

【自然科学部門 共同研究】

多機能性ポリフェノールのアルツハイマー病予防機作の検証：
microRNA解析

小林 彰子 東京大学大学院農学生命科学研究科食の安全研究センター 准教授

アルツハイマー病（AD）は根本治療薬が存在しないことから、食による予防に期待が集まっている。我々は、シソ科植物に含まれるポリフェノールの一種ロスマリン酸（RA）が、ADモデルマウスにおいて、脳内アミロイド β の凝集を抑制し、認知機能低下を改善することを見出した。同時にこれらのマウスは、生活習慣病に繋がる様々な因子も抑制されていたことから、RAは多様な作用によりADを抑制している可能性を考えた。そこで本研究では、RA摂取後に脳内に発現するmicroRNAに着目し、ADモデルマウスを用いて、RA摂取による抗AD作用を検討するとともに、miRNA発現変化を介した抗AD作用機序を検討することとした。認知行動試験の結果、対照群に対してRA群で認知機能の低下抑制が認められた。免疫組織染色では、部位特異的にA β およびp-Tauの蓄積抑制が確認された。また、RAの摂取により海馬におけるJNK経路の活性が抑制される可能性が見出され、これがRAによるAD予防機構の一端であると推定された。またJNK経路上の分子をターゲットとするmiRNAが発現上昇していたことから、RAを摂取することにより、脳内においてMAPK/JNK経路をターゲットとするmiRNAの発現量が上昇し、それにより抗AD効果を発揮している可能性が考えられた。

食の価値・評価と行動選択の神経基盤の解明

溝口 博之 代表研究者 名古屋大学環境医学研究所附属次世代創薬研究センター 講師
(現 名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部 准教授)

鈴木 真介 現 メルボルン大学 准教授

犬束 歩 自治医科大学医学部 助教

飽食の現代社会を生きる私たちは「何を食べるか」という「食の選択」の理解を進めることで、食のウェルネスを追求することが重要である。本研究では、げっ歯類研究とヒト研究の双方向性のアプローチにより、食の価値・評価の創出における島皮質、眼窩前頭皮質を中心とした脳領域間ネットワークと機能的役割の解明を目指した。さらに、発展的研究として、摂食にかかわるオレキシン神経回路に注目し、報酬獲得に関わる行動選択・意思決定における役割を解明することにした。その結果、島皮質GABA神経の活動低下や島皮質一線条体神経の過活動はリスク志向な報酬獲得行動に影響することが分かり、島皮質は食選択行動を司るネットワークの一旦を担っている可能性が考えられる。また、視床下部に起始核をもつオレキシン神経は、報酬獲得行動において報酬価や選択履歴の重み付けに関与する可能性があり、「食の選択」におけるオレキシン神経の新たな生理的役割を見つけたかもしれない。

【自然科学部門 個人研究】

摂食抑制ホルモンのニューロメジンUによる摂食リズム形成機構の解明

相澤 清香 岡山大学大学院自然科学研究科 助教（特任）

ニューロメジンU（NMU）は、摂食抑制およびエネルギー代謝亢進作用による抗肥満作用を持つペプチドホルモンである。我々は以前に、NMUがラットの脳下垂体隆起部で高発現し、概日リズムを持つことを明らかにしている。NMUの摂食抑制作用と考え合わせると、NMUは時間依存的に摂食を抑制し、摂食にリズムを与える役割をもつ可能性を示唆した。そこで本研究ではNMU欠損ラットを作製し、摂食や代謝機能への影響を検討した。結果は予想に反しており、NMU欠損ラットは野生型ラットと比較して体重の増加を示さなかった。さらに詳細な解析を進めたが、内臓白色脂肪の重量も同程度であり、循環代謝マーカーである総コレステロールやグルコース、インスリンの血中濃度も違いはなかった。NMU欠損による摂食リズムへの影響として、明期、暗期のそれぞれの摂食量を解析したが、NMU欠損ラットは野生型ラットと同程度に、明瞭な摂食の概日リズムを示した。今後は高脂肪食給餌といった負荷の強い条件でさらなる検討を行う必要があるが、本研究結果より、内因性のNMUはラットにおいて、摂食、エネルギー代謝制御にはそれほど重要な役割を持たないことが示唆された。

