

【自然科学部門 共同研究】

食による腸管・皮膚バリアと神経・免疫機能への影響

安達 貴弘 東京医科歯科大学難治疾患研究所免疫疾患研究分野 准教授

食品に対して、マウスの後根神経節由来の初代培養神経細胞、あるいは脾臓細胞を用いた *in vitro* 免疫系、神経系の解析、および独自に作製したマウス疾患モデル系を用いた生体イメージング、免疫細胞の網羅的解析、腸内細菌叢の解析、行動学解析といったこれまでにない超高感度の多角的な研究方法で各種食品成分の解析を行った。

食品成分の免疫系、神経系の独自に立ち上げた評価系によりコメ品種や産地に依存した、これまでわからなかった機能があることが明らかになった。また、アレルギーへの評価系として網羅的な免疫細胞の評価系によりIgE産生細胞への分化にコメの品種により差異があることが強く示唆された。さらに、正常マウスでは行動学への影響が見られなかった食品が、腸管バリア機能に欠陥を持つIgA欠損マウスを使えば、食品成分の脳への影響を感度よく評価できることがわかり、食品成分の影響を鋭敏に調べられる行動学解析システムが確立された。

以上の研究成果のとおり、最先端の多次元解析により、食品成分の生体への影響の詳細な解明が飛躍的に進展することが期待される。

母乳オリゴ糖トランスポーターから考える母乳栄養児とビフィズス菌の共生

片山 高嶺 京都大学大学院生命科学研究科統合生命科学専攻 教授

ヒト腸内に生息する *Bifidobacterium* 属細菌が有するオリゴ糖トランスポーターに着目した研究を行った。一つ目は、母乳オリゴ糖トランスポーターの系統樹解析に基づいたホモログ間の基質特異性の差異について、またそれに対応した遺伝子クラスターの構成について解析した。二つ目は、ラクチュローストランスポーターの解析から派生して、様々なオリゴ糖トランスポーター遺伝子の *Bifidobacterium* 属細菌の種間および種内における分布 (prevalence) や腸内細菌叢全体の中のコピー数 (fecal abundance) を調べることで、プレバイオティクスに対するレスポンス・ノンレスポンスを予測する上で、また介入によって得られたデータを正しく理解する上で極めて重要であることを明らかとした。腸内細菌が有するユニークな代謝酵素の生理機能およびそのホモログ間の差異を解析するには時間と労力が必要とされるが、腸内細菌叢の形成機構を理解する上で、またプレバイオティクスによる介入を効果的に行う上で重要であり、より深層化したインフォマティクス解析が望まれる。

【自然科学部門 個人研究】

腸内フローラ形成に関わる宿主因子の検証

相川 京子 お茶の水女子大学大学院基幹研究院自然科学系 教授

1900年代初頭に乳酸菌が保健機能を有することが発見されて以来、腸管に共生する腸内細菌がヒトの肥満や炎症反応、免疫反応、さらには行動にまで影響がおよぼすことが広く認識されるようになった。健康増進に役立てるための食品やサプリメントがすでに多く販売されている状況があるが、大腸における腸内細菌の共生環境に関する科学的な理解は不十分である。本研究では、ヒトの大腸粘膜の成分である二種類のタンパク質（MUC2とZG16p）に着目し、それらが腸内細菌の増殖や選別、共生バランスに関与する因子である可能性を解明すること、そしてMUC2とZG16pを活用した新しい腸内細菌培養法を考案することを目指している。本研究期間中には、遺伝子組み換え技術や培養細胞を用いて、MUC2とZG16pの効率的な調製法を確立した。加えて、RT-qPCR法を利用して腸内細菌の増殖性の定量的解析法に関する検討を行った。今後はこの成果を複数の腸内細菌の共培養における各菌種の増殖性の測定に適用を試みる。本研究で得られる成果は、腸内細菌を利用した予防医療や疾患治療に資することが期待できる。

腸内細菌叢を標的としたプロバイオティクスによる心血管イベント予防

相澤 健一 自治医科大学附属病院 准教授

腸内細菌叢由来の酸化代謝物トリメチルアミンN-オキシド（TMAO）は、心不全患者の臨床転帰と関連しており、末梢血中のTMAOレベルの上昇は臨床転帰不良（死亡率／再入院）との関連性が示されている。ただし、これまでの研究では主に白人患者が登録されており、TMAOと転帰との関連に対する民族的影響はまだ調査されてなかった。本研究の目的は、民族の違いがTMAOレベルと心不全アウトカムの関連に影響を与えるかどうかを調査することである。本研究結果により、急性心不全患者のTMAOレベルは民族によって異なることが明らかになった。TMAOの中央値で二分した場合、白人の患者のみが、TMAOレベルの上昇に基づいて層別化する能力を示したが、日本人および南アジアの患者ではそうではなかった。結論として、民族の違いは、急性心不全患者のTMAOレベルとその有害な結果を伴うリスク層別化に影響を与える。本調査結果は、TMAOを介した腸内細菌叢のこれまで未知の民族選択的寄与度の特定を通じて、急性心不全に関連する転帰の現在の理解にさらなる知見を追加すると考えられる。本研究はTMAOの生成メカニズムや心不全の病態解明および、新たな心不全治療薬の開発につながると期待される。

腸内細菌を利用した新規感染症治療法の開発

芦田 浩 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 細菌感染制御学分野 准教授

腸管病原菌による下痢症は国際的に重要な感染症にも関わらず、有効なワクチンは存在しない。また、現行の抗生剤治療では多剤耐性菌の出現が問題となっていることから、新たな治療法確立が急務とされている。一方、ワクチン・創薬開発に最適な動物モデルであるマウスは、腸管病原菌に対して抵抗性を示すため、腸管感染が成立しない。そのためマウス感染モデルの欠如は研究遂行上の大きな障害となっていた。そこで本研究では、「腸内細菌叢による感染防御」に注目し、マウス腸内細菌叢を攪乱させることで腸管感染マウスモデルを構築した。さらに腸内細菌叢と腸管病原菌感染との相互作用解析を行ったところ、特定の腸内細菌代謝産物が腸管病原菌の病原性遺伝子発現を制御していることを見出した。実際に、確立したマウス感染モデルに当該代謝産物を投与し、腸管病原菌を経口投与すると、マウス腸管において腸管病原菌の定着が著しく阻害されていた。以上の結果より、特定のマウス腸内細菌代謝産物が腸管病原菌感染に対する新たな治療法として有効である可能性が示唆された。

