

【共同研究／自然科学部門】

食を支える歯を歯周病から守る
—迅速病原体唾液検査法の確立と新規予防法の開発

今井 健一	日本大学 歯学部 教授
今留 謙一	国立成育医療研究センター 高度感染症診断部 部長
益子 高	近畿大学 薬学部 研究員
佐藤 秀一	日本大学 歯学部 教授
岡崎 省悟	日本大学 歯学部 助教

歯周病による歯の喪失は、食生活や日常会話などのQOLに悪影響を及ぼすのみならず、近年では、誤嚥性肺炎や糖尿病などの全身疾患の原因となることもわかってきた。世界的に高い有病率にもかかわらず、その病因は依然としてよくわかっていない。口腔内細菌がその発症に関与しているとされているが、細菌の活性だけではこの疾患の臨床的特徴を十分に説明できない場合もある。故に、病原因子を標的とした効果的な治療法は未だない。歯周病の病因に関する最近の研究では、歯周組織の破壊や宿主免疫の悪化が本疾患の発症に重要であることから、ヘルペスウイルス、特にEBV感染の関与の可能性が示唆されている。

今回、EBVが歯周病の進展に及ぼす影響を解析すると共に、検査系開発のための基礎研究を試みた。培養細胞を用いた実験、及びヒト化マウスを用いた実験を行った結果、歯周疾患の発症と進展における細菌とウイルスとの「負のサイクル」が存在し、歯周病菌の酪酸が潜伏感染EBVを再活性化→EBVが炎症と骨吸収を促進→歯周病の進展に関与、のカスケードが存在することがわかり、本経路が検査と予防法の開発に有効であることが示唆された。

超硫黄オミクス解析による硫黄含有食品の生理・薬理機能の解析

笠松 真吾	大阪公立大学大学院 理学研究科 生物化学専攻 准教授
澤 智裕	熊本大学大学院 生命科学研究部（医学系）微生物学講座 教授
居原 秀	大阪公立大学大学院 理学研究科 生物化学専攻 教授

本研究は、硫黄を多く含む食品が健康に与える影響を、分子レベルで明らかにすることを目的として、「超硫黄分子（supersulfides）」に着目し、その含有実態および生理・薬理機能を解析したものである。まず、申請者らが開発した超硫黄分子定量法を用いて、産地の異なるタマネギ6種の超硫黄分子含有量を比較した結果、産地間で顕著な差が認められ、栽培条件や保存状態の影響が示唆された。次に、凍結乾燥タマネギをC57BL/6Jマウスに経口投与し、血漿中の超硫黄分子量を経時的に測定したが、有意な変動は観察されなかった。これは、消化吸收機構の未解明性や腸内細菌叢の関与、サーカディアンリズムの影響が関与している可能性があると考えられた。さらに、ICRマウスを用いた肺炎モデルにおいて、凍結乾燥タマネギおよびブロッコリースプラウトを含む飼料の摂餌による生存率への影響を評価したが、有意な改善効果は認められなかった。劇症型モデルによる急性炎症の強さや、投与条件の限界が影響したと考えられる。今後は、より緩徐に進行する疾患モデルや長期摂餌試験の導入、食品加工や製剤化の工夫を通じて、超硫黄分子の予防的機能の実証と応用展開が期待される。

腸内細菌叢を再構成した生体外臓器モデルの創製

加地 範匡 九州大学大学院 工学研究院 教授
川井 隆之 九州大学大学院 理学研究院 准教授

腸内細菌叢は免疫・代謝や多様な疾患に深く関与し、その構成は腸管への定着順序で変動するため、到達・定着過程を可視化できるような腸管モデルが求められている。既存の絨毛様三次元足場は上皮細胞培養向けが主で細菌叢研究への応用例は少なく、三次元環境が細菌増殖へ及ぼす影響は未解明であった。そこで本研究は、細菌培養に適した絨毛様三次元ハイドロゲル足場を開発し、静的・動的環境下での菌増殖モニタリングを実証した。アクリル切削原型をPDMS凸凹鋳型に転写し、寒天で高さ約500 μm の絨毛構造体を作製後、エタノール溶液で処理することで離型を容易化した。ムチン溶液に浸漬した足場では乳酸菌と大腸菌の増殖および共培養を確認し、流体デバイス内に足場を組み込んでも両菌種が動的環境で増殖し、それらを定量評価することに成功した。以上より、本足場は腸内細菌の到達・定着・相互作用を観察できる新規生体外腸管モデルとして有用であり、マイクロバイオーム研究や薬剤評価への応用が期待される。

水道水中の微量金属とコレステロールの同時摂取が肝線維化を促進する機序の解明

清水真祐子 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 准教授
常山 幸一 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 教授
邵 文華 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 助教
井之上浩一 立命館大学 薬学部 教授

本研究では、コレステロールを含むiHFC飼料を投与して作成する脂肪性肝疾患（MASLD）モデルを用いて、水道法基準値以下の微量金属（亜鉛・鉄・銅）の継続摂取が肝病態に与える影響を調べた。MASLDはメタボリックシンドロームにおける肝臓の表現型と捉えられ、単純な脂肪肝から肝炎、肝硬変まで幅広い病態を含む慢性肝疾患である。各金属を含む蒸留水をMASLDマウスに12週間自由飲水させた結果、蒸留水のみを投与した群と比較して、肝臓の炎症が顕著に増悪し、線維化が進行する傾向にあった。特に銅投与群では肝臓にリンパ球や好中球の浸潤が多く見られた。金属の蓄積は特殊染色では組織学的に検出できなかった。しかし、マクロファージの集簇像や肝細胞内の過酸化脂質の存在が示す酸化ストレス亢進状態から、金属が異物として蓄積し、肝細胞障害を誘導した可能性が示唆された。これらの結果は、安全とされる基準値内の金属濃度であっても、代謝異常を持つ個体ではその影響が大きくなり、病態を進行させるリスクとなりうることを示した。食糧不足の時代には栄養欠乏症が危惧されていた微量金属元素であったが、疾病構造および地球・社会環境の変化を見据え、微量金属と生活習慣病の関連性を解明する意義は大きいと考えられる。

世代を超える食生活の影響 —リン代謝と脳機能をつなぐ抗老化因子 α -Klotho

瀬川 博子	徳島大学大学院 医歯薬学研究部 教授
坂田 ひろみ	金沢医科大学 解剖Ⅰ 准教授
小池 萌	徳島大学大学院 医歯薬学研究部 助教
塩崎 雄治	徳島大学大学院 医歯薬学研究部 助教

本研究では、発達期における高リン環境が長寿関連因子 α -Klothoの発現に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。まず、野生型マウスにおける α -Klothoの発現分布を解析した結果、腎臓で最も高く、下垂体では成長ホルモン産生細胞に局在することが確認された。次に、妊娠期および授乳期に高リン食を与えた母マウスを用い、仔マウスの表現型を検討した。妊娠期の高リン負荷では食殺や哺育放棄が頻発したため、授乳期に限定して解析を実施した。高リン食を与えた母マウスから得られた仔マウスでは、体重の有意な減少、血中リン濃度の上昇、腎臓における α -KlothoのmRNAおよびタンパク質発現の低下が認められた。一方、下垂体の α -Klotho発現には影響が見られなかった。以上より、授乳期の高リン環境が仔マウスのリン代謝および腎 α -Klotho発現に悪影響を及ぼすことが示唆された。

フレイル予防・治療に寄与する乳酸発酵食品の開発

土居 克実	九州大学大学院 農学研究院 教授
本庄 雅則	九州大学大学院 医学研究院 教授
石橋 洋平	九州大学大学院 農学研究院 助教
深見 克哉	九州大学大学院 農学研究院 特任教授

フレイルの改善または予防は高齢化社会に貢献する重要な課題の一つである。プラズマローゲンにサルコペニア抑制効果があることから、恒常的なプラズマローゲン摂取のために、食餌可能な発酵食品でのプラズマローゲン生産を考案した。このため、プラズマローゲン高生産株を食経験のある乳酸発酵食品から獲得するため、奄美大島で生産される伝統的乳酸発酵食品などを単離源として探索し、きび酢や神酒より乳酸菌株を単離した。これらを含む38株のうち、11株でプラズマローゲン生産性を確認した。さらにプラズマローゲン高生産株からプラズマローゲン生合成に関与する $plsA$ 遺伝子をクローニングし、大腸菌でのプラズマローゲン生産に成功した。それぞれの大腸菌では培養条件によってプラズマローゲン生産が変動したが、生産されるPIs分子種は同一であった。また、 $plsA$ 遺伝子を保持する大腸菌株が酸化ストレスと浸透圧耐性を獲得したことから、プラズマローゲンは抗酸化作用と細胞膜強化に寄与する可能性が示唆された。生産されたプラズマローゲンを飲水投与したマウスから大腿筋では、筋幹細胞の分化誘導因子である $MyoD$ 、 $Myf5$ などの発現誘導と筋肥大を見出した。これらの結果から経口摂取したPIsによって筋分化が促進されたものと推察され、プラズマローゲンのフレイル予防・治療効果が証明できた。

