミン酸、卵白ヒスチジン、卵白メチオニンならびに卵白システインにおいて、平飼いに比べてケージで高い値となった。両群の盲腸糞サンプルからDNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いて16SリボソームRNAの配列を決定した。現在のところ、情報解析を進行中である。本研究を継続することによって、鶏卵のアミノ酸含量を高めることに貢献する腸内細菌群が特定されれば、その腸内細菌を定着させる試みへ発展可能である。

新規乳酸菌N0605株によるウイルス感染抵抗性の増強における免疫学的メカニズムの解明

齋藤 卓 自治医科大学医学部感染・免疫学部門ウイルス学分野 助教
(現 Project Scientist, Department of Biomedical Sciences, Cedars-Sinai Medical Center,
Los Angeles, CA, USA)

本研究では、乳酸菌N0605株が持つウイルス抵抗性の増強メカニズムの検討を行った。N0605株は腸管上皮細胞でIFN- λ 3産生を誘導し、腸管内の樹状細胞のサイトカイン産生の促進と抗原提示能の増強をもたらした。この樹状細胞の活性化はT細胞の機能増強にも寄与していた。これら応答には、腸管上皮細胞と樹状細胞が発現するTLRによるN0605株のシグナル認識機構が重要であり、N0605の細胞壁成分や核酸成分がシグナル分子となることが推測された。マウスでのノロウイルス感染実験において、N0605株を経口投与はコントロール群（生理食塩水投与）と比較して、腸管におけるウイルス増殖を有意に抑制した。同時に、N0605株投与はノロウイルス感染環境下で、ウイルス抗原を特異的に認識する細胞障害性T細胞を増加させ、その機能も増強した。N0605を経口投与されたマウスでは、腸管上皮細胞や骨髄細胞で各種遺伝子（サイトカインや抗原提示分子）上のプロモーター領域にエピジェネティックな修飾が認められ、遺伝子発現を促進する機構が構築されていた。これらより、N0605株は腸管上皮細胞でのIFN- λ 3産生、樹状細胞とT細胞を中心とした獲得免疫応答を促進し、ノロウイルスへの感染抵抗性を増強することが示された。

腎薬物トランスポーターOATP4C1におけるフラボノイド類-薬物相互作用解析

佐藤 紀宏 東北大学病院 助教

抗酸化作用等の生理活性を有するフラボノイド類は健康食品として市販されており、国民のセルフメディケーション推進に寄与している。しかしながら、薬物との相互作用に基づく薬物血中濃度変化が報告されており、フラボノイド類を摂取している患者に薬物療法上の不利益が生じうる。

本研究では、健康食品の安全使用に貢献する新たなエビデンスの創出を目的として、腎臓の薬物トランスポーターOATP4C1におけるフラボノイド類-薬物相互作用を調べることにした。

これまでに、フラボノイド類31種の相互作用のスクリーニングを行ったところ、5種がOATP4C1の輸送を50%以上阻害した。続いて、OATP4C1の輸送を強く阻害した2種の阻害パラメーター（IC₅₀値、K_i値）の算出を試みた。フラボノイド類の濃度依存性試験において、一部の化合物の輸送阻害の程度が実験回毎に異なる結果が得られた。フラボノイド類は酸化分解を受けやすく、溶液中の安定性が低いことが報告されていることから、抗酸化物質の添加が有用であると考えられた。今後、抗酸化剤存在下における、フラボノイド類の相互作用スクリーニングと阻害パラメーター算出を行う予定である。

ヒトにおけるロスマリン酸の抗アルツハイマー病効果の 分子生物学的作用機序解明

篠原 もえ子 金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 特任准教授

ポリフェノール的一种であるロスマリン酸の抗アルツハイマー病効果の分子生物学的作用機序を明らかにするため、ロスマリン酸含有レモンバーム抽出物の24週間連続投与試験で採取したアルツハイマー病患者さんの血清をもちいて、メタボローム解析を実施した。その結果、Cholic acid、Glycocholic acid、Taurocholic acidはロスマリン酸含有レモンバーム抽出物投与群（実薬群、n=3）でベースライン時に比して24週後の相対面積値が低下しているものが多いのに対して、プラセボ群（n=2）ではいずれも増加傾向だった。実薬群の男性（n=2）で β -Estradiol-17 α -Estradiolの低下および β -Estradiol-2の増加を認めたのに対して、プラセボ群の男性（n=1）では β -Estradiol-17 α -Estradiolの増加および β -Estradiol-2の低下がみられた。本研究により、ロスマリン酸が腸内細菌叢の変化を介して胆汁酸代謝に影響した可能性や、男性における女性ホルモン代謝に影響した可能性が示唆されたが、少数例での検討のため、今後多数例にて性差を含む検討をおこなう必要がある。

抗原特異性に着目した乳酸菌の経口免疫寛容強化の検討

島津 朋之 宮城大学 食産業学群 助教

制御性T細胞（Treg）は炎症応答を抑制する免疫細胞として知られ、腸管では腸内細菌叢がTregを誘導することが知られる。経口免疫寛容はアレルギーを軽減する仕組みでありTregが中心的な役割を果たすが、中でもアレルギーへの抗原特異性を持つTregが症状軽減に重要である。本研究では、制御性T細胞（Treg）誘導能を持つ乳酸菌とアレルギーの同時摂取によりアレルギー特異的Tregが誘導できるのか検討した。