食品添加物ナノ粒子による消化管の炎症反応誘導機構の解析

市原 佐保子 自治医科大学医学部環境予防医学講座 教授

近年、ナノ技術が目覚ましく発達し、工業製品としてナノ素材が広く利用されるようになった。ナノ粒子は食品添加物や医薬品としても利用されており、経口摂取されたナノ粒子は消化管内腔に取り込まれ大腸炎を引き起こす可能性が懸念されるが、ナノ粒子による消化管炎症反応の誘導・増悪機構については明らかにされていない。本研究では、中性、正、および負の表面電荷を有する蛍光標識された二酸化ケイ素ナノ粒子のヒト腸管上皮細胞モデル（Caco-2）細胞に対する影響を検討した。その結果、3種類の二酸化ケイ素ナノ粒子を曝露すると、用量依存的にCaco-2細胞への取り込みが増加し、負の表面電荷を有するナノ粒子の曝露でより大きな取り込みが観察されたが、3種類ともCaco-2細胞の生存率に影響を与えなかった。正または負の電荷を有する二酸化ケイ素ナノ粒子の曝露は、分化したCaco-2細胞のNOレベルとインターロイキン-8の発現を増加させた。本研究の結果から、機能化された表面電荷を有する二酸化ケイ素ナノ粒子は腸管上皮細胞に炎症誘発性応答を誘発する可能性があるが、細胞毒性はないことが示唆された。

柑橘類の香り分子を用いた高齢化による意欲低下改善の研究

上野 浩司 川崎医療福祉大学医療技術学部臨床検査学科 講師

シトラールは様々な芳香性植物種の精油に含まれている1つのモノテルペンです。シトラール吸入によって生じる中枢神経系への生理的影響は不明瞭なままである。我々はシトラール吸入によってマウスの行動に与える影響について調べた。まず、生後9週齢と生後53週齢のマウスにとってシトラール吸入が体表面温度へどう影響するのか調べた。その後、生後9週齢のマウスに一定時間のシトラールを吸入させた後、一連の行動実験（高架式十字迷路試験、オープンフィールド試験、Y迷路試験、テールサスペンション試験、強制水泳試験など）を実施した。シトラールの吸入は生後9週齢のマウスには体表面温度の変化をもたらさなかつたが、生後53週齢のマウスは体表面温度を増加させた。シトラールを吸入した生後9週齢のマウスはオープンフィールド試験において不安様行動の増加を示した。シトラールを吸入したマウスは中枢性鎮痛効果、筋力低下を引き起こした。これらの結果は、シトラールは吸入によって、マウスの中枢神経系に作用し、行動を変化させることを示している。さらには、シトラールの効果はマウスの週齢によって異なることを示している。

Natural killer細胞と $\gamma\delta$ T細胞を増殖・活性化させる食品因子の探索

上野 幹憲 ヒトレトロウイルス学共同研究センター熊本大学キャンパス 学振特別研究員

ヒトの防御機構を司る免疫は体外からの細菌やウイルスなどの感染症だけでなく、宿主体内で自然発生する“がん”を索敵・排除する。この防御機構はヒトの恒常性に寄与している。一方で、加齢とともに、免疫機構は低下し感染症やがん抵抗できなくなる。よって、免疫機構を維持することは、ヒトの健康維持につながる。今後、高齢化社会に伴い平均寿命だけでなく、健康寿命を延ばすことがQuality of Life (QOL) の向上のみならず、社会保障負担の軽減につながると期待される。がんを監視する細胞として、Natural killer (NK) 細胞および $\gamma\delta$ T細胞が挙げられる。これら免疫細胞はウイルス感染細胞やがん細胞など異常な細胞を検知して排除する必要な機能を有している。よって、これら免疫細胞を維持・増進することは健康増進につながる。よって、日々の食生活で摂取する食品から免疫細胞を増殖・活性化する食品因子を探索した。本研究では、NK培養細胞であるKHYG-1を増殖促進させる食品因子を同定できなかったが、海藻由来多糖類がKHYG-1を活性化させることを見出した。さらに、海藻由来多糖類により活性化させたKHYG-1の細胞傷害活性を上昇させたことを確認した。今後、ヒトのNK細胞や $\gamma\delta$ T細胞を活性化できるか検討する必要がある。

プレバイオティクスによる動脈硬化抑制機構の解明

牛込 恵美 京都府立医科大学大学院医学研究科 講師

動脈硬化モデルマウスにおいて抹茶経口摂取により動脈硬化が抑制され、腸内細菌叢が改変されるという先行研究に引き続いて本研究課題を実施した。抹茶自体もポリアミンを含有するが、抹茶に含有されるアルギニンが大腸菌・乳酸菌によりプトレシンに代謝される経路に注目して解析した。アルギニンからアグマチンを代謝する AdiA およびアグマチンからプトレシンを代謝する AguA をコードする腸内細菌遺伝子の一部は抹茶摂取により増加していた。これらと関連し、抹茶経口摂取により、同じ高脂肪高ショ糖食を摂食していても腸管内、および大動脈ではメタボロームが変化していた。抹茶摂取による抗動脈硬化として、腸内細菌叢の変化の結果、腸内でメタボロームが変化し、その結果大動脈に吸収されるメタボロームが変化し、大動脈への炎症細胞の浸潤及び、それらの総体としての遺伝子発現の変化が生じていた。大動脈に浸潤するマクロファージは抹茶の経口摂取で M1 から M2 にシフトしていた。また遺伝子発現の変化として免疫系、TCA 回路、脂肪酸合成関連遺伝子の発現に群間差を認めた。今後、門脈血中のプトレシン濃度の測定を可能にし、ポリアミンの経口摂取を越えた腸内細菌によるポリアミン産生による抗動脈硬化を明らかにしていく。

ミントの成分メントールによる褐色脂肪活性化に対するエストラジオールの作用

内田 有希 奈良女子大学大学院生活環境科学系 助教

薬剤や食物成分による褐色脂肪の活性化は、肥満、メタボリックシンドローム改善の新たな方法として注目されている。ミントの成分であるメントールの皮膚塗布は、褐色脂肪の熱産生を上昇させ、体温を上昇させるが、女性ホルモンのエストラジオール（E2）はこの反応を抑制する。しかし、その詳細なメカニズムは不明である。本研究ではメカニズムの解析の為、メントール塗布時の E2 の褐色脂肪の熱産生関連遺伝子 TRPM8、UCP1 発現への作用を検討することを目的とした。卵巣摘出ラットに 10% Lメントールを体幹に経皮投与し、体温を 2 時間計測後、RT-qPCR 法による各 mRNA 計測の為、肩甲骨間褐色脂肪、脊髄神経節を採取した。先行研究と同様、E2 はメントール投与による体温上昇を抑制した。E2 はメントール投与試行の脊髄神経節 TRPM8 mRNA レベル、BAT の TRPM8 mRNA、UCP1 mRNA レベルに影響しなかった。この結果から、E2 によるメントール誘導性体温上昇抑制のメカニズムに、褐色脂肪のこれらの熱産生遺伝子が関与するとはいえなかった。さらなる将来研究が必要である。

