

【自然科学部門 個人研究】

アストロサイト分化を促進する食品成分の探索

新井 大祐 早稲田大学理工学術院総合研究所 次席研究員

本研究は「食事によるストレスへの対抗」実現のための端緒として、その増減がストレスと密接に関わる中枢神経系の細胞であるアストロサイトに着目し、神経幹細胞からアストロサイトへの分化を誘導・促進する成分を含む食材を探索し、その活性本体を同定することを目的に実施した。アストロサイト分化制御活性を *in vitro* で迅速・簡便に評価するためにmGEM細胞を開発し、これを用いて食品抽出物ライブラリーを対象にスクリーニングを行い複数のヒットサンプルを得た。とりわけ強力な活性を示した春ウコン抽出物から多段階の精製を行い、活性本体として天然化合物 coronarin D を単離・同定した。Coronararin D は 15 μ M の濃度で神経幹細胞からアストロサイトへの分化をコントロールに比べて4倍以上促進した。本研究により、食品中には coronarin D のようなアストロサイト分化誘導成分がいくつも存在する可能性が示唆された。今後は動物実験によりアストロサイト分化誘導成分の *in vivo* での活性や抗ストレス作用を確認していく必要がある。

不規則な食事タイミングによる体内時計のエピゲノム異常

牛島 健太郎 自治医科大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門 講師

適切なタイミングで食事を摂り、規則正しい生活リズムは社会活動の生産性を高めるだけでなく、個人の保健衛生上も大切である。しかし、近年の都市社会は生活リズムが不規則となりやすい環境であり、生体リズムにとって望ましくない時間帯に食事を摂らざるをえないケースは多い。特に、シフトワークは高血圧、高コレステロール血症および肥満のリスクファクターであること指摘されている。本研究では、休息期にあたる明期のみ摂取できる時間制限給餌をマウスに施すと、活動期のみ高脂肪食を摂取できる時間制限給餌と同程度までインスリン感受性がすることを明らかにした。この夜食が体内時計に及ぼす影響を遺伝子の発現調節機構から検討した結果、時計遺伝子の発現リズムパターンは摂食時間に同調してその位相が変化していた。しかし、その変化を説明できる要因を見出せておらず、さらなる検証が必要である。深夜勤務やシフトワークが不可避である労働者にとって、日常生活のリズム習慣を是正することは非現実的である。本研究の展望は、不規則な食事習慣による体内時計調節機構の破綻に対して保護的に作用する食事方法を検討し、これらを提案していくことである。

海藻由来食物繊維を利用した新規シンバイオティックヨーグルトの開発研究

大坪 和香子 東北大学大学院農学研究科 助教

食物繊維やオリゴ糖は、ヒト腸内フローラの有用細菌を増殖、活性化させる効果のある「プレバイオティクス」として知られている。我々は、海藻に含まれる水溶性食物繊維のプレバイオティクス機能と、ビフィズス菌などの有用細菌（プロバイオティクス）による海藻多糖の分解資化能を明らかにすることを目的として研究を行った。モズク等に豊富に含まれるフコイタンを唯一の糖源とし、ヒト腸内フローラ細菌を培養すると、複数種の腸内細菌やビフィズス菌の増殖が確認されたことから、これらの細菌がフコイタンの分解資化に関与していることが示唆された。本結果および培養液中の短鎖脂肪酸濃度測定の結果から、フコイタンは腸内フローラ常在細菌の良好な発酵基質となることが示唆された。また、フコイタンの分解資化を促進するプロバイオティクスとして、多糖の硫酸基への付着性やL-フコースの資化性の高い、乳児腸管由来のビフィズス菌*B. breve*を選抜した。本研究において明らかになったフコイタンのプレバイオティクス効果とビフィズス菌によるフコイタン分解資化の促進作用の可能性は、両者を組み合わせたシンバイオティクス食品の開発に大きく寄与すると期待される。

大腸菌感染マクロファージのエキソソームによる炎症作用機序と乳酸菌の抗炎症作用の解明

岡 真優子 京都府立大学大学院生命環境科学研究科 准教授

腸管は、病原細菌の侵入門戸であるため、免疫細胞などによる堅固な生体防御機構が備わっている。一方、腸内には膨大な数の細菌が生息しており、宿主の生体防御機構によって排除されず、恒常性を維持している。しかし、腸内細菌がどのように宿主の免疫細胞の活性化を抑えて共生関係を保っているかについてはよくわかっていない。原核生物や真核生物のあらゆる生物は、細胞外小胞を利用して生存維持や生体防御をおこなっている。そこで本研究では、マクロファージの活性化により発現する炎症関連遺伝子の発現において、大腸菌とマクロファージの異種細胞間相互作用に働くそれぞれの分泌する細胞外小胞に着目した。そして、大腸菌の細胞外小胞（EVs）に内包されたタンパク質は、マクロファージのエンドソーム内で形成される細胞外小胞（エキソソーム）に取り込まれ、再び細胞外に分泌されることが示された。さらに、大腸菌EVsだけでなく大腸菌タンパク質を内包したエキソソームもまた、マクロファージに作用して炎症関連遺伝子を誘導した。一方、ヨーグルトのホエーから精製した乳酸菌のEVsは、大腸菌EVsの作用を阻害して炎症関連遺伝子の誘導を抑制することを明らかにした。

フィチン酸およびミオイノシトール摂取による抗脂肪肝作用の分子機構としてのDNAメチル化解析

岡崎 由佳子 藤女子大学人間生活学部人間生活学科 准教授

我々はこれまでに、フィチン酸とその母骨格でビタミン様物質であるミオイノシトールが同様に、高シヨ糖食摂取ラットの脂肪肝と脂肪酸合成系遺伝子発現を抑制することを示した。近年、肝臓の脂質代謝関連機能にDNAメチル化を介した遺伝子発現制御機構が関与していることが示されている。本研究では、フィチン酸とミオイノシトールの抗脂肪肝作用の作用機構として、DNAメチル化への影響について検討した。

