

## 【自然科学部門 共同研究】

## 食事による自律神経制御で目指す免疫力の活性化

安部 力	岐阜大学 准教授
岩崎 有作	京都府立大学 教授
谷田 守	金沢医科大学 准教授

炎症の制御には、局所の免疫システムに加え交感神経と副交感神経で構成される自律神経が重要な役割を担っている。特に迷走神経電気刺激手法を用いた炎症の制御手法においては、アメリカでリウマチなどの疾患を対象に臨床応用が始まっている。この手法は適切かつ効果的に神経を刺激できるものの、デバイスの埋入や定期的な電池交換などの侵襲性を伴う。このことから、侵襲のない食生活による求心性迷走神経活動制御を介した免疫系の制御が最も望ましい。本研究では、GLP-1に注目し、1) GLP-1受容体刺激は迷走神経求心路を活性化するか？ 2) GLP-1受容体様刺激は脾臓交感神経や副腎髓質を活性化するか？ 3) 迷走神経求心路活性化は抗炎症効果を引き起こすか？ の問いを軸に研究を遂行した。GLP-1リリーサーであるアルロースの胃内投与は迷走神経求心路を活性化した。また、迷走神経求心路電気刺激では、副腎交感神経の誘発電位が見られた。さらに、迷走神経求心路電気刺激はLPS気管内投与による急性肺炎を軽減した。これらの結果から、アルロースは神経-免疫系を介した抗炎症効果を持つ可能性が示唆された。

## アミノ酸が細胞外小胞分泌に与える影響の解明とその疾患への応用研究

山本 雄介	代表研究者 国立がん研究センター 研究所 病態情報学ユニット 独立ユニット長
宮本 崇史	共同研究者 筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科 助教

細胞外小胞エクソソームは50-150nmの分泌顆粒で、細胞間コミュニケーションツールとして知られている。また、がん細胞が正常の細胞よりも多くのエクソソームを分泌していることが先行研究により明らかになっている。申請者らはこれまでに、PSAT1遺伝子が、がん細胞に由来するエクソソーム分泌に関わっていることを明らかにしている。そこで本研究では、遺伝子抑制および阻害剤実験により、PSAT1を介したセリン合成経路ががん細胞のエクソソーム分泌に直接的に関わっていることを示した。さらに、がん細胞が分泌するエクソソームの機能を明らかにするために、共培養実験によって、がん細胞が分泌したエクソソームががん微小環境中の細胞に与える影響について検証した。骨転移を起こす移植モデルにおいても、がん細胞が分泌するエクソソームががんの進展に関与していることを明らかにした。これらの結果より、PSAT1によって誘導されるセリン合成経路が、エクソソーム分泌を促進し、それによってがん細胞の悪性度が増強することを明らかにした。従って、がん細胞特異的なセリン合成経路の代謝変化によるエクソソーム分泌は、新たながん治療の標的になると期待された。

## 【自然科学部門 個人研究】

## 甲殻類における脱皮に際した細胞挙動解析系の確立

足立 晴彦 大阪大学大学院生命機能研究科 日本学術振興会特別研究員  
(現 慶應義塾大学先端生命科学研究所 特任助教)

甲殻類の脱皮については、脱皮を制御する内分泌に関する研究が盛んであるが、一方で、脱皮に際して生じる細胞学的な動態を調べている研究は少ない。甲殻類の脱皮に伴う細胞動態を解析することは、イセエビやクルマエビなどの食用十脚類の養殖研究において、脱皮不全を防ぐ技術開発につながりうる。脱皮に際して生じる細胞学的な動態を調べている研究が少ない原因は、in vivo ライブイメージングが難しいという技術的な問題が挙げられる。本研究では、ミナミヌマエビをモデルに、in vivo ライブイメージングの確立を目指した。in vivo ライブイメージングにおいて重要な問題は、いかにして生体を固定するか、そしていかにして細胞動態を可視化するかである。前者については、ゲルや接着剤を用いることで幼若個体から成体エビまで長時間の固定に成功し、後者については、位相差観察や蛍光染色試薬を用いることで、細胞や細胞核の可視化に成功した。現在、ミナミヌマエビの in vivo 遺伝子発現系を確立し細胞蛍光標識個体を作製するため、全ゲノムの解読に挑んでいる。

## 糖化制御を標的とする栄養疫学視点からの統合失調症発症予防法の創出

新井 誠 公益財団法人 東京都医学総合研究所  
精神行動医学研究分野 統合失調症プロジェクト 副参事研究員・プロジェクトリーダー

統合失調症は、思考や行動、感情を統合する能力が長期に渡り低下し、経過中に幻覚、妄想、ひどくまとまりのない行動をきたす疾患である。思春期から青年早期に好発する統合失調症の有病率は、国や地域、民族や性差を問わず人口のおよそ1%と極めて高いものの、依然としてその発症メカニズムは明確ではない。本研究は、その諸問題の一端を解明するため、食科学と精神医学の両軸の視点から糖化を標的とした疾患の予防戦略を創出することを目指した。第一に、いかなる栄養素などが精神症状の修飾要因として働くのかを包括的なバイオリソースを活用して関連の有無を見出し、第二に、ライフイベントなどの環境要因が、個体機能の変容へ影響を及ぼすのかを探求した。第三に、ライフステージに応じて食科学を軸とした特異的かつ適切な介入支援戦略を実生活へ還元することを目指した。今後、精神症状の状態像に AGEs や微量元素の動態が関連するという所見は、機能性分子の開発に展開するなど、糖化プロジェクトを標的とする栄養学的な発症予防戦略の創成へつながることが期待される。

## 新規胚環境操作-糖尿病モデルマウスによる臓器障害機構 およびEPAの病態抑制効果の解明

石山 詩織 山梨大学大学院総合研究部 助教

近年、サイトカインストームによる肺、肝臓、腎臓の臓器障害が報告されている。2型糖尿病などの基礎疾患では慢性炎症が確認されており、加えて、胎生期の低栄養環境や生後の高脂肪食投与により、生後の軽度耐糖能異常の発症および慢性炎症が促進されることが知られているが、これらの現象を再現する動物モデルは作製されていない。本研究では、胚環境・栄養環境操作による糖尿病自然発症モデルMEMマウスへ炎症惹起物質LPSを低濃度（1.25mg/kg）で投与することで、サイトカインストームを発症する動物モデルになることを確認した。さらに、このモデル動物に予め魚油であるエイコサペンタエン酸（EPA）を1000mg/kgで1週間投与した後にLPSを投与すると、末梢血の炎症性サイトカインである*s100a10*遺伝子発現が低減することが明らかになり、加えて、肝臓における炎症性サイトカイン*Il1b*、*Il18*、*s100a10*遺伝子発現および酸化ストレス関連遺伝子*Nox4*、*p22phox*発現も減弱したことが明らかになった。したがって、胚環境・栄養環境による2型糖尿病発症のMEMマウスへのLPS投与によるサイトカインストームモデルはEPAを摂取することで、血中および肝臓におけるサイトカインストームを抑制する可能性が示唆された。

## ナツメ含有トリテルペノイドによる細胞老化抑制作用を介した疾患予防効果

伊藤 崇志 福井県立大学 生物資源学部 教授

近年、細胞の老化が様々な疾患の主要な原因であること、加えて、細胞の老化を制御できる薬や食品成分が健康寿命を延ばすことが明らかになってきた。そこで私たちは、地域特産品のナツメにふくまれるトリテルペノイドに細胞の老化を制御する作用があるか検討するために、ヒト皮膚由来線維芽細胞の培養実験を行った。結果、トリテルペノイドのうち、ベツリン酸には、線維芽細胞の老化を抑制する作用があった。また、ベツリン酸は、細胞の老化により亢進するI型インターフェロン誘導遺伝子群の発現を抑えることや、細胞内シグナル伝達タンパク質のIRF9の発現を減少させることを見出した。以上のことから、ベツリン酸はIRF9の活性を低下させてインターフェロン誘導遺伝子群を抑えることで細胞老化を抑制することが示唆された。本研究から、ナツメが加齢に伴う皮膚の機能低下を予防することができる可能性が考えられた。

## 幼少期のストレスが強迫的摂食行動を惹起する脳内機構解明と 食事介入によるその予防の可能性

井上 和生 京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻食品生理機能学分野 教授

過食症の動物モデルとして schedule induced polydipsia (SIP) を、拒食症のモデルとして味覚嫌悪学習 conditioned taste aversion (CTA) の応用を試みた。SIPは、摂食制限した実験動物に、ごく少量の餌を、間隔をあけて提示すると、その際に生理的な要求量を超えて水を摂取するようになり、強迫的な摂取により過食症の状態を表現しているとみなせた。SIPはいったん確立すると、味を区別せずに忌避性溶液でも多量に摂取すること、および摂食制限を解除して体重が正常に復しても24時間絶食で再発し、その発生機構が持続することを明らかにした。サッカリンに対するCTAは、食べたいが食べることができない拒食症の状態だとみなした。CTAではストレスによる嫌悪消去の促進、すなわちストレスがかかった方がむしろ食物への恐怖が早期に解消する現象が見られたが、これにはオピオイド系は関与せず、 $\mu$ および $\delta$ オピオイドアゴニストの投与は消去を遅延する傾向があり、拒食症の治療に対し、影響を及ぼしている可能性が考えられた。