タンパク科学と食品加工学の分野連携から解き明かす 乳化タンパク質の乳化特性と原理

野崎 翔平 筑波大学 助教
粉川 美踏 筑波大学 准教授
Bui Thi Bao Chau 筑波大学 JSPS外国人特別研究員

本共同研究では、天然の乳化剤としての応用が期待される植物種子由来の乳化タンパク質群を対象に、その多様な乳化特性と、それを規定する原理の体系化を目指し、抽出法・機能特性・立体構造に関する解析基盤の構築を行った。まず、複数の植物種子を用いて、湿式微粉砕法による効率的なタンパク質抽出と乳化能の評価系を確立した。その結果、植物試料ごとに乳化特性に明確な違いが見られ、本手法が植物試料間の微細な差異も検出であることが示された。また、代表的な植物種子である大豆を抽出条件ごとにクロマトグラフィーで分画し、乳化能を測定した結果、抽出条件がタンパク質の構造状態や乳化能に影響することが確認された。特に湿式微粉砕法で得られたものは、従来の煩雑な抽出法と同等の乳化能が得られたことから、本手法の有効性が示唆された。さらに、高スループットな乳化能測定系を構築し、塩濃度やpHの異なる条件下での網羅的かつ定量的な評価を可能とした。加えて、最新の構造予測技術を活用し、タンパク質表面の局所構造や電荷・疎水性分布を可視化することで、構造特性と乳化能の関連性を解析するための基盤を整えた。本成果は、植物性乳化タンパク質の効率的な抽出および機能予測・設計に資する有用な知見を提供するものである。

肥満・糖尿病がアルツハイマー病の神経病理学的変化を促進する機序の解明

若林 朋子 代表研究者 明治薬科大学 准教授
岩坪 威 共同研究者 東京大学 教授
(現国立精神・神経医療研究センター神経研究所 所長)

アルツハイマー病（AD）は高齢社会において深刻な課題であり、発症リスクの軽減を目指した予防的介入の重要性が高まっている。中年期の肥満や糖尿病がAD発症と関連することが知られているが、その分子機構には不明な点が多い。申請者はこれまでに、生活習慣病や加齢によって肝臓などの末梢臓器で起こる慢性的な炎症やストレスが、ADの発症原因であるアミロイドβ（Aβ）の脳内蓄積に影響を与える可能性を病態モデルで示してきた。本研究では、これらの末梢における変化が血液循環を介して脳病変に影響する仕組みを解明することを目指した。

特に、生体内でエネルギー代謝に関わる補酵素であるNAD⁺（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）に注目し、加齢や高脂肪食により、NAD⁺を分解する酵素CD38が末梢臓器で増加することで、NAD⁺濃度が全身と脳で低下することを明らかにした。さらに、CD38阻害剤や血液循環共有実験により、末梢NAD⁺代謝の改善が脳のNAD⁺濃度上昇とAβ病変の抑制につながることを実証した。現在は、得られた単一細胞遺伝子発現解析データをもとに、脳内免疫応答や細胞間相互作用に関わる遺伝子発現変化の解析を進めており、AD発症リスクを高める末梢-脳関連の分子基盤の特定を目指している。

【個人研究／自然科学部門】

食品のスマートパッケージング技術を支える革新的な MOF-空気二次電池の開発

赤井 亮太 東北大学大学院 工学研究科 博士課程

フードロスとは深刻な社会問題であり、2021年度は日本で523万トンもの食品が廃棄されている。フードロスの削減に向けて、電波を用いて非接触にデータを送受信できるアクティブRFIDタグを用いて、食品の流通や品質を一元管理するスマートパッケージングが注目されている。しかし、同技術の根幹をなすアクティブRFIDタグには一次電池が使われ、ICチップは半永久的に使用できるのに対し、電池は取り替えて廃棄するため、レアメタル等の希少資源を大量消費する。さらに、RFIDタグは運搬容器表面で使用するため衝撃で電池が破損する可能性があり、現行のリチウム一次電池は発火するため、真に有利ではない。

本研究では、充電できるため省資源で、発火リスクのない水系電解液を用い、正極に大気中の酸素を用いるため環境負荷が低く、エネルギー密度が他の電池より高い（>500 Wh/kg）、など優位性の多い空気二次電池に着目した。負極に、酸化還元活性な有機レドックス分子をリンカーとした有機金属構造体（Metal-organic framework: レドックスMOF）を用いた、水系MOF-空気二次電池を実証した。これらの成果は、フードロスの削減に向けた、充電して繰り返し使えるアクティブRFIDタグの二次電池の基盤技術となりうる。

緑内障治療に向けた眼球線維柱帯マクロファージの貪食作用を増進させる 脂肪酸の探索

池上 啓介 九州大学大学院農学研究院・准教授

緑内障は視神経を損傷する慢性疾患であり、日本における中途失明原因の第1位を占める。眼圧の上昇、特に夜間上昇が進行因子となりうるが、栄養素の直接点眼による抑制効果を検証するため、本研究では、眼圧制御の鍵となる線維柱帯細胞の生理機能を脂肪酸で強化し眼圧制御する新戦略を検討した。まず、 ω 3系脂肪酸EPAは、 γ -アクチン（ACTG1）とシャペロンHSP90 α （HSP90AA1）の転写を促進し、アクチン重合と食胞-リソソーム融合を効率化してデブリ除去能を向上させた。次に、68種の中鎖脂肪酸ライブラリと5種の短鎖脂肪酸を線維柱帯細胞で*in vitro*スクリーニングし、リノール酸、エライジン酸、12メトキシドデカン酸（12MO）を機能性候補として同定した。マウスへの12MOの点眼では、夜間眼圧上昇を有意に抑制し、明期の β_1 アドレナリン受容体アゴニスト誘導眼圧上昇も半減させた。これらの結果は、線維柱帯細胞の食作用能強化や線維化抑制が眼房水流出抵抗を低減し、眼圧を非侵襲的に制御し得ることを示す。今後は詳細な作用機序を厳密に検証し、点眼薬開発につなげる。

スポーツによる相対的エネルギー不足（REDs）における 骨髄間葉系幹細胞の機能解析

池戸 葵 北海道大学大学院 歯学研究院 助教

スポーツに伴うエネルギー不足は骨量減少や免疫機能低下などを引き起こす。免疫や造血の維持に重要な骨髄間葉系幹細胞である Cxcl12 abundant reticular cells（CAR細胞）に着目し、食事制限と自発運動がCAR細胞に与える影響を検討した。5週齢雌マウスを通常食（CON）、食餌制限（DR）、通常食＋運動（CON＋ex）、食餌制限＋運動（DR＋ex）に分け、2週間後にCAR細胞を単離しRNA-seqによる遺伝子発現解析を実施、5週間後に組織解析および血液検査を行った。DR/DR＋ex群では骨量減少と骨髄脂肪の増加が見られ、特にDR＋ex群で血中ヘモグロビン濃度が上昇した。CAR細胞数は介入2週で増加し、RNA-seqによる遺伝子発現解析の結果、特にDR＋exでヘモグロビン関連遺伝子が増加し、骨形成関連遺伝子は低下した。食餌制限下の運動はCAR細胞の機能を変化させ、骨髄環境や生理機能の維持に関与している可能性がある。

オルガネラ配置の人為的操作による高栄養価トマトの開発

石川 一也 岡山大学 学術研究院医歯薬学域 助教

植物は細胞内において細胞小器官（オルガネラ）の配置を変えることで、代謝活性を変化させている。我々はこれまでに、シロイヌナズナ葉緑体の膜上に蛍光タンパク質mCherryを発現させると葉緑体どうしが接着し、光呼吸に関連するアミノ酸をはじめとした代謝物蓄積量に変化することを見出した。本研究では、葉緑体が接着したシロイヌナズナの光呼吸への影響を検証するとともに、トマトの葉緑体を接着させた形質転換体を作成し、アミノ酸が高蓄積する高栄養価トマトの作出を試みた。葉緑体が接着したシロイヌナズナでは葉が退緑した個体が見られ、光呼吸関連遺伝子が欠損した変異体の表現型と酷似していた。光呼吸が阻害された植物では光合成効率が向上する可能性があるが、葉緑体が接着したシロイヌナズナでCO₂同化速度が上昇することはなかった。高CO₂濃度下では、葉緑体が接着したシロイヌナズナの生育が通常CO₂濃度下よりも向上し、光呼吸に障害が生じていることが示唆された。以上のことから、光呼吸の阻害と通常生育を両立した系統を作ることが重要であることが示唆された。トマトの葉緑体が接着した形質転換体は現在作出中であり、作出され次第、代謝物量を評価する予定である。