卵白アルブミン（OVA）に特異的なT細胞を持つDO11.10マウスを用いた。in vitro試験において乳酸菌とOVAの同時添加によりアレルギー応答の軽減が認められた。また、DO11.10マウスに乳酸菌とOVAを同時投与し抗原特異的Tregについて検討したところ、腸間膜リンパ節において抗原特異的なTregの増加が認められた。腸間膜リンパ節は腸管で抗原を取り込んだ樹状細胞がT細胞を分化させる場であり、これらの結果はTregを誘導する乳酸菌が経口免疫寛容を強化する可能性を示唆するものと考えられる。今後、他組織への継時的な変化等を検討し、その有効性を明らかにしていく。

ブドウ球菌毒素が糖尿病宿主に炎症を誘導する機構の解明と ポリフェノールによる制御

島村 裕子 静岡県立大学 食品栄養環境科学研究院 食品衛生学研究室 助教

糖尿病患者では、鼻腔や皮膚に黄色ブドウ球菌が定着し、感染症に罹患しやすくなることが知られている。本研究では、糖尿病宿主側の免疫応答に及ぼすブドウ球菌毒素（SEA）の影響とその制御策を見出すことを目的に、正常マウスおよび糖尿病モデルマウスの脾臓細胞の免疫応答に及ぼすSEAの影響、さらに、SEA誘導性炎症に対するカテキン類およびノビレチンの抑制作用について解析した。その結果、正常マウスと比較して、糖尿病モデルマウスでは、SEAより誘導されるIFN- γ およびJAK/STAT経路に關与するSTAT3およびSOCS1の発現が増強されたことから、糖尿病発症時ではSEAの感受性が変動することが示唆された。また、水酸基を有するEGCGはSEAと相互作用を示し、メチル基を有するノビレチンは相互作用を示さないこと、さらに、これらの相互作用の違いにより、SEAが誘導する炎症に対する抑制能が異なることを明らかにした。本研究の成果および今後の更なる研究により、ポリフェノールを利用した糖尿病発症時におけるSEA誘導性の炎症反応を制御するための新たな戦略構築が期待される。

食品中に含まれる生理活性を持つインドール化合物の骨代謝に関する研究

鈴木 信雄 金沢大学 環日本海域環境研究センター 教授

メラトニンは松果体で産生されるホルモンであり、概日リズムを調整する機能を持つ。一方メラトニンは、概日リズムを調節する以外に多様な作用がある可能性が示されている。そこで我々は、メラトニンの骨代謝に対する作用に注目し、メラトニンが骨を壊す細胞である破骨細胞の活性を抑制することにより骨吸収抑制作用を持つことを2002年に初めて報告した。さらに共同研究者服部のグループは、食品中のメラトニンがヒトの尿中のメラトニン代謝産物の量を増加させることを証明している。以上のことから、本研究では、食品中のインドール化合物を調べ、次にその化合物の骨に対する作用を*in vitro*で解析した。食品中のインドール化合物をLC/MS/MSで調べた結果、食品中にインドール化合物が高濃度で検出された。検出されたインドール化合物の骨に対する作用を破骨細胞と骨芽細胞が共存するウロコのアッセイ系を用いて調べると、破骨細胞の活性を強く抑制することが判明した。そのインドール化合物の破骨細胞に対する活性抑制作用は、ヒトの骨疾患の治療効果が認められているメラトニンよりも強いことがわかった。したがって、インドール化合物が多く含まれる食品は、骨疾患の予防になる可能性がある。

腸内細菌代謝経路同定のためのゲノムワイドスクリーニング法の確立と疾患制御への応用

關場 一磨 東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 日本学術振興会特別研究員
(現 スタンフォード大学医学部微生物学・免疫学教室 博士研究員)

腸内細菌叢は数百種類もの化合物を産生し、それが血中に蓄積することで腸管局所だけでなく、全身に作用する。このような腸内細菌由来化合物はヒトの病態解明、さらには治療標的として非常に重要と考えられる。しかし、研究を進める上で大きな問題は、そうした化合物が生成される腸内細菌代謝経路のほとんどが未解明だということである。本研究では、独自に腸内細菌変異ライブラリーを作製し、独自のハイスループット質量分析とDNAシーケンシングとに資することで、腸内細菌由来化合物の生成に関わる腸内細菌遺伝子を網羅的に同定した。今後は、腸内細菌由来化合物を用いた疾患制御への応用に向けて、同定した代謝経路上の各変異腸内細菌を無菌的に飼育した疾患モデルマウスへの移植実験を行う。これは、同定腸内細菌遺伝子がヒトの表現型に与える影響の検討となり、治療法開発研究につながり得ると考える。