## ポリアミン摂取による腸管幹細胞の機能改善を介した老化抑制の検討

今田 慎也 マサチューセッツ工科大学 コツホがん研究所 博士研究員

抗老化作用が報告されているポリアミンに注目し、長期間ポリアミンを摂取した加齢マウスにおける *Lgr5*+腸管幹細胞の数や機能評価を行った。通常水を摂取した同週齢の加齢マウス（13か月齢）と比較して、ポリアミン摂取による *Lgr5*+幹細胞の数やオルガノイド形成能、さらには増殖能に差は認められなかった。さらにX線照射による腸管損傷モデルを用いて、ポリアミン摂取による腸管組織の再生効果も検討したが、通常飲水群と比較して *Lgr5*+幹細胞による腸管組織再生能に明らかな差は認められなかった。一方で、間欠的絶食による抗老化作用が報告されていることから、2つめの研究目的として、マウスに間欠的絶食を行ったところ、絶食後に再摂食したマウスでは、オルガノイド培養やX線照射モデルの結果から *Lgr5*+幹細胞の機能亢進が認められた。さらに *Lgr5*+幹細胞の遺伝子発現をRT-PCRで評価したところ、ポリアミン合成の律速酵素である *ODCI* および *AMD1* の遺伝子発現が再摂食後の *Lgr5*+幹細胞で上昇が認められた。以上の結果から、全ての腸上皮細胞の源である *Lgr5*+幹細胞の機能制御にポリアミン代謝が関与している可能性を見出すことができた。

## 食品由来ペプチドが体内酵素及び腸上皮細胞で環状化するメカニズムの解明

岩崎 優 東京家政大学短期大学部栄養科 助教

コラーゲンペプチドを摂取したヒトの血液中でヒドロキシプロリン（Hyp）を含有する環状ジペプチドが増加する。それら環状ジペプチドは被験者が摂取したコラーゲンペプチド製品自体にはほとんど含まれていないことから、体内で一部のペプチドが環状化していると考えられる。本研究では、環状ペプチドは消化過程あるいは小腸上皮を介した吸収過程で生じると予想し、ペプシン、パンクレアチン、LAP（ACE混在）によるコラーゲンペプチドの連続分解実験と、コラーゲン消化物であるジペプチド、トリペプチドのCaco-2細胞透過試験を行った。消化酵素による連続分解実験より、ロイシニアミノペプチダーゼ（LAP）とアンジオテンシン変換酵素（ACE）が環状ジペプチドの生成に関与する可能性が見出された。一方、Hyp含有ジペプチド、トリペプチドをCaco-2細胞に添加してもその透過溶液から環状ジペプチドは検出されず、小腸での吸収過程でペプチドが環状化している可能性は低いと考えられた。消化されたペプチドが小腸上皮を介して血液中へ移行した後に血中酵素の働きで環状化するメカニズムも考えられるため、今後は血漿中にコラーゲンペプチド消化物のジペプチド、トリペプチドを添加し、Hyp環状ジペプチドが生成されるかを検討していく。

## ピロリ菌を除菌可能な食べれる人工抗菌酵素剤の研究開発

内山 淳平 岡山大学学術研究院医歯薬学域 准教授

ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) は、グラム陰性らせん桿菌である。発症した場合、胃炎・胃潰瘍・十二指腸炎や胃がんを引き起こす。近年、薬剤耐性の出現の問題があり、抗菌薬非依存的な対応が求められている。抗菌酵素 (Enzybiotics) は、候補分子の1つである。食品分野では、食中毒予防剤として研究が開始されている。しかしながら、グラム陰性菌（ピロリ菌を含む）に対する抗菌酵素を創出するためには、外膜親和性タンパク質と天然型抗菌酵素を融合させ人工抗菌酵素の創出する必要がある。本研究では、ピロリ菌を殺菌可能な人工抗菌酵素の創出を目指して研究を行った。はじめに、データベースから外膜親和性タンパク質と天然型抗菌酵素などの素材の選抜を行った。次に、外膜親和性タンパク質の選抜を行った。外膜親和性タンパク質と天然型抗菌酵素を融合させた組換えタンパク質を作製し、緑膿菌に対する抗菌活性をスクリーニングした。その結果、外膜親和性タンパク質を選抜することに成功した。今後、選抜した外膜親和性タンパク質とピロリ菌特異的な抗菌酵素を融合させ、人工抗菌酵素の作出を行いたい。

## ビタミンEとコエンザイムQ10による オキシステロール誘導性細胞死抑制機構の解明

浦野 泰臣 同志社大学 生命医科学部 准教授

コレステロール酸化物であるオキシステロールは様々な生理的、病理的役割をもつが、細胞死誘導機構に関する研究は少ない。本研究では神経変性疾患やがん、生活習慣病で病理的な役割が示唆されているオキシステロールである24S-hydroxycholesterolが誘導する神経細胞死に対して、ビタミンEのうち $\alpha$ -トコフェロールが抗酸化能とは異なる機能により細胞死抑制効果を示すこと、またその機構として小胞体の膜構造の維持に働くことで、膜破綻やその下流の小胞体ストレス応答の誘導を抑制することを示した。また筋萎縮性側索硬化症の患者の脊髄で増加する25-hydroxycholesterolは、細胞内抗酸化作用を持つセレノプロテイン等が減少することでグリア細胞に鉄依存性細胞死であるフェルトーシスを誘導することを示し、メバロン酸の補完が細胞死抑制に有効である可能性を示した。

## 中鎖脂肪酸（MCT オイル）によるレプチン抵抗性改善作用に関する研究

海老原 千尋 自治医大 内分泌代謝内科 客員研究員

近年、ココナッツオイルやパームオイルに多く含まれるMCTはダイエット効果のある健康食品として注目されている。しかし、MCTがダイエット効果をもたらす分子メカニズムについては現在のところ不明である。その一方で、認知症やてんかん、自閉症などの神経疾患に対する治療効果の検討から、MCTの経口投与により血中ケトン体濃度および中枢神経系におけるATP濃度が上昇することが知られている。本研究では、MCTオイルを経口投与した時のマウスの摂食量や体重の変化、視床下部ニューロンにおけるERストレスやレプチン感受性の変化について検討し、MCTによる摂食・体重に及ぼすメカニズムを明らかにすることを目的とした。我々の研究グループではこれまでに、MCTと同様に経口投与により血中 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸濃度および視床下部ATP濃度が上昇する1,3-ブタンジオール投与ではマウス視床下部のERストレスやレプチン抵抗性が抑制されることを報告してきた (*Sci Rep* 11: 17691, 2021)。一方、MCT経口投与では、血中ケトン体濃度や視床下部ATP濃度は上昇するものの、マウスの摂食量や体重に有意な変化は認められなかった。この理由として、MCT経口投与ではグレリンのアシル化すなわち活性化が促進されるため、アシル化グレリンによる摂食促進作用が血中ケトン体濃度や視床下部ATP濃度上昇による視床下部ERストレスやレプチン抵抗性改善による摂食抑制作用を打ち消している可能性が考えられる。そこで今後、DIOマウスにおけるMCT投与の視床下部におけるERストレスおよびレプチン感受性に及ぼす影響を検討すると同時に、レプチンシグナルが欠損した*ob/ob*マウスにおけるMCT投与の摂食量および体重に及ぼす影響を検討する。我々の仮説が正しければ、*ob/ob*マウスではグレリンの作用のみが増強されMCT投与により摂食量および体重は増加することが予想される。

## 原位置高効率施肥管理に向けた小型核磁気共鳴センサによる イオン成分同時定量システム

大多 哲史 静岡大学 准教授

本研究では、農業排水における複数種類の含有イオン量を一度にその場で計測、それらの成分比のリアルタイム観測を可能とする、高分解能な小型核磁気共鳴（Nucleic magnetic resonance: NMR）センサ開発を目的とする。農地への適切な肥料散布量予測は困難で、過剰散布する傾向にある。このため肥料に含まれる窒素・リン・カリウムイオンの土壤中濃度を種別にリアルタイムで同時計測して、養分の適切な管理や作物に応じた散布量の調節が必要とされている。現在では、イオン交換膜を用いたセンサが主流であるが、多種イオンの同時計測に対応せず、計測対象との接触による膜の劣化が原因で長期計測が困難という問題もある。その一方で実用化されているNMR測定器は、何れも大型で、被計測物を採取する必要がある、その場計測に対応しない。本研究で開発する小型NMRセンサは、長期間多種イオン同時計測という側面で農業用センサ技術に、NMR装置の小型化という側面でNMR技術に貢献する学術的背景を有する。本研究では、現場計測を可能とするためNMR計測部に永久磁石を用いて小型化する設計・製作した。磁石セットにおいては、一般的な六角形ハルバッハ配列に代わる、直方体ハルバッハ配列を考案した。また、高感度NMR信号計測回路を設計し、3mol/Lのリンイオン検出に成功した。

## 新規バイオアッセイを利用した腸内微生物の作用メカニズムの理解

大野 速雄 日本女子大学 理学部化学生命科学科 講師

ヒトを含む動物の健康や疾患に腸内微生物が大きな影響を及ぼす可能性が指摘されているが、特に長期的に作用する常在微生物の活動様式については、未知の部分が多い。我々は最近になって、発生学の優れたモデル生物である線虫の母親が有害な腸内微生物を経験すると、子の胚発生様式が変化し、この変化により有害微生物存在下での生殖能力が向上することを発見した。