膵β細胞の脱分化を指標とした新機軸の食事療法の開発

石田 恵美 生体調節研究所 代謝疾患医科学分野 准教授

糖尿病では、インスリンを産生する膵β細胞の機能や数が減ってしまうことが疾患の進行の一因として知られている。特にβ細胞脱分化は、細胞死（アポトーシス）によってβ細胞数が減る前段階で生じる現象として近年注目されている。先行研究において、肥満糖尿病モデルマウスではカロリー制限がβ細胞脱分化抑制に有用であることが判明したため、本研究ではさらにこの実験結果を発展させ、カロリー制限中の糖/脂質摂取量の違いや、代謝改善機能を持つ食品添加物による介入が、β細胞脱分化に与える影響を解析した。これまでの結果で、糖質摂取量をより多く減らしたカロリー制限において脂肪肝及びβ細胞脱分化の抑制が得られること、また、褐藻類から抽出した多糖類、アルギン酸カルシウムを餌に添加することで、耐糖能異常の改善と脂肪肝の抑制が得られることが判明した。今後、これらの食事介入がβ細胞脱分化に与える影響をさらに詳細に解析することで、β細胞機能保護という観点を持つ新たな食事療法・治療法の開発につながることを期待される。

腸内細菌叢、腫瘍免疫を介した小児期からの食生活が 成人期がん発症に与える影響の解明

鵜飼 智子 ハーバード公衆衛生大学院 疫学部 リサーチフェロー

Evidence suggests a tumor-suppressive effect of the intake of yogurt, which typically contains *Bifidobacterium*. We hypothesized that long-term yogurt intake might be associated with colorectal cancer incidence differentially by tumor subgroups according to the amount of tissue *Bifidobacterium*. We utilized the Prospective Cohort Incident Tumor Biobank within two prospective cohort studies. Inverse probability weighted multivariable Cox proportional hazards regression was used to assess differential associations of yogurt intake with the incidence of colorectal carcinomas subclassified by tumor tissue *Bifidobacterium* status. During follow-up of 132,056 individuals, we documented 3,079 incident colorectal cancer cases, including 1,121 with available tissue *Bifidobacterium* data. The association between long-term yogurt intake and colorectal cancer incidence differed by *Bifidobacterium* status (P heterogeneity=0.0002). Multivariable-adjusted hazard ratios (HRs) (with 95% confidence intervals) in individuals who consumed ≥ 2 servings/week (vs. < 1 serving/month) of yogurt were 0.80 (0.50–1.28) for *Bifidobacterium*-positive tumor and 1.09 (0.81–1.46) for *Bifidobacterium*-negative tumor. This differential association was also observed in a subgroup analysis of proximal colon cancer (P heterogeneity=0.018). Long-term yogurt intake may be differentially associated with the incidence of proximal colon cancer according to tissue *Bifidobacterium* status, suggesting the antitumor effect of yogurt intake on the specific tumor subgroup.

食品中の多様な乳酸菌種を一斉かつ精確に定量する 16S メタゲノム法の確立

大城 麦人 九州大学大学院農学研究院 助教

乳酸菌と総称される細菌種の一群は、食と健康に深く関わる重要微生物である。乳酸菌群は様々な伝統的食品の発酵に関与し、乳酸菌群の多様性は発酵食品の多様性を生み出す原動力の一つである。現在、伝統的発酵食品に宿る乳酸菌群（乳酸菌叢）は、16S rRNA 遺伝子アンプリコン解析と呼ばれる方法によって100分率の相対存在比で明らかにされるが、乳酸菌叢を量的観点から明らかにできれば、乳酸菌群の機能をより深く理解できると考えられる。そこで本研究は16S rRNA 遺伝子アンプリコン解析に内部標準定量法を導入し、乳酸菌叢の絶対定量法を確立することを目的とした。定量法の精確性を評価する標準試料として、複数の乳酸菌株を16S rRNA 遺伝子のコピー数ベースで既知数となるように混合した標準乳酸菌叢を作製した。標準の作製にあたり一部乳酸菌株については完全長ゲノムを構築した。次に、標準乳酸菌叢を配合した食品サンプルに内部標準細菌を添加して16S rRNA 遺伝子アンプリコン解析を実施した。その結果、解析で得られた実測値が期待値と正に相関し、本法で乳酸菌叢を定量できる可能性が示された。標準乳酸菌叢の厳格な値付けによって、本法の定量精度をさらに実証していく予定である。

交差反応性食物アレルギーの発症に対する抗原感作経路と共存物質の影響解析

荻野 龍平 広島大学大学院 医系科学研究科 助教

花粉-食物アレルギー症候群（PFAS）は、花粉に含まれる抗原に対して産生されたIgE抗体が、食物に含まれる類似タンパク質を認識する交差反応により発症する食物アレルギーの一病型である。本研究では、シラカンバ花粉-リンゴ食物アレルギーを対象として、シラカンバへの感作方法が感作抗原とその後のリンゴアレルギー症状に与える影響について、マウスモデルを用いて検討した。結果として、先行研究にある腹腔内感作法に加えて、シラカンバタンパク質の経皮感作、シラカンバ花粉懸濁液の経皮感作のいずれの方法でもリンゴへの口腔アレルギー症状が生じることが判明した。このとき、腹腔内感作ではシラカンバの主要抗原であるPR-10（Bet v 1）に対するIgE抗体の反応が見られるが、経皮感作では同反応が見られず、感作経路が感作抗原の変化を生じさせることが示された。さらに、Bet v 1に対するIgE抗体を保有する腹腔内感作モデルにおいても、リンゴのPR-10に対するIgE抗体の結合は確認されなかった。PR-10はPFASにおける主要な交差反応性抗原として知られているが、本モデルにおけるリンゴアレルギーにはPR-10間の交差反応はあまり寄与していないことが示唆された。

糖尿病の予防・治療を企図した血中脂肪酸バランスと 摂取栄養素の関係解明に関する検討

鬼木 健太郎 熊本大学大学院生命科学研究部薬物治療設計学講座 准教授

脂肪酸の代謝異常は、インスリン抵抗性、肝脂肪蓄積等を介して、糖尿病の発症・進展に関わる。脂肪酸は主に炭素数と二重結合の数により分類され、それぞれの脂肪酸の持つ生理作用は異なるため、個々の脂肪酸量だけでなく脂肪酸組成全体を評価する必要もある。本研究では、血中脂肪酸組成の全体的なバランスが糖尿病罹患に及ぼす影響を、食事習慣との関係を含めて明らかにすることを目的とした。人間ドック受診者400名を対象に、10種の脂肪酸の血清中濃度をガスクロマトグラフィー質量分析法にて測定し、fuzzy c-means法により血中脂肪酸組成の全体的なバランスを評価した。飽和脂肪酸や一価不飽和脂肪酸が高く、多価不飽和脂肪酸が低い血中脂肪酸組成を示したクラスターで、糖尿病罹患頻度が高く、その影響は年齢、性別、総脂肪酸量、肥満とは独立していた。また、本クラスターは、低タンパク質比、低脂質比、高炭水化物比の食事習慣と強く関係した。本研究結果は糖尿病の予防において、血中脂肪酸組成をターゲットとした栄養学アプローチを考える上で重要な知見になり得る。

亜鉛トランスポーターを介した亜鉛がマウス卵巣内卵胞卵の成長に与える影響

影山 敦子 麻布大学 獣医学部 動物繁殖学研究室 非常勤職員兼共同研究員

深刻な社会問題となっている不妊症の一因として早発卵巣不全がある。患者は40歳未満で卵巣機能が低下して無月経の状態になる。しかし、詳細な原因は不明であり、有効性の高い治療法も開発されていない。近年、日本人の男女の約3割が亜鉛欠乏状態であること、さらに不妊症患者は亜鉛欠乏状態に陥ることが多いことが明らかになってきた。このことから、不妊症に亜鉛が関係している可能性が示唆された。これまでの研究から、ZIPを卵特異的に欠損させたマウスは、性成熟前までに卵巣内の卵子が枯渇して不妊となることを明らかにした。この表現型は、ヒトの早発卵巣不全に類似していることから、このマウスを解析することで、亜鉛シグナル依存的な卵胞発育の機構を明らかにする。その結果、出生後3日以降で一次卵胞への発育が著しく低下していた。そこでその時期のマウス卵巣から卵を単離して亜鉛イオン量を測定した。ZIP遺伝子欠損マウスの卵内亜鉛イオンは低下傾向にあった。これら全ての実験結果より、ZIP6およびZIP10を介した亜鉛イオンが卵巣内の卵胞成熟および卵子の維持に重要な役割をもつことを明らかにした。今後、卵胞卵を成熟に関与する遺伝子を特定し、亜鉛イオンとの関連を明らかにしていく。