BLT2受容体を活性化する腸内細菌が産生する脂肪酸代謝物の同定と生理機能の解明

奥野 利明 順天堂大学大学院医学研究科生化学第一講座 准教授

BLT2は腸管や皮膚の上皮細胞に発現しているGタンパク質共役型受容体であり、上皮のバリア機能に関わるということが明らかにされている。12-HHTがBLT2の内在性リガンドとして同定されているが、腸管上皮に発現するBLT2を活性化するリガンドは明らかでない。腸管では、食餌に含まれる不飽和脂肪酸が腸内細菌によって代謝され、多種多様な脂肪酸代謝物が産生することが明らかにされている。本研究では、腸管内に存在する脂肪酸、及び腸内細菌が産生する脂肪酸のライブラリーを用いて、BLT2受容体を活性化する脂肪酸の同定を行なった。その結果、BLT2を活性化する新規脂肪酸を複数同定することに成功した。

代替タンパク質源としての昆虫粉末の栄養生理作用に関する研究

落合 優 北里大学獣医学部動物資源科学科 講師

世界人口の増加に伴う食糧需要の増加に対応するため、代替タンパク質としての食用昆虫が注目されている。しかし、昆虫に含まれる栄養成分やその栄養生理学的な機能性については学術的に証明されていない。本研究では、トノサマバッタ (*Locusta migratoria*) 粉末のタンパク質に着目し、その栄養価値および生理作用について検討した。まず、トノサマバッタの構成アミノ酸組成およびアミノ酸スコアを評価し、トリプトファンの含有量が低く、第一制限アミノ酸であることを示した。次に、成長期ラットにトノサマバッタ粉末を制限給餌した際の体エネルギー蓄積についてショ糖を比較対照として検討し、ショ糖のエネルギー価 (3.94 kcal/g) と比較して低い (2.78 kcal/g) ことを見出した。また、食用昆虫には含窒素食物繊維であるキチンが含まれるため、添加量依存的に窒素排泄が高くなった。さらに、高脂肪高ショ糖食を8週間給餌したマウスの絶食時血糖値や腹腔内脂肪蓄積を抑制する作用が示唆されたが、糖負荷時の耐糖能を改善する作用は見られなかった。本研究より、トノサマバッタ粉末は乳や鶏卵の完全代替タンパク質源としては不足するが、生理機能を有するタンパク質源であることが示唆された。

微生物発酵と化学合成を駆動するシングルセル・ハイブリッド ファクトリー技術

小野田 晃 大阪大学大学院工学研究科 応用化学専攻 准教授
(現 北海道大学大学院地球環境科学研究院 物質機能科学部門・教授)

本研究では、“微生物発酵”と“化学合成”が連続する物質変換技術に向けて、芳香族C-H結合アルケニル化やアミノ化などを触媒する高活性なロジウム錯体をタンパク質内部に取り込んだバイオハイブリッド触媒を、大腸菌の細胞表面に提示した人工微生物触媒系を創製した。潜在的触媒活性を有するジチオホスフェート配位子を含むシクロペンタジエニルロジウムを開発し、高活性な金属補因子をタンパク質へ選択的に導入する手法を確立した。この手法を、ホールセル触媒反応系へと応用した。ホールセル触媒の作製は、ホストタンパク質であるニトロバインデインのC末端に膜タンパク質を連結した融合タンパク質csdNBを用いた大腸菌細胞膜提示法を活用した。csdNBにロジウム錯体を連結し、バイオハイブリッドのホールセル触媒を調製した。ロジウム錯体を連結したホールセル触媒は、大腸菌細胞膜表面上でcsdNBのNBドメインがバレル構造をとり、オキシムおよびアルケンの付加環化反応を促進することを見出した。また、ロジウム錯体の近傍のアミノ酸残基が活性の向上に寄与することも確認した。以上、シクロペンタジエニルロジウム錯体をバレル型タンパク質に連結したうえで大腸菌の表面に提示したバイオハイブリッド触媒を調製し、C-H結合活性化を促進することを明らかにした。

膵島概日リズム異常の是正を目指した新規糖尿病治療戦略の探索

加塩 麻紀子 愛知医科大学・医学部生理学講座 講師
(現 生理学研究所・細胞生理研究部門 特任准教授)

概日リズムは地球の自転による昼夜変化に適応するべく獲得した約24時間周期の遺伝子発現リズムであり、すべての生物・細胞が持つ。概日リズムの異常は、種々の生活習慣病の発症と関連することが知られる。本研究では、食後血糖の調節に重要な働きを有するインスリン分泌に重要な働きをする膵島の概日リズムに注目し、高血糖により膵島の時計遺伝子発現リズムの異常が生じること、そのリズム異常の分子メカニズムの解明に迫ることにより、生活習慣および加齢に伴う糖尿病発症に対する治療戦略における新規ターゲットの探索を目指し、ルシフェラーゼ生物発光測定技術、分子生物学的手法を駆使した検討を行った。その結果、膵島に発現する候補分子を見出すことができた。本研究結果は、臓器選択的に概日リズムの異常が生じることを示すとともに、食生活による高血糖、加齢といった様々な因子が複合的に糖尿病発症に至るリスクファクターとなりえることを示すものであり、概日リズム研究および糖尿病研究の広範囲にインパクトを与えるものと期待する。

低投入持続型農業に適した作物品種開発のための基盤研究

木羽 隆敏 名古屋大学大学院生命農学研究科応用生命科学専攻 准教授

窒素肥料の過剰使用などによる窒素汚染は、世界規模で社会・経済・生態系に甚大な影響を及ぼしつつあり、近年早急な対策が必要な新たな環境問題の一つとして注目されている。有効な対策の一つとして低投入持続型農業への転換の必要性が指摘されているが、そのような農業に適した作物品種の開発には、植物が本来持つ窒素栄養を効率的に吸収・利用するための仕組みである「窒素飢餓応答分子メカニズム」を理解することが必要である。しかしそのメカニズムの理解は未だ断片的であるばかりでなく、何が窒素飢餓のシグナルとなり、それがどのように感知されるのかについても全く不明である。

本研究では、窒素飢餓応答に関わる新奇因子同定により、そのメカニズム解明を目指した。我々の研究グループ独自の窒素飢餓マーカーを指標に、順遺伝学的、逆遺伝学的及び化学遺伝学的探索を行い、それぞれにおいて有望な新奇因子候補を複数得ることに成功した。今後はこれら因子の同定・解析を通して、植物の窒素飢餓応答分子メカニズムを明らかにし、低投入型持続的農業に適した新たな作物品種の開発につながる知見を得ることを目指す。

鉄センサー分子への変異導入による鉄強化米の開発

小林 高範 石川県立大学 生物資源工学研究所 教授

鉄は全ての生物にとって生育に必須な元素であり、鉄欠乏は亜鉛欠乏、ビタミンA欠乏と並んで現代人の三大栄養欠乏に挙げられる。植物が土壌中から吸収する鉄は植物の生育に必要なだけでなく、ヒトが食品を介して摂取する鉄分の由来となる。本研究では、イネの鉄の吸収・蓄積を抑制する鉄センサータンパク質であるOsHRZ1、OsHRZ2の金属結合ドメインにゲノム編集で変異を導入することにより、鉄が吸収しにくい土壌でもよく育ち、コメに多くの鉄を蓄積する「鉄強化米」を創出することを目的とした。