高脂肪食による血液脳関門破綻と認知機能低下の組織連関の解明

伊藤 慎悟 熊本大学大学院生命科学研究部（薬）微生物薬学分野 准教授

仮説「高脂肪食によるインスリン抵抗性が血液脳関門（BBB）輸送機能低下を惹起する結果、認知症の発症および病態が促進する」ことを明らかにするために、高脂肪食負荷糖尿病モデルマウスにおけるBBB輸送分子の発現・機能変動と脳実質の記憶・認知症関連タンパク質変動の関係を解明することを目的とした。SWATH法を用いた定量プロテオーム解析の結果、軽度インスリン抵抗性状態ではGlut1やMdr1などのBBB輸送機能が低下し、脳実質での異物や薬物の蓄積、脳実質への糖輸送の低下が起きている推察された。一方、重度インスリン抵抗性状態ではMct1やGlut1の発現が上昇し、脳実質への栄養輸送が増加していることが推察された。また、インスリン抵抗性によるBBBにおける輸送タンパク質発現量変動と脳内の記憶・認知機能に関わるタンパク質であるCamKIIやneurofilamentの発現変動に相関性が見られた。本研究結果から、糖尿病の重症度に応じて中枢薬物動態や脳実質への栄養輸送が変化し、これらが糖尿病時の薬物治療や認知機能に影響を与えていることが示唆された。

海藻由来の膜微小胞による抗炎症機構の解明

伊藤 智広 三重大学大学院生物資源学研究所 准教授

ブドウや柑橘類に含まれる植物エクソソーム（膜小胞）が抗ガンなどの幅広い薬理的持性を示すことが報告されている。我々も食経験がこれまでにある海産物に含まれる膜小胞も生体調節に機能を示すのではないかという作業仮説を立て、褐藻類のヒロメ（*Undaria undarioides*）から調製した膜小胞による免疫賦活作用について検討した。ヒロメから超遠心—サイズ排除フィルター混法により調製した膜微小胞は、平均粒子がおよそ300nm大きさと、主に藻体細胞の液胞や褐藻袍に局在していることが分かった。さらに、このヒロメ膜小胞の一酸化窒素産生誘導能（免疫賦活活性）を検討したところ、大腸菌の菌体外多糖であるポリリボサッカライド刺激より弱いマイルドな一酸化窒素産生能を確認した。このヒロメ膜微小胞処理による一酸化窒素合成機構を明らかにするため、Toll様受容体を介した古典的MAPキナーゼやNF- κ Bシグナル伝達経路など詳細に解析したが、Toll様受容体を介した古典的MAPキナーゼとNF- κ Bシグナル伝達経路の活性化に時間的相違があったことから、他のシグナル伝達が惹起されている可能性も考えられた。今後も引き続きこの作用機序の解明についてより詳細に検証していく。

高脂肪食による腸内真菌の変化が炎症性腸疾患に及ぼす影響の解析

今井 隆行 滋賀医科大学消化器内科 博士課程

潰瘍性大腸炎（以下UC）やクローン病（以下CD）を代表とする炎症性腸疾患（以下IBD）は原因不明の慢性再燃性消化管炎症疾患である。近年IBD患者は増加し、30年前と比べて潰瘍性大腸炎やクローン病の罹患者数は10倍近く増加している。その原因としては食生活の変化などの環境因子の変化が1つ考えられている。日本ではここ30年間で食の欧米化が進み、摂取カロリーにおける脂肪の割合が増加している。そこで今回我々は、ヒトの糞便中の真菌を解析し、肥満度によって腸内細菌、真菌が異なるかどうかについて検討を行うこととした。最初に腸内細菌の門レベルでの解析は、CDのBMI 20.5以上でActinobacteriaが認められた。一方でUCではBMIによる変化は認めなかった。次に腸内真菌の門レベルでの解析ではAscomycotaがCDで増加傾向であったが、その傾向はBMI 20.5以上で有意差はないものの顕著に認められた。属レベルでの検討では、腸内真菌についてはBMIでの構成で大きな差は認めなかった。しかしながらUCのBMI20.5以上の群で、*Byssoschlamys*、*Naganishia*が増加を認めた。炎症性腸疾患では、BMIに応じて腸内細菌叢が異なる可能性が示唆された。