3週齢のSD系雄ラットに高スターチ食、高シヨ糖食、高シヨ糖食に1.02%フィチン酸ナトリウムあるいは等モルの0.2%ミオイノシトールを添加した実験食を摂取させた。その結果、高シヨ糖食摂取ラットは、肝臓において、DNAに新たにメチル化模様を書き込むde novo型のメチル基転移酵素である*Dnmt3a*と*Dnmt3b*の発現を低下させた。一方フィチン酸とミオイノシトール添加食は、これら遺伝子発現の低下を回復させることが明らかになり、この作用が肝臓の脂質合成系遺伝子発現の抑制に関与している可能性が示唆された。今後は脂肪酸合成酵素である*Fasn*のプロモーター領域や他の脂質合成系遺伝子のDNAメチル化解析を行う予定である。

食品由来脂質による脳組成リモデリングが摂食調節ホルモンの感受性に与える作用

金子 賢太郎 京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター 特定助教
(現 神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター 研究員)

高脂肪食摂取等の過栄養状態では摂食抑制ホルモンであるレプチンやインスリンの視床下部における感受性障害が惹起されることによりエネルギー・糖代謝恒常性が破綻し肥満や糖尿病が発症する。しかし、視床下部ホルモン感受性障害の分子機序の全容は解明されていない。筆者によるGPCR-Rap1経路による視床下部ホルモン感受性制御機序の発見は、食品成分などの外因性成分がシグナル分子として、または、代謝産物を介して視床下部ホルモン感受性制御に介入できる可能性を示した。そこで高脂肪食肥満マウスの視床下部における食品由来成分の影響をオミックスにより解析した結果、食品由来脂質組成の変化（脳組成リモデリング）を確認した。食品由来脂質そのものが視床下部ホルモン感受性に影響を及ぼしていることが想定されたため、独自の視床下部器官培養系を用いて解析を進めた結果、食品由来脂質の中から視床下部ホルモン感受性を直接制御する成分の同定に成功し、その作用機序にはマイクログリア細胞における炎症反応の制御が関わっていることを明らかにした。本成果は、食品成分シグナルが視床下部ホルモンシグナルのクロストークの実態の解明に繋がる。本研究の遂行により、視床下部をターゲットとする新しい機能性食品開発に繋がる事が予期できる。

食に関わる感覚情報伝達の調整メカニズム

久原 篤 甲南大学理工学部／統合ニューロバイオロジー研究所 准教授（現 教授）

味や匂いなどの化学物質を受容する感覚ニューロンは、化学物質だけでなく、それ以外の環境刺激によっても神経活動を変化させ、化学物質への感度を変化させる場合がある。本研究では、化学物質の受容をおこなう感覚ニューロンにおける温度受容の解析から、味覚や嗅覚の構成成分でもある化学物質に対する嗜好に関わる研究にも繋がると考え解析を進めた。これまでに、嗅覚や味覚や光を受容するニューロンとして知られている感覚ニューロンが、温度も感知することを見つけた（Kuhara et al., *Science*, 2008; Ohta, Ujisawa et al., *Nature commun*, 2014）。そのため、この実験系を利用し、化学受容ニューロン内における化学物質と温度の情報伝達のそれぞれの感覚情報伝達が完全に共通した分子経路で行われるのか、それとも異なる分子も存在するのかを解析した。その結果、化学物質や光の受容情報伝達に関わる分子経路と温度情報伝達に関わる分子経路の多くが重複する分子であったが、一部において、化学物質受容や光や温度受容に特異的であるものもあることが分かった。

老年性疾患の予防を指向した薬食両用植物からのAGEs形成阻害天然物の探索

栗本 慎一郎 昭和薬科大学天然物化学研究室 特任助教

世界有数の長寿国となった我が国では、糖尿病、アルツハイマー型認知症など加齢により罹患リスクが増大する老年性疾患の患者数が増加しており、老年性疾患の予防に有効な医薬、食品素材の開発が強く望まれている。

本研究では、老年性疾患の予防に有効な素材と機能性分子の発見を目的に、種々の老年性疾患の発症に関与するAGEs（Advanced Glycation Endproducts）の形成を阻害する薬食両用植物および天然物の探索を行なった。薬食両用植物の抽出エキスのAGEs形成阻害活性を調べ、3品種の食用菊がAGEs形成阻害作用をもつことを明らかにした。また抽出エキスを水と酢酸エチル、*n*-ブタノールで分配して得られた各可溶画分の活性を評価し、酢酸エチル可溶部に活性成分が含有されていることを示唆する結果を得た。AGEs生成経路のうち酸化反応経路とグリオキサールのタンパク質への付加経路に対する活性試験の結果から、有色花卉をもつ品種の食用菊のAGEs形成阻害活性は主として酸化反応の抑制によるものであり、白色花卉をもつ品種はこれらとは異なるAGEs生成経路を阻害することが示唆された。今後は継続して活性成分の分離・同定を行い、活性成分の構造活性相関について検討を行う予定である。

内臓脂肪組織のeIF2シグナル改善作用を介した食品成分の生活習慣病予防機構の解明

小堀 真珠子 農業・食品産業技術総合研究機構食品研究部門 ユニット長

これまでの研究により、食品成分のクルクミンが内臓脂肪組織において小胞体ストレスに関連するeIF2シグナルを改善して、メタボリックシンドローム予防に寄与することが示唆された。そこで、小胞体ストレスに関連するeIF2シグナルに着目し、クルクミン及びその他の食品成分について、培養細胞を用いてeIF2シグナル改善効果を検討した。その結果、クルクミン及び、食事からの摂取量の多いポリフェノールのアピゲニン、ルテオリン、ケンフェロールおよびカロテノイドのルテインが、RAW264.7マウスマクロファージ細胞において小胞体ストレスで誘導されるeIF2 α 及びPERKのリン酸化を抑制することが明らかになった。これらの成分は小胞体ストレスを抑制してeIF2シグナルを改善することから、今後は、培養細胞を用いてクルクミン及びその他の食品成分のeIF2シグナルの改善機構の解析を進めるとともに、食餌性肥満モデルマウス等を用いた摂取試験を行い、これらの食品成分の内臓脂肪組織のeIF2シグナル改善作用とメタボリックシンドローム予防への関与について、検討を行う予定である。