本研究は、この胚発生様式の切り替え現象（選択的胚発生）を利用して、有害微生物が腸内で活動する際に働く分子とその宿主への影響、さらに微生物への宿主の応答機構を明らかにすることを目的とする。現在までに、世代を超えた発生制御を行うために機能する分子を同定し、さらに化学変異原を用いた順遺伝学的スクリーニングにより、有害微生物の非存在下でも胚発生様式が変化するような変異体を単離した。高度な遺伝学的解析が可能な独自の実験系を活かし、社会福祉上の重要性が叫ばれながらこれまで解析が難航してきた腸内微生物と宿主の相互作用を、分子レベルで解明することを目指す。

## 認知機能低下に影響を与える脳内因子の探索： 機能性脂質によるアルツハイマー病予防法の構築を目指して

乙木 百合香 東北大学大学院農学研究科

アルツハイマー病（AD）予防法の構築には、ADの発症前（すなわち認知機能の低下前）に、認知機能低下に関わる因子を特定することが極めて重要である。我々は、これまでにADモデルマウスにおいて、一部の脳内リン脂質（PL）が認知機能に影響を与えている可能性を見出している。そこで、本研究では、PL（特にPUFAが結合した分子種、PL-PUFA）やその代謝物と考えられるOXLに着目し、これらの精密な解析を通してADの認知機能低下に関わる因子を明らかにすることを目指した。

AD病態初期モデルマウス（アミロイドベータの蓄積が顕著であるが、認知機能低下には至っていないマウス）の脳中PL-PUFAやその代謝物であるPL-OXL、遊離型OXLを精密に定量した。これらを説明変数に、認知機能を目的変数に多変量解析した結果、PL-PUFAやその代謝物であるPL-OXLを説明変数に用いた際に、精度の高い認知機能予測PLSモデルを構築することができた。このことからADモデルマウスの病態初期において脳中PL-PUFAやPL-OXLが認知機能に影響を与えていることが明らかになった。そのため、PL-PUFAやPL-OXL（特にリポキシゲナーゼ由来のPL-OXL）を高濃度に維持することが認知機能維持に繋がる（すなわちAD予防に効果を発揮できる）可能性が考えられた。

## 「食の記憶」の生成と強化メカニズム

甲斐 信行 獨協医科大学先端医科学研究センター認知・記憶研究部門 助教

私たちは昔おいしいものを口にした記憶を、その時の状況を含めて鮮明に思いだせる。この長く残る楽しい記憶は、脳のどのような働きで生み出されて、他の長く残らない記憶とどのような仕組みの違いがあるのだろうか？私はこの問題にアプローチするため、ドーパミン（DA）神経と、その投射先の一つである海馬に着目した。研究期間内で、マウスが美味しいもの（砂糖水やコンデンスミルク）を飲んだ時の記憶が作られたか否かと、その記憶がどのくらいの期間にわたり思い出せるかを調べる行動実験系を確立し、さらに局所的なDA放出の検出系の構築にも成功した。それにより、コンデンスミルクの記憶は一度忘れても、以前にコンデンスミルクを与えられた環境に再曝露すると翌日に記憶が蘇ることを見出した。さらに、海馬に投射するDA神経受容体の働きを薬物で抑えると、砂糖水の記憶形成が阻害されるがコンデンスミルクの記憶は残ることを明らかにした。このコンデンスミルクの記憶は、中脳の青斑核に細胞体を持つDA神経の活動を低下させると減弱した。以上から、コンデンスミルクの記憶は長く残り、砂糖水の記憶とは別な回路が使われることが示された。

## 乳酸菌類の生産する新奇多糖類の食品応用 ～誤嚥防止食材の開発を目指して～

金内 誠 宮城大学 食産業学研究科 教授

乳酸菌類が生産する多糖類を、個人の症状に合わせた硬さや粘度などを調節し、オーダーメイドできる誤嚥防止の「とろみ剤」開発を目指し、天然界から分離した乳酸菌類や研究室保存株を用い、菌体外多糖生産菌をスクリーニングした。その結果、菌体外に多量の多糖類を高生産する3株（No.5、No.29、No.60）が得られた。その中でNo.29株は117（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）と多糖類生産が高かった。いずれの株でも24時間で菌体外多糖が最大となり、37℃培養で、多糖の生産量は高くなる傾向があった。すべての株は、グラム染色陽性で、球菌、カタラーゼ活性は陰性であった。生育の最適温度は、37℃であった。16S rRNAの解析の結果、No.5は、*Pediococcus acidilactici*、No.60は*Lactococcus durans*であった。一方、No.29の16S rRNAの解析は、BLASTの解析でも登録された属種はなく、未知の新規な多糖生産菌であると考えられた。また、No.29株は、スクロースなどの二糖類によって菌体外多糖を生産した。29株の生産した多糖は、70℃以上で可溶化し、既知の多糖類と同程度の粘度が認められた。

## 生きた動物の消化機能の光操作法開発

金子 涼輔 大阪大学大学院生命機能研究科 准教授

本研究は、生きた動物の消化機能を人為的に操作する手法の開発を目的とした。具体的には、光遺伝学（中枢神経系の機能解析に利用される実験手法。光駆動性陽イオン透過性チャネルchannelrhodopsinなどを発現した神経細胞の活動を光により操作する手法）を実験動物（マウス）の腸管神経へと適用し、生きたマウスの消化機能を人為的に操作する手法の開発を試みた。本研究では、生きた動物の消化機能を人為的に操作する手法の開発を目的とした。具体的には、光遺伝学を実験動物（マウス）の腸管神経へと適用し、生きたマウスの消化機能を人為的に操作する手法の開発を試みた。検討の結果、腸管への遺伝子導入法としてはアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターが適していることが判明した。また、光遺伝学ツールとしては、長波長側の光駆動型イオンチャネルが適していた。さらには、腸管への光照射技術も確立できた。すなわち、生きたマウスの消化機能を光で操作するための基盤技術が確立できた。今後はこの成果を活用・発展させ、マウスの消化機能を光で操作する手法を開発する予定である。

## ビタミンB6の筋衛星細胞および筋再生に与える影響、 およびサルコペニア予防への応用

Kumrungsee Thanutchaporn

広島大学大学院統合生命科学研究所 准教授

Emerging research in human studies suggests that low intake and low blood levels of vitamin B6 link to sarcopenia. However, there is no study demonstrating its underlying mechanisms. Therefore, the present study tried to determine if vitamin B6 and its downstream target muscular peptide, carnosine, have any effects on muscle regeneration, muscle hypertrophy, muscle atrophy, and muscle stem cell functions. It was found that vitamin B6 played a role in maintaining quiescent satellite cell (SC) pool and supporting proliferation and self-renewal of SCs. Both vitamin B6 deficiency and supplementation delayed muscle regeneration and suppressed muscle hypertrophy after cardiotoxin-induced muscle injury. Vitamin B6 deficiency induced the upregulation of MuRF1 and Atrogin1 mRNA expressions, protein degradation markers, and promoted muscle atrophy in dexamethasone-induced mice, whereas vitamin B6 supplementation tended to attenuate those adverse effects. Carnosine, a downstream target muscular peptide of vitamin B6, had less effects on muscle regeneration, but promoted muscle growth or muscle hypertrophy. Carnosine had less effects on quiescent SC pool, but played a role in reducing susceptibility of SCs upon activation and in regulating proliferation of SCs. The present study provides the first evidence for the roles of vitamin B6 and carnosine in muscle regeneration, muscle hypertrophy, and muscle atrophy as well as in SC functions and their potential applications in the prevention of sarcopenia.

## 低栄養性脂肪肝の発症における「筋肝連関」の役割の解明

亀井 康富

京都府立大学 生命環境科学研究科 分子栄養学研究室 教授

脂肪肝とは、中性脂肪が肝臓に蓄積する疾患のことである。脂肪肝が進行すると、肝硬変や肝がんの原因となる非アルコール性脂肪肝炎（NASH）を発症することがあり、これが特に問題となっている。これまで脂肪肝は肥満の人や飲酒をよくする人が発症すると考えられていた。一方、これらとは正反対に、極端な食事制限によっても脂肪肝が発症し、動物モデルにおいても、タンパク質欠乏やアミノ酸欠乏によって脂肪肝が引き起こされる。しかしながら、人体最大の組織である「骨格筋」がこの栄養欠乏時の脂肪肝の発症を調節する役割を担っているかは不明であった。本研究では、さまざまな筋萎縮に抵抗性を示す骨格筋特異的FOXO欠損マウスを用いて、飢餓適応としての骨格筋FoxOシグナルが肝臓における中性脂肪の蓄積を防いでいるかを調べた。その結果、48時間の長期絶食によって誘発される脂肪肝は、骨格筋特異的FOXO欠損マウスで促進することを見出し、骨格筋FOXOシグナルが飢餓誘導性脂肪肝の発症を防ぐ防御機構として機能していることを明らかにした。本研究の成果は、これまでに未知であった骨格筋が有する新たな生理的役割（栄養欠乏時の脂肪肝の発症には肝臓と骨格筋との間のクロストーク「筋肝連関」が重要であること）を示唆するものである。