緑茶カテキンによる睡眠改善効果の解明

大石 勝隆 国立研究開発法人産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門生物時計研究グループ 研究グループ長
(現 細胞分子工学研究部門食健康機能研究グループ 研究グループ長)

社会の24時間化や高齢化に伴い、睡眠障害は深刻な社会問題となっている。本研究では、我々が独自に開発したヒトの慢性的な不眠症への外挿が可能なストレス性睡眠障害モデルマウスを用いることにより、緑茶ポリフェノールの睡眠障害改善効果について検討を行った。本睡眠障害モデルマウスでは、睡眠時間帯（明期）前半において、覚醒時間の延長とノンレム睡眠時間の短縮、活動量の増加が認められ、活動時間帯（暗期）において、覚醒時間の短縮とレム睡眠時間やノンレム睡眠時間の延長、活動量の減少などが認められる。緑茶カテキンの摂取により、睡眠時間帯への効果は認められなかったものの、活動時間帯の活動量の低下や、覚醒時間の短縮、レム睡眠時間やノンレム睡眠時間の増加をすべて有意に改善した。本睡眠障害モデルマウスでは、海馬における認知機能や情動関連遺伝子の発現が影響を受け、認知機能の低下や不安情動の亢進が誘発されることが明らかとなった。今後は、睡眠障害による認知機能の低下や不安情動の亢進に対する緑茶カテキン摂取の効果についても評価したいと考えている。

温度や酸素が嗅覚や味覚神経を通じて食に与える影響

太田 茜 甲南大学大学院自然科学研究科 特別研究員

味覚を織りなす化学物質を感知する感覚ニューロンは化学物質に限らず、様々な環境刺激に応じてニューロンの活動を低下や上昇させ、本来、主に感知する化学物質への感度も変化させている知見もある。本研究者はこれまでに、嗅覚や味覚やフェロモンなどを受け取る感覚ニューロンの感度に温度や酸素が関与していることを分子遺伝学的な研究から明らかにした (Ohta et al., *Nature commun*, 2014; Sonoda et al., *Cell Reports*, 2016; Ujisawa et al., *PNAS*, 2018)。そこで、この実験系を利用し、化学受容ニューロン内における感覚情報伝達が酸素などの情報にどのように影響を受けるのかなどを調べた。その結果、環境における酸素情報が、忌避性のフェロモン受容ニューロンにおける温度応答性を変化させることが見つかった。今後は、分子レベルでどのような現象が起きているかを捉えることが課題であると考えられる。

日本人2型糖尿病患者の血糖改善を目的とした個別化食事指導介入効果の検証： 無作為化比較試験

大村 有加 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科 博士課程

糖尿病治療において、適切な食事習慣は生涯を通じて向き合うべき継続的な課題である。アメリカ糖尿病学会や欧州糖尿病学会のガイドラインで推奨されるような、“Individualized（患者によって個別化）”された栄養指導を提供するためには、患者の食事を正しく評価することが起点となる。しかし現時点では、糖尿病の臨床現場において、患者個人の食事内容を、科学的妥当性を持って評価した上で栄養指導を提供する方法論はまだ確立されていない。

BDHQは、科学的信頼度（妥当性・再現性）を持って日本人の習慣的な食事を測定できる調査法である。さらに、その結果を対象者向けのフィードバックシートとして出力できる機能も持ち合わせているが、病院での栄養指導に用いられたことはない。