食品因子による加齢性疾患の未病予防： 線虫を用いた評価系の確立と作用機構の解明

小村 智美 国立大学法人奈良女子大学 助教

わが国は世界一の長寿大国となったが、急速な高齢化の進展に伴う医療費や介護費の拡大は大きな社会問題である。日本人の死因トップは癌であり、癌発症率は食の欧米化や喫煙など生活習慣の乱れや老化に起因している。近年、老化の引き金として糖化が注目されつつあり、これまで我々は線虫 (*Caenorhabditis elegans*) をモデル動物として老化研究を進めている。そこで本研究では、線虫を用いて糖化最終産物 (Advanced Glycation End Products: AGE) が新しい老化指標になる可能性を検証し、特にAGEsの一部が蛍光を発することに着目し、新たな評価系の確立を試みた。また、老化に伴い癌発症率が増加するため、細胞増殖モデル線虫を用いて本蛍光物質の挙動変化を検証した。その結果、細胞増殖モデル線虫は若齢期に急激な蛍光強度の増加が認められた。さらに細胞増殖モデル線虫に、長寿効果を有するビフィズス菌を与えると寿命短縮を改善することができた。今後も本研究を続け、超高齢社会を迎えた現代社会において、重要且つ新たな研究領域を拓き、将来的には有用かつ簡便な新規老化マーカーの確立を目指したい。

バクテリオファージを用いたC型とD型ボツリヌス症の新規治療法の開発

阪口 義彦 北里大学医学部微生物学 講師

本研究課題では、ボツリヌス症の原因となるボツリヌス菌を特異的に殺菌し、腸内細菌叢を攪乱しない新しい治療法の1つとして、バクテリオファージ（ファージ）またはファージの溶菌酵素（細菌の細胞壁を特異的に破壊する酵素）を利用したボツリヌス症の新規治療法の開発を目指し、溶菌性c-stファージの単離および性状解析、溶菌酵素の同定・機能解析を試みた。C型ボツリヌス菌、C-Stockholm株から単離した溶原性c-stファージを(C)-AO2株（ファージ非保有株）に感染させ、長期間継代培養を繰り返すと溶菌性c-stファージが得られた。溶菌性c-stファージは、主に約160kbpおよび約165kbpのゲノムサイズで、溶原性ファージのゲノム構造に比べて、左末端領域で大きな欠損が認められた。この変化により、溶菌性c-stファージは、C型ボツリヌス菌に対して高い溶菌性を示すことが推察された。また、溶菌性c-stファージの総計9個のビリオンタンパク質を明らかにした。一方、溶菌性c-stファージゲノム情報を基に、2つのファージ由来溶菌酵素と予想される遺伝子を特定した。現在、当該遺伝子産物の発現・精製の条件検討を行っている。今後、精製した溶菌酵素について、様々なボツリヌス菌株に対する溶菌活性を調べる予定である。

疾病への抵抗性を賦活する腸内環境形成のための食成分の探索と同定

佐藤 佳 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 講師
(現 東京大学医科学研究所感染症国際研究センター 准教授)

食成分が生体環境に与える大きな影響のひとつとして、腸内フローラのバランスが破綻する（“dysbiosis”と呼ぶ）ことが明らかとなっている。腸内フローラは生体恒常性維持に必須な構成要素であり、またこの破綻は、さまざまな感染症に対する抵抗性と密接に関連することが明らかとなっている。欧米食に比べ、日本食は塩分が高く、脂質が低い。しかし、日本食特有の成分によって引き起こされるdysbiosisが、ヒトの免疫系および感染症への抵抗性に与える影響については不明である。本研究では、日本人の免疫系を再構築した「ヒト化マウス」小動物モデルを用い、ヒトの慢性感染性疾患のひとつであるヒト免疫不全ウイルス（HIV）を感染症モデルシステムとして用いた。まず、ウイルス感染病態とdysbiosisの関連に着目した。HIV感染および非感染のヒト化マウスの腸内細菌の組成を調査した結果、HIV感染により、腸内細菌科（*Enterobacteriaceae*）が顕著に増加していることを明らかにした。今後は、日本食特有の成分が、dysbiosis、およびウイルス感染病態にどのような影響を与えるかを解析する予定である。

ローズマリー抽出物であるカルノシン酸の骨粗鬆症予防効果の検討

眞田 洋平 広島大学病院未来医療センター 研究員

超高齢化社会を迎えた本邦において、加齢に伴う運動器疾患を予防することは健康長寿社会の実現において重要な課題となっている。本研究は、機能性食品素材であるカルノシン酸（CA）の抗酸化作用に着目し、代表的な運動器疾患である変形性関節症（OA）や骨粗鬆症に対する予防効果について検討を行った。

抗酸化酵素である hemeoxygenase-1（HO-1）は、破骨細胞の分化に伴って顕著に発現が低下するが、CAはその発現を有意に増加させ、濃度依存的に破骨細胞分化を抑制することを見出した。さらには破骨細胞の分化早期に複数の miRNAs の発現を誘導したことから、CAは、HO-1やmiRNAsの発現誘導を介して破骨細胞の分化を抑制すると考えられた。IL-1 β 刺激によって誘導したOA様軟骨細胞において、HO-1の発現は顕著に低下したが、CA添加によって濃度依存的にHO-1の発現が増加した。さらにCAは、軟骨分解酵素であるADAMT-5やMMP13の発現を低下させ軟骨分解を抑制した。本研究によって、CAがHO-1の発現誘導に加えて、新たな生体内制御因子であるmiRNAsを誘導することでHO-1と協調、または独立した経路でOAや破骨細胞分化を制御することを見出した。

腸内細菌代謝産物を介した高動物性タンパク食摂取による肥満改善効果メカニズムの解析

清水 英寿 島根大学生物資源科学部生命工学科 准教授

近年、高食肉食摂取、特にウシやブタの赤身の多量摂取が、肥満の改善に効果的であると報告されている。しかし、なぜ肥満改善に高食肉食摂取が効果を発揮するのか、その詳細なメカニズムは未だ不明である。そこで本研究では、腸内細菌代謝産物であるスカトールが、赤身の多量摂取による肥満改善に寄与していると仮説を立て、研究を行った。得られた結果として、培養肝細胞を用いた解析では、 β 酸化に対する主要制御因子の発現増加とトリアシルグリセロール代謝の亢進にスカトールが寄与する事が明らかとなった。さらにラット個体においても、スカトール摂取による β 酸化に対する主要制御因子の発現増加と血漿リアシルグリセロール値の間に、有意な負の相関関係がある事が確かめられた。以上から、腸内細菌代謝産物であるスカトールが、 β 酸化に関与する遺伝子群の発現亢進を介してトリアシルグリセロール値の低下に寄与する事で、高食肉食摂取による脂質代謝改善を促す可能性が示された。