動物の脳機能制御における植物を介した新しい相互作用

金子 賢太郎 明治大学農学部農芸化学科栄養生化学研究室 専任講師（現 専任准教授）

不安障害は世界的に主要な障害要因であり、疾病負担の大きな要素となっている。本研究では、抗不安様作用を発揮する新しい植物由来分子を検討した。植物ホルモンの一つであるジャスモン酸は、高等植物における傷害応答関連ホルモンとして知られている。私たちは、動物が植物の葉を摂取して咀嚼する過程でジャスモン酸が分泌され、それが動物と相互作用して生理作用を示すのではないかと仮説を立てた。そこで本研究では、ジャスモン酸をマウスに経口、腹腔内、脳室内の各経路で投与し、高架式十字迷路（EPM）、オープンフィールド（OFT）、新奇環境摂食抑制試験（NSFT）を実施した。その結果、いずれの投与経路でもジャスモン酸は抗不安様効果を示すことを明らかにした。さらに、ジャスモン酸による抗不安様効果は、5-HT_{1A} 受容体拮抗薬 WAY-100135 および D₁ 受容体拮抗薬 SCH23390 によって消失したことから、中枢セロトニン・ドーパミン系の関与が示唆された。これらの結果は、ジャスモン酸が動物において抗不安様作用を発揮していることを示唆するとともに、ジャスモン酸をはじめとする植物ホルモンが不安障害治療の有望な候補化合物となり得ることを示している。

味蕾オルガノイドに血管網を構築して増殖性や機能性を向上させる試み

川村 文彦 公益財団法人東洋食品研究所研究部 研究主任

味覚研究において、マウスやサルの舌から得られた味蕾オルガノイドが材料として使用されている。しかし、これらはヒトの味覚と異なるとの報告がある。そこで、ヒト iPS 細胞（人工多能性幹細胞）を用いて味細胞を大量生産する分化誘導法の開発を目指した。まず、ヒト iPS 細胞を内胚葉系列で分化誘導した。その後、マウス味蕾オルガノイドと共培養した結果、味覚受容体を発現する味様細胞が得られた。また、ヒト iPS 細胞からグルコースを知覚する小腸オルガノイドも作製した。一方で、味蕾オルガノイドと血管内皮細胞を共培養したが、血管網の構築には至らなかった。

今後は、誘導した味様細胞の機能性を確認する予定である。また、マウス味蕾オルガノイドが分泌する誘導因子を特定し、低分子化合物を用いた味細胞誘導法を確立したいと考えている。

母乳中の免疫細胞と子の疾病リスクに関する新規アレルギーコンセプトの検証

國村 和史 九州大学 生体防御医学研究所 免疫遺伝学分野 助教

近年、「胎生期から出生後にかけての発達期には種々の環境因子が将来の健康に深く関わる」ことが明らかになっており、DOHaD（Developmental Origins of Health and Disease）学説として注目されている。中でも、新生児期には将来のアレルギー疾患の感受性を規定する特異な window period が存在することが示唆されている。また、新生児にとって初めての食である母乳は、栄養素のみならずラクトフェリンなどの免疫機能に関わる物質、そして免疫細胞を含むことが知られているが、母乳中の免疫細胞の意義についてはよく分かっていない。

そこで本研究は、母乳中に含まれる免疫細胞が子の将来的なアレルギー感受性に影響を与えるか否かを明らかにすることを目的とし、アレルギーマウスモデルと母仔交叉哺育法を用いて検討を行った。その結果、母由来免疫細胞が出生後に子へと移行する“経母乳マイクロメリズム”という現象を確認するとともに、アレルギー表現型への関与を示唆するデータを得た。本知見はアレルギーの成り立ちについて新概念を与えるものであり、今後この現象の根底にある分子生物学的／免疫学的メカニズムを明らかにしていくことで、アレルギーのDOHaD的理解や予防介入への応用に繋がっていききたい。

マウスモデルを用いた加工肉由来ニトロソ化合物が脳腸軸へ及ぼす分子病理学経路の解明

小林 美央 福島県立医科大学 医学部 研究員

本研究では、ニトロソ化合物による大腸炎関連大腸がんと認知機能異常との関連を明らかにするために「腸細胞-神経細胞軸」に着目し、マウスの大腸炎および炎症関連大腸癌モデルにおける発がん物質のリスク評価を行った。両モデルを用いて、NDMAの神経行動および海馬神経新生への影響を年齢で比較検討したところ、若齢マウス大腸炎モデルにおいて新規物体認識率が増加と、海馬神経発生抑制傾向がみられ、行動への影響が認められた。一方、老齢マウスでは、炎症関連大腸癌モデルにおいてオープンフィールド課題の中心滞在時間の減少と、海馬神経発生の神経前駆細胞の減少がみられ、認知機能への影響が認められた。本実験条件下では、食品中のニトロソ化合物の摂取による影響は、年齢および大腸炎の病態により異なる可能性があることが示唆された。大腸炎・大腸がんモデルマウスの週齢による海馬神経新生の比較については十分検討されておらず、評価にあたっては今後さらなる精査が必要である。本研究では、海馬神経新生の影響を示唆する新規データが得られた。

ビタミンCがエピゲノム修飾を介してCD8⁺T細胞の免疫応答を促進する機序の解明

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 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、CD8⁺T細胞の免疫応答に及ぼす影響は不明である。先行研究により、*in vitro*でのビタミンC処理は、DNA脱メチル化とBatf3の発現増加を誘導し、CD8⁺T細胞の免疫応答を亢進するが、Batf3の関与や生体内ビタミンCがCD8⁺T細胞に及ぼす影響は不明である。そこで本研究では、Batf3の過剰発現もしくはノックダウン実験、T細胞特異的ビタミンCトランスポーター2 (*Slc23a2*) 欠損マウス (*Slc23a2*^{fllox/fllox}, CD4-Cre Tgマウス) の解析を行った。その結果、ビタミンCはBatf3依存的にCD8⁺T細胞の免疫応答を亢進させていた。また、T細胞特異的*Slc23a2*欠損マウスは腫瘍に対する抵抗性が低下していた。さらに、*Slc23a2*欠損CD8⁺T細胞は、病原体感染後の増殖やエフェクターT細胞への分化能が低下していた。これらの結果から、生体内ビタミンCは、CD8⁺T細胞の免疫応答に重要な役割を果たすことが明らかにされた。

脂質代謝酵素PLAAT1の欠損マウスが示す抗脂肪肝の分子メカニズムの解明

佐々木 すみれ 香川大学 医学部 助教

代謝機能障害関連脂肪性肝疾患は生活習慣病の一つであり、発症の背景に肥満やインスリン抵抗性がある。現時点で根本的な治療法がないため、詳細な分子機構を明らかにする必要がある。我々はリン脂質を基質とする酵素であるPhospholipase A and acyltransferase 1 (PLAAT1) を欠損させたマウスでは高脂肪食誘導性の脂肪肝が抑制されることや、動物細胞に発現させたPLAAT1がミトコンドリアの断片化を誘導することを報告した。そこで、本研究では、PLAAT1のオルガネラ分解と脂肪肝発症との関連を検討した。PLAAT1 mRNA発現は白筋と比較して赤筋に高く、高脂肪食投与によってその発現が上昇した。ミトコンドリアに着目し解析したところ、野生型マウスと比較しPLAAT1欠損マウスの骨格筋ではミトコンドリアDNA量が多かった。また、ミトコンドリアの生合成を制御するPGC1 α mRNA発現は、高脂肪食投与により野生型マウスでは低下するが、PLAAT1欠損マウスでは維持された。よって、PLAAT1欠損マウスで脂肪肝が抑制される要因として、骨格筋におけるミトコンドリア機能の亢進が考えられた。また、オルガネラ膜に損傷を与える試薬をPLAAT1発現細胞に添加すると、PLAAT1は傷害オルガネラへ移行することから、生体内においてPLAAT1がオルガネラ分解に関与する可能性が示唆された。

萎縮性胃炎の治療法開発に向けた幹細胞分化障害メカニズムの解析

高田 仁実 奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 助教

正常な胃粘膜の胃腺では、幹細胞が胃酸や消化酵素、粘液を分泌する細胞をバランス良く分化供給することで恒常性が維持されている。一方、ピロリ菌に感染して胃粘膜が慢性的な炎症にさらされると、胃酸や消化酵素を分泌する細胞が減少し、粘液細胞が増加する。このような状態は萎縮性胃炎と呼ばれ、進行すると胃粘膜に腸の上皮が形成される腸上皮化生が発生し、胃がんの発症リスクが上昇することが知られている。しかしながら、炎症環境下において、幹細胞の分化制御に異常が発生するメカニズムについては、未解明な点が多く残されている。