本ランダム化比較試験は、東京慈恵会医科大学を実施施設とし、10年以内に2型糖尿病と診断された125人の成人を対象に、2019年7月から開始した。全対象者を介入群と対照群にランダム化割付し、6ヶ月間で3回の栄養指導を行う。介入群には、BDHQの結果に基づき、糖尿病管理における優先度の高い項目から栄養指導を行い、対照群には、従来行われている、総摂取エネルギー量の指示とエネルギー産生栄養素の説明を中心とする指導を行う。血糖改善効果の評価項目として、HbA1cを用いる。2020年9月に終了予定であり、結果は論文として報告する。

フルクトースによる「やせ型」メタボリックシンドローム発症における 消化管の重要性

小田 裕昭 名古屋大学大学院生命農学研究科栄養生化学 准教授

メタボリックシンドロームは、これまで主に脂質などのエネルギーとりすぎにより肥満が起これ、それが様々な代謝疾患を引き起こすと考えられてきた。しかし、エネルギー摂取は減少しており、食べすぎが問題ではなく、日本人はやせていてもメタボリックシンドロームになってしまう。最近スクロースの取り過ぎがクローズアップされるようになってきた。最近のデータから、生化学の教科書に書かれているこれまでの定説とまったく異なり、構成糖のフルクトースが肝臓に大量に流れ込んで代謝異常を引き起こすのではなく、むしろ腸内細菌の変化が肝臓での脂質合成系を変化させた可能性を示唆するものである。そこで本研究では、ラットとマウスを用いてスクロース・フルクトース摂取による脂質代謝の変動が、腸内細菌によるものであるかを確かなものにするを目的とし、最終的にそれに関わる腸内細菌やその代謝物を同定しようと試みた。混合抗生物質を与え、腸内細菌を抑えた状況でのスクロースの影響を検討した。ラット、マウスで共通して現れた脂質代謝異常は脂肪肝であり、この脂肪肝は抗生物質の投与によって抑制される傾向が見られた。ラットでは高中性脂肪血症も抗生物質によって抑制され、マウスでは、精巣上体脂肪組織重量が抑えられた。これらの結果から、スクロース過剰によって生じる脂質代謝異常は、腸内細菌叢の変化によって起こるものである可能性が高まった。

食物繊維を介した酪酸産生菌による動脈硬化予防

笠原 和之 Research Associate (現 Assistant Scientist), University of Wisconsin-Madison

近年、腸内細菌叢が宿主の恒常性や疾患発症に深く関与していることが次々と明らかになり注目を集めている。本研究では、食物繊維が動脈硬化発症に対して保護的に作用する機序について、腸内細菌叢に着目して検討した。

酪酸産生菌が食物繊維に依存して動脈硬化を抑制するという著者らの最近の研究成果に基づいて、本研究では食物繊維の疾患予防的作用の個人差は、個々の有する腸内細菌叢の違いによるものなのではないか、という仮説を検証した。菌叢の大きく異なる8糞便サンプルを用いて、それぞれのヒトフローラ化マウスを作成し、高食物繊維食を負荷した。盲腸内短鎖脂肪酸を質量分析器にて解析し、酪酸量の多い糞便サンプルならびに最も低いサンプルを選定した。そして、動脈硬化モデルマウスに酪酸量の多い糞便サンプルならびに最も低いサンプルを移植し、高食物繊維食もしくは低食物繊維食を負荷して動脈硬化形成を評価したところ、酪酸量の多い糞便を移植されたヒトフローラ化マウスでのみ高食物繊維食による動脈硬化抑制効果を認めた。すなわち、食物繊維が有する抗動脈硬化作用の個人差が、腸内細菌叢の違いによるものであるという仮説を立証することができた。