酵母と酢酸菌の希少糖類を介した共生メカニズムの解析と発酵食品への利用

竹川 薫 九州大学大学院農学研究院 生命機能科学部門 教授

酢酸菌はエタノールを酸化発酵して酢酸を生産するグラム陰性好気性細菌の総称である。酢酸菌は糖やアルコールを、利用しにくい糖酸へ速やかに変換し、低pH環境の形成と有機酸の蓄積により、他の微生物に対して排他的な環境を作り出すという「生存戦略」をとっている。酢酸菌の生産する酸化生成物の1つが5-ケトフルクトース (5-KF) である。これまで5-KFを資化する真核微生物に関する報告はないため、5-KF含有培地における各種酵母の生育を調べた。その結果、油脂生産酵母である *Lipomyces starkeyi* が5-KFを唯一の炭素源として生育できることを見出した。本研究では、*L. starkeyi*の5-KF代謝経路を解析する目的で、グルコース及び5-KF培地で生育させた菌体からmRNAを調製し、RNAseqを用いた網羅的な解析を試みた。その結果、5-KF培地では特異的に発現が上昇する複数の遺伝子が存在し、これらの遺伝子産物が *L. starkeyi*において5-KFの代謝に関与することが強く示唆された。

ビタミンDラクトンによるエネルギー代謝調節機構の解明

竹本 靖 京都大学 化学研究所 助教

【目的】 ビタミンDは、日光を浴びることで生合成され、骨代謝等で重要な働きをする。一方、ビタミンDラクトンは、ビタミンDの主要な最終代謝産物として約40年前に発見されたが、その生物学的役割はほとんど分かっていなかった。我々は、脂肪酸の β 酸化に関わる3-ヒドロキシアシル-CoAデヒドロゲナーゼ（HADHA）を、その標的タンパク質として同定した。本研究では、ビタミンDラクトンがHADHAに結合して、どのようにエネルギー代謝を調節しているか解析した。

【結果】 ビタミンDラクトンはHADHAに結合するが、その酵素活性に影響しなかった。そこで、ビタミンDラクトンの役割を詳細に解析したところ、ビタミンDラクトンはHADHAに結合することで、HADHAとカルニチン生合成酵素トリメチルリジンジオキシゲナーゼ（TMLD）との相互作用を阻害し、カルニチン生合成を抑制することを見出した。カルニチンは、 β 酸化のために脂肪酸をミトコンドリアへ輸送するのに必要な内因性代謝物である。以上の結果より、ビタミンDラクトンは、HADHAと結合することでカルニチンの生合成を抑制し、脂肪酸の β 酸化を抑制することが明らかとなった。

抗炎症作用を示すコーヒー成分の同定とコーヒーによる神経変性疾患の予防効果の解明

多胡 めぐみ 慶應義塾大学 薬学部 衛生化学講座 教授

アルツハイマー病、パーキンソン病に代表される神経変性疾患の発症は、加齢と深く関連するため、高齢化社会の進行に伴い、神経変性疾患の患者数が急増している。しかしながら、現在までに、神経変性疾患の発症機序は解明されておらず、有効な治療薬は存在しない。近年、神経変性疾患患者の脳内では、慢性的な炎症が起り、病態形成に関与することが報告された。したがって、神経炎症の抑制は、神経変性疾患の有効な予防・治療法になりうると期待される。疫学研究により、コーヒーの飲用と神経変性疾患の発症との間には負の相関関係があることが報告されているが、この因果関係は未だ不明である。本研究では、ミクログリア細胞および神経炎症モデルマウスを用いて、コーヒーの抗炎症作用を検討することにより、コーヒー飲用による神経変性疾患の予防効果を科学的に実証することを目指した。その結果、ミクログリアBV-2細胞において、コーヒーは、転写因子NF- κ Bの活性化を阻害することにより、LPS（リポ多糖）による炎症反応を抑制することを見出した。また、コーヒーを飲用したマウスでは、脳内LPS投与による神経炎症が有意に抑制されることを示した。本研究により、コーヒーが示す抗炎症作用が、神経変性疾患の発症抑制に繋がる可能性が示された。

ストレスによる母乳中マイクロRNA組成の変化と、 乳児の消化管発達機能への影響

千葉 健史 北海道科学大学 薬学部臨床薬学部門 臨床薬剤学分野 講師

ヒト母乳中には、数百種類のmicroRNAs(miRNAs)が存在し、母子間の機能伝達に関与していることが示唆されている。その中でも、hsa-miR-148a-3p(miR-148a)およびhsa-miR-125b-5p(miR-125b)は、乳児の消化管発達に寄与していることが報告されている。これまでに、ヒト母乳中のmiR-148aおよびmiR-125b発現の授乳期内的変動に関する報告はない。また、母乳中のこれらmiRNAsとストレスとの関連についても全くわかっていない。本研究では、母乳中のmiR-148aおよびmiR-125bに焦点をあて、これら2つのmiRNAsの授乳期内的変動を調べるとともに、ストレスとの関連性を解析した。

16名の健康授乳婦（以下、被験者）から得られた初乳および成乳を用いて、2つのmiRNAsの発現量を調べたところ、いずれのmiRNAsも、初乳に比べて、成乳で有意に減少していた。これらの結果から、出産後早期に分泌される母乳は、乳児の消化管発達にとって有益性が高い可能性があることが示唆された。

また、Profile of Mood States 2成人短縮版を用いて25名の被験者のストレスを解析し、母乳中のmiR-148aおよびmiR-125bの発現量との関連を調べたところ、各miRNAsの発現量は、いずれも総合的気分状態スコア（TMD）と有意な負の相関を示すことが分かった。これらの結果から、母親が授乳期に受けるストレスが強いほど、母乳中のmiR-148aおよびmiR-125bの発現量が低下する可能性があり、この減少が、乳児の消化管機能発達等に対して悪影響を及ぼす可能性があると考えられた。