## 食中毒や食物アレルギーの回避を目指す家庭内分析技術の創出

北口 哲也 東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 准教授

食中毒菌、アレルギー物質、残留農薬などを検出する食品分析は我々の健康と生活を維持する上でなくてはならない技術である。これまでの食品分析はHPLC、ELISA、RT-PCRなど高額な機器、時間、手間を要した高度な検出技術であり、より簡便で安価に定量できる分析手法の必要性が叫ばれている。本研究課題では、これらの分子を、“迅速・簡便・定量的”に検出できるマルチカラーセンサーFlashbodyを創出することを目的とする。まずは農薬ジベレリン抗体を入手した。そして、N末側のVHと蛍光タンパク質、C末側のVLと蛍光タンパク質の間のリンカー長を調整し、さらに部位特異的ランダム変異を導入してアミノ酸配列を最適化した。このFlashbodyタンパク質を大腸菌で発現させ、Hisタグによりタンパク質精製をしたところ、ジベレリンの添加前後で約6倍の蛍光輝度変化を示すことが確認された。これまで蛍光タンパク質と抗体を基盤としたセンサーであるFlashbodyは、ペプチド抗体に対する緑色のセンサーのみが発表されていた。したがって、異なる抗体に変更してもFlashbodyが構築できることが示された。またFlashbodyを作り込む手法はペプチドのFlashbodyや他の蛍光タンパク質センサーと同様の方法であることから、さらに異なる抗体（例えばアフラトキシン、貝毒、O157に対する抗体）を用いてFlashbodyを構築できると考えられた。

## 糖鎖生物学を基盤としたノロウイルス感染機構の解明

紅林 佑希 静岡県立大学大学院薬学研究院 助教

ノロウイルスは感染性食中毒の主要原因ウイルスであり、ヒトに感染すると激しい下痢や嘔吐症状を引き起こす。ノロウイルスに対する抗ウイルス薬やワクチンは未だなく、感染機構の解明が求められているのが現状である。胃腸炎ウイルスを含むいくつかのウイルスでは糖脂質が感染に関わるとする報告が上がっている。そこで本研究ではノロウイルスの感染に関わる糖脂質を探索する研究を行った。

動物腸内に存在する糖脂質のノロウイルス結合性を評価したところ、硫酸化糖脂質スルファチドがノロウイルスに結合性を示すことを見出した。さらに、スルファチドはノロウイルスの外殻を構成するVP1タンパク質でも結合性を示した。スルファチドは細胞表面に発現する糖脂質であることから感染性への影響を検討した。その結果、スルファチドの発現を減少させることによりノロウイルスの細胞への吸着及び感染性の低下が見られた。このことからスルファチドはノロウイルスの感染に関わる因子の一つであることが示唆された。今後、研究を進めることでノロウイルス感染機構の解明や新たな治療標的の発見へと繋げていきたい。

## 冷凍品の品質保持に有用な食用キノコ不凍タンパク質の構造構築原理の解明

近藤 英昌 国立研究開発法人産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門 主任研究員

不凍タンパク質は氷の結晶に特異的に結合し、その成長を抑制する性質をもっている。そのため、不凍タンパク質は生物の凍結の回避または凍結による損傷を低減し、低温環境への適応に関与していると考えられている。また、不凍タンパク質の機能を利用することにより、食品や医薬品、臓器等の冷蔵・冷凍に用いる新技術の開発につながると思われる。本研究では、これまでにあまり注目されていなかった食用キノコを不凍タンパク質の供給源として用いることで、新規な不凍タンパク質の取得とその機能解析、および応用技術の開発を目指した。シイタケ等の市販のキノコを材料として用い、精製のプロセスを検討した結果、不凍タンパク質の精製方法を確立することができた。得られた不凍タンパク質の凝固点降下能は低いが、氷の再結晶化を効果的に抑制することがわかった。また、キノコの不凍タンパク質は、液体培養によって得た菌糸体からも抽出することができると示された。さらに、培養が難しいキノコの不凍タンパク質を遺伝子組換え法によって取得することもできた。これらの結果から、幅広い種類のキノコが不凍タンパク質を発現していることが明らかとなり、栽培や培養によって得られる原料から精製が可能であることが示された。

## コリン添加食による肝疾患改善メカニズムの解明

西條 栄子 東京大学 定量生命科学研究所 大規模生命情報解析研究分野 技術専門職員

リン脂質のコリンはビタミン様作用物質であり、広く動植物中に存在している。コリン欠乏食は脂肪性肝炎を引き起こすため、古くから肝疾患モデルの作製に使用されている。反対に適切な量のコリン摂取による肝臓の保護に関しては1940年代に治療効果が報告されているものの、分子レベルの研究はほぼ手つかずである。そこで本研究では、肝線維症の解消過程におけるコリン補給が肝ホメオスタシスにどのように影響するかについて詳細に検討した。まずマウスで肝線維症モデルを確立し、続いて肝線維症解消過程での肝トランスクリプトームを連続的に採取し、それぞれを詳細に解析した。その結果、コリン補給は肝の全体的な遺伝子発現に顕著な影響を及ぼすことが明らかとなった。しかし、コリン補給が肝線維症の直接的な解消に寄与する明確な証拠は見つけることはできなかった。さらに詳しく分析したところ、コリン補給により肝コレステロール恒常性が変動し、特にLDLコレステロールの産生が増加していることが示された。これらの結果は、肝線維症解消過程でのコリン補給が肝脂質代謝にどのように影響を与えるかについて、新たな知見を提供する。

## ミリスチン酸による生活習慣病／肥満・骨格筋減少・鬱／認知症・感染症・癌の総合予防

坂根 郁夫 千葉大学大学院理学研究院化学研究部門 教授

生活習慣病／肥満、骨格筋減少、鬱／認知症、感染症、癌の5つの高齢者の健康寿命やQOLを減じる主な原因であり、ミリスチン酸（MA）がこれら5つの疾病・変化が総合予防できる可能性を検証した。今回、以下の成果が得られた。(1) MAはセロトニン神経由来細胞中のジアシルグリセロールキナーゼ（DGK） $\delta$ （脳においてセロトニン神経系（不安・鬱・認知症に関与）を活性化）の量を増加させることが分かった。(2) DGK $\delta$ によるセロトニン神経系活性化の分子メカニズムが明らかになった。具体的には、Praja-1（セロトニントランスポーターのE3ユビキチンタンパク質リガーゼ）のCT（446-615 aa）がDGK $\delta$ と直接相互作用すること、また、Praja-1-NT-N（1-224 aa）がドコサヘキサエン酸含有PA（DHA-PA、DGK $\delta$ の産物）と直接相互作用することが明らかになった。更に、144番目のLysがDHA-PAとの相互作用に重要であることも判明した。(3) トランスクリプトームインタラクトーム解析を行い、MAによって量変動するmRNAやDGK $\delta$ との相互蛋白質が複数個同定された。(4) MAのT細胞中のDGK $\zeta$ （Tリンパ球で免疫のブレーキ役として機能）の量への効果は選択性があることが分かった。

## 食の安全性を担保する高精度遺伝子編集技術の確立

迫野 昌文 富山大学大学院 准教授

DNA結合タンパク質である転写活性化因子様エフェクター（TALE）は、ゲノム編集に広く用いられている。しかし、TALEによる標的配列の認識はミスマッチの数によって悪影響を受ける。本研究では、TALE認識配列にミスマッチを適切に導入することで、DNA-TALE複合体形成の会合定数を制御することができることを示した。この知見に基づいて、1塩基の違いを識別できるTALEの構築を試みた。その結果、TALEのリピート2または3に存在する単一のミスマッチはDNAとの複合体形成を阻害しないが、リピート2および3に連続的に存在するミスマッチは標的DNAとの結合を著しく低下させることがわかった。これらの知見に基づき、遺伝子の1塩基差を高精度に検出するシステムを構築し、1ミスマッチを有するDNAを選択的に切断するTALE-ヌクレアーゼ（TALEN）を構築することに成功した。

## サルコペニア予防を目指した骨格筋萎縮抑制食品成分の探索

澤野 祥子 麻布大学 生命・環境科学部 食品生命科学科 准教授

サルコペニア予防を目的として、骨格筋萎縮抑制成分の探索を行った。C2C12マウス筋芽細胞株の分化培養時にテルペン類を含む天然成分を添加したところ、ミオシン重鎖発現量およびpAKT/AKTの有意な増加、また、筋萎縮マーカーであるatrogin-1の発現量の有意な低下が認められた。したがって、テルペン類が、C2C12筋管細胞の筋合成系を活性化し、筋分解を抑制する作用を有することが示唆された。この効果を*in vivo*系で検討するため、C57BL/6N雄性マウスに1ヶ月間テルペン成分の経口投与を行い、経口投与終了後のマウス骨格筋断面積、筋合成系・筋分解系マーカーの発現量の変動をHE染色あるいはwestern blottingにより評価した。その結果、テルペン類エキスを投与したマウスヒラメ筋および長趾伸筋において、溶媒を投与した対照群と比較して筋断面積のサイズの有意な増加が認められた。以上の結果より、テルペン類が筋肥大を誘導することが示唆されたが、テルペン類投与による筋合成系・筋分解系マーカーの有意な変動は検出されず、さらなる検証が必要であると考えられる。