本研究では、炎症誘導したマウス胃組織を用いて、炎症下における胃腺の時間的推移をRNA-seq解析と免疫組織染色を用いて解析した結果、シグナルXが活性化していることを見出した。マウス胃オルガノイドを用いた*in vitro*解析により、シグナルXが幹細胞分化に及ぼす影響を解析した結果、本シグナルは胃酸や消化酵素を分泌する細胞への分化を抑制し、粘液細胞への分化を亢進することが示された。以上の結果より、シグナルXは炎症下における胃腺幹細胞の分化異常を誘導する因子の一つである可能性が示唆された。今後はシグナルX受容体のノックアウトマウス解析や下流標的遺伝子の同定を通じて、分化異常の詳細な分子機構の解明を目指す。

ミクログリアによる神経炎症に対する脂肪酸の効果

高野 桂 大阪公立大学大学院獣医学研究科 准教授

ミクログリアの異常な活性化は神経炎症と呼ばれアルツハイマー病（AD）などの脳疾患の原因となり得る。神経炎症の抑制がAD治療薬開発の重要なターゲットとなっており、食品に含まれる成分にも神経炎症の抑制効果を持つものがある。食品に含まれ、また腸内細菌による代謝によって産生される脂肪酸は、炭素鎖数によって短鎖、中鎖、長鎖脂肪酸に分けられる。長鎖脂肪酸については多く検討がなされているが、短鎖・中鎖脂肪酸についての各種脳細胞に対する影響を検討した報告は少ない。本研究では、培養ミクログリアをリポポリサッカライド（LPS）で活性化し、短鎖脂肪酸の一つである酪酸のミクログリア活性化に対する影響を検討した。その結果、LPSによって誘導された一酸化窒素（NO）産生は酪酸の同時添加によって有意に抑制された。その抑制は誘導型NO合成酵素の発現抑制を介していることが示唆された。また、LPSによって細胞内活性酸素種（ROS）の増加と食能の上昇が認められ、どちらも酪酸の同時添加によって有意に抑制された。したがって、酪酸は培養ミクログリアの活性化を抑制すると考えられる。

サルコペニア予防に向けた、アミノ酸による筋タンパク質合成制御機構の解明

竹垣 淳也 神戸大学大学院 農学研究科 助教

サルコペニア（加齢に伴う骨格筋量と筋機能の低下）は、高齢者の機能的自立を奪い、生活の質を低下させる超高齢社会の深刻な問題である。そのため、骨格筋量を効率的に維持・増加させる手段の開発が進められている。必須アミノ酸は少量で強力に筋肥大作用を促進させるが、その作用には不明な点が多い。特に、アミノ酸を骨格筋へと取り込むアミノ酸トランスポーターによる筋肥大応答の制御はほとんど検討されていない。本研究では、中性アミノ酸の細胞内輸送を司るアミノ酸トランスポーターである、ナトリウム結合中性アミノ酸トランスポーター2（SNAT2）に着目し、その競合基質である α -(メチルアミノ)イソ酪酸（MeAIB）の添加による、筋管細胞のタンパク質合成と、筋芽細胞の分化能の変化について検討した。MeAIBの添加により、マウス骨格筋由来C2C12筋管細胞のタンパク質合成は減少した。また、MeAIBの添加により、C2C12筋芽細胞の筋管細胞への分化は阻害された。以上のことから、SNAT2は筋肥大応答を上方制御する可能性が示唆された。今後、SNAT2の過剰発現による変化の検討や、生体における検討を進めていく予定である。

食品添加物がアトピー性皮膚炎や気管支喘息に及ぼす影響の解明

溜 雅人 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 研究員

アレルギー疾患は先進国を中心に増加しており、遺伝的要因に加えて環境要因、とくに食生活や住環境の変化が関与していると考えられています。近年、食品添加物であるコハク酸が腸管のタフト細胞を介して2型炎症を誘導し、アレルギー発症に関与することが明らかになりました。本研究では、コハク酸摂取が皮膚や気道におけるアレルギー炎症に及ぼす影響を検討しました。

その結果、コハク酸は消化管で2型炎症を引き起こす一方、自然状態では皮膚や気道の炎症は誘発せず、しかしアレルギーモデルにおいては気道炎症を増悪させ、皮膚炎症は軽減させる効果が認められました。また、コハク酸と代謝拮抗するマロン酸を同時に摂取すると、タフト細胞の増生が抑制され、マロン酸には独自のアレルギー抑制機構が存在することが示唆されました。

これらの結果は、食品添加物が臓器間で異なる免疫反応を誘導する可能性や、食事によるアレルギー予防および治療法開発への応用を示しています。

骨格筋再生力の向上に資する機能性食品成分の探索

徳武 優佳子 信州大学 学術研究院農学系 助教

筋肉量低下を予防するには、筋再生力を高めることが重要となり、筋細胞分化を促進することが、サルコペニアを初めとする様々な筋疾患の病態解明や新規治療法の開発において重要となる。骨格筋分化初期の脂肪滴形成が大きいほど筋分化が促進されることを明らかにしており、この筋分化に伴う脂肪滴の形成は、核内転写因子であるPPAR α やPPAR δ の活性化によるものであることを見出している。よって、本研究ではPPAR α やPPAR δ を活性化することが知られている食品由来成分の中から、筋分化促進能を有する物質を明らかにすることを目的に検討を行った。細胞モデルで検討した結果、オレイン酸・リノール酸混合物が筋分化を促進し、また分化初期の脂肪滴形成も促進することが明らかとなった。これら効果はPPAR δ アンタゴニストを併用添加することでキャンセルされたことから、PPAR δ を介するメカニズムが考えられた。オレイン酸を多く含む食品としてオリーブオイル、アボガド、ナッツ類が、リノール酸を多く含む食品としてコーン油、クルミ、ひまわりの種などが知られている。これら食品はサルコペニアを予防する機能性素材としてポテンシャルを有すると考えられる。

作出された複二倍体黒ラズベリーの果実及び葉における健康機能性に向けた品質評価

登島 早紀 弘前大学 農学生命科学部 助教

古くから欧州やアジアにてラズベリー葉が高血圧などの漢方薬として広く利用されており、近年の健康志向の高まりから健康機能性茶としてラズベリー葉の利用価値が再認識されている。本研究では日本で育成された黒ラズベリーJP1 (*Rubus occidentalis*) とキイチゴ野生種ナワシロイチゴ (*R. parvifolius*) との雑種BCP1 (2x) 及びBCP2 (2x)、その複二倍体BCP2 (4x) の新たな機能性茶としての有用性を評価した。葉における総ポリフェノール含量については、複二倍体BCP2 (4x) とナワシロイチゴがともに高い値を示した。さらにがん細胞増殖抑制ではナワシロイチゴ続いてBCP2 (4x) が抽出液濃度100 mg/mlでヒト結腸腺がんCOLO201細胞の生存率が低下し、他のBCP系統とラズベリー品種と比較し、低い濃度でがん細胞増殖抑制が確認された。また、BCP2の二倍体及び複二倍体について、一般的に倍数体は葉や果実が増大するだけでなく、二次代謝物の生産を促進されることが知られている。そのため作出された複二倍体BCP2は倍加させることで高い機能性を示したことが示唆される。本研究は複二倍体BCP2 (4x) の葉について新たなラズベリー茶としての健康機能性を示唆し、今後予防医学や健康増進に対してアプローチ可能な食材であると期待される。

肥満の残留リスクをもたらすエピゲノムメモリー機構の解明

長沢 思音 千葉大学 医学部 博士課程

肥満は心血管疾患の原因のひとつであり、代謝疾患と心血管疾患の間には因果関係が存在する可能性が高い。そのため、心血管代謝疾患を予防するために、肥満体重の人に減量を呼び掛けているが、疾患リスクは減量後もなお残存しているといわれている。しかし、過去の肥満による代謝ストレスが、一体どこにメモリーとして刻まれ、心血管残留リスクとして残り続けるのかについては未だわかっていない。そこで、本研究は、過去の肥満による代謝ストレスが心臓に存在する免疫細胞であるマクロファージ、もしくは骨髄細胞へメモリーを刻み、心血管残留リスクとして残り続けるという仮説を立て、検証した。一過性肥満マウスを用いた心臓マクロファージのポピュレーション解析および心臓圧負荷応答の評価を行ったところ、心臓マクロファージは一過性肥満群で減少することを見出したが、圧負荷応答においては差が見られなかった。骨髄においては、肥満マウスの骨髄移植のち心臓圧負荷応答を評価したところ、肥満マウスの骨髄移植群においては、心機能のさらなる悪化が見られた。以上から、肥満による代謝ストレスが骨髄にメモリーを刻み、心臓の圧負荷応答へ影響を与えていることが考えられた。