New dietary approach to prevent brain atrophy in non-demented Japanese community dwellers: a 2-year longitudinal MRI study

張 妹 国立長寿医療研究センター NILS-LSA活用研究室 流動研究員

健康的な食事（地中海食等）は欧米人において脳萎縮を抑制することが示されている。しかし、日本人における脳萎縮を抑制する食パターンは明らかになっていない。本研究では、地域在住の日本人中高年者を対象に、食事パターンと2年間の脳萎縮の関連を検討した。多因子分析と主成分の階層的クラスタリングを行い、男女それぞれ3種類の食事パターン（DP）を抽出した。女性では「DP1（西洋食）：アルコール、赤身肉と加工肉、コーヒー、バター、パンなどの摂取量が多い」、「DP2：乳製品、果物、粗粒穀物の摂取量が多い」、「DP3（日本食）：緑茶、米飯、野菜、魚介類、果物、大豆製品などの摂取量が多い」特徴が抽出された。一般線形モデルを用い解析した結果、女性ではDP1に比して、DP2とDP3の遵守度が高い者は灰白質体積の年間萎縮率が小さかった。食品と血清中の脳由来神経栄養因子（sBDNF）との関連を男女別に検討したところ、女性のみ野菜摂取量が多いほどsBDNFの値が高かった。男性では食事と脳萎縮との有意な関連を認めず、他の危険因子の影響により関連性が減弱している可能性が考えられた。

n-3系多価不飽和脂肪酸による疼痛制御に関与する 受容体シグナル機構の解明

徳山 尚吾 神戸学院大学 薬学部 臨床薬学研究室 教授

近年、各種脂肪酸が疼痛惹起や制御に関与するとの報告がある。我々は、これまでにドコサヘキサエン酸（DHA）が様々な侵害刺激に対して、抗侵害作用を示すことを報告しており、その作用機序には脂肪酸受容体を介していることを提唱してきた。しかしながら、疼痛時になぜ脳内の脂肪酸が変化するのか、またどのような機構を介して脂肪酸が脳へ取り込まれるかについては不明である。この機構を明らかにするために、細胞内の多価不飽和脂肪酸と結合し細胞内への脂肪酸輸送に関与する脂肪酸結合タンパク質（FABP）に着目した。事実、FABPの欠損は組織内の脂肪酸量を変化させる。本研究では、FABPに着目し疼痛誘発時のマウス視床下部FABPの各種発現変化について検討した。疼痛時の視床下部では、FABP3が発現増加すること、また視床下部の正中隆起においてその発現が増加することを見出した。さらに、ミクログリアと共局在を示すことを明らかにした。以上の知見から、疼痛時には視床下部FABP3を介して脳内への脂肪酸取り込みを促進させ、脂肪酸を介した疼痛制御機構を調節している可能性が示唆された。

老化に伴う全身の生理機能低下に対するネギの効果とその作用機序

豊田 集 高崎健康福祉大学 農学部 生物生産学科 助手

ネギには抗老化効果が期待される知見があることから、老化モデル動物にネギを摂取させることで、その効果を検討することを最終的な目的とした。そこで本研究では、その前段階として、全身で生理機能が低下した老化モデルの確立を目指し、検討を行った。老化は、D-galactoseをマウスに皮下投与することで誘導する。まず、D-galactoseの最適な投与期間を検討したところ、皮下投与の操作に伴う身体的損傷が軽度と思われる6週間が適していると考えられた。続いて、D-galactoseの最適な投与量を検討したところ、200mg/kg 体重/dayで投与すると、少なくとも筋肉や脳、腎臓では生理機能が低下することが示唆された。今後は、一部の測定項目がn数の不足により有意な差として示されなかったことから、n数を増やした上で、生化学的な評価項目を測定することで、全身の臓器で生理機能が低下しているかを調べる必要がある。それが終わり次第、ネギの摂取による抗老化効果を検討していきたい。

弱毒生ワクチン開発を目指した牛コロナウイルス遺伝子操作系の確立

中川 敬介 岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科 准教授（獣医微生物学研究室）

牛コロナウイルスは β -コロナウイルス属に分類され、幼牛と成牛に下痢症を引き起こす。また、本ウイルスは成牛および幼牛に呼吸器疾患を引き起こす病原体としても知られ、牛呼吸器病候群の原因ウイルスの一つでもある。本ウイルスに対する予防法として不活化ワクチン接種が挙げられる一方、その流行は依然として続いている。本感染症に対するよりよい予防法確立のためには、不活化ワクチンよりも安価で免疫効果に優れる生ワクチンの開発が鍵となるものの、その開発は進んでいない。ウイルス感染症の生ワクチン開発において強力な技術基盤となるのが、cDNAから人工ウイルスを合成し、任意の遺伝子改変を可能とするウイルス遺伝子操作系である。将来的に牛コロナウイルスの病原性解析が進み、ウイルスの弱毒化変異に関する知見が蓄積すれば、ウイルス遺伝子操作系を用いた安全性の高いワクチンの開発が可能になる。本研究により、組換え牛コロナウイルスの回収に成功した。組換えウイルスの回収効率には改善点が残ったものの、将来的な牛コロナウイルスの組換え生ワクチン開発に向けた技術基盤を構築することが出来た。