## エネルギー代謝調節に関わる新規脳内因子による食嗜好制御メカニズムの解明

鹿野 健史朗 大分大学医学部神経生理学講座 助教

我々はこれまでに、エネルギー代謝調節機構に関わる新規脳内因子NPGL及びNPGMの生理機能についてNPGL及びNPGMの遺伝子欠損マウスを作製し解析してきた。先行研究により、NPGL及びNPGM両遺伝子欠損（dKO）マウスが摂食量の減少およびエネルギー代謝の亢進により、「痩せ」の表現型を示すことを明らかになっている。本研究では、NPGL/NPGMシステムによる摂食調節機構に食餌嗜好性が関与するか否かを解析した。その結果、NPGL/NPGM dKOマウスでは、高脂肪食給餌条件において、スクロース水摂取量が減少し、糖質に対する嗜好性が低下することが示された。さらに、その脳内メカニズムの一端として、本マウスにおいて摂食抑制系の神経回路が活性化することが明らかになった。今後、視床下部におけるNPGL/NPGMシステムの摂食・エネルギー代謝調節機構における生理的役割が明らかになることで、肥満症改善のための基礎医学的知見の発見に結び付くことが期待される。

## 反芻家畜の非侵襲的な栄養代謝モニタリングにおける ポリアミンの有効性の検討

白石 純一 日本獣医生命科学大学 応用生命科学部 講師

ポリアミンはアミノ基を多く含む塩基性の生理活性物質である。動物の主要なポリアミンは、プトレシン、スペルミジン、スペルミン、カダベリンなどであるが、それら簡単な構造ゆえに、精密定量が難しいことや、分析前処理による測定誤差が懸念される。そこで本研究では、精密な定性・定量解析が可能な同位体標識による内部標準法を用いた分析方法（高速液体クロマトグラフタンデム型質量分析計：LC-MS/MS）に着目して、産業動物であるウシの乳中および尿中のポリアミンを精密分析し、非侵襲的な栄養評価方法を確立することを目的とした。日本獣医生命科学大学富士アニマルファームで慣行飼育されているホルスタイン種（経産牛）から採取した生乳および尿中を試料とした。生乳中のポリアミンは分娩後、経時的に減少することが明らかとなり、それら変動は腸内細菌叢や飼育環境との関連を示唆するものであった。以上のことから、同位体希釈-LC-MS/MS法を用いたウシ生乳中ポリアミン分析が可能となり、分娩後乳牛の栄養生理評価に有効であることが示唆された。

## 回腸を標的とするピログルタミルペプチドによる 腸内細菌叢改善作用メカニズムの解明

白子 紗希 立命館大学 生命科学部 助教

“日本食は健康的な食事である”と言われてきたが、日本食中の有益な成分に関する研究はほとんどなされていない。これまでに、味噌等の日本の伝統的な発酵食品中からピログルタミルペプチド（pEペプチド）と呼ばれるペプチドが見出されており、細胞を用いた実験において、特にピログルタミルロイシン（pEL）は抗炎症作用、肝保護作用、大腸炎の緩和、乱れた腸内細菌叢の改善作用などが報告されている。しかし、pEペプチド摂取後の体内動態についての研究例はほとんどない。本研究の予備試験において、pELの単回投与後に、回腸において有機酸とロイシンから成る、propionyl-Leuが生成されることを見出した。本研究では、pELからどのようにしてpropionyl-Leuが見出されるのかを調べた。安定同位体標識したpE-<sup>13, 15</sup>Leuを回腸懸濁液および回腸上清に添加したところ、添加24h後にpropionyl-<sup>13, 15</sup>Leuと思われるピークが検出された。しかし、本実験結果からは回腸の細胞が必要であるのかどうかは推測できなかった。また、より詳細に解析するため、再現性を得るための追試験が必須である。

## 不溶性食物繊維の生理機能と食感を制御する新規加工技術の開発

鈴木 栞 北海道大学 大学院農学研究院 基盤研究部門 森林科学分野 助教

食感は、咀嚼による食品の構造的・力学的な変化の過程で発現する。本研究は、従来品とは異なる健康機能をもつ不溶性食物繊維として期待される $\beta$ -1,3-グルカン（カードラン）の、構造及び相関する力学物性の制御を目的に、新規な繊維加工技術の開発に従事した。カードランは水不溶性であるが、その再生繊維は優れた水保持能を有する。特に、湿潤時には、セルロースなどの汎用な多糖類とは対照的に、柔らかく、極めてよく伸びる物性を示す。三重らせん状の結晶構造に起因したカードラン特有の性質に着目し、エアギャップ式の湿式紡糸により作製したカードラン再生繊維を、水中で延伸し、非晶部の分子鎖配向を促す二次延伸加工に成功した。当該技術における二次延伸比の変化（初期長の2～4倍）によって、カードラン繊維の引張時の破断強度（130～300MPa）と初期弾性率（2～3GPa）の制御が可能であることを実証した。カードラン繊維の形状やミクロな分子鎖構造を、湿式紡糸の条件や二次延伸加工の度合いによって自在に制御し、その力学物性、つまり相関する食感を多様化し得ることが示唆された。

## 機能性食品成分の中樞神経再生における機能解析

関根 勇一 京都薬科大学・細胞生物学分野 講師

損傷した中樞神経が生体内で再生し機能的な回復を行うことは非常に難しく、軸索損傷後の伸長再生は、非常に多数の制御分子とそれら複数の組み合わせにより制御されている。申請者は、これまでに軸索の再生を指標にしたゲノムワイドスクリーニングを行い、多数の神経再生調節を担う候補遺伝子を同定している。その中でアミノ酸類のトランスporterと考えられているXk分子に着目し、中樞神経再生におけるその機能の解析を試みた。Xk遺伝子ノックダウンにより再生の促進が、また、過剰発現により再生の抑制が、*in vitro*神経再生アッセイ系にて確認できた。さらに、機能性食品としても知られているGABAについて、その受容体がスクリーニングで候補遺伝子として同定されている。そこで、GABAによる神経再生への影響を*in vitro*で検討した。その結果、GABA処理による神経再生の促進が観察された。以上より、本研究にて、マウス初代神経細胞において、Xk発現量が神経再生を調節していること、また、GABA処理により神経再生が促進することが明らかになった。

## 農作物に含まれる化合物によるインスリン分泌促進メカニズムの解明

田口 昭彦 山口大学大学院医学系研究科 病態制御内科学講座 助教

糖尿病は、慢性高血糖を主な症状とする代謝症候群であり、インスリンの作用不足が原因である。この疾患は一度罹患すると治癒が困難であり、患者は生涯にわたり糖尿病の治療を必要とする。最近では、「糖尿病を発症させない」予防医学の重要性が認識され、特に食品中の化合物を利用した疾患予防や治療の研究が国内外で進められている。

本研究では、スタチ果皮から同定されたポリメトキシフラボンであるスタチチンに着目し、その糖代謝への影響を解析した。実験では、マウスの膝ラ氏島を単離し、スタチチンを添加したところ、グルコース依存的にインスリン分泌が促進され、細胞内シグナル伝達経路であるcAMPの上昇作用が確認された。

また、マウスにスタチチンを投与し、糖負荷後の血糖値の推移を観察したところ、スタチチン投与群で有意な血糖値の改善が認められた。

これらの研究結果は、スタチチンが糖代謝に及ぼす影響についての新たな知見を示した。スタチチンは、インスリン分泌を増加させることで、血糖値の調節に寄与する可能性が期待され、今後は、スタチチンのさらなる生物活性の解明、分子ターゲットの同定を行い、糖尿病治療への応用の可能性を模索していく。

## 非活動期における脂肪酸代謝を高める食品成分の探索とその作用比較

田中 誠也 東京海洋大学

食の欧米化により脂質の摂取量は世界的に増加しており、脂質代謝改善作用を有する食品は注目されている。本研究では、非活動期における脂肪の燃焼を促進させる食品成分の探索を目的に研究を行った。これまでに安定同位体である $^{13}\text{C}$ で記しをつけた脂肪酸をマウスに一定期間摂食させ、体内に $^{13}\text{C}$ をもつ脂肪を蓄積させることで、体内で積した脂肪が燃焼すると、二酸化炭素中に $^{13}\text{CO}_2$ として排出されることで、蓄積脂肪の燃焼を評価できることを見出した。本研究ではこの系を応用し、カフェインとカプサイシンによる蓄積脂肪の脂肪燃焼促進作用を評価した。カフェイン50mg/kg BW投与では有意に脂肪燃焼促進作用が確認された。従来の高脂肪食と食品成分を実験動物に長期間摂食させた際の体重や脂肪重量、遺伝子発現の変化等を評価する系では長期の試験期間がかかり、食品成分の開発に多大なコストが必要となる。本試験系ではより簡便でかつ直接的に脂肪燃焼を評価できる点に優位性がある。今後は本試験系を用いて様々な食品成分の脂肪燃焼作用を比較検討していくことが期待される。

## 食習慣が腸管抗体レパトアに及ぼす影響の解析

近澤 未歩 名城大学農学部 助教

免疫系は感染症の予防をはじめ健康維持において重要である。抗体は免疫系の分泌分子であり、血液中や腸管に分泌され異物などに結合することで感染予防などに寄与する。抗体レパトアは、組織における抗体特異性の全体像を指しており、抗体レパトアを解析することで生体の状態を明らかにすることにつながる。本研究では、日常的な食生活の違いが抗体レパトアに与える影響を明らかにすることを目指し、検討を行った。マウスに2週間の高スクロース食、高脂肪食を与え、小腸IgA、脾臓IgGの抗体レパトア解析を行った。その結果、小腸、脾臓どちらにおいても重鎖の抗体レパトアは大きく変化しており、食事により誘導される特異的な抗体（食事誘導性抗体）の存在が示唆された。2週間という比較的短期間の摂食によってもレパトアに変化が見られることから、食事が抗体レパトアに及ぼす影響は大きいことが予想される。今後は食事誘導性抗体がどのような機能性を持つのかについて明らかにするとともに、食事により抗体特異性が変化するメカニズム、意義について明らかにする予定である。