胎児期ビタミンD欠乏は細胞運命決定の変化を介して 将来の疾患リスクに影響を及ぼす

鈴木 雅子 Albert Einstein College of Medicine, Department of Genetics, Center for Epigenomics
Research Assistant Professor

ビタミンD欠乏は日本国内のみならず、世界的にも発生頻度が高い栄養疾患の一つである。妊娠期のビタミンD欠乏は生まれてくる子供の喘息、心疾患、糖尿病などの発症頻度を増加させることが明らかになっている。本研究は胎児期のビタミンD欠乏が胎児の組織発生に影響を及ぼし、この影響が成長後における各種疾患の発生頻度の増加に関与するという仮説に基づき、胎児期のビタミンD欠乏が腎臓の成熟状況と成長後の血圧に与える影響について検討を行った。ビタミンDが欠乏している餌を与えた母親から生まれたマウスは正常の餌を与えた母親から生まれたマウスに比べ、収縮期血圧、拡張期血圧がともに高くなる傾向が認められた。また、胎児期および乳児期にビタミンD欠乏状態に暴露された個体では、著しい成熟糸球体数の減少を伴う腎臓重量の減少が認められた。以上のことから、胎児期および乳児期のビタミンD欠乏は糸球体数の減少および成長後の高血圧に関与している可能性が示唆された。

乳中に含まれるエクソソームの機能性成分の同定とそのメカニズム解明

曾宮 正晴 国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野 特任研究員
(現 大阪大学産業科学研究所生体分子反応科学研究分野 助教)

本研究では、乳中に含まれる細胞外小胞であるエクソソームについて、その生理活性を解析するとともに、生理活性を担うエクソソーム中の成分の同定を目指した。まずは、牛乳中から高度に精製されたエクソソームを単離する方法を検討した。その結果、市販の無脂肪乳を、酢酸で処理することでタンパク質を除去し、さらに超遠心によってエクソソームを高度に精製する方法を開発した。この方法は、従来報告されている乳中からのエクソソーム精製法と比較しても、高い純度のエクソソームを大量に精製できる方法であった。また、牛乳由来エクソソームを様々な種類の培養細胞に添加したところ、いずれの細胞種においても共通して、細胞内の脂質代謝が顕著に変化していることを明らかにした。研究期間内には、細胞内脂質代謝の変動を誘導するエクソソーム中成分の同定には至らなかったが、牛乳エクソソームがもつ生理活性を、脂質代謝という観点から評価するための、新たな知見が得られた。

インフルエンザウイルス流行におけるノイラミニダーゼ性状の役割解明

高橋 忠伸 静岡県立大学大学院薬学研究院生化学講座 准教授

2013年以降、中国でH7N9型鳥インフルエンザA型ウイルス（IAV）のヒトへの感染が多く報告されている。鳥IAVの鳥からヒトへの異宿主間伝播機構における、ウイルス表面タンパク質のノイラミニダーゼ（NA）の機能を解明するため、2013年にヒトから分離されたH7N9型鳥IAVのNAの性状を調査した。H7N9型鳥IAVのNAの二つの性状「酸性安定性」と「シアル酸分子種に対する基質特異性」は、一般的な鳥IAVのNAに類似していた。シアル酸分子種に対する基質特異性の調査では、酵素反応速度論的パラメータを算出することで、鳥IAVとヒトIAVのNAの間で基質特異性の差を生じる機構について解析した。酸性安定性を決定するアミノ酸置換を解明した過去の報告を参考に、N9型NAの酸性安定性を消失させるアミノ酸置換を同定した。今後、このアミノ酸置換の導入により酸性安定性を改変させたN9型NAを有するIAVの感染増殖性などを検討して、N9型NAの酸性安定性の機能を解明する。また、他のNAの性状についても調査していく。NAの性状と異宿主間伝播との関連性を解明していくことで、NAの性状からヒトへの鳥IAV伝播危険性を把握する手法が開発できるものと期待される。

食品添加物プロタミンを用いた新規腸管出血性大腸菌感染症治療薬の開発

高橋 美帆 同志社大学生命医科学部医生命システム学科 助教

EHEC感染症の主要な病原因子である志賀毒素（Stx）は、毒素活性を担うAサブユニットと標的細胞膜上の受容体との結合を担うBサブユニット5量体から構成される。これまでに我々は、Bサブユニットの受容体結合部位を標的としたペプチド性Stx2阻害剤の開発に成功した。本ペプチドは、構造中にBサブユニットの受容体結合部位に対する結合モチーフを4つ持つ、4価ペプチドの構造を有する。本研究では、この構造中の結合モチーフ部分のみをペプチド合成し、Stx2に対する結合活性を評価したところ、4価ペプチドがStx2Bサブユニットを標的としているのに対し、結合モチーフのみのモノマーペプチドはStx2Bサブユニットには結合せず、Stx2Aサブユニットに特異的に結合することを明らかにした。またこのモノマーペプチドはStx2細胞障害活性阻害活性を有していること、モノマーペプチド構造中の一部のアミノ酸配列は、食品保存料として広く用いられているプロタミンタンパク質の分解物中に含まれており、実際にこのアミノ酸配列をペプチド合成し効果を検討したところ、Stx2の細胞障害活性を効率よく阻害することが明らかとなった。このことから、プロタミンタンパク質の分解ペプチドがStx2Aサブユニットを標的とした新たなStx阻害剤となり得ることが期待される。