ムチン研究ツールとしてのビフィズス菌糖質分解酵素群に関する研究

加藤 紀彦 京都大学大学院生命科学研究科 助教

ムチンは粘膜主成分として多くの機能を有し、免疫制御や微生物—宿主間の共生・共存に様々な役割を果たしている。しかしながら、ムチン分子はその巨大な分子サイズや多量の糖鎖付加による不均質性などから生化学的解析が困難であり、ムチン機能性研究の妨げとなっている。一方、ヒト常在性ビフィズス菌である *Bifidobacterium bifidum* はムチン分解性菌として知られ、その細胞表層に多くの糖質分解酵素を有している。本研究では、ムチンの機能性研究をより容易にするためのムチン糖鎖分解ツールとして、これら *B. bifidum* が保有する糖質分解酵素群の利用可能性について検討した。作用部位の異なる11種の酵素混合液を調製し、ムチン糖鎖の分解性について検討・評価を行った。その結果、分解後のムチンの詳細な糖鎖構造解析から、本酵素混合液の有用性とその応用限界について明らかにするに至った。今後、ツールとしての応用範囲をさらに拡大させることで、ムチン研究への応用利用と新たなムチン機能性の解明が期待される。

腸内細菌によるロタウイルス感染時の下痢症および腸重積症への影響

金井 祐太 大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫分野 助教

ロタウイルスは乳幼児に深刻な嘔吐・下痢症を引き起こし、発展途上国を中心に年間約20万人の乳幼児が亡くなっている。本研究では腸内細菌叢とロタウイルス感染との関連の解明の為、人為的に腸内細菌叢を変化させたマウスに対しロタウイルス感染を試みた。抗生物質と高脂肪飼料を単独もしくは併用して与えたマウスにロタウイルスを経口投与し、感染後72時間のマウス盲腸組織からウイルスの検出を試みた。無処置群では、 1.0×10^5 FFU/100mg（盲腸重量）を超えるウイルスが検出された。また高脂肪食摂取群でも5頭全てからウイルスが検出されたが、ウイルス量は無処置群と比較し減少していた。一方、抗生物質投与群および抗生物質+高脂肪食摂取群の盲腸からは感染性ウイルスは検出されなかった。さらに作用機序の異なる抗生物質：ペニシリン、ドキシサイクリン、カナマイシン、エリスロマイシン、スルファメトキサゾール、ロメフロキサシンをそれぞれ単独投与したマウスにロタウイルスを経口感染したところ、ペニシリンおよびロメフロキサシン投与マウスにおいてロタウイルス感染が顕著に抑制された。今後はこれらの抗生物質を投与したマウスにおける腸内細菌叢の変化をメタゲノム解析により明らかにし、ロタウイルス感染に関連する細菌種の同定を行う予定である。

新種のフルクトフィリック乳酸菌 *Lactobacillus kosoi* の糖代謝系と免疫賦活機能の解明

きゅう たいえい
邱 泰瑛 北見工業大学地域未来デザイン工学科 助教

本研究は、申請者が野菜発酵エキスより発見した新種の難培養性乳酸菌 *Apilactobacillus kosoi*（旧名：*Lactobacillus kosoi*）の持つ特殊な糖代謝機構と免疫賦活機能の解明のため、21種類の糖やピルビン酸を炭素源とする資化性試験およびRNAシーケンシング（RNA-seq）解析を行った。低濃度（2%, w/v）の基質を用いた培養では、Fructoseを糖源とする培地でのみ増殖できることを確認した。高濃度（20%, w/v）の基質を用いた培養では、低濃度では増殖の認められなかったGlucose, Ribose, Lyxose, Xylose, またはArabinoseを単一糖源とする培地で、*A. kosoi*のゆるやかな増殖を確認した。一方、二糖・三糖・オリゴ糖の場合、二糖のLactuloseのみ増殖が認められ、他の糖では、濃度に関わらず*A. kosoi*の増殖はほとんど認められなかった。*A. kunkeei*と*L. plantarum*を対照に行ったRNA-seq解析では、*A. kosoi*と*A. kunkeei*の発現変動遺伝子の割合が*L. plantarum*より高いことが示され、フラクトフィリック乳酸菌に属す両菌の基質への応答性が*L. plantarum*より高いことが示された。新規糖代謝経路への関与が示唆される二遺伝子、すなわち3-hexulose-6-phosphate isomeraseおよび3-hexulose-6-phosphate synthase)、さらに免疫賦活機能に関わるLipoteichoic acid関連遺伝子の発現変動を確認した。本研究により、*A. kosoi*の持つ特殊な糖代謝機構と免疫賦活機能の全容解明へ向けた重要なデータを取得することができた。