## 免疫細胞のBlood-milk barrier 通過機構に着目した 乳中体細胞数の調節と乳質の向上を目指す研究

津上 優作 広島大学大学院統合生命科学研究所 助教  
(現 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 研究員)

泌乳期乳腺では乳腺上皮細胞のタイトジャンクション (TJ) を主体とするBlood-milk barrierが形成され、生体内と生体外での細胞間隙を介した物質移動を制御している。乳中に含まれる体細胞の大半は生体内から遊走した免疫細胞であり、この数は乳質にも関与する。しかし、免疫細胞がどのようにBlood-milk barrierを通過しているかは不明である。精巣や表皮では異種細胞が上皮組織と同様のTJタンパク質を発現することでTJ領域を通過することが報告されている。そこで、本研究ではトカラヤギ乳腺組織、培養乳腺上皮細胞、乳中体細胞および血中白血球におけるTJタンパク質（クローディンサブタイプ）の発現と局在を検証した。その結果、クローディン-8とクローディン-15では全てのサンプルで発現が確認され、クローディン-15は乳腺上皮組織と間質領域や乳腺内腔の免疫細胞の両方で局在が観察された。続いて、セルカルチャーインサートを用いて乳腺上皮細胞と免疫細胞の共培養モデルの作製を試みたが、免疫細胞の遊走機構解明に寄与するモデルの確立には至らなかった。今後は、乳腺上皮細胞と免疫細胞の共培養モデルを確立し、クローディン-8や-15が免疫細胞のBlood-milk barrier 通過機構に関与しているか検証する必要がある。

## 乳酸菌における新規遺伝暗号翻訳システムの探索

富川 千恵 愛媛大学大学院理工学研究科 特任講師

タンパク質合成の際、1種のtRNAで複数コドンの翻訳を可能にするため、tRNAのアンチコドンには頻繁に修飾が導入される。乳酸菌*Lactobacillus casei*には、4つのValコドンに対応するtRNA遺伝子は1種しか存在しないにも関わらず、既知のアンチコドン修飾酵素遺伝子が存在しない。本研究では、*L. casei*がValコドンの翻訳をどのようにこなっているのか明らかにすることを旨とした。

*L. casei*にはtRNA<sup>Val</sup>(UAC)に加え、tRNA<sup>Val</sup>(GAC)のように見えるRNA遺伝子が存在するが、当該RNA遺伝子の細胞内での発現は確認できなかった。一方、細胞内から単離したtRNA<sup>Val</sup>(UAC)の質量分析結果から、アンチコドンは未修飾であることが示された。また、当該tRNAは、4つのValコドン全てと結合性を示した。これらの結果から、アンチコドンが未修飾のtRNA<sup>Val</sup>(UAC)が、全てのValコドンを翻訳している可能性が浮上した。今後、解析条件を変更して再度詳細なtRNAの質量分析を行い、本当に修飾ヌクレオシドが存在しないのか確認する予定である。

## 超小型MEMSセンサを活用した着け心地のよいウシ用ストレスセンサ端末

野上 大史 九州大学大学院工学研究院 助教

和牛の牛肉生産量は順調に増加している。生産性を向上させるためにも、疾病を発症させず予防することが大事である。そのためには、個体ごとの免疫力を高い状態に保つ必要性があり、免疫力を低下させるストレスを計測する必要がある。本研究では、農場でも使用可能な簡便なストレス計測システムを実現するため、脈波信号を確実に測定できかつウシに負担のない装着方法を検証した。ベルトのみでの装着方法では、尾根部を強い圧迫が必要であり、また装着圧の調整が難しかった。バネを利用した装着圧付与機構および装着圧付与機構とベルト部分の装着帯はそれぞれ独立した構造とすることで、ベルトによる締結力は小さくすることができた。また装着圧を容易に一定に保つことができた。ウシでの装着試験では、取り付け、取り外しを複数回行ったとしても、脈波信号を確認することができた。また、装着圧が異なった場合では、脈波振幅が異なることも確認できた。これはヒトと同様の結果である。今後は、脈波振幅が最も大きかった接触圧において、心電計との比較試験を行う予定である。

## 酵母における発酵経路酵素の細胞内局在性の制御とその生理機能の解析

野村 亘 京都大学大学院 農学研究科 研究員

出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* のピルビン酸デカルボキシラーゼ（PDC）は、アルコール発酵経路において、ピルビン酸をアセトアルデヒドへと脱炭酸する発酵経路の初発反応を触媒する酵素であり、Pdc1、Pdc5、およびPdc6の3つのアイソザイムが存在する。一般に解糖系の酵素群は細胞質に局在するのに対して、意外なことに、主要なPDCであるPdc1の細胞内局在は核内に観察される。しかしながら、Pdc1の核局在の制御機構や、その生理的意義についてはよく分かっていない。本研究では、Pdc1の核局在化機構に関する知見の獲得を目的とした解析を実施し、Pdc1のC末端領域が核局在に重要であることを見出した。また、Pdc1の核局在が栄養環境の変化による影響を受けることを明らかにし、栄養シグナルであるTORC1シグナルがPdc1の細胞内局在性に関与する可能性を見出した。これらのことは、発酵経路酵素であるPdc1が空間的な制御を受けることを示唆していると考えられた。

## ビタミンが子宮細胞に与える影響の検証

唄 花子 北海道大学 助教

ビタミンK類は、血液凝固系を調節するビタミンとして知られる。最近ではヒトやマウスにおいて、血液凝固以外にも多様な機能が明らかになってきた。一方、ウシでは第一胃内の微生物がビタミンKを合成可能であるため、ビタミンKに関して栄養管理は必要ないと考えられており、ビタミンKについての知見はごく限られている。

本研究では、反芻動物におけるビタミンKの効果について、より理解を深めるための基礎知見を得ることを目的とし、ビタミンK（MK-4）処置により、ウシ子宮内膜上皮細胞において発現変動する遺伝子および経路を網羅的に解析した。

MK-4処置により有意に発現が増加した上位3遺伝子 *TRIB3*、*IL6*、*TNFAIP3* は、発現変動がみられたほぼ全ての経路に含まれており、これら遺伝子の重要性が示唆された。また、MK-4処置により発現が増加した経路に複数含まれる遺伝子として成長因子 *GDF15* および *VEGFA* に着目した。これらは、ウシだけでなくヒト子宮内膜細胞を用いても同様の結果が得られたことから、哺乳類の子宮内膜細胞における共通の標的遺伝子であり、役割を担っていると考えられる。子宮内膜細胞におけるこれら遺伝子の機能については、今後検証する必要がある。

## 糖質摂取とその代謝調節が胎児の生殖細胞形成に与える影響とその仕組み

林 陽平 東北大学 加齢医学研究所 医用細胞資源センター 助教

始原生殖細胞（PGC）の運命決定は、シグナル伝達、エピゲノム、遺伝子発現の制御が関与する多層的な方法で制御されている。エピゲノム制御は、細胞内代謝状態の調節と密接な関連があると考えられているが、生殖細胞形成においてこの2つの層をつなぐ詳細な分子機構はまだ十分に解明されていない。本研究では、糖質がヘキソサミン合成経路を通してN-アセチルグルコサミンへと代謝され、タンパク質のO結合型b-N-アセチルグルコサミン（O-GlcNAc）修飾を介して、PGCの運命決定を制御していることを示した。ヒストンメチル化酵素が修飾を受ける一つのタンパク質であり、O-GlcNAc修飾がこのタンパク質の安定化を促し、PGC形成時のエピゲノム制御に寄与していることを見出した。このモデルと一致して、O-GlcNAc化レベルを減少させる母親のケトジェニック食による糖質代謝の低下は、胎児内でのPGC形成の抑制を引き起こした。さらに、妊娠中期までの母親のケトジェニック食摂取の影響は、新生仔の卵巣生殖細胞数およびエピゲノム状態に影響を与えた。以上のことから、PGCの運命決定とその後の分化において、栄養、代謝、エピゲノムの協調的な制御が、これまで認識されていなかった重要な役割を果たしていることが示された。

## 分子シミュレーションに基づくヒト由来味覚受容体の味物質認識メカニズムの解明

原田 隆平 筑波大学計算科学研究センター 准教授

味覚は食物に含まれる化学物質をタンパク質（味覚受容体）により感知し、身体に必要な栄養素か有害物質かを判断する。ヒト由来の場合、味覚受容体は単量体のタンパク質（T1r1、T1r2、T1r3）から二量体を形成し、T1r1-T1r3ペアが旨味受容体、T1r2-T1r3ペアが甘味受容体として機能する。本研究では、分子動力学シミュレーション（MD）に基づき、ヒト由来の味覚受容体の構成要素である単量体の組み合わせにより、味覚認識がどのように制御されるのかを解析した。MD解析では、各単量体の組み合わせにより揺らぎを変化させ、多様な味物質に対応している認識メカニズムが示唆された。定量的には、二量体形成に伴う自由エネルギー地形計算により、各単量体の可動域が制御され、揺らぎが変化していることが分かった。具体的には、T1r1とT1r3は二量体形成に伴う影響を受けて揺らぎが変化しやすいが、T1r2は影響を受けにくく、揺らぎが変化しにくいことが分かった。結論として、限られた単量体を巧みに組み合わせることで味覚受容体（二量体）としての揺らぎにバリエーションを生み出し、味物質を効率的に認識するダイナミクスを巧みに制御していると考えられる。

## Palmitic acid metabolism regulation of muscle stem cell function

William Valentine

National Center for Neurology and Psychiatry, Department of Molecular Therapy,  
Research Fellow

Loss of skeletal muscle mass both contributes to and occurs as a consequence of pathological metabolic states including diabetes or sarcopenia; however, the relationship to lipid alterations of skeletal muscle satellite cells, which regenerate muscle, are unknown. We uncovered novel functions of satellite cells to promote enhanced incorporation of palmitic acid and oleic acid into phospholipids of regenerating mouse muscle, resulting in a marked decrease in the proportion of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the membranes that lasted for several weeks after muscle injury. This lipid alteration may protect regenerated muscle fibers from oxidative stress by limiting the availability of PUFA substrates vulnerable to lipid peroxidation. Our goal is to therapeutically stimulate this pathway in order to treat other conditions where oxidative stress contributes to muscle loss, such as muscle atrophy and sarcopenia.