糖尿病心不全マウスにおけるSGLT2阻害薬トホグリフロジンによる心機能・心臓リモデリング改善効果とそのメカニズムの解明

田嶋 美裕 東京大学大学院医学系研究科 博士課程

[背景・目的] 糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬には、糖尿病患者での心不全の再発を予防する効果があることが示されてきたが、その機序についていまだ確立したものはない。今回我々は、SGLT2阻害薬トホグリフロジンが心機能・心臓リモデリングに及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。[方法] C57BL6/J雄マウスに対して、6週齢から% 60kcal高脂肪食（HFD）を投与開始し、2型糖尿病モデルを作成した。10週齢時に心不全合併モデルとして大動脈弓縮窄手術（TAC）を行った。11週齢時からトホグリフロジン（Tofo）を0.005%混餌として投与開始し、15週齢時に圧-容量解析、分子生物学的解析を行った。[結果] TAC + vehicle群では、左室内径短縮率（FS）が約50%低下し、拡張能低下、壁肥厚、心肥大、心筋線維化もみられたが、TAC + Tofo群ではFS、拡張能、心肥大、心筋線維化が改善していた。またTAC + vehicle群では、BNP、BMHC、CTGF、Collagen I発現が上昇している一方、TAC + Tofo群ではこれらのmRNA発現が低下し、さらにERK、AKTのリン酸化が増加していた。[結論] 高脂肪食+圧負荷により誘発される左室収縮能・拡張能の障害、心筋線維化および心肥大が、SGLT2阻害薬トホグリフロジンの投与により改善することが示唆された。

新規に分離された植物成長促進細菌の機能解析および微生物肥料・農薬への応用

田代 幸寛 九州大学大学院農学研究院 准教授

植物成長促進細菌（PGPB: Plant Growth Promoting Bacteria）とは、必須栄養素や植物ホルモンの供給および病気の防止などにより植物の成長を促進する細菌の総称で、微生物肥料・農薬への積極利用が期待されている。本研究では、著者らが分離同定した新規PGPBを用いた植物成長促進の検証と促進機構解明のためにドラフトゲノム解析を行った。まず、新しい微生物農薬として期待される *C. sedlakii* 分離株7株および基準株1株について、in vitro試験による活性測定およびコマツナ栽培試験による成長促進効果を調べた。その結果、分離株CESi7株、TSASi10株および基準株が無施肥と比較して有意に成長を促進し、特にCESi7株が最大効果を示した。また、分離株5株および基準株3株について次世代シーケンサーによるドラフトゲノム解析を行った。その結果、分離株のいくつかの機能性遺伝子を特定するとともに、*B. subtilis* subsp. *spizizenii* TSASi1株および *B. tequilensis* CE4株は新規な生合成経路で抗糸状菌活性を示すことが示唆された。これらの知見は、近年のニーズが高い減農薬・有機農業の拡大への寄与が期待される。

脂肪酸による骨髄由来免疫抑制細胞の分化制御機構の解明

立花 雅史 大阪大学大学院薬学研究科薬剤学分野 助教
(現 同研究科附属創薬センター ワクチン・免疫制御学(BIKEN)共同研究講座 特任准教授)

がん治療において有効な治療効果を得るためには抑制性免疫細胞の除去や機能阻害が重要であることが明らかにされてきている。中でも、骨髄由来免疫抑制細胞 (Myeloid-derived suppressor cell; MDSC) は担がん生体で増加し、抗がん免疫細胞に対して抑制的に働くことで、がんの増悪化を引き起こす。本研究では *in vitro* での MDSC 分化誘導系において、細胞内に取り込まれたパルミチン酸 (Palmitic acid (PA)) やステアリン酸 (Stearic acid (SA)) が免疫抑制性の MDSC への分化を抑制し、免疫を活性化する DC への分化を促進する可能性を見出した。加えて、細胞質の PA や SA が DC への分化を促進している可能性も見出している。さらに、担がんマウスにおいて予め PA の過剰摂取させることにより、がんの有意な退縮が認められ、それが免疫系を介したものであることを明らかにした。以上より、PA が MDSC の分化を阻害することで、担がん生体を免疫活性化環境にすることで抗がん作用を発揮する可能性を見出し、MDSC の細胞質内の特定の脂肪酸量を増加させるような新規メカニズムを有する免疫チェックポイント阻害薬の開発に繋がる可能性を見出した。本研究成果は、がん治療における患者の栄養状態の重要性を示すものであり、がん治療のパラダイムシフトをもたらす可能性が期待される。

エピジェネティック因子 Hdac4 の摂食代謝調節における分子神経メカニズム

恒岡 洋右 東邦大学医学部解剖学講座微細形態学分野 助教

私たちが一定した体重を維持できるのは、体重を制御するフィードバックシステムが働いているためである。このフィードバックシステムにより、エネルギー蓄積が過剰になると、エネルギー摂取を抑制されたりエネルギー消費が促進されたりして、エネルギーの余剰が脂肪として蓄積せず、結果として体重を安定に保つことができる。この機構の破綻は肥満や糖尿病などの病態となって顕在化する。このような調節機構の破綻は短期的なものではなく、中長期的に中枢神経系の摂食調節に関わる神経回路を改変していると考えられることから、エピジェネティック因子の関与が強く考えられる。そこで本研究では、神経活動依存的にそのエピジェネティック活性を変化させ、摂食との関連が報告されている HDAC4 に着目し、HDAC4 を操作する系を立ち上げると共に、HDAC4 の操作により摂食調節機構に変化があるのかについて検討した。HDAC4 の酵素活性部位を取り除いた改変型 HDAC4 をアデノ随伴ウイルスに組み込み、マウスに感染させたところ、2か所の感染部位において、それぞれ強い体重増加抑制作用と、高脂肪食に対する嗜好性の低下という2種類の表現型が観察されることを見出した。

グルコースセンサー分子ヘキソキナーゼを介した 発酵・呼吸バランス制御機構の解明

寺田 祐子 久留米大学分子生命科学研究所細胞工学研究部門 助教
(現 久留米大学分子生命科学研究所細胞工学研究部門 研究員
静岡県立大学食品栄養科学部 助教)