グルコースセンサーの不適切な活性化が授乳期の母乳トラブルを引き起こす機序の解明

小林 謙 北海道大学大学院農学研究院細胞組織生物学研究室 准教授

泌乳期の乳腺では乳腺上皮細胞が母乳を産生している。しかし、乳腺上皮細胞の乳産生能力は一定ではなく、乳腺上皮細胞を取り巻く栄養成分に反応して変化すると考えられている。私たちは日常的に多種多様な甘味料を摂取している。しかし、現時点において、乳腺上皮細胞がグルコースやこれらの甘味料を感知し、乳腺上皮細胞の母乳産生能力を変化させているかはわかっていない。そこで本研究では、乳腺上皮細胞におけるグルコースセンサーの発現と、グルコースセンサーの活性化が乳腺上皮細胞の母乳産生能力に及ぼす影響を調べた。

まず、乳腺上皮細胞には膵臓β細胞と同じタイプのグルコースセンサーが発現していることがわかった。続いて、培養した乳腺上皮細胞に非糖質系甘味料のスクラロースを処理すると、乳腺上皮細胞の乳産生能力が低下した。同様の結果は、グルコースセンサーを阻害するラクチゾールによっても得られた。以上の結果より、乳腺上皮細胞のグルコースセンサーは乳産生調節に関与することがわかった。今後、グルコースセンサーの作用機構をさらに検証し、甘味料摂取と母乳分泌異常の因果関係を明らかにする必要がある。

各種遺伝子破壊動物を用いた種々食品機能性成分の網羅的作用機序解明

小林 麻己人 筑波大学医学医療系 講師

食品に含まれる抗酸化成分は生活習慣病の予防に有用と期待されるが、その作用機序は不明な点が多い。本研究では、食品抗酸化成分の作用機序の遺伝学的な解明をゼブラフィッシュを活用して試みた。ゼブラフィッシュはヒトと類似した遺伝子セットをもち、抗酸化成分の解析が簡便で、遺伝子破壊系統の作製が容易なため、本研究に最も適したモデル動物と考えられる。本研究では約50種の食品成分を解析し、そのうち12種の成分がゼブラフィッシュ稚魚で強い抗酸化能を発揮することを見いだした。さらに、この12種のうち7種が抗酸化応答のマスター制御機構Nrf2経路の活性化を介して抗酸化能を発揮することを明らかにした。一方、残りの5種の成分はNrf2経路を介さずに抗酸化能を発揮することがわかり、新規抗酸化機構の発見が期待された。鍵因子と予想される6遺伝子の破壊ゼブラフィッシュ系統を作製し解析を行ったが、抗酸化能の減弱は観察されなかった。そこで、これら5成分を処理したゼブラフィッシュ稚魚のトランスクリプトーム解析を行ったところ、興味深い経路が浮かび上がった。今後はこの成果を活用し、作用機序に迫る予定である。

食嗜好を制御する神経ネットワークの解明

佐々木 努 群馬大学生体調節研究所 准教授
(現 京都大学大学院農学研究科 教授)

肥満とその関連疾患は、公衆衛生上の大問題になっている。これらの疾患の予防を推進するためには、食行動の制御機序を解明する必要がある。人の食行動に一番大きな影響を与える食嗜好の制御メカニズムの全容は未解明であるため、独自開発した「食嗜好逆転モデル」を活用し、記憶痕跡ラベリングと神経活性操作に組織学を組み合わせた解析を計画した。