CRISPR/Cas9によるゲノム編集で、8種類の変異体イネを作出した。そのうち6種類について、多くの系統で狙った箇所への変異の導入を確認した。さらに、調査した全ての変異導入系統において、玄米への顕著な鉄の蓄積が認められた。特にOsHRZ1のCHY Zn-fingerドメイン変異系統のT₁世代の玄米では、野生型の約3倍の鉄が蓄積していた。また、多くの系統の玄米には亜鉛も蓄積していた。代表的な変異系統で水耕栽培を行ったところ、調査した全ての系統が鉄欠乏耐性を示した。これらの結果は、従来のイネよりも幅広い環境条件で安定してコメに多く鉄を蓄積する鉄強化米を作出するための基盤になるものと期待される。

ビタミンCによる代謝リプログラミングを介したメモリーT細胞 分化制御機構の解明

近藤 健太 国立大学法人滋賀医科大学 生化学・分子生物学講座 分子生理化学部門 特任助教

ビタミンCはコラーゲン合成や抗酸化作用に寄与する栄養素であるが、新たな生理学的機能として解糖系阻害作用やDNA脱メチル化促進作用が報告されている。本研究では、ビタミンCがCD8+ T細胞に及ぼす影響を検討した。その結果、ビタミンCはCD8+ T細胞の解糖系を阻害せず、DNA脱メチル化を誘導した。さらにビタミンCはCD8+ T細胞の生存能を亢進させた。生存能亢進と一致してビタミンC処理CD8+ T細胞はアポトーシスを抑制することが知られているガレクチン3の発現量が増加していた。これらの結果から、ビタミンCはDNA脱メチル化によりCD8+ T細胞の遺伝子発現を変動させ、生存能を亢進させることが示唆された。

ポリフェノール類による脳梗塞治療 —自己再生幹細胞iSCsの形成促進と治療応用を目指して

佐久間 理香 関西学院大学理工学部生命医化学科 助教

近年、内在性に存在するとされる幹細胞を利用した治療法が強く求められている。梗塞領域にて自己発生的に産生される幹細胞であるiSCはiPS細胞などと異なり自己再生型の幹細胞である。その形成促進が可能になれば、現在のような対症療法ではなく、神経細胞再生のような積極的な治療が可能になる。iSCはこれまでの研究にて、抗酸化因子Nrf2が増加していることが判明している。クロロゲン酸はポリフェノール類の一種であり主にコーヒーに含まれているが、脳梗塞への回復効果があることが報告されており、同じくNrf2の増加効果が見られていることからiSCにクロロゲン酸を投与することで何らかの良い結果をもたらす可能性が高いと考えた。本研究にてiSCの起源細胞であるペリサイトにおいてクロロゲン酸添加による幹細胞化促進効果は見られなかったが、それぞれのNrf2活性化メカニズムとして、ペリサイト幹細胞化は酸化ストレスによるカルシウムの流入によるものであり、クロロゲン酸によるNrf2増加はAktを介することが明らかとなった。そのため一括りにNrf2を増加させるといっても異なる経路を経由することが示唆された。今後、それぞれのNrf2増加メカニズムが詳細に明らかになれば食事療法に応用することが可能となる。この研究を機にさらに解明を進めたい。

腸管におけるメカノセンシングの栄養生理学的役割に関する研究

鈴木 卓弥 広島大学大学院統合生命科学研究科 教授

近年の研究により、機械的な刺激（メカニカルストレス）が細胞の振る舞いに影響し、その生理機能を調節することが明らかになってきている。しかしながら、腸管によるメカニカルストレスの感知機構とその生理的役割はほとんどわかっていない。また腸管は、大量の異物が流れ込む場であるため、それらの体内への侵入を防ぐバリアとしても重要である。そこで本研究は、腸管上皮特異的にメカノセンサーPiezo1を欠損させたマウスと腸管上皮細胞を用い、腸管におけるメカノセンシングの生理的役割を、特に腸管バリア機能に着目して探索した。Piezo1欠損マウスでは、腸管バリアを担うタイトジャンクション分子のClaudin-1、Claudin-2、Claudin-16発現が低値を示し、同時に腸管バリア機能の指標である血液中のリポ多糖結合タンパク質濃度が低かった。また、ヒト腸管上皮Caco-2細胞において、Piezo1の活性化とノックダウンは腸管バリアの指標である、経上皮電気抵抗値をそれぞれ低下、上昇させた。一連の結果により、腸管上皮のPiezo1は腸管バリア機能の制御に関わることが示された。今後は、腸管上皮によるメカノセンシングと疾患との関わりや食事による制御について検討していきたい。

ハチミツを利用した魚肉のうま味成分の保持

関 洋子 玉川大学農学部先端食農学科 助教

マサバのうま味成分はイノシン酸（IMP）で、魚の死後、ATPの酵素分解により生成するが、時間の経過とともにIMP分解酵素（IMPase）によって分解されるため、うま味を保持するためにはIMPaseの活性を抑える必要がある。マサバは味噌漬けやみりん漬けなど加工して保存される。その際、味付けのため調味液に砂糖を加えることが多い。砂糖の成分であるスクロースが魚のIMPの分解を抑制したと報告されていることから、糖がIMPase活性を阻害する可能性が考えられる。糖を多く含むものとしてハチミツがあり、ハチミツにはグルコース、フルクトースといった単糖が多く含まれる。そこで本研究では、IMPase活性におよぼすハチミツとハチミツに含まれる糖成分の影響を調査した。まず、ハチミツのIMPase活性への影響を調査したところ、検討したすべての濃度において、無添加と比較して低い酵素活性を示した。次に、ハチミツに含まれる糖成分の影響を調査したところ、グルコース、フルクトースともに活性を阻害したが、特にフルクトースで高い阻害効果が見られた。以上のことから、ハチミツはマサバのうま味成分保持に有効であり、ハチミツに含まれるフルクトースに高いIMPase阻害効果があることが明らかとなった。

若齢期の栄養失調が及ぼす腸内免疫への影響の検討

竹見 祥大 埼玉大学大学院理工学研究科生命科学部門 助教

飢餓は世界規模の重要な課題であり、幼児期の栄養失調は成人期以降の健康状態に悪影響をおよぼすことが臨床研究によって報告されている。また、げっ歯類を用いた研究では、授乳期に過剰なカロリーを与える、授乳量を制限するなどのように栄養状態を変化させると成人期以降に大腸炎感受性が上昇することが報告されている。一方で、離乳期から思春期の期間の栄養状態の変化が、成人期以降の腸の健康にどのような影響を与えるのかは明らかになっていない。我々は離乳直後に1週間のカロリー制限を行った急性栄養失調モデルのマウスを用いて、離乳直後の短期の摂取カロリーの制限が成人期以降の腸にどのような影響を与えるのかを検討した。その結果、離乳直後の短期のカロリー制限は成人期のデキストラン硫酸ナトリウム誘導性大腸炎の感受性を変化させなかった。現在は離乳直後から成人期以降の期間でカロリー制限の日数を増やして、長期のカロリー制限が腸に与える影響を検討している。