食思不振の伝播に関わる神経回路メカニズムの時間空間的な探索

長濱 健一郎 ジョンス・ホプキンス大学 医学部 博士 研究員

食思不振の伝播を評価するための実験系構築を試みるにあたり、本助成期間中に、マウス間の接触行動を通して、社会ストレスが伝播するかを、社会敗北ストレス試験を用いて評価した。同じケージ内で3匹のマウスを1-2週間共飼育する。その後、それぞれのマウスの社会性行動をオープンフィールド箱を用いて評価した。その結果、SDS前後で、SDSを受けたマウス（SDS暴露マウス）と共飼育していた2匹のマウス（ケージメイトマウス）の両者で、見知らぬマウス（CD1マウス）に対しての社会接触行動が低下することを明らかにした。また、同様の社会敗北ストレス試験を用いて、新規CD1侵略者マウスに対する社会接触行動を、SDS施行後に行ったところ、SDS暴露マウス及其のケージメイトマウスの両者で、接触時間に有意な変化は認められなかった。また、SDSの代わりに攻撃性のないCD1マウスを用いた接触行動を、3匹の中から選んだ1匹のマウスを対象にして行ったところ、対象マウスとケージメイトマウスの両者で、同じ攻撃性のないCD1マウスに対して同程度の社会性行動を示した。以上から、SDSによる社会ストレスは、特定の侵略者マウスの情動として、マウス間で伝播する可能性が示唆された。

トマト生産を脅かすウイルス病の制圧に向けた抵抗性育種スキームの構築

西川 雅展 東京大学大学院 農学生命科学研究科 特任 研究員

農作物は多様なウイルス病によって脅かされており、ウイルス感染は生育不良や果実の品質低下を招くだけでなく、アレルゲンの産生など安全性にも影響を及ぼすことがある。ウイルス抵抗性品種の利用によって効果的かつ持続的にウイルス病を防ぐことができるが、既知の抵抗性遺伝子が限られていることが大きな課題となっている。本研究では、ウイルス抵抗性遺伝子の効率的な同定手法の構築を目的とした。植物培養細胞抽出液を利用した試験管内ウイルス複製系を用いてウイルス複合体を精製し、それを構成する植物因子を質量分析によって同定した。得られた候補因子をノックダウンした植物体でのウイルス蓄積量の変動を解析したところ、複数の因子がウイルス増殖に関与することを見出し、ウイルス抵抗性遺伝子候補を得ることができた。また、変異原処理した植物細胞変異集団からウイルス抵抗性細胞を抗生物質で選抜する新規手法の構築にも取り組んでいる。これらのアプローチはウイルス抵抗性遺伝子の効率的な同定と育種への応用を可能にし、農作物の安定生産と食の安全に貢献することが期待される。

野生酵母ライブラリーからのプロリン高資化性株の単離とその利用

西村 明 岩手大学 農学部 教授

酵母 *Saccharomyces cerevisiae* は酒類醸造に広く用いられているが、発酵過程において原料中に豊富なプロリンを資化（取り込みと利用）できない。プロリンの残存は苦味の増加を引き起こし、酒質の低下を招く要因となっている。本研究では、世界各地の発酵食品から分離された野生酵母約700株（Phaff Yeast Culture Collection）を対象に網羅的スクリーニングを実施し、プロリン高資化株を選抜した。その結果、約30株において明確な資化能が確認され、特に7株は0.1%（約8 mM）のプロリンを48時間以内に完全に消費する顕著な能力を示した。さらに、これらの株を用いた簡易的なビール発酵試験においても、プロリン資化活性および実用的なアルコール生産能が認められ、実用化への可能性が示唆された。現在、これら高資化性株について全ゲノム解析を進めており、SNP情報に基づくプロリン資化抑制機構の解明および実用酵母の育種への応用が期待される。

大豆臭気低減を目的としたヘキサナール酸化酵素の開発

林 順司 徳島大学生物資源産業学部食料科学コース（講師）

近年、大豆を利用した代替肉が注目されているが、n-ヘキサナールに由来する不快臭が課題となっており、大豆ミートの利用範囲は限定されている。これまで、n-ヘキサナールの様々な低減方法が検討されてきたが、n-ヘキサナールは臭覚閾値が低く、わずかな残留でも不快臭をきたすため抜本的な解決法が望まれている。上記背景から新規食品用酵素の開発を目指し、ヘキサナール酸化酵素（HexOD）の探索に着手した。野菜、果実の表皮および可食部からHexOD生産菌として、*Pseudomonas*属、*Pantoea endophytica*、*Rhodococcus*属を単離した。化粧品として活用されている*P. agglomerans*の活性は*P. endophytica* MI6株の1/10であった。最も高い活性を示した*P. endophytica* MI6株を培養し、部分精製酵素にて酵素化学的諸性質を求めた。本酵素の最適温度と最適pHはそれぞれ50℃と7.0付近であった。本酵素は80℃、10分間の熱処理後も80%以上の残存活性を示し、pH 5～10の範囲で安定であった。今後、HexOD遺伝子を特定し、遺伝子組み換え酵素を作製することで本酵素の実用化に向けた解析を行う予定である。

妊娠中のイソフラボン摂取が小児アレルギー疾患発症に与える影響の解明

久田 文 千葉大学予防医学センター 助教

大豆イソフラボンがもつ、植物性エストロゲン作用などから免疫応答に影響する可能性がある。また、胎児期において代謝・排出が未発達のため、母体が摂取したイソフラボンは、胎児においてより強い影響をもたらすことが懸念される。以上から、イソフラボンが直接的ないしエストロゲン作用を介し未成熟な児の免疫応答に影響を及ぼし、乳幼児期のアレルギー発症に影響を与える可能性について検討した。これまでの検討では、妊娠中のイソフラボン摂取量が多い群において、児のアレルギー疾患の発症リスクが上昇することを見出した。しかし、本解析で用いた食物摂取頻度調査による摂取量推定においては、代謝物の影響を考慮できないことが課題であることから、イソフラボン代謝物を含む血中イソフラボン濃度と小児アレルギー疾患発症との関連を明らかにすることを目的に、現在、生体試料中のイソフラボン及びその代謝物測定法の検討を進めている。今後は、測定系を確立し、血中イソフラボン濃度と小児アレルギー疾患発症との関連について明らかにしていく予定である。

樹状細胞に免疫寛容原性を付与する腸内細菌の同定と新規食物アレルギー治療法の開発

深谷 知宏 宮崎大学 医学部 助教

樹状細胞は、制御性T細胞の生成と増幅を介して経口免疫寛容を促進し、食物抗原や共生微生物に対する免疫恒常性の維持に中心的な役割を果たす。近年、宿主と腸内細菌叢との共生関係が樹状細胞の機能調節を介した粘膜免疫系のバランスに重要なことが示唆されている。一方、粘膜免疫系バランス喪失の一因として腸内細菌叢の多様性の低下（Dysbiosis）が考えられている。現在までに、経口免疫寛容の破綻とDysbiosisとの関連が指摘されており、食物アレルギー発症リスクの増加に関与していると推察されているが、その作用機序については依然として多くの未解明な点が存在する。本研究では、腸内細菌叢との相互作用を介した樹状細胞の免疫寛容原性獲得機構に着目し、それによる食物アレルギー防御的な経口免疫寛容の誘導機序の解明を試みた。粘膜組織において樹状細胞を特異的に欠損したマウスおよびDysbiosisを誘発したマウスでは、経口免疫寛容の成立が障害された。また、これらマウスの腸内細菌叢解析により、クロストリジウム属およびバクテロイデス属細菌の著しい減少を明らかにした。この結果から、腸内細菌種の同定まで至っていないが、消化管には樹状細胞に免疫寛容原性を付与する腸内細菌種が存在し、経口免疫寛容の誘導を促進することで食物アレルギー発症を防御することが示唆された。引き続き、腸内細菌の同定およびそれによる経口免疫寛容誘導機序の解明を目指す。

食品温度が消化速度に及ぼす影響に着目した新規血糖コントロール方法の開発

藤平 杏子 東京科学大学（現 東京工科大学・教養学環） 講師

糖尿病罹患者の増加が深刻化する中、食後高血糖の抑制は発症予防や合併症リスク低減に不可欠である。近年、食品摂取時の温度が血糖応答に影響する可能性が報告されており、冷たい食品は胃排出を遅延させ、消化・吸収を低下させる。さらに、炭水化物の冷却によるレジスタントスターチ形成が血糖上昇を抑制することも知られている。しかし、生理的要因と食品構造変化の双方から温度の影響を検証した研究はなかった。そこで本研究では、米粥の摂取温度が血糖応答に与える影響を検討した。その結果、冷たい米粥摂取時には温かいものに比べ、血糖値が最大に達するまでの時間が約11分遅延したが、最大血糖値および総曲線下面積に有意差はなかった。これは温度低下により消化が遅れるが、レジスタントスターチ量に差がない条件下では総グルコース吸収量は変わらないことを示している。本研究から、食品の温度自体が「血糖応答の速度」に影響する一方で、「血糖値の増減」を左右するのは主にレジスタントスターチの形成であるという二層的な制御機構の存在を示唆している。これらの知見は、食品温度に着目した血糖値の上昇を緩やかにする食事療法の戦略構築に有用である。