本助成への申請時から受贈時にかけて、異動・研究室の立ち上げを行ったため、動物実験室の環境が大きく変わり、環境整備から始め、実験条件の再調整中である。記憶痕跡ラベリングはワークしているが、高脂肪食に対するマウスの嗜好性と、D-セリンによる食嗜好変容の表現型が前任地の実験条件よりも弱くなっているため、クリアに表現型を呈する個体を得られていない。それらのサンプルを使って、FASTによる網羅的全脳解析の条件調整中であり、まだ目標とする食嗜好学習の責任神経ネットワークを包括的解明の手掛かりとなる情報は得られていない。今後のプロジェクトの進行が期待される。

母乳成分によるネグレクトの予防と育児行動発現メカニズムの解析

下川 哲昭 高崎健康福祉大学大学院健康福祉学研究科 教授

育児放棄（ネグレクト）の発生については未だ現象論の羅列に過ぎず分子を基盤とした発現メカニズムは不明である。最近我々は、育児行動の発現には胎児期に母体からの下垂体前葉ホルモンであるプロラクチン（PRL）シグナルが必要であると報告した（Sairenji et al., *Proc. Natl Acad Sci. USA*, 114, 13042-13047, 2017）。この発見に基づき、分娩後の乳汁成分に存在する育児行動やネグレクトを誘発させる機能分子の同定と解析を行いネグレクトを抑制させる分子の作用機序の解明を目指している。本研究では、母乳成分のうち育児行動の発現に対するオキシトシン（Oxt）の効果を解析するために、抗体との結合によってOxtを除去したミルク（Oxtの62.3%を除去）を作成できた。今後、Oxt除去ミルクによる哺育によりネグレクト/育児行動の発現を解析する。また、PRLやOxt以外の育児行動因子として胎盤性ラクトゲン（PL）に注目し、ミルク中や母体血中のPLを液体クロマトグラフィー質量分析法で同定できる測定系を確立した。今後は母体血中やミルク中のPL動態と仔の育児行動の発現についての相関を解析する予定である。

*C. elegans*を用いたAGEs生成抑制物質のスクリーニング系確立

須川 日加里 東海大学生物科学研究科生物科学専攻 博士課程
(現 東海大学農学部 博士研究員)

タンパク質はカルボニルを有するグルコース等の糖質と反応し、Advanced Glycation End products (AGEs) を形成する。AGEsは加齢に伴って生体に蓄積し、さらに動脈硬化や糖尿病等の生活習慣病の発症・進行に伴い蓄積が促進する。それ故、AGEsの蓄積を抑制する食品由来の成分を見出せば生活習慣病の発症予防または病態の進行遅延に繋がるのが期待されている。本研究では、*C. elegans*を用いたAGEs生成抑制物質の評価系確立を目的に実験を行った。その結果、日齢に伴って蓄積するAGEsのN^ε-(carboxyethyl)lysine (CEL) が、阻害剤の添加によって抑制され、さらに最大寿命の延長および生存期間中央値の上昇が認められた。しかしながら、高グルコース添加によるAGEs蓄積の増加は認められなかった。そのため、糖尿病モデルとして*C. elegans*を用いたAGEs生成抑制物質の評価には未だ検討が必要である。ヒトの寿命は約80年、げっ歯類においても数年であることから、寿命とAGEs蓄積の相関性調査には時間を要するため、未だに不明な点が多い。*C. elegans*は、寿命が1ヶ月と短命であることから寿命の評価モデルとしても世界的に汎用されており、寿命とAGEs蓄積の相関関係解明の手立てになることが期待される。