食事シグナルを介した免疫寛容の誘導機構の解明と免疫アレルギー性疾患への応用

永井 基慈 慶應義塾大学大学院薬学研究科薬科学専攻 博士課程

免疫寛容は、自己のタンパク質や腸内細菌、食物抗原など本来応答すべきでない抗原に対して免疫系が過剰に応答することを防ぐ仕組みであり、自己免疫疾患やアレルギー疾患の制御にも重要であることが知られている。しかし、免疫寛容の誘導や維持に対する栄養シグナルの役割についてこれまでほとんど明らかになっていなかった。本研究では食物抗原投与直前の絶食が経口免疫寛容の誘導を消失させるという現象に着目し解析を行なった。この結果、絶食は経口免疫寛容の誘導に不可欠な抗原特異的Treg細胞の腸管免疫組織における増殖を顕著に抑制することを明らかにした。さらに、抗原特異的Tregを誘導する上で、食事性因子としてグルコースと混合必須アミノ酸の両者が必須であることを見出した。本研究結果は、バランスの取れた食事や特定の栄養成分が、定常時においても免疫寛容の誘導や維持に重要な役割を果たしていることを新たに示唆するものである。今後本研究を推進し、栄養シグナルによる免疫寛容の制御メカニズムの詳細を明らかにすることで、免疫寛容の誘導を介した新規アレルギー治療法の開発につながることを期待される。

概日行動・生理リズムに対する高塩高脂肪食の影響

中村 孝博 明治大学農学部生命科学科 専任准教授

概日リズムは、血圧調節、心血管機能、糖質コルチコイド（コルチコステロン）や成長ホルモンなどのホルモン分泌、睡眠/覚醒サイクル、体温調節、免疫機能など、さまざまな生理現象で認められる生命の基本現象である。高塩食は末梢組織における時計遺伝子発現量を高め、それが引き金となり心血管疾患を引き起こすことが明らかとなった。また、高エネルギー摂取量は高塩分摂取量と強く相関し、高塩高脂肪食の概日リズム機構に対する影響を解明する研究は、心血管疾患や代謝性疾患などの生活習慣病のメカニズム解明に直結する。しかしながら、これまでに概日リズムに対する高塩高脂肪食の影響を調べた研究はなされていなかった。本研究では、①概日行動リズムに対する高塩高脂肪食の影響を観察すること、②その原因となることが予想されるコルチコステロンリズムへの影響を検討すること、③副腎組織における時計遺伝子およびコルチコステロン合成関連遺伝子発現リズムへの影響を検討した。

マウスを用いた検討により、高塩高脂肪食は活動リズムの振幅の減少を引き起こし、副腎皮質における時計遺伝子発現やコルチコステロン合成酵素リズムに影響し、コルチコステロンリズムをかく乱していることが観察された。これらの結果は、高塩高脂肪食が引き起こす各種疾患は、概日リズムの乱れを介して起こることを示唆している。

腸管生理機能の維持・向上を指向した食餌性核酸の有用性評価

鳴海 克哉 北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室 助教

核酸は体内で合成されるため栄養素としての重要性は見過ごされがちであったが、近年生体機能に及ぼす核酸成分の役割が明らかになりつつあり、核酸を外部から摂取することの意義が見直されている。栄養素としての核酸の機能性を示している報告の多くはRNAであり、DNAとその構成成分デオキシリボヌクレオチド（dNMPs）に関しては機能性を示唆する報告は限られている。本研究では、腸管上皮におけるdNMPsの吸収メカニズムを明らかにするとともに食餌性核酸の新たな機能性を見出すべく腸上皮細胞の重要な生理機能である腸管免疫に着目し、サケ白子抽出物（SME）が腸管免疫機能に与える影響を評価した。

dNMPsはエクト-5'-ヌクレオチダーゼ（CD73）によりデオキシリボヌクレオシド（dNs）へ脱リン酸化され、リボヌクレオシドと同様に濃縮型核酸輸送担体CNTsを介してその輸送が厳密に制御されることが明らかとなった。また、SMEは腸管において抗菌ペプチド α -defensin 5の分泌を促進することが示された。今後は腸管免疫賦活作用を有するSMEの成分解析を進め、引き続き食餌性核酸の有用性を評価する。

新奇 AhR リガンドによる T 細胞分化誘導機構の解明と感染症予防効果

西野 勝俊 京都大学大学院生命科学研究所 助教

我々ヒトには、ウイルスや病原菌などからの感染を防ぐための免疫機能が備わっている。その一方で、免疫力の過剰な亢進は、潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患を引き起こすため、免疫には過剰免疫を抑える免疫寛容も存在する。この免疫に関する T 細胞の分化に、ダイオキシンの受容体と考えられていた AhR が関与していることが明らかになった。AhR は、T 細胞分化を誘導する樹状細胞にも存在する。さらに AhR は、消化管バリア機能に必須なタイトジャンクションの機能維持、修復に関わっていることも示唆されている。

そこで、AhR リガンドとして自ら単離したジテルペンが、T 細胞分化、樹状細胞からの T 細胞分化に関わるサイトカインの分泌、腸管のバリア機能に対して影響を及ぼすか調べた。その結果、単離ジテルペンは、AhR を介して、T 細胞分化、および樹状細胞からの T 細胞分化に関わるサイトカイン分泌に関与することが明らかになった。一方、腸管のバリア機能については、ジテルペンによるバリア機能の修復が認められたが、AhR の関与は、不明であった。

ワイン発酵におけるプロリン資化抑制機構の理解とその応用

西村 明 奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域 助教

酵母 *Saccharomyces cerevisiae* はワインなどの醸造に用いられ、酵母による原料の資化や香味成分の生合成が酒類の味や風味を決める要因となっている。プロリンはワインの原料であるブドウ中に最も豊富に含まれるアミノ酸であるが、発酵中の酵母はプロリンをほとんど資化することができず、発酵後も多量に残存する。残存したプロリンは苦味の増加や酸味の減少を引き起こし、最終製品であるワインの酒質を低下させると考えられている。本研究では、発酵環境下においてプロリンを効率良く資化できる菌株の創製を目的とし、プロリン資化抑制に関わる因子の同定とその作用機序の解析を行った。まず、プロリン資化抑制に関わる因子のスクリーニングを行った結果、ブドウ中に2番目に多い窒素源であるアルギニンが阻害因子であることを見出した。さらに、アルギニンはプロリントランスポーター Put4 のエンドサイトーシスを誘導し、プロリンの取込みを阻害することが判明した。今後、実験室酵母で得られた知見をもとにワイン酵母を育種することで、プロリン含量の低いワインの製造に繋がり、酒質の差別化が可能であると考えている。