## アニサキス症における胃での好酸球を介した免疫応答活性化機構と劇症化因子の解明

飛弾野 真也

国立国際医療研究センター研究所 肝炎・免疫研究センター 免疫制御研究部 上級研究員

アニサキス症は、アニサキスが寄生した海産魚を経口摂取すると、虫体が胃壁に穿入し心窩部痛、悪心、嘔吐などを呈する消化器寄生虫性疾患である。アニサキス症を引き起こす原因として、アニサキスの種類の違いやアニサキス特異的IgEへのアレルギー反応が報告されているが、その詳細は不明である。

本研究では、生きたアニサキスを経口感染するマウス実験モデルを用いて、アニサキスの経口感染による胃での免疫応答ならびに病態を解析した。その結果、アニサキスを反復経口感染したマウスでは、血中のアニサキス特異的IgEレベルが有意に増加していた。さらに、胃にCD45<sup>+</sup>細胞の浸潤が観察され、ILC2s、好酸球、およびIL-4産生CD4<sup>+</sup>T細胞の細胞数が有意に増加していた。また、アニサキスが反復経口感染した胃では、アラミンとして知られている組織傷害によって上皮細胞や血管内皮細胞から細胞外へ放出されるIL-33の浸潤が増加していた。以上の結果から、アニサキスの反復経口感染は、胃でTh2免疫応答を引き起こし、アニサキス特異的IgEを誘導することが示唆された。

## 難吸収性ポリフェノールの腸脳相関作用を介した食行動 および代謝機能調節機構の解明

廣直 賢勇      神戸大学大学院 農学研究科 博士課程後期課程

脳の視床下部は全身の栄養状態を感知し、食欲や代謝機能を調節しエネルギー恒常性を維持する中枢器官である。動物性脂質に含まれる長鎖飽和脂肪酸の過剰摂取は、食欲調節を担う神経細胞の集合核である視床下部弓状核（ARC）において、脳内免疫細胞ミクログリアが炎症応答を示す。これは周辺の神経機能を低下させ、肥満を惹起する。本研究では、黒大豆種皮から抽出したポリフェノール（BE）が、高脂肪食を摂取したマウスのARCにおけるミクログリアの炎症応答を抑制し、肥満を是正する効果を見出した。BEを組成するポリフェノールはフラバン3-オールであるエピカテキン、その重合体であるプロシアニジン、またアントシアニンであるシアニジン3-グルコシド（C3G）が中心である。これら成分をクロマトグラフィーにより分画し、高脂肪食に混餌してマウスに摂取させた結果、C3Gを摂取したマウスのARCの炎症と肥満が抑制された。C3Gはそのままの形ではほとんど吸収されず、消化管から体内循環へと入る過程で様々な代謝物へと変換される。マウス由来ミクログリア細胞を用いた実験を通して、C3G主要代謝物のうちプロトカテキ酸が、飽和脂肪酸誘導性のミクログリアの炎症応答を抑制した。

# Innovative meal: evaluation of immersion vacuum cooled sausages stuffed in a new novel casing formulation with flavonoids extracted from waste orange peel based on hyperspectral imaging

FENG CHAOHUI

School of Regional Innovation and Social Design Engineering, Faculty of Engineering, Kitami Institute of Technology (北見工業大学), Assistant Professor (助教)

Due to the rich composition in protein and fat as well as high water activity, shelf-lives of many types of sausages are very short. On the other hand, the burst incidence generated during sausage stuffing frustrated large-scale sausage production and cost food waste. Therefore, the casings need to be modified to facilitate the stuffing processing with a lower burst incidence. Flavonoids in orange peel possess properties of antioxidant, anti-cancer, antiviral, anti-inflammatory, anti-allergic, antimicrobial, antiproliferative, and so on. If they can be extracted from the peel, it can not only maximize the reuse and exploitation of the value-added by-products to potentially achieve the Goal of “ZERO HUNGER”, but also can prolong the shelf-life of the sausage with modified casing. Immersion vacuum cooling (IVC), as an innovative cooling method, can achieve a high cooling rate with a comparably lower cooling loss compared to vacuum cooling. Hyperspectral imaging (HSI) is a powerful evaluation technology, which enables the visualization of measured parameters on a pixel-by-pixel basis. The general objective of this study is thus to develop the new, long shelf-life sausages stuffed in an innovative modified casing cooled by IVC and broaden the application field to HSI.

In this project, response surface methodology was used to explain the relationship between different modified factors and sausage quality attributes: pH, moisture, textural profiles, and antioxidant activity. The regression model developed for the moisture of sausage core had a coefficient of determination ( $R^2$  value=78.28%), with a lack of fits that is not significant at a 5% level, indicating that the model was highly adequate. As for the textural profile of sausage cores, the highest  $R^2$  value of the regression model is the one developed for adhesion (77.57%), while the lowest value can only be 44.32%, developed by springiness. The  $R^2$  value of the regression model developed for pH was 67.13%. After identifying the orange extracts by high-performance liquid chromatography, the result shows that the main composition of orange extracts was hesperidin and its content was  $46.82 \pm 5.23 \mu\text{g}/40 \text{g}$  dried orange. Moreover, the prediction map developed by HSI in this project can clearly display sausage pH evolution according to different modified casings. The important wavelengths corresponding to each quality parameter have been selected, respectively. The outcomes attained through this method can be applied to automate the inspection and quality assessment of sausages through the incorporation of effective image processing algorithms in industrial machine vision systems.

During the one-year project, 3 SCI papers have been accepted for publication in peer-reviewed international academic journals and there is another one that has been submitted to the journal. Furthermore, two posters have been presented at the conferences and one has been invited to have an oral presentation online in the Foods 2023 Webinar. The results have also been displayed in the exhibition in Tokyo Big Sight, which attracts numerous people and may potentially have future cooperation.

The applicant also organized an international Webinar as a chairman: <https://www.mdpi.com/about/announcements/5607>.

The relevant results have been interviewed by “Challenge Field Hokkaido”: <https://note.com/cfhokkaido/n/n20aeaacc0a41>

## 鰹節の製造に使用されるカビが有性生殖する能力を失う現象の解明

二神 泰基 鹿児島大学 農学部 准教授

鰹節カビ *Aspergillus chevalieri* には、有性生殖により有性胞子を作る有性世代株と無性生殖により無性胞子を作る無性世代株が存在していることが分かった。本研究では、鰹節カビが人為的に培養されてきたことにより有性生殖で増殖する必要性が低下し、有性世代株から無性世代株が出現したという仮説を立て、その原因を解析した。まず、有性世代株と無性世代株の比較ゲノム解析を行い、配列の類似性から株レベルでの違いしかないことが分かり、有性世代株から無性世代株が出現したという仮説が支持された。また、無性世代株において4つの遺伝子に破壊的な変異が見つかった。これらの遺伝子のうち有性世代株において3遺伝子の破壊株を構築したが、生活環は変化しなかったため、原因の特定には至らなかった。しかし本研究を進めるために、*A. chevalieri* における高効率な遺伝子組換え実験系を構築できた。この遺伝子組換え実験系は、鰹節カビに特徴的な様々な生命現象を解析する上で役立つことが期待される。

## 女性における Vitamin D 状態の評価と胎盤機能との関連性

古堅 彩子 北海道大学大学院 薬学研究院 臨床薬剤学研究室 助教

Vitamin D (VD) は、脂溶性ビタミンの一つであり、様々な生体機能に関与する。VD不足は、妊娠合併症のリスクやと不妊・不育症と関連する可能性が報告されていることから、女性の健康にとって重要な栄養素の一つである。一方、胎盤は、胎児への栄養素の供給、胎児からの代謝物の排泄、異物から胎児への曝露を防御する等の重要な役割を担う。この多彩な機能には、胎盤に存在するトランスポーターが関与する。本研究は、女性の血中VD濃度の詳細を調査すると共に、VDが胎盤トランスポーターに及ぼす影響を評価することで、適切なVD摂取に関する基礎的情報を構築することを最終目標としている。