新規機能性卵の開発を見据えた、 ニワトリ卵黄へのグルタミン酸輸送システムの解明

古川 恭平 名古屋大学大学院 生命農学研究科 助教

グルタミン酸はうま味成分の一つであり、また重要なエネルギー源・非必須アミノ酸の供給源となる機能性アミノ酸である。鶏卵の卵黄にはアミノ酸の中ではグルタミン酸が比較的多く存在しており、これは食品としてのうま味・ヒナにとってのエネルギー源という観点で非常に重要な役割を果たしているものの、このグルタミン酸がどのように供給されているのかは不明であった。そこで、本研究では卵胞周辺組織においてグルタミン酸を合成し、それを卵黄に輸送しているという特殊なグルタミン酸代謝を鳥類は有すると仮説を立て検証を行った。その結果、卵胞周辺組織の一つである顆粒膜細胞層において、グルタミンをグルタミン酸に変換する酵素が多く発現していることを発見した。さらに、その発現および活性は卵胞の小さいステージにおいて高く、このグルタミン酸の合成・輸送は卵胞成熟の初期に活発に行われていることを示した。したがって、本研究は顆粒膜細胞層が卵黄のグルタミン酸の供給を支える代謝組織であることを世界で初めて示した。将来展望として、このグルタミン酸代謝機構を利用し、高グルタミン酸含有鶏卵の開発に貢献できると考えている。

分泌型IgA抗体による腸内有用菌（善玉菌）と病原菌（悪玉菌）の 識別機構の解明

古谷 弦太 東京大学 定量生命科学研究所 免疫・感染制御研究分野 助教

免疫系は、自己と非自己を識別する機構とされてきた。しかし、非自己（細菌）との共生を司る粘膜免疫系（特に腸管）においては、自己にとっての利益と不利益を識別し、腸内細菌叢を宿主の恒常性維持において望ましい状態に維持している。

分泌型IgA抗体は、生体に最も豊富に存在するアイソタイプで、腸内細菌叢を制御する主要な因子である。健全な個体には、有用菌（善玉菌）に結合しない一方、病原菌（悪玉菌）に結合するIgA抗体クローンが存在する。本来、特異的な抗原分子のみ認識するはずの抗体が、なぜ数百種類にも及ぶ有用菌と病原菌を識別できるのか、そのメカニズムは不明である。

本研究は、「多系統の病原菌は抑制するが、有用菌は抑制しない」IgAクローンW27が、病原菌を多く含む系統で保存されたアミノ酸の物理化学的なパターンを認識することで、有用菌と病原菌を識別することを解明した。特にGammaproteobacteriaに対しては、膜ブレブを介して認識し、葉酸サイクルを阻害して病原菌の増殖を抑制することを明らかにした。

本研究は、IgA抗体が腸内細菌叢のバランスを保つメカニズムの一端を解明すると同時に、「自己と非自己」の識別という免疫学の従来のパラダイムに対し、非自己（細菌）の「善と悪」の識別という新しい思考軸を提示するものである。同時に、「病原菌を間引く」という新しい腸内細菌叢制御戦略の理論的根拠を築くものである。

ブロッコリー由来スルフォラファンによるアトピー性皮膚炎への影響： 腸内細菌叢の役割

彭 戈 順天堂大学大学院医学研究科・アトピー疾患研究センター 助教

本研究では、ブロッコリーに含まれるスルフォラファン（SFN）のアトピー性皮膚炎に対する予防・治療効果に着目し、その作用に腸内細菌叢が関与しているかを明らかにすることを目的とした。マウスモデルを用いた実験では、SFNの長期経口摂取により、皮膚炎症状（発赤、浮腫、掻痒行動等）が有意に改善し、血清IgE濃度や経皮水分蒸散量も低下した。16S rRNA シークエンス解析では、SFNが腸内細菌叢の多様性を高め、特に有益菌 *Akkermansia muciniphila* の増加を誘導することが判明した。さらに、SFN摂取マウス由来の糞便を移植することで、別のマウスにおいても皮膚炎症状の改善が再現され、抗生物質により腸内細菌叢を除去するとSFNの保護効果が消失したことから、SFNの効果には腸内細菌叢が不可欠であることが示唆された。本研究は、食品成分を介した腸内細菌叢調節がアトピー性皮膚炎の新たな治療戦略となる可能性を示した点で意義深く、今後のヒト応用に向けた基盤を築いた。

加齢・糖尿病における味蕾幹細胞と幹細胞ニッチの機能解析

三浦 雅臣 東京大学 医学部附属病院 助教

本研究は、加齢や糖尿病によって低下する味覚機能の原因を、味蕾幹細胞とその周囲の「幹細胞ニッチ」の視点から解明し、新たな治療法につなげることを目的としたものである。幹細胞ニッチとは、幹細胞の増殖・分化を支える特殊な細胞環境であり、腸管や膀胱、筋肉などではその重要性が知られているが、味蕾における研究はほとんどない。本研究では、マウス有郭乳頭から味蕾幹細胞を分離し、幹細胞単独またはニッチ細胞を含む共培養系を構築した。その結果、SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬は幹細胞単独には作用せず、ニッチ細胞を含む場合にのみオルガノイド形成を促進することが判明した。免疫染色とFACS解析により、CD31陽性細胞集団がニッチ候補として特定された。さらに、SGLT2の味蕾での発現も確認され、薬剤がニッチ細胞に作用し何らかの液性因子を介して幹細胞機能を高める可能性が示された。本研究は、味蕾幹細胞ニッチの存在を実証し、その活性化による味覚障害改善の新たな治療戦略を提案するものであり、味覚閾値が低下していたり味覚障害を呈していたりする高齢者や糖尿病患者の栄養状態や生活の質の向上に貢献することが期待される。

老化によるNAD⁺レベルの低下は認知機能障害を引き起こすのか？

水谷 天音 富山大学 学術研究部医学系 助教

ナイアシン欠乏によって認知機能が低下するという現象は古くから知られているにも関わらず、その具体的なメカニズムについては未だ明らかにされていない。本研究では全身および脳内におけるNAD減少が認知機能に及ぼす影響を解明することを目的とした。トリプトファンからのNAD合成能を欠くキノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ遺伝子欠損マウスにナイアシン欠乏飼料を与えたところ、給餌開始21日目より体重減少が始まった。飼育42日目には血液中のNAD、ニコチンアミドおよび大脳、小脳ニコチンアミド含量は低下した。ナイアシン欠乏状態のマウスのうち、特に体重減少の著しい一部の個体においてHandlimb claspingsが認められ、小脳を含む中枢神経系の機能異常が示唆された。

現在は、微量のナイアシンが添加された飼料を用い、長期的なナイアシン欠乏が認知機能に及ぼす影響について解析を進めている。

脂肪毒性によるオートファジー停滞・細胞老化に着目した 糖尿病関連腎臓病の病態解明

南 聡 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 生化学・分子生物学講座 遺伝学 特任助教（常勤）

本研究では、肥満関連腎症における尿細管細胞の障害メカニズムを解明することを目的に、飽和脂肪酸パルミチン酸（PA）負荷実験、高脂肪食負荷マウスモデル、ヒト腎生検検体を用いた解析を行った。

培養尿細管細胞にPAを負荷した結果、リソソーム関連遺伝子の発現が著明に亢進し、リソソーム機能制御因子である転写因子TFEBが核内へ移行し活性化されることが明らかとなった。さらに、PAによるTFEB活性化は、従来知られているmTORC1の古典的シグナル経路を介さず、Rag GTPase依存性の非古典的経路によることが示された。

マウスモデルを用いた解析では、近位尿細管特異的にTFEBを欠損させると、高脂肪食負荷下でリソソーム拡張およびリン脂質蓄積が著明に悪化した。一方、TFEBを活性化することが知られるトレハロースやレスベラトロールの投与により、これらの病態が改善されることが確認された。

さらに、TFEBはリソソームエクソサイトーシスを促進し、リソソーム内に蓄積した未消化物質を尿細管腔へ排出することによってリソソーム恒常性を維持していることが判明した。ヒト肥満関連腎症検体においても、尿細管細胞のリソソーム機能異常とTFEB発現低下の相関が認められた。

これらの成果は、肥満関連腎症に対する新たな治療戦略として、TFEB活性化を標的とする可能性を示す重要な知見である。

食事に含まれるアクリルアミドのリスク低減： 飲酒がもたらす悪影響と除去受容体の探索

宮内 優 崇城大学 薬学部 講師

生体にとって必須の栄養素であるアミノ酸と還元糖が非酵素的に結合するメイラード反応は、食品の風味や色味の形成に寄与する一方で、体内に蓄積されると糖尿病やアルツハイマー病などの疾患リスクを高める可能性がある。本研究では、代表的なメイラード反応産物である「アクリルアミド」に着目し、その代謝的活性化に関与する薬物代謝酵素CYP2E1が細胞毒性に与える影響を検討した。