ヘキソース類（グルコース、フルクトース）は炭素源、エネルギー源として生命の維持に欠かせないが、環境中が常に栄養素に富むとは限らない。生物はヘキソース環境をモニターしてヘキソース輸送活性や代謝を制御するしくみを備えていると予想されるが、その分子機構は不明な点が多い。分裂酵母においては、ヘキソース輸送体Ght5の発現が培地中のヘキソース濃度に応じて制御される。その制御には、Ssp1 (CaMKK)-Ssp2 (AMPK) シグナル経路を介した、転写抑制因子Scr1の局在制御が重要であった。本研究で我々は、解糖系の初反応を触媒するヘキソキナーゼ遺伝子のうち、一つを破壊した株 (*hxx2Δ*) では、培地中のヘキソース濃度に関わらず *ght5*⁺ 遺伝子の発現レベルが恒常的に高いことを見出した。予想外にも、*hxx2Δ*において転写抑制因子Scr1の局在はWTと同様で、培地中のヘキソース濃度に応じて制御された。これらの結果は、Scr1の局在制御を介さない、新規の *ght5*⁺ 発現制御機構の存在を示唆した。*hxx2Δ*では解糖系によるヘキソース代謝速度（解糖系速度）が有意に低下していた。*hxx1*⁺ 遺伝子を異所発現させて解糖系速度を回復させたところ、*ght5*⁺ 遺伝子の発現が抑制された。これは解糖系速度に応じて *ght5*⁺ の発現が制御されることを示している。上記の結果より我々は、*ght5*⁺ 遺伝子の発現が二つの異なるシグナル経路によって制御されると考える。一つは細胞外ヘキソース濃度依存的な Ssp1-Ssp2 シグナル経路による制御、もう一つは細胞内解糖系速度をモニターする制御経路である。複数のヘキソースモニター機構を持つことは、幅広い栄養環境に細胞機能を適応させる上で重要であると考えられる。

マウス周産期母体腸内細菌攪乱モデルの有効性の検討

栢谷 史郎 福井大学子どものこころの発達研究センター 特命助教
(現 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部 准教授)

研究代表者は非吸収性抗生剤（腸管を素通りし、吸収されずに、腸管にいる細菌に影響を与える抗菌薬）を妊娠マウスに経口投与することで腸内細菌叢の状態を乱す「母体腸内細菌攪乱モデル」を開発した (Tochitani, 2016)。本研究においてはこのモデルの母体の腸内細菌叢の変化を詳細に観察した。妊娠9日目から16日目まで非吸収性抗生剤 (neomycin, bacitracin, pimaricin) 投与により腸内細菌の攪乱を受けた母親マウス及び仔の糞便もしくは腸内容を定期的に採取し、その後total RNAを得て16SRNAの定量的PCRで細菌量を明らかにした。さらに、次世代シーケンサーを用いた16SRNA遺伝子解析により、腸内細菌種の経時的な変化を調べた。腸内細菌攪乱を受けた母親マウスの腸内細菌叢の網羅的解析の結果、*Clostridium* 属の異常な占有率の上昇が観察され、腸内細菌叢の多様性の低下が認められた。腸内細菌攪乱群の仔と対照群の仔の間では出生後を通じ、腸内細菌量には明らかな差は観察されなかった。対照群の仔の腸内細菌叢においては、出生直後に *Enterococcus* 属、*Lactobacillus* 属が優占種を構成し、生後18日目に *Bacteroides* 属が出現した。また、対照群の仔の腸内細菌叢においては、出生後次第に多様性が增大していく傾向が観察された。腸内細菌攪乱群の仔の腸内細菌叢においては、*Clostridium* 属の占有率の増加が出生後長期に渡り観察され、また生後23日目まで多様性は低下したままであった。これらの結果は仔の腸内細菌叢の性質は周産期の母親の腸内細菌叢の状態の性質をよく反映したものであることを示している。

更年期障害緩和作用に対する沖縄県産シロイカのイカスミの影響

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

本研究では沖縄県産シロイカのイカスミによる更年期障害緩和作用に対する影響を検討し、臨床への応用の可能性を探ることを目的とした。イカスミの持つ更年期障害緩和作用を、更年期障害モデルラットおよび細胞を用いて検討した。その結果、イカスミの摂取により更年期障害で起こりやすくなる体重増加を抑制出来る可能性が示された。また、更年期障害が起因となるエストロジールの減少によって骨粗鬆症を発症する可能性が高くなることが知られているが、イカスミによって更年期障害モデルラットの骨量減少を緩和させる作用が示唆された。さらに、破骨細胞への分化を抑制する作用が示されたことから、イカスミには更年期障害緩和作用がある可能性を示唆した。本研究によりイカスミの新たな機能性付加だけでなく、更年期障害を始め、近年増加傾向にある婦人科疾患に寄与することが出来ると期待される。将来的にイカスミ由来成分による更年期障害の改善と関連疾患の治療法を見出すことで、安心かつ安全に女性の身体ケアに貢献出来ると考えられる。

柑橘類果皮成分ノビレチンの孤発性アルツハイマー病モデルマウスの病態に対する効果

中島 晶 名古屋大学大学院医学系研究科 講師
(現 弘前大学農学生命科学部 教授)

本格的な超高齢社会を迎え、アルツハイマー病などの認知症に対する予防・治療法の開発が社会的要請である。本研究ではアルツハイマー病の90%以上を占める孤発性アルツハイマー病に対する柑橘類果皮成分ノビレチンの効果の解明を目指した。

ノビレチンは老化促進モデルマウス (SAMP8) における記憶障害、酸化ストレスおよびタウの異常リン酸化に対して改善効果を有し、老化が最大の危険因子である孤発性アルツハイマー病などの認知症に対する予防・治療に有用であることが示唆された。また、近年、孤発性アルツハイマー病患者における脳内インスリンシグナルの低下が報告されている。今後、ストレプトゾトシン脳室内投与マウスに対するノビレチン長期投与の効果解析し、ノビレチンの孤発性アルツハイマー病に対する効果のさらなる解明を行う予定である。

食事制限が消化管内分泌細胞に及ぼす影響とそのメカニズム解明

中島 進吾 国立大学法人お茶の水女子大学お茶大アカデミック・プロダクション 寄付研究部門講師
(現 研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部 科研費研究員)

神経性食欲不振症や神経性過食症などの摂食障害において、一度に大量の食事を摂取する「むちゃ食い」が症状悪化の一因となっている。食欲の調節には、消化管内分泌細胞から分泌される消化管ホルモンも寄与するが、精神的ストレスや飢餓ストレス下で増加するグルココルチコイドとの関係は不明な点が多い。本研究では、グルココルチコイドが消化管における栄養素応答機構、特に食欲調節作用を有する消化管ホルモンCholecystokinin (CCK) の産生や食事成分による分泌に及ぼす影響について検討を行った。