食用キノコ発酵処理による植物未利用資源の飼料化技術開発

中川 敏法 滋賀県立大学 環境科学部 生物資源管理学科 講師

我が国在来種でありながら繁殖力の強さから駆除対象植物となっているクズの飼料的利用法について検討した。クズ葉を菌処理することによって、タンパク質含量の増加および繊維含量の低減を想定し、ヒラタケの野生株および破壊株による処理を行なった。菌処理することで一定のタンパク質含量の増加が認められたが、繊維含量の低下は期待したほど得られなかった。クズ葉乾燥物、クズ葉を野生株または破壊株で菌処理して乾燥させたものをそれぞれ養鶏用市販配合飼料に10%の割合で添加して採卵鶏の飼養試験を実施したところ、採食性・消化性ともに問題なく、産卵率や卵質についても問題なかったことから、既存の配合飼料の10%程度までであればクズ葉の添加が可能と考えられた。また、クズ葉乾燥物を与えた区では対照区と比べて免疫グロブリンIgG濃度の低下が見られたが、菌処理を施した区ではIgGの低下は抑制された。

なれずし：発酵菌叢制御と地域文化的背景から考察する 発酵技術の進化と成立

中川 智行 岐阜大学 応用生物科学部 応用生命科学課程 教授

本研究では、「紀州サバなれずし」と「岐阜鮎なれずし」に焦点を絞り、両なれずしの発酵過程の菌叢変遷の違い、菌叢変遷のメカニズムについて解析し、両なれずしの発酵工程における微生物制御の仕組みの解析と両なれずしの発酵文化からみる発酵技術の成立について考察することを目的とした。紀州サバなれずしは *Lactiplantibacillus plantarum* および *Lactococcus lactis* が、岐阜鮎なれずしは *Latilactobacillus sakei* および *Leuconostoc mesenteroides* が主要菌叢であった。また、鮎なれずしの製造工程における鮎の塩蔵処理は病原菌である *Aeromonas* 属の繁殖を抑える役割があることがわかった。このように、先人たちは、なれずしの発酵菌叢を制御する術を身につけ、それぞれの文化、気候風土に応じた特徴的ななれずし発酵技術を手に入れてきたと考えられる。これら技術からそれぞれの地域文化の成り立ちを考察することができ、さらにはこれら発酵技術の新たな食品加工技術への応用のシーズになるものと考えている。

腸内生態系による哺乳類の嗜好性制御機構解明

長阪 玲子 東京海洋大学 学術研究院 食品生産科学部門 助教

本研究では、宿主と腸内細菌との相互作用により形成される腸内生態系、いわゆる Gut ecosystem の変動が宿主の嗜好性制御を行うのではないかと考え、腸内生態系による哺乳類の嗜好性制御機構を明らかにすることを目的とした。その結果、環境温度による嗜好性の変化は、餌によるものではなく、温度が変わったことによる代謝変動、さらには Gut ecosystem の変化によって導かれることを明らかにした。特に、*A. muciniphila* をはじめとした Gut ecosystem が食嗜好性に関連し、糞便移植によっても嗜好性が変動させられることが明らかになった。食嗜好に関して、腸管を介した宿主と Gut ecosystem 間での密接なネットワークが存在すると考えられる。将来的には糞便移植や腸内細菌投与による食嗜好性の制御につながることが示唆された。今後は Gut ecosystem の変動がどのようなメカニズムで嗜好性を制御するのかについて探索する必要がある。

海藻の鉄吸収に関わる分子及びその遺伝子発現制御メカニズムの解明

中西 啓仁 東京大学大学院 農学生命科学研究科 准教授

近年、日本の沿岸域において深刻化している問題の一つとして磯焼けがある。その発生要因の一つとして溶存鉄の不足が挙げられている。磯焼けからの藻場修復・造成に向けて、特に溶存鉄不足への対策に着目した。磯焼け海域における施肥の効果については未解明な事項が多く、適切な施肥を計画することは容易ではない。特に、海藻がどのような機構によって鉄を吸収しているのか、その分子メカニズムは明らかになっていない。コンブやワカメなどの藻類は植物とはまったく異なる独自の鉄吸収機構を持つことが予想され、生物の新しい鉄吸収機構の解明となることが期待される。そしてこの鉄吸収機構解明が達成できれば、海藻の生育において、どの時期にどのような鉄を供給することが最も効果的であるのか、そしてそのためにはどのような技術を確立していくべきかといった研究へとつながっていくと期待される。そのための第一歩として多糖類を多く含む通常の方法では難しいと考えられたホソメコンブからのRNAの抽出法の検討を行った。多くの手順、試薬を組み合わせることで検討を行った結果、高純度のRNA抽出が可能となった。