食品中に含まれる特殊脂肪酸含有膜脂質プローブの開発

西村 多喜 The Francis Crick Institute ポストドクトラルフェロー

生体内には千種類を超える様々な脂質分子が存在する。これらの脂質代謝異常は様々な病態形成との関連が示唆されており、栄養学的にもトランス脂肪酸や飽和脂肪酸の有害性などが指摘され、膜脂質の生理的及び病理的意義が大きな注目を集めている。しかしながら、細胞内膜脂質を解析する際に用いる脂質プローブは、実際に使えるものは数種類程度と数が非常に限られており、それが脂質研究におけるボトルネックとなっている。

そこで本研究課題では特殊脂肪酸含有脂質プローブ作製を見据え、まずはその第一段階として脂質プローブ作成手法の系の確立に取り組んだ。詳細に検討した結果、細胞表面にナノボディを発現する yeast display library を用いたペプチドスクリーニングが最適な実験系であることが分かった。さらに、Python や R を用いた情報科学的なアプローチにより、両親媒性 α ヘリックスが結合する脂質を類推する手法の開発にも取り組んだ。今後はスクリーニング系のさらなる条件の最適化を進めるとともに、両親媒性 α ヘリックスなどのペプチドと結合する脂質の予測精度を上げることで、将来的な特殊脂肪酸含有脂質プローブの作製に繋げていくことが期待される。

腸内細菌叢による腸管上皮細胞のDNAメチル化制御の分子メカニズムの解明

服部 奈緒子 国立がん研究センター研究所エピゲノム解析分野 研究員

本研究では、細菌叢-上皮細胞間シグナルに着目して、(1) 腸管上皮細胞のDNAメチル化異常誘発の抑制に関わる分子メカニズムの解明、(2) シグナルの増強・代替効果のある食品成分の同定を目的とした。本研究期間中に、腸管上皮細胞のDNAメチル化異常の誘発には、慢性炎症シグナルからの *Il1b*、*Tnf-a*、*Nos2* の発現の誘導が重要であることが示された。これらの発現の上昇が抗生剤投与で抑えられることが、抗生剤投与による異常DNAメチル化誘発の阻害と大腸がん発がんの抑制につながっていることが示唆された。また、シグナルの増強・代替効果のある食品成分の同定のために、マウス正常上皮細胞へ dCas9-Dnmt3a、*HoxA5* 標的の guide RNA を導入することで、人為的なDNAメチル化を誘発してマーカー遺伝子が発現するベクターを構築中である。

ブロッコリー新芽より抽出したグルコラファニンによる 糖尿病腎症改善効果の検討

別所 瞭一 旭川医科大学 第二内科 博士課程／医員

糖尿病腎症は、末期腎不全の主要な原因疾患であり、生活の質の著しい低下と生命予後の短縮をもたらすため、有効な治療薬の開発が強く求められている。近年の研究から、細胞のレドックス状態を調節するマスター制御因子 Nrf2 (NF-E2-related factor 2) の活性化は、糖尿病腎保護効果を有する可能性が示唆されている。そこで我々は、食品由来で安全性が高いと考えられる、ブロッコリー新芽より抽出した Nrf2 活性化剤グルコラファニン (GR) に着目した。本研究で我々は、①ヒト近位尿細管細胞に対し、GRの活性体であるスルフォフラファン (SFN) を添加し、Nrf2 活性化による細胞内分子動態を検証するとともに、②糖尿病マウスに対し GR を投与し、腎機能や腎組織所見の変化を検証した。その結果、①SFN はミトコンドリア転写因子 TFAM (mitochondrial transcription factor A) の活性化と、炎症調節因子 STING (stimulator of interferon genes) の抑制を介し、飽和脂肪酸の近位尿細管細胞に対する毒性を軽減させる可能性を見出した。また、②GR は糖尿病マウスへの投与により、尿細管障害を改善させる可能性を見出した。これらのメカニズムの解明にはさらなる追加実験が必要であるが、本研究成果により、GR は糖尿病腎保護効果を有する可能性が示唆された。

リンゴの三倍体品種を利用した異数体シリーズ育成による 完全種無しリンゴの作出

星野 洋一郎 北海道大学 北方生物圏フィールド科学センター生物資源創成領域 准教授

リンゴは寒冷地に向けた果樹品目の一つであり、北海道はリンゴ産地としての重要性が高まっている。リンゴの用途として従来の生食用のほかに、近年ではシード加工への需要も高まっており、加工用のリンゴは今後の栽培拡大が期待されている。加工品製造の際に、リンゴ果実内の種子は雑味の主因となることから、種無し果実のリンゴが育成されれば非常に有用なものになる。しかし、リンゴには種無しの品種がない。一般的に種無し果実を作るには三倍体を利用されるが、リンゴの三倍体は種子ができてしまう問題がある。そこで本研究では、三倍体の果実に含まれる種子を利用して異数体を作成し、染色体数が乱れた個体から種無しリンゴの育種素材を作る実験を行った。リンゴの三倍体品種 ‘ハックナイン’、‘ニュージョナゴールド’、‘静香’ を供試した。これらの果実から種子を取り出し、播種をした。得られた実生個体をプロイディーアナライザーで解析したところ、二倍性から三倍性の間の異数体となっていることがわかった。今後、これらの実生系統を育て、果実形成と種無し性について評価を行う予定である。

低環境負荷型カロテノイド抽出技術の開発

本田 真己 名城大学理工学部化学教室 助教

自然界に広く存在するカロテノイド類は、強力な抗酸化作用を有し、カラーバリエーションが多様であることから、健康食品や食用色素、動物飼料の色揚げ剤など、幅広い用途で利用されている。市販のカロテノイド素材は、一般に天然資源から有機溶媒を用いた抽出法により得られる。近年、食品成分の抽出溶媒として、安全性の高い超臨界二酸化炭素の活用が注目されている。しかし、カロテノイドは超臨界二酸化炭素への溶解度が極めて低いため、抽出効率が悪く、その実用化例はほとんどない。本研究では、カロテノイドの超臨界二酸化炭素抽出を高温条件下で行うことで、抽出工程中でトランス型カロテノイド（天然の存在形態）を溶解度の高いシス型へ変換し、抽出効率を向上できないか検証した。その結果、100°C以上の抽出温度でトマトからリコピンを超臨界二酸化炭素抽出すると、リコピンがシス型へ異性化し、抽出効率が大幅に改善されることを明らかにした。また、得られた抽出物にはシス型リコピンが豊富に含まれていた。シス型カロテノイドは、トランス型より体内吸収性や生理活性が高いことが報告されている。よって、高温条件下におけるカロテノイドの超臨界二酸化炭素抽出は、抽出効率だけでなくカロテノイドの栄養的価値を高めることができる。

mRNA代謝制御を介したガン細胞の増殖抑制に働く食品因子の探索と構造活性相関解析

増田 誠司 京都大学大学院生命科学研究科 准教授
(現 近畿大学農学部・教授)