CCK産生細胞株 (STC-1細胞株) を用いて、合成グルココルチコイド (Dexamethasone, DEX) の影響を評価したところ、24時間のDEX曝露により *Cck* mRNA 発現量の低下、タンパク質加水分解物や脱分極によるCCK分泌量の低下が見られた。このことは長時間のストレス応答系の活性化によって消化管から分泌される食欲調節ホルモンが減少することを示唆している。DEXによるキナーゼや転写因子の活性低下を見出し、*Cck* mRNA 発現量低下への影響について解析を進めている。また、個体レベルでの生理的応答を評価するため、ラットを用いてDEX投与後の消化管におけるCCK産生量や食事成分によるCCK分泌についても検討を行っている。

目視による細菌検出を志向した蛍光性ナノエマルジョンの開発

仁子 陽輔 高知大学教育研究部総合科学系複合領域科学部門 助教

近年、薬剤耐性菌やバイオテロの脅威が出現してきたことにより、迅速・簡便・低コストで細菌検出を可能とする材料が求められるようになってきた。細菌検出法の一つである蛍光法は、迅速性と簡便性に優れているものの、蛍光顕微鏡を必要とするためコスト面に課題があった。そこで本研究課題では、目視による細菌検出を可能とする蛍光材料の開発を目指した。

目視検出に要求される性能として、①超高輝度性および②標的細菌への強力かつ選択的な付着性、の二点が挙げられ、これらを満足させる材料として色素導入型蛍光性ナノエマルジョンに着目した。課題期間中には、ナノエマルジョンへの高密度集積を可能とする高脂溶性ベリレン系色素の開発、および大腸菌への付着性を有するマンノースのナノエマルジョン外殻への導入を中心に行い、その結果、高輝度性無機ナノ粒子として知られる量子ドットの10倍以上の輝度、そして大腸菌ORN178への選択的付着性を有するナノエマルジョンを得ることができた。

今後、ナノエマルジョンの粒径制御によるさらなる高輝度化を通じて目視検出の達成を目指すと共に、その他の単糖類、あるいはアプタマー等を用いて、大腸菌以外の細菌検出をも可能とする材料を開発していく予定である。

脂肪酸の質的变化がインフラマソーム形成に及ぼす影響について

東村 泰希 石川県立大学生物資源環境学部 助教

トランス型脂肪酸の摂取が糖尿病や動脈硬化症など炎症病態を背景とした疾病のリスクとなることが注目されているが、その詳細な分子機序は未だ明らかでない。本研究では、生体の炎症応答における中核を担うマクロファージを介した炎症応答に対するトランス脂肪酸の影響に関して研究をおこなった。マウス骨髄由来マクロファージを用いた *in vitro* 試験の結果、シス型であるオレイン酸ではなく、トランス型であるエライジン酸においてのみ、マクロファージからのインターロイキン-1 β 産生を促進することを明らかにし、またその背景にはNLRP3インフラマソームの活性化が関与することを見出した。さらに、マウス大腸炎モデルを用いた解析より、エライジン酸の継続的摂取が大腸炎を増悪させることを *in vivo* で明らかにした。大腸炎発症とトランス脂肪酸摂取に関する疫学的研究はこれまでに施行されていない。しかしながら、インフラマソーム形成とそれに続くインターロイキン-1 β 産生が大腸炎の病態形成に関与することが知られていることから、エライジン酸によるNLRP3インフラマソーム活性化が大腸炎増悪に寄与したものと推測される。詳細な分子機序の解明など、今後のさらなる展開が期待される。

生体内条件における食材ポリフェノールの高機能化と機構解明

本田 沙理 大阪市立大学大学院生活科学研究科 博士課程
(現 静岡県立大学食品栄養科学部食品生命科学科 助教)

近年、健康機能が期待されているポリフェノールは、一般に酸化や加熱条件下でそれほど安定でなく、変化する可能性がある。また、ポリフェノールは、生体内においても変化する可能性が見出され、本研究では生体内条件を想定した弱アルカリ条件下でのポリフェノールの変化と機能の解明を行った。

17種のポリフェノールについて、pH 6.8、7.4、8.3における安定性を調べた結果、8種のポリフェノールがいずれかのpH条件において、35℃、1時間で20%以上減少することが判明した。また、弱アルカリ性下で不安定性が高いポリフェノールについて、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を測定したところ、pH 7.4緩衝液と混合してすぐに活性を測定したものと、1時間経過してから測定したものでは、その活性に変化がみられた。特に顕著な活性増強が確認されたGallic acidについて、pH 7.4緩衝液との混合後1時間でのポリフェノール溶液を分析したところ、Gallic acid以外の新たなピーク化合物が生成されていることが判明した。pH 7.4緩衝液下において生成した新たなピーク化合物を同定したところ、Gallic acidの酸化二量体であるPurpurogallin carboxylic acidであることが判明した。Purpurogallin carboxylic acidのIC₅₀は4.4 μ Mと算出され、Gallic acidの活性増強には、pH 7.4の弱アルカリ条件下において新たに生成したpurpurogallin carboxylic acidが寄与していると考えられた。

食品用増粘多糖類のらせんの巻き戻しの分子レベルでの理解と物性制御

松田 靖弘 静岡大学大学院工学領域化学バイオ工学系列 准教授

キサントンは食品などの粘度を上げる目的で添加される二重らせん多糖類である。その二重らせん構造は加熱するとほぐれ（変性）、冷却すると巻き戻る（再性）。変性・再性に伴って、キサントンの増粘作用も変化しうるので、変性・再性機構を解明することはキサントンの実用上重要である。本研究では主に、低キサントン濃度における変性・再性挙動に与えるモル質量の影響を調べた。

幅広いモル質量のキサントン試料に対して1 g/Lの水溶液を作製し、80℃で1時間加熱後に塩化ナトリウムを加えて冷却し、主に固有粘度測定、サイズ排除クロマトグラフィー、円偏光二色性スペクトルを用いて構造の変化を解析した。

モル質量が100万程度のキサントンは再性に伴ってモル質量が半減したが、10万程度のキサントンはヘアピン構造の不安定さから、1000万程度のキサントンは二重らせんが完全にほぐれないことから、それぞれモル質量の減少はわずかだった。食品の増粘剤として実用されている高モル質量のキサントンは変性・再生しても増粘作用の強度は大きく変化せず、加熱・冷却に対しても安定的に増粘作用が得られる理由が明らかになった。