母乳によるM細胞分化制御が、子供の腸管環境発達および疾患感受性に与える影響の解析

中村 有孝 慶應義塾大学 薬学部 生化学講座 特任助教

母乳は出生後における重要な栄養源であるとともに、乳児の免疫系を調節する機能を有する。しかし、そうした調節に関わる因子の同定はあまり進んでいない。M細胞は、管腔抗原を取り込む機能を有した上皮細胞であり、抗原特異的な免疫応答の誘導を介して粘膜における炎症性疾患に対して防御的に働く。母乳中にはM細胞の分化抑制因子が豊富に含まれており、実際に乳児期にはM細胞の数が少ないことが知られているが、その因果関係は明らかではなかった。本研究では、母乳中のM細胞分化制御因子の欠損が、子供の免疫系、腸内細菌叢、また将来の疾患感受性に与える影響について解析を実施した。野生型マウスを出生後すぐにこの因子を欠損する母親に哺育させると、M細胞の増加、パイエル板および腸間膜リンパ節の免疫細胞構成の一部に変化が認められた。また回腸腸内菌叢の α 多様性低下が認められた。さらに、このマウスは成熟後、大腸炎に対して抵抗性を示した。今後は、この因子が免疫細胞の構成にどのように影響するかそのメカニズムを詳しく解析すると共に、アレルギーモデルを用いて、この因子が将来の疾患感受性に与える影響の詳細について解明する。

消化管内分泌系を介した食嗜好性の調節

比良 徹 北海道大学大学院農学研究院基盤研究部門 准教授

我々は、絶食させたラット（オス）にカルシウムの溶液を経口投与（150mg/kg）すると、その後の摂食量（標準食）が低下すること、それにはカルシウムによる消化管ホルモンPYYの分泌促進が関わることを報告した。本研究では、メスラットおよび高脂肪食、高脂肪高ショ糖食摂取に対するカルシウムの経口投与の影響を調べた。その結果、メスラットにおいても、カルシウムの経口投与によりPYY分泌促進を介して摂食量（標準食）が低下することが確認された。また、カルシウムの食欲作用は高脂肪食、高脂肪高ショ糖食でも発現したが、オスでは高脂肪高ショ糖食への影響は小さかった。メスではカルシウム投与によりどちらの食事でも同様に摂食量が低下した。以上により、カルシウムの経口投与は、嗜好性の高い高脂肪食、高脂肪高ショ糖食でもその摂取量を低下させることが明らかとなった。これらの作用に消化管ホルモンPYYが関与する可能性が考えられる。

ビタミンKサイクルによる脳腫瘍グリオブラストーマの制御メカニズムの解明

深澤 和也 岐阜薬科大学 機能分子学大講座 薬理学研究室 博士課程

グリオーマは、神経細胞やグリア細胞などを起源とする脳腫瘍であり、悪性度によってグレードI～IVに分類される。グリオブラストーマ（Glioblastoma: GBM）はグレードIVに分類される。5年生存率は10%程度であり、最も予後不良の脳腫瘍である。本研究では、GBMの新規予防・治療標的分子の同定を目的とし、ビタミンKサイクル制御因子VKORC1の臨床的意義を検討した。

まず、正常組織と比較して、腫瘍組織においてVKORC1発現が増加することが明らかとなった。さらに、グレードの進行に伴ってVKORC1発現が増加することも認められた。くわえて、生存解析を実施したところ、VKORC1高発現群において、予後不良となることが示された。以上の結果から、ビタミンKサイクルがGBMの発症・進展を促進する可能性が示唆された。今後は、GBMモデルマウスや培養細胞を利用することで、ビタミンKサイクルの機能的役割についての詳細な解析を実施する予定である。

カシス抽出物を用いた新規食品機能としての エクソソーム様粒子（ENP）内在miRNAの探索

堀江 香代 弘前大学大学院保健学研究科 生体検査科学領域 助教

（研究背景）近年、植物に存在するナノベシクルはENPとしてヒトの健康促進に有用であると注目されている。しかしながら、食品中のENPや内在するmiRNAの機能の詳細や健康への影響は未だ明らかになっていない。そこで本研究は、カシス果汁からENPを抽出し、内在するmiRNAの網羅的な解析を行い、食品機能性成分としての意義を明らかにすることを目的とした。

（研究方法・結果・考察）1.カシスENPの回収:カシスをすりつぶし果汁を回収し、果汁中から様々なデブリ成分を除去した後、超遠心器（日立CP80WX）による超遠心法を用いたENP回収を行った。その結果、カシス果実40gから十分な量のENPが回収された。しかしながら回収したENPはうっすらと色がついており、植物由来色素の混入が考えられ、今後の解析に影響がないか詳細な検討が必要と思われる。2.カシスENP粒子サイズおよび濃度測定: Quantum Design Japanによる粒子解析を行った。その結果、100-500nm程度の粒子が認められ、その最頻値は 166.2 ± 4.6 nmであり、これらの粒子はカシス由来ENPと考えられた。

（結語）本研究の成果としてカシス果実からのENP回収方法を確立した。ENPはカシス果実40g（50粒程度）から回収され、半量の20g程度でも十分な量のENPが回収されることが明らかとなった。

NASH自然発症モデルマウスの病態解明と抗酸化食品成分による予防効果

本間 拓二郎 山形大学大学院 医学系研究科 生化学分子生物学講座 助教

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は慢性化すると肝がんに行進すると考えられているが、適切なモデル動物がないため、十分な検証がなされていない。活性酸素の増加および小胞体機能障害により肝障害が悪化し、それが肝細胞死の原因となってNASHを発症すると考えられる。申請者らは、酸化ストレスと小胞体ストレスが亢進した遺伝子改変マウス（Sod1:Prdx4二重欠損マウス）を樹立し、通常飼育下で肝障害が進行するNASHに類似した病態を発症することを見出した。加齢とともにこの二重欠損マウスでは肝障害が劇症化し、その多くが1年以内に肝がんを自然に発症した。そこで、二重欠損マウスのNASHの発症および進行過程で抗酸化物質ビタミンCを投与したところ、二重欠損マウスは肝がんをほとんど発症しなかった。したがって酸化ストレス・小胞体ストレスを受ける本マウスは、NASHに起因する肝がん発症の病態解明に有用であることが示唆された。