超高齢社会を迎えた現在、日本人の3人に1人はガンによって死亡している。ガンは初期に発見されれば治療できるが、進行した場合には効果的な治療法のない場合も少なくない。したがってガンの治療に関して新たな視点として予防の観点からの研究が必要となっている。近年、抗ガン剤の創薬ターゲットとしてmRNAのスプライシング過程が注目されている。そこで、mRNAのスプライシング過程を標的とした探索系を構築し、食品成分よりこの過程を調節する化合物の探索を開始した。化合物の活性はオリゴdTプローブを用いた蛍光イメージング解析により評価した。食品成分より活性成分を探索したところ、活性化合物に一定の構造類似性を見出した。そこで、見出した構造類似性がmRNAのスプライシング阻害機能に関与するかについて解析を行った。その結果、一定の構造を持つ化合物はmRNAのスプライシング阻害機能を持つことが示唆された。今回の結果からmRNAスプライシング阻害活性を発揮するために必要となる共通構造の存在が示唆された。今後さらに解析例を増やすことでより詳細な構造の推定が可能と考えられた。

腸内細菌叢を介した肝免疫賦活化機構の解明と新規非アルコール性脂肪肝炎治療法の開発

三上 洋平 慶應義塾大学医学部内科学教室（消化器） 特任講師

近年、直接作用型抗ウイルス剤が開発され、ウイルス性肝炎の治療成績が飛躍的に向上した一方で、生活習慣病に起因すると考えられる脂肪肝、さらに非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の患者数は急速に増加傾向であり、世界中で重大な健康問題となっている。生活習慣病が肝臓の持続的炎症を引き起こす機序の解明は依然不明な点が多いが、近年、免疫学的機序の関与が注目されている。本研究では、肝臓の免疫学的、さらに腸内細菌学的な検討を行い、NASHにより引き起こされる腸内細菌叢の異常により、免疫細胞の遊走に重要な働きを示すケモカイン受容体の1つであるCCR9依存的に肝臓のCD11b陽性細胞、CD8陽性細胞が増加することが明らかとなった。さらに、1細胞遺伝子発現解析により、CD8陽性T細胞は、Tim-3、CTLA4など炎症抑制に関与する遺伝子を発現していた。実際に、肝臓内で増加するCD8陽性T細胞集団の生存に重要なサイトカインであるIL-15の中和抗体を用いた検討では、NASHが有意に増悪した。以上の検討より、NASHの促進因子としてCCR9が、抑制因子として組織常在性CD8陽性T細胞の存在が明らかとなり、本邦で急速に増加しているNASHの進展を抑制し、不可逆的な肝硬変の発症を抑制する有効性の高い治療法の開発が期待される。

認知症患者脳に高度に蓄積する食品由来の脳希少糖に着目した認知症予防戦略の構築

南 彰 静岡県立大学大学院薬学研究院 生化学講座 講師

超高齢社会を迎えた本邦において認知症の患者数は460万人を超え、認知症の予防や改善は喫緊の課題である。認知機能に関わる因子のひとつにシアル酸がある。シアル酸は主に、*N*-アセチルノイラミン酸（Neu5Ac）と*N*-グリコシルノイラミン酸（Neu5Gc）の2種類の分子種がある。Neu5Acは脳に豊富に存在し、記憶などの神経機能において重要な役割を担う。一方で、ヒトはNeu5Gcの合成酵素が発現していないため、脳にNeu5Gcは存在しないと考えられてきた。しかし、当研究室のこれまでの検討から、血中のNeu5Gcは脳に移行すること、また、Neu5Gcは認知機能を障害することが分かってきた。食餌に由来するNeu5Gcがヒトの体内に取り込まれることから、食餌由来のNeu5Gcは脳において認知機能に影響することが予想される。本研究では、Neu5Gcが認知症に及ぼす影響について検討した。その結果、Neu5Gcはアルツハイマー型認知症の原因物質である神経毒性の強いアミロイド β_{42} （ $A\beta_{42}$ ）の凝集を促進させることを見出した。また、 $A\beta_{42}$ はNeu5Gcの脳内蓄積を増加させることを示す知見が得られた。このことから、Neu5Gcと $A\beta_{42}$ は互いに蓄積量に影響することで認知症の進行を促進させていると考えられる。

食餌性ビタミンCによる海馬ニューロン新生の維持機構の解明

宮田 真路 東京農工大学農学部附属硬蛋白質利用研究施設 准教授

ビタミンC（VC）は、植物に多く含まれる抗酸化能を有する水溶性ビタミンである。ヒトはビタミンC合成酵素を欠いているため、食餌からビタミンCを摂取する必要がある。VCは脳機能の維持に必要と考えられているが詳細な分子機構は不明である。本研究では、ヒトと同様にVC合成酵素を欠くODSラットを用いて、VC欠乏が脳機能に与える影響を調べた。オープンフィールドテストの結果から、2週間のVC欠乏により探索行動が減少し、不安様行動を示すことが分かった。また、海馬での神経新生を阻害するCdkn1aの発現が、VC欠乏により増加することが示された。次に、これらの現象の上流因子を探索した結果、VC欠乏によりストレスホルモンである糖質コルチコイドの分泌が増加することが分かった。VC欠乏により副腎で糖質コルチコイド合成に関わる遺伝子の発現が上昇していたが、血中ACTH濃度は変化がなかった。つまりACTH非依存的に副腎における糖質コルチコイド合成が増加することが分かった。また、この現象にはリン酸化によるCREBの活性化が関与することが示唆された。以上の結果から、VC欠乏時に副腎からVCが枯渇すると、糖質コルチコイドの合成が増加し、その結果、脳ではストレス負荷時と類似の現象を引き起こすことが示された。

膵β細胞量保護に有用な食の探索にむけた非侵襲的膵・中枢神経同時イメージング法

村上 隆亮 京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科学 博士課程

独自に開発したGlucagon like-peptide-1（GLP-1）受容体標的プローブを用いた非侵襲的評価技術により、生体の膵β細胞量だけでなく、同時に高脂肪食による中枢神経系のGLP-1受容体発現への影響を可視化・定量化することを通じて、膵β細胞量保護に有用な治療戦略を探索することを目的とする。本プローブを投与したマウスの頭蓋内視床下部相当領域に、Single photon emission tomography（SPECT）にて有意集積を検出した。Biodistribution Studyにて、大脳などと比し、視床下部で有意に高い分布を認めた。さらに、SPECT画像から算出されたプローブ集積値と視床下部でのGLP-1受容体mRNA発現量は有意な相関関係を示した。同手法により、膵像だけでなく視床下部領域のGLP-1受容体発現量をMassとして評価できる可能性を示した。