食品タンパク質の加熱殺菌を可能にする超高効率凝集抑制剤の開発

村岡 貴博 東京農工大学グローバルイノベーション研究院 准教授

重要な栄養素であるタンパク質は、乳化性、保水性、発泡性、ゲル化能などの特性をする。その特性を活かした機能性食品材料として、また次世代の難病治療薬などとしても注目されている。しかし一般にタンパク質は、熱などの刺激によりしばしば不可逆的に凝集するため、品質の劣化を生じ長期保存を妨げる。本研究では、高い生体適合性を有することで知られるポリエチレングリコールを基盤とし、精密修飾を施した化合物を用いた新規食品タンパク質安定化技術の開発を行った。鎖状の高分子であるポリエチレングリコールに対し、本研究では分岐状ポリエチレングリコールを有機合成化学の手法により精密合成した。合わせて、両親媒性の有無についても比較した。鶏卵白リゾチームについて、凝集抑制、ならびにリフォールディングの効率を定量的に評価したところ、いずれに対しても、芳香族性部位を持った分岐状両親媒性ポリエチレングリコール分子が最大の効率を示すことが明らかとなった。分岐構造と両親媒性を共に付与する分子構造が、タンパク質の安定化に有効であることが示唆され、今後の応用につながる重要な知見を得ることができた。

アポトーシス細胞貪食の促進による小胞体ストレスを介した新たな肥満解消方法の確立

森岡 翔 ヴァージニア大学微生物・免疫・癌生物学科 シニア・リサーチサイエンティスト

肥満は、高血圧や糖尿病などの生活習慣病を発症する原因であり、その有力な治療法の開発が重要な課題となっている。国内外の研究によって、小胞体ストレスが肥満を悪化させる主要な原因であることが明らかとなっている。本研究では具体的に、細胞の貪食が小胞体ストレスを和らげることで肥満を抑制しているという新しい可能性と、新規マウスモデルを用いることで貪食促進の肥満抑制効果への応用性を検討した。この結果、貪食が低下しているPS受容体ノックアウトマウスに高脂肪食を食べさせると顕著に肥満が悪化し、小胞体ストレスを緩和すると肥満の悪化が阻止されることが明らかとなった。反対に、高活性型PS受容体を発現するトランスジェニックマウスは、野生型に比べて肥満の進行が遅かった。これらのことから、細胞死の貪食が小胞体ストレスを和らげることで肥満を防いでいることが新たに明らかとなった。本研究の結果は、肥満治療の新しい着目点として貪食の制御を対象とした研究を切り開くものである。

ウェルシュ菌食中毒における胆汁酸関与メカニズムの解明

安木 真世 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 助教

ウェルシュ菌は大規模食中毒の原因菌であるが、その予防・制御のために発症機序を明らかにすることは重要な課題である。ウェルシュ菌のヒト腸管内における芽胞形成は病原性発現の必須過程であるが、芽胞形成に携わる因子ならびにその機序のほとんどは未だに不明である。私達はこれまでに胆汁酸が芽胞形成のマスターレギュレーターであるSpo0Aのリン酸化を増強することで芽胞形成を促進することを明らかにした。本研究ではトランスポゾンプラスミドを用いて、ウェルシュ菌の変異体ライブラリーを作製し、胆汁酸によるSpo0Aリン酸化に関与する遺伝子の同定を目指した。トランスポゾンが挿入された菌のライブラリー作製のためにまず培養選択条件の最適化を行った。最適化された条件でライブラリーを作製し、胆汁酸添加ならびに非添加群のサンプルを用意した。それらサンプルを次世代シーケンスに供し、得られた結果の統計解析を行った。その結果、胆汁酸による芽胞形成促進時に重要な遺伝子の候補として39遺伝子が選択された。その中にはSpo0Aに直接リン酸を供与し得るヒスチジンキナーゼをコードする2遺伝子が含まれていた。今後これら遺伝子の変異株を作製することで胆汁酸によるSpo0Aのリン酸化ならびに芽胞形成に関与する遺伝子が明らかになることが期待される。

植物のヒストン修飾の改変による乾燥耐性植物の開発

山口 暢俊 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 助教
(現 奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科)

植物は動物のように移動をすることができないため、乾燥耐性を得ることができるかどうかは生死に関わる問題である。我々はシロイヌナズナのJUMONJI30 (JMJ30) というJUMONJI-Cドメインを持つヒストン脱メチル化酵素が乾燥耐性の付与に必要であることを発見した。この遺伝子はアブシジン酸によって発現が誘導される。JMJの下流の遺伝子としてSnRK2.8を同定した。この遺伝子が乾燥耐性の付与において重要な役割を果たすことがわかった。

プロバイオティクスによるニワトリ腸管の粘膜バリア機能の強化戦略

吉村 幸則 広島大学大学院生物圏科学研究科 教授

本研究はプロバイオティクスがヒナ消化管の粘膜バリア形成に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。プロイラーヒナにプロバイオティクス (*Lactobacillus reuteri* 菌) を投与または非投与 (対照区) し、粘膜における粘液産生、細胞間タイト結合および免疫関連分子の発現に及ぼす影響を解析した。その結果、プロバイオティクスは、消化管の粘液産生に関わるムチン2の発現と杯細胞の分布には影響しなかった。次に、プロバイオティクス給与が細胞間タイト結合分子の発現に及ぼす影響を解析すると、消化管各部のクロードイン1と5、オクルディン2の発現への影響は認められなかったが、そ嚢と十二指腸で、タイト結合や白血球のホーミング等に関わるJAM 2の発現が増加した。一方、プロバイオティクス給与は、消化管の炎症性及び抗炎症性サイトカインの発現には影響しなかったが、回腸と盲腸で抗菌ペプチドのAvBD10、そ嚢のAvBD12の発現を低下させた。これらの結果から、ヒナ消化管では粘液産生、細胞間タイト結合形成、AvBDやサイトカインによる粘膜バリアを形成し、プロバイオティクスはJAM 2の発現を増加させてタイト結合の機能を強化する可能性があると考えられた。