呼吸器疾患の予防と治療を目的とした食事栄養指導デジタルツールの開発

正木 克宜 慶應義塾大学 医学部 内科学（呼吸器） 助教

我々はインターネット調査により、414人の喘息患者と175人の健常者から喘息と食事に関する情報を得て①肥満と喘息の関連、②食物アレルギーと喘息の関連を解析した。肥満（BMI25以上）は22.7%であり、肥満喘息患者は、肥満のない患者と比較して、喘息コントロールが悪く、睡眠時間が短く、朝食欠食の割合が高いという結果であった。肥満合併重症喘息でコントロールが不良な者は23人おり、この23人は他に比較して肉を摂取する頻度が高く（5.96回 vs 5.20回）、野菜の摂取頻度が低い（15.65回 vs 16.46回）という結果であった。一方、食物アレルギー合併推定者は喘息患者の29.0%、健常者の10.9%であり、喘息患者では健常者よりも高頻度に食物アレルギーの合併がみられた。原因食材は果物野菜類が最も多く、66人（15.9%）を占めた。果物類へのアレルギーを有する喘息患者の2/3は交差抗原を有する花粉の飛散期の花粉症を有しており、原因が花粉・食物アレルギー症候群と推定された。現在、調査データをもとに喘息患者に対する理想的な食事栄養指導デジタルツールを開発中である。

生活習慣病時の血管機能に対する腸内細菌代謝物の影響

松本 貴之 星薬科大学 薬学部 准教授

腸内細菌代謝物が宿主の生理機能に影響し生活習慣病時の病態形成に関わる可能性がある。腸内細菌代謝物としてインドキシル硫酸（IS）があり、我々は、ISがラット胸部大動脈や上腸間膜動脈の内皮依存性弛緩反応を減弱させるといった血管機能への直接的影響を見出したが、uridine adenosine tetraphosphate（Up₄A）などのプリノセプターリガンド収縮へのISの影響は不明であり、本研究にてラット腎動脈を用い検討した。High K⁺、phenylephrine、thromboxane A₂ analog収縮は、対照とIS（1.0mM for 60min）処置で変化がなかったが、endothelin-1収縮はIS群で増大した。一方、Up₄A、アデノシン三リン酸、ウリジン三リン酸による収縮は対照と比較しIS群にて減弱した。ISによるUp₄A収縮減弱は、aryl hydrocarbon receptor（AhR）拮抗薬による影響はなかったが、ectonucleotidase阻害薬により、その減弱は消失した。以上、腎動脈におけるISによる収縮への影響はリガンド特異性があり、プリノセプターリガンドによる収縮をAhR非依存的なectonucleotidase活性増大を介して減弱させるという新知見を得た。

ゲノム編集ニワトリ技術を応用した抗ウイルス素材開発研究

迎 武紘 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 研究員

本研究は抗体分子の幅広い利活用を見据えた実証研究です。近年、化学物質に比べ特異性が高く残留した場合も容易に分解されるという特性から、安全かつ低環境負荷を実現する新材料として組換えタンパク質の応用研究が注目されています。ですが組換えタンパク質、特に抗体分子は高コスト性が指摘されており、低コスト生産技術の開発が課題です。これまでに私たちはニワトリの‘卵を生み出す力’に学び、卵白タンパク質オボアルブミンに代わり有用タンパク質を発現する『ゲノム編集ニワトリ生産系』の開発に成功しました。本研究では、このゲノム編集ニワトリで生産された抗体分子の未精製条件でのプラスチック表面に対する吸着性について評価しました。その結果、未精製であっても精製抗体と同等の吸着性を示すことを見出しました。さらに抗体コストは1グラム230円/g、抗体費0.11円/m²であり、一般的な食品ラップの場合（面積30cm×10m、）、約0.3円程度の抗体費と極めて経済的であることが明らかになりました。今後、抗体分子の機能性等さらなる検討が必要ではあるものの、機能性と経済性を両立する新たな材料として抗体分子の利用拡大が期待されます。

口腔・腸内 *Streptococcus* 属と動脈硬化病変との関連解明

向田 昌司 岡山理科大学獣医学部 助教（現 講師）

近年、高血圧症において腸内フローラの変化が認められ、腸内細菌が血圧調節臓器を間接的にコントロールすることで血圧上昇を引き起こす可能性が示唆され注目されている。しかしながら、現在、腸内細菌と血圧調節機構／血管性病変との関連性はほとんど明らかとなっていない。本研究は、高血圧病態で増加する *Streptococcus* 属の菌体細菌毒素ストレプトリジンO（SLO）に着目し、血管機能に及ぼす影響を検討した。