非アルコール性脂肪性肝炎における脂肪酸とエクソソームの作用機序の解析

谷貝 知樹 東北大学加齢医学研究所 助教

本研究では、マウス初代培養肝細胞に対して脂肪肝および脂肪酸酸化を模した4種類の処置（1. 無処置、2. パルミチン酸添加処置、3. Wy-14,643添加処置、4. パルミチン酸・Wy-14,643同時添加処置）を行い、それぞれの処置後に培養上清中に分泌されたエクソソームの生化学的・機能的解析を行なった。その結果、パルミチン酸処置によって脂肪が蓄積した肝細胞から分泌されるエクソソームは量的に増加するのみならず、マクロファージの炎症性を惹起する質的な変化も増強されることが明らかとなった。さらにこの変化は、脂肪酸酸化を促進する主要制御因子であるPPAR α のアゴニスト、Wy-14,643処置を加えることで量的および質的に抑制されることが明らかとなった。これらの結果は、脂肪肝から非アルコール性脂肪性肝炎発症に至る新たな分子メカニズムの一つであると考えられた。

水産養殖場に分布する薬剤耐性トランスポゾンの宿主移動と進化のメカニズム

矢野 大和 東北大学大学院生命科学研究所 講師

先行研究において、日本の養殖場から分離されたビブリオ属細菌の1つが、これまでに知られる方法と異なる方法で自身のコピーを別のDNA分子上に移動させるトランスポゾン（Tn6283型トランスポゾン）を保有していること、さらにそれが抗生物質耐性遺伝子の種間伝達を媒介することが明らかになった。本研究で、私たちは公共データベースを対象とした生物情報学解析によって、Tn6283型トランスポゾンの新しいメンバーと、その宿主を明らかにし、トランスポゾンの移動のパターンを見つけようとした。まず、実験から2例目のTn6283型トランスポゾンが発見され、本トランスポゾンのコア遺伝子は4つであることが判明した。RefSeqデータベースを対象に、それらのシテニープロックを探したところ、Gammaproteobacteria綱が保有する完全長DNA分子の3.5%に見つかり、他の綱の生物のDNA分子には見つからなかった。すなわち、本トランスポゾンはGammaproteobacteriaの中で誕生し、多様化してきたと推察された。Tn6283型トランスポゾンのメンバーの中には複数の科に分布しているものもあった。今後メタゲノムを対象とした検索によってTn6283型トランスポゾンに関連するニッチと、関連する薬剤耐性遺伝子の移動パターンの手がかりが得られると期待される。

血管内皮細胞NAMPT-NAD⁺合成系を標的とした脂肪組織低酸素改善による先制的インスリン抵抗性・心血管疾患発症予防法の開発研究

山口 慎太郎 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 特任助教

哺乳類NAD⁺合成系の鍵酵素であるNAMPTは環境・栄養状態に応答することでNAD⁺量を調節し、生物学的に多彩な局面で重要な役割を果たす。筆者らはこれまでに、脂肪組織NAMPT-NAD⁺合成系がインスリン抵抗性、全身の熱産生・エネルギー代謝を制御することを報告した。本研究では、肥満に伴い障害される脂肪組織NAMPT-NAD⁺合成系の制御因子として、血管内皮細胞NAMPT-NAD⁺合成系に着目し検討を行った。

新規に作成した血管内皮細胞特異的*Nampt*ノックアウト（Vascular endothelial-cells specific *Nampt* knockout: VeNKO）マウスでは、コントロールマウスに比較し、

通常食投与下では、体重、耐糖能、インスリン抵抗性に有意な差を認めなかった。しかし、高脂肪食を投与すると、コントロールマウスに比較してVeNKOマウスでは、体重は増加し、耐糖能障害およびインスリン抵抗性を呈することを発見した。さらに、主に皮下脂肪において、血管新生能の低下が脂肪分化を障害し、脂肪細胞NAMPT-NAD⁺合成系を低下させることで、全身性の糖代謝障害を生じることを発見した。

宿主受容体を制御する腸内細菌由来ペプチド性因子の系統的探索

吉田 守克 国立循環器病研究センター研究所生化学部 上級研究員

腸内細菌叢のバランス異常（dysbiosis）は肥満の病態や糖尿病の発症に直接的な役割を果たしているが、細菌由来のペプチド性因子による直接的な関与は知られていない。本研究課題では、腸内細菌叢より産生される新たなペプチド性因子を同定することを目的に研究を実施した。標的受容体へのリガンド結合に伴う細胞内シグナルを指標に、ラット糞便抽出物をスクリーニングした結果、2種類の因子の単離・同定に成功した。腸内細菌由来である化合物Xはセロトニン受容体1B（5-HT_{1B}）に結合し、その細胞内シグナルをGPCR-Xが増幅していることを明らかにした。また、ペプチドYは宿主由来であり、腸管管腔内に分泌され、GPCR-Yを介して摂取した脂肪の吸収を管腔側から恒常的に制御することにより、エネルギー代謝の調節に関与すると考えられた。

腸内胆汁酸受容体による1型糖尿病制御機構

吉原 栄治 David Geffen School of Medicine at UCLA Assistant Professor

胆汁酸受容体（FXR）は肝臓と腸に働き、生体内の糖・脂質代謝制御を制御することが知られているが、XL335のようなこれまでの全身のFXRを活性化するFXRリガンドでは通常食事に基礎代謝の亢進を含む脂質代謝制御改善機能を示すが、高脂肪食負荷時には逆にインスリン感受性の悪化を伴った肥満の悪化を引き起こすなど、その有効性に疑念があった。申請者は新規FXRリガンドのFexaramin（FEX）の経口投与により、腸内特異的なFXR化が引き起こされることを報告している。さらに本研究により腸内特異的なFXRの活性化が1型糖尿病モデルマウス膵臓の膵β細胞の機能を改善することにより高血糖を劇的に改善する効果があることを見出した。経口投与でのFEXは腸特異的にFXRシグナルを活性化することで腸内炎症と胆汁酸プロファイリングを変化させることで、膵β細胞の機能と生存を改善する効果があることが明らかとなった。これらの結果は腸特異的なFXRの活性化が1型糖尿病の治療に効果的である可能性を示唆している。

糖尿病病態における分岐鎖アミノ酸のグルカゴン分泌亢進機序の解明

和田 恵梨 群馬大学生体調節研究所 博士課程

糖尿病病態では高グルカゴン血症が認められる。特に食後高グルカゴン血症が顕著であることを所属研究室では明らかとしている。そこで、食後高グルカゴン血症に着目し、グルカゴン分泌過剰に関与する栄養素の探索と、その破綻メカニズムの解明のための研究を計画した。実験の結果、糖尿病モデルマウスにおいて、分岐鎖アミノ酸（BCAA）の投与後に顕著な高グルカゴン血症となることがわかった。また、そのメカニズムとして、糖尿病病態の膵島ではBCAA代謝異常が認められ、このことがグルカゴン分泌障害に関与していることを見出し、報告することができた。

今後は、膵α細胞特異的なBCAA代謝異常が直接的にグルカゴンの分泌障害に関与しているかを明らかにするため、ノックアウトマウスを作製し、解析していく予定である。また、糖尿病病態におけるグルカゴンの病態生理的意義を明らかにしていくため、グルカゴン作用に関しても実験の準備を行っているところである。

※所属、役職は申請時、（ ）内は2021年7月報告書提出時