本検討では、胎盤モデルとして、ヒト胎盤幹細胞 (TS細胞) を使用し、VDの受容体である (VDR/*NR1H1*) の遺伝子発現レベルを評価した。その結果、VDRはTS細胞に発現していることが確認された。しかし、ヒト満期胎盤と比較すると、その発現レベルは低いことが示された。VDRとヘテロ二量体を形成するRXR $\alpha$ については、TS細胞およびヒト胎盤で同等の発現が確認された。また、ヒト満期胎盤におけるVDRの発現レベルと、一部のトランスポーターの発現と相関を評価した。今後、TS細胞を用いて、活性型VD添加がトランスポーター発現に及ぼす影響について詳細に解析する予定である。さらに、現在、VDの測定法についても検討を進めており、VD状態とトランスポーター機能との関連性を評価していくことで、VDの適切な摂取を推進するための一助としていきたい。

## タンパク質に対する食欲制御機構の解明

松居 翔 京都大学 大学院農学研究科 食品生物科学専攻 栄養化学分野 助教

三大栄養素の中でもタンパク質の摂取は、生体維持にとって不可欠である。従って、タンパク質摂取量の減少による低タンパク質栄養は問題である。しかし、低タンパク質栄養を予防・改善する方法を考えるために必要なタンパク質の摂取調節機構は未解明である。本研究では、低タンパク質食（LPD）により分泌が誘導される fibroblast growth factor 21（FGF21）の分泌抑制を誘導するアミノ酸の検証を行った。方法は、LPDに様々な組み合わせでアミノ酸を添加した餌をLPD摂取後の野生型マウスに与えて、LPD摂取によって上昇した血中FGF21濃度を低下させるアミノ酸を探索した。その結果、必須アミノ酸であるスレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン、トリプトファンの補給がLPD摂取後の血中FGF21濃度を低下させた。本研究から、LPD摂取に伴う血中FGF21濃度の上昇を短時間で平常時の値まで低下させるアミノ酸を明らかにした。

## 局所強電場を用いる微生物利用技術の革新と機能性食品生産への応用

三重 安弘 産業技術総合研究所生物プロセス研究部門 研究グループ長  
西宮 佳志 産業技術総合研究所生物プロセス研究部門 主任研究員

発酵など微生物を用いる機能性物質や医薬等のものづくりは、環境負荷が小さくSDGsに資する合成法として一部実用されている。ここで、微生物細胞内に外部から電気刺激を与えることで、細胞内エネルギー変換の根幹である酸化還元反応や代謝反応をコントロールできれば、物質生産の効率化や機能性代謝物の組成改変など、ものづくりや食品分野などにおいて更に高度な活用が可能になると期待されている。しかしながら、適切な電気刺激を与えることは、細胞膜が障壁となり困難となっている。本研究では、*Saccharomyces cerevisiae*について、細胞膜透過性の電子媒介物質および局所強電場を用いた細胞内の酸化還元状態制御を試みた。いずれの場合も電圧を印加することで、細胞内の有機酸生成比が変化することが示された。特に後者は酸化還元平衡までに要する時間が、前者に比べて短く、その有効性が示唆された。今後、制御機構や局所電場との関係など詳細を明らかにすることで、前記分野などにおいて微生物を活用するための有用な基盤技術になると期待される。

## 口腔疾患がMalnutrition Inflammation Atherosclerosis (MIA) 症候群を介して透析患者の生命予後に与える影響

三上 理沙子

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯口腔保健衛生学分野 特任助教  
(現 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野 助教)

### 背景・目的

人工透析患者において、栄養障害と慢性炎症を併発し、動脈硬化性疾患を発症しやすい状態である Malnutrition Inflammation Atherosclerosis (MIA) 症候群は生命予後の大きなリスクファクターになることが知られている。本研究では、人工透析患者における MIA 症候群と口腔疾患・口腔機能の関連を調査することを目的とした。

### 方法

254人の人工透析患者に対して横断研究を行った。問診、血液検査、身体測定に加えて歯周組織検査を含めた口腔内診査を行った。MIA 症候群の3つの構成要素、すなわち栄養障害、炎症、動脈硬化それぞれについて、血清アルブミンレベル、血清高感度C反応タンパク、心血管イベントの既往にて定義した。MIA 症候群と歯周炎および咬合支持の関連について、多重順序ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

### 結果

254名の参加者のうち、170名（66.9%）がMIA 症候群の構成要素を少なくとも1つ持っていた。交絡因子を調整後、重度歯周炎はMIA 症候群の構成要素の増加と有意に相関（オッズ比 [OR]: 2.40、95%信頼区間 [CI]: 1.33-4.34、 $p=0.004$ ）することが示された。さらに重度歯周炎患者では、炎症および栄養障害のオッズ比が有意に高いことも示された（OR: 2.21 および 3.31、95%CI: 1.10-4.43 および 1.64-6.65、 $p=0.030$  および  $0.001$ ）。一方、咬合支持はMIA 症候群やその構成要素とは有意な相関を認めなかった。

### 結論

歯周炎は咬合支持とは独立して、人工透析患者のMIA 症候群、特に炎症と栄養障害と有意な相関を示した。

## 胎児期からの低栄養による腸内細菌叢異常を介した子供の神経発達異常メカニズムの解明

三宅 邦夫

山梨大学大学院総合研究部 准教授

近年、動物実験から妊娠中の母親の低栄養が子孫の神経発達や脳機能の異常を引き起こすことが知られ、その分子メカニズムの1つとして腸内細菌叢の異常の関与が指摘されているが、疫学的な証明はなされていない。本研究は、環境省が主体となって実施している大規模な疫学調査「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」を利用し、妊娠中の栄養環境と子どもの神経発達への影響において、腸内細菌叢の関連を明らかにすることを目的とした。

その結果、妊娠中の母親の低タンパク質や食物繊維摂取不足は、子どもの神経発達遅延のリスクが増加することが示されました。また腸内細菌叢の解析から腸内細菌叢の多様性が個人間で大きく異なることがわかりました。

妊娠中の母親の低栄養状態（高脂肪食や低繊維食など）は腸内細菌叢に影響し、生後の食事や母乳栄養も影響し、腸内細菌叢の組成は3歳ごろに安定化するとされている。したがって、胎児期から幼児期の不良な栄養環境による児の腸内細菌叢形成異常が、神経発達異常に関連しているのではないかと考えられる。今後、子どもの腸内細菌叢の解析を踏まえて、詳細な分子メカニズムを明らかにしていく予定である。

## 食感覚による消化器反応の神経機構の機能解剖学的解析

村田 航志 福井大学学術研究院医学系部門脳形態機能学分野 助教

解剖生理学の教科書を紐解くと、食べ物の感覚情報は迷走神経を介して胃液の分泌を促進すると書かれている。反射的とも言えるシンプルな身体反応であるが、その背後にある神経機構、特に感覚情報を処理する大脳皮質の感覚野領域から消化器制御へ至る神経回路はよくわかっていない。本研究ではウイルス遺伝子工学・組織化学実験により、食べ物の感覚情報を唾液・胃液の分泌ならびに消化管運動へと伝達するマウス脳神経回路の解明を目指した。実験では蛍光タンパク質遺伝子を搭載した仮性狂犬病ウイルスを胃壁および顎下腺に接種し、自律神経制御に関わる脳内神経回路を標識した。胃壁・顎下腺制御に関わる副交感神経系の上位中枢として、視床下部外側野のPSTNと呼ばれる亜領域が示唆された。これまで唾液・胃液分泌等の消化器活動を制御する副交感神経系の脳内上位中枢の神経機構はよくわかっていなかったが、本研究で、PSTNが唾液・胃液分泌を制御する脳領域である可能性が示唆された。食べ物の感覚情報がどのような神経機構によって副交感神経を介して唾液・胃液分泌をうながすか、視床下部外側野PSTNはその神経機構に関与するかどうかについては今後のさらなる検証が必要である。

## 植物性たんぱく質摂取による慢性腎臓病患者のサルコペニア予防

吉岡 将輝 筑波大学・スポーツ医学学位プログラム 学生

本研究では、たんぱく質を植物性たんぱく質から多く摂取する食事が、リン代謝の改善を介して慢性腎臓病患者のサルコペニア予防に有効であると仮説を立て、3つの研究を実施した。研究1では、植物性たんぱく質摂取率が高値を示す慢性腎臓病患者ほど、リン利尿ホルモンである線維芽細胞増殖因子23（FGF23）の血中濃度が低値（リン代謝が良好な状態）であることが示された。研究2では、植物性たんぱく質食（動物性たんぱく質を含まない食事）または動物性たんぱく質食（たんぱく源の70%が動物性たんぱく質の食事）を3食摂取すると、植物性たんぱく質食を摂取した場合には血中FGF23濃度が低下することが示された。研究3では、たんぱく質を植物性たんぱく質から多く摂取するように指導する食事介入を3か月間実施し、リン代謝指標および骨格筋量に及ぼす影響を検討した。研究3は2023年5月に終了し、現在データ解析中である。今後、血中FGF23濃度と骨格筋量の変化、およびその関連性を検討予定である。慢性腎臓病患者におけるサルコペニアは、日常生活動作や生活の質の低下に直結する。本研究は、これまで明確な対応策が無かった慢性腎臓病患者におけるサルコペニアの予防・改善、ひいては慢性腎臓病患者の健康寿命の延伸に貢献することが期待される。

※所属、役職は申請時、（ ）内は2023年7月報告書提出時