CYP2E1を安定的に発現させたCOS-1細胞（CC2E1細胞）を作製し、アクリルアミド処理後の細胞毒性を評価した結果、CYP2E1の発現の有無による細胞生存率に顕著な差は認められなかった。今後は、CYP2E1の発現量をヒト肝臓と比較する実験や、より低濃度での慢性毒性試験を実施することで、CYP2E1がアクリルアミドの細胞毒性に及ぼす影響をより正確に検証する必要がある。

メイラード反応は、食の豊かさに貢献する一方で、健康に悪影響を及ぼす側面も持ち合わせている。今後も基礎研究を通じて、メイラード反応と適切に向き合うための知見を深めていきたい。

経口可能化技術を活用した酪酸の膵β細胞保護・糖尿病予防効果と機序の解明

村上 隆亮 京都大学 医学部附属病院 助教

本研究では、腸内酵素で分解されるナノ粒子化酪酸を作製し、経口投与による糖代謝改善効果とその機序を検討した。マウスへの単回経口投与により血中GLP-1濃度が持続的に上昇し、自由飲水法による連続投与では、嗜好性に影響なく、ブドウ糖負荷後の血糖上昇抑制が認められた。さらに、2型糖尿病モデルミニブタにおいても、ナノ粒子化酪酸の混餌による嗜好性は良好であり、持続グルコースモニタリングにより、血糖変動指標およびTIR（目標血糖範囲内時間）の改善が確認された。これらの結果より、ナノ粒子化酪酸は経口可能な短鎖脂肪酸としてGLP-1分泌を促進し、2型糖尿病に対する有望な経口栄養素である可能性が示唆された。また、本技術は短鎖脂肪酸の新たな応用や作用機序の解明に資する臨床栄養研究の基盤となり得る。

フードロス削減および園芸作物の機能性成分増強のための 新たな殺菌技術の開発

望月 佑哉 茨城大学 農学部 講師

日本では年間で約600万トンもの食品ロスが発生しており、世界的に見ても問題となっている。一方、農林水産省は日本の高品質な果実の輸出量の拡大を目指しており、2030年までに5兆円を達成する目標を立てている。これらの課題を解決するためには、収穫後における青果物の鮮度を長持ちさせる技術を開発する必要がある。そこで、本研究では貯蔵特性が異なるモデル青果物であるイチゴおよびブルーベリーを用い、エキシマ蛍光ランプを用いた新たな殺菌技術開発および機能性成分の改変への応用を試みた。イチゴでは果頂部から5分間の紫外線照射を行うことで、果実品質を損なわず腐敗を遅らせることができた。一方、照射時間が長くなるにつれて、総ポリフェノール含量およびDPPH活性は低下した。一方、ブルーベリー果実ではUV-C照射は不適當であり、エキシマ蛍光ランプを利用したオゾンガスによる殺菌が最も効果的であった。さらに、貯蔵期間中も連続してオゾンガス処理が可能な装置を作成し実証を行ったところ、3ヶ月間果実の腐敗を防ぐことに成功した。以上の結果、本課題で得られた成果は、フードロスの削減につながる革新的な技術開発の一助となり得ることが期待される。

授乳期の摂食および攻撃行動を制御するニューロペプチドY回路の機能解析

山口 隆司 ニューヨーク大学 医学部 博士 研究員

動物は生存のためのリソース—食料や配偶相手—が制限された状況において、種内において競合し闘争行動を示す。すなわち摂食および攻撃行動は密接に関連しているが、その神経制御機構がどれほど共有されているかは未解明である。古典的な刺激および破壊実験により、種を超えて視床下部腹内側核（VMHvl）が摂食及び攻撃行動を制御することが示唆されてきた。特に近年のトランスクリプトーム解析によって、VMHvlに存在するニューロペプチドY受容体2型陽性（Npy2r⁺）細胞が雌マウスの攻撃行動を制御していることが明らかにされた。一方で、これまでニューロペプチドY（NPY）は摂食行動を強力に促進することが知られていることから、VMHvlのNPY-Npy2r経路が摂食および攻撃行動を制御する可能性が示唆された。本研究では、ファイバーフォトメトリー法により、VMHvlのNpy2r⁺細胞群から神経活動記録を行うことで、この神経細胞群が摂食および攻撃行動時に高い神経応答を示すことを明らかにした。さらに行動薬理学的手法を用いて、摂食および攻撃行動の制御に関してNpyがVMHvlを通して抑制的に作用する可能性を発見した。

納豆菌が分泌するRSウイルス不活化物質の同定と作用機序の解明

山本 聡 札幌医科大学 医学部 助教

本研究では、「重点感染症」に指定されている Respiratory Syncytial (RS) ウイルス感染症に対して、「納豆菌が産生するRSウイルス不活化物質を細菌遺伝学、分析化学的に同定し、その作用機序をウイルス学、分子生物学レベルで明らかにする」ことを目的とした。本採択課題の実施によって、納豆および納豆菌にRSウイルス不活化物質が存在することを見出し、その不活化物質にはセリンプロテアーゼと非タンパク質性（かつ耐熱性）の2つの活性成分があることを明らかとした。特に後者の成分について、申請者はAnti-RSV Material of Natto (ARMoNto) と名付け、現在このARMoNtoの構造解析を進めている段階である。またARMoNtoにはRSウイルスと宿主細胞表面との接着を阻害する機能があることが示され、納豆菌間に見られたRSウイルス不活化効果の差異から、菌株間の比較ゲノム解析を行うことによってこの不活化物質の産生に関与する候補遺伝子を15個まで抽出した。

以上の本研究の成果は、国民食である納豆や納豆菌を活用することで、未だ有効な治療薬が存在しないRSウイルスに対して新たな治療薬や予防薬の開発につながる可能性を明確に示したものである。今後はARMoNtoの正体や生体内での挙動を含め、動物モデルを用いた感染予防効果の実証を進める予定である。

“代謝的に健康な肥満”をもたらす食事療法プロトコルの確立とその機序解明

和田 恵梨 名古屋大学 環境医学研究所 特別研究員

肥満が進行に伴い、脂肪組織の動的な組織リモデリング、すなわち脂肪細胞肥大、慢性炎症、間質性線維症が経時的に起こる。肥満者の中には、脂肪細胞の肥大にもかかわらず、炎症と線維化が緩やかであることを特徴とする健康的な脂肪組織の拡張を示す者もあり、「代謝的に健康な肥満 (Metabolically Healthy Obesity: MHO)」と呼ばれる。本研究では、肥満症の脂肪組織リモデリングに対する一過性体重減少の影響を調べた。雄C57BL6/Jマウスに食餌誘発性に肥満を誘導した後、通常食に切り替えることによる一過性体重減少介入を行った。脂肪組織炎症期である食餌負荷8週地点から2週間の減量介入を行うと、MHOが誘導された。一方、減量期間が短かったり、介入を遅らせたりしたプロトコルでは、MHOを誘導できなかった。減量中に血中ケトン体濃度が上昇したことから、肥満による脂肪組織リモデリングに対する高ケトン血症の影響を検討した。1,3-ブタンジオール（ケトン体誘導体）の一過性投与は、高脂肪食継続摂取中であってもMHOを誘導した。ケトン体は、脂肪組織線維芽細胞の筋線維芽細胞活性を抑制した。本研究により、適切な食事介入により健康的な脂肪組織を誘導できることを示した。

周産期の葉酸過剰摂取が仔の膵β細胞のエピゲノムに及ぼす影響の解明

和田 亘弘 札幌医科大学 医学部 助教

胎生期の栄養環境が出生後の健康に長期的な影響を及ぼすというDOHaD説の観点から、本研究では妊娠期の人工性葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）過剰摂取が仔マウスの膵β細胞に与える影響を検討した。妊娠マウスに葉酸含有量40 mg/kgの飼料を妊娠期間中のみ給餌し、生後8週齢の雄仔マウスを解析した結果、糖負荷後の血糖値および血中インスリン濃度が上昇し、免疫染色により膵島の平均面積が増加、特に大型膵β細胞の割合が顕著に増加していた。また、単離膵島を用いたインスリン分泌能は両群に差を認めず、更に遺伝子解析において膵β細胞の分化や増殖に関与するNkx6.1、MafAおよびGLP-1受容体（Glp1r）遺伝子の発現が有意に増加していた。更に膵β細胞の大型化に寄与することが知られるGLP-1の血中濃度も有意に増加していた。一方、膵島におけるGlobalなDNAメチル化率に有意な差を認められなかった。本研究は、妊娠期における人工性葉酸過剰摂取が膵島の形態変化と糖代謝関連遺伝子の発現に影響することを明らかにし、将来の糖尿病リスクとの関連性が示唆された。

※所属、役職は申請時、（ ）内は2025年7月報告書提出時