主要な結果は以下のとおりである；(1) 自然発症高血圧ラット（SHR）の血漿中にて、SLO抗体価の上昇が認められた、(2) SLOは内皮細胞に作用し、プロテインキナーゼC（PKC） β を介した血管弛緩障害を誘導した、(3) ① SLOの72時間処置は、ノルアドレナリンおよびフェニレフリンの収縮反応を濃度依存的に抑制した、② SLOによる収縮障害は、内皮型一酸化窒素（NO）合成酵素（eNOS）ならびに誘導型NO合成酵素（iNOS）発現上昇による過剰なNO産生の関与が示唆された、③さらに、eNOSおよびiNOSの発現上昇のメカニズムとして、NADPH oxidase 2由来の活性酸素種の蓄積が関与することが示唆された、④ SHR大動脈における血管収縮反応性は、SLOの長時間処置と類似していた。以上の結果により、細菌毒素SLOは高血圧病態にみられる血管反応性障害に関わる原因物質である可能性を初めて提示した。

胎内栄養環境に規定される生活習慣病素因形成メカニズムの解析

安河内 友世 九州大学大学院歯学研究院 OBT 研究センター 准教授

世界保健機関は、生活習慣の改善により予防可能な疾患を非感染性疾患（NCDs: Non communicable Diseases）と総称しているが、これには生活習慣病全般が含まれる。NCDsは全世界で死因の約70%（第1位）を占めることから、NCDs制圧は世界規模の課題となっている。本研究では、NCDs素因が胎内栄養環境によって規定されるという仮説の下、妊娠母体が摂取する（DNAメチル化に必須となる）One carbon metabolism（OCM）関連栄養素の不足が、仔の生涯のエネルギー代謝に及ぼす影響について解析を行った。

実験の結果、母親が妊娠中にOCM関連栄養素欠乏食を摂取していた群では、仔自身が高カロリー食を摂取すると、雄においてのみ、成熟後の体重が有意に増加し、インスリン抵抗性、耐糖能異常が認められた。

さらに、離乳時の雄仔の肝臓における網羅的エピジェネティクス解析およびRNAseq解析により、妊娠母体のOCM関連栄養素欠乏が、胎児の肝臓および白色脂肪組織において、特に脂質代謝関連遺伝子にDNAメチル化異常を誘導している可能性、また、そのことによる遺伝子発現異常が成熟後の子孫に受け継がれていることが示唆された。

藻食性魚類腸内微生物を活用した海藻資源化酵素の探索と利用

吉田 真明 島根大学 学術研究院 脳生命科学系 准教授

藻食性魚類（海藻食・珪藻食）は、腸管内に藻類分解微生物を有し、微生物との共生環境を可能とする特別な腸内環境を維持していると考えられる。物質循環サイクルにおける藻類消費者として特有の形態を有する藻食性魚類をターゲットとし、その腸管内から有用な海藻・珪藻分解性微生物を探索し、「海藻」を循環型社会形成に役立つ新たな資源として位置づける基礎的研究を行う。本研究ではイソギンポ科の藻食性魚2魚種（ヨダレカケ・ホシギンポ）において腸内微生物の単離培養、および次世代シーケンスによる腸内細菌叢解析を行った。

16S rDNA アンブリコンシーケンスによる解析の結果、2つの魚種で異なる細菌叢が確認された。Proteobacteriaに属する細菌は両魚種で共通して見られたが、SpirochaetesとTenericutesに属する細菌はヨダレカケで優勢であったが、ホシギンポでは見られなかった。単離培養実験においてヨダレカケとホシギンポからそれぞれ35株と40株が分離された。このうちヨダレカケ由来の菌株YZOS-03とホシギンポ由来の菌株HLBS-07株の全ゲノム配列を再構築し、一般的な*Vibrio*属のもつ2本の環状染色体の再構築が確認できた。

さらに、海洋環境中から単離したアガロース分解能をもつ2種の寒天分解菌のゲノム配列からアガラーゼを単離・同定した。既報のものと同源性が高く、全く新規の遺伝子は見出せなかった。今回の解析は海洋性動物の腸内細菌叢の全体像の理解や今後のバイオテクノロジー分野への応用に役立つと考えられる。

食品由来多糖組成物の免疫賦活作用の検証とその応用

渡辺 章夫 十文字学園女子大学 人間生活学部 食品開発学科 専任講師

我々には、ウイルスやがん細胞から防御するための様々な免疫機能が備わっている。ナチュラルキラー（NK）細胞はウイルス感染細胞やがん細胞を認識して攻撃するなど、生体防御の最前線を担っている。NK活性は老化やストレスによって低下することが知られており、ウイルス感染や発がんに関連することから、高齢化・高ストレス社会の現代においてNK活性を有する新しい食品素材の探索は重要である。本研究では、春ウコン由来多糖組成物の免疫賦活効果を検討したところ、担癌モデルマウスにおいて腫瘍サイズおよび腫瘍重量が抑制されたことから抗腫瘍効果を有していることが明らかとなった。また、春ウコン多糖組成物は*in vitro*において、マウスマクロファージを活性化し、マウス脾臓初代細胞に対してIFN- γ 産生とNK活性を誘導した。しかし、ヒトナチュラルキラー細胞に対してはIFN- γ 産生や細胞傷害活性の誘導は認められなかった。これらの結果から、春ウコン多糖組成物はNK細胞に対して直接作用せず、マクロファージなどを介してT細胞またはNK細胞を亢進し、自然免疫系を賦活していることが示唆された。春ウコン由来多糖組成物は新しい食品由来の免疫賦活剤としての利用が期待される。

※所属、役職は申請時、（ ）内は2022年7月報告書提出時