アミノ酸欠乏を感知するセンサータンパク質の分子機構の構造基盤

竹下 大二郎 国立研究開発法人産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門 主任研究員

生物にとって、生体内の栄養素の成分と濃度を感知して、代謝機構を変化させる仕組みは重要であり、進化の過程で様々な分子機構を獲得してきた。アミノ酸は、タンパク質の構成材料であるとともに、エネルギー源でもあるため、細胞にとって必要不可欠な分子である。GCN2は、細胞内のアミノ酸濃度を感知する機能をもつアミノ酸センサーとして働くタンパク質である。細胞内のアミノ酸が欠乏状態になると、アミノ酸をチャージしていないtRNAの濃度が上昇する。GCN2は、tRNAと結合することで活性化し、翻訳開始因子であるeIF2 α をリン酸化する。eIF2 α のリン酸化は、タンパク質合成の抑制へと導き、転写因子ATF4を発現させてアミノ酸生合成遺伝子の発現を誘導する。その結果、タンパク質合成過程におけるアミノアシルtRNAの不足によるタンパク質合成停止が免れ、細胞の恒常性が維持される。本研究では、GCN2によるtRNA認識機構と活性化機構を明らかにするため構造機能解析を実施する。GCN2タンパク質を高純度で調製し、tRNAとの複合体形成を確認しており、立体構造解析に最適な条件検討を進めている。

ハイビスカス茶由来新規抗インフルエンザウイルス化合物の病態制御、感染予防への応用

武田 洋平 国立大学法人帯広畜産大学グローバルアグロメディシン研究センター 特任助教

A型インフルエンザウイルス（IAV）は公衆衛生上重要な病原性ウイルスである。本研究では強力な抗IAV活性を有するハイビスカス茶抽出成分に着目し、そのIAV不活化作用機序や活性を担う化合物の同定、更にIAV感染マウスへの投与実験を行い、種々の抗ウイルス対策への応用の可能性を評価した。解析の結果、不活化活性の大部分はハイビスカス茶溶液の酸性pHに依存していることが示された。しかしそれと同時に、弱いながらも酸性pH非依存的な不活化活性を有する低分子化合物が存在する可能性も示された。なお、その様な低分子化合物の1つとしてプロトカテク酸を同定した。次にIAV感染マウスにハイビスカス茶成分を経口投与し治療効果を評価したが有効性は認められなかった。また不活化全粒子ワクチン作製時の不活化剤としてのハイビスカス茶成分の応用の可能性を評価したところ、ハイビスカス茶成分で不活化したウイルスで免疫したマウスにおけるIAV感染予防効果は僅かであった。本研究によりハイビスカス茶成分のIAV不活化機序の一端が明らかとなり、その成果はウイルス学の専門誌であるFood and Environmental Virologyにて報告した。

高脂肪食がもたらす脳の炎症と肥満の関係 —脳に侵入するマクロファージに着目して—

竹村 晶子（旧姓：森田） 奈良県立医科大学医学部解剖学第二講座 助教

高脂肪食の摂取は肥満やメタボリックシンドロームをもたらすことで知られ、最近の研究では高脂肪食がマウスの過食と肥満を招くと報告されている。これは、摂食中枢である脳の弓状核の炎症が原因とされ、その炎症にマクロファージが果たす役割を解明することを本研究の目的とした。高脂肪食を摂取したマウスの弓状核で骨髄由来の単球・マクロファージ系細胞の明らかな増加は認められなかった。しかし、血管周囲マクロファージの増加がみられ、それらは血管内皮成長因子を発現した。血管内皮成長因子には血管透過性を亢進する作用がある。そのため、血管周囲マクロファージは高脂肪食摂取マウスの弓状核における血液脳関門破綻に関与すると考えられたが、血中物質の漏出量の増加はみられなかった。一方でアストロサイトの活性化が認められ、活性化したアストロサイトが脳を保護するバリアとなり血中物質の漏出を防いでいる可能性が考えられた。以上より、高脂肪食摂取マウスの弓状核では血管周囲マクロファージが増加し、血管構築に影響を与えていることが示唆された。

情動中枢を介した摂食行動制御の神経基盤解明

竹本 さやか 名古屋大学環境医学研究所・教授

摂食行動は様々な短期的あるいは慢性的な情動変化により大きく影響を受けるが、その神経機構はほとんどわかっていない。本研究では、マウスモデルを用いて、情動制御に寄与し、近年摂食行動との関連が示唆されつつある扁桃体に焦点を当て、脳内での摂食行動制御機構を、機能的および分子的な両面から明らかとすることを目指した。その結果、扁桃体の特定の神経細胞で、摂食行動中に活動が変化することを見出した。同時に、遺伝子改変動物を用いて扁桃体および関連領域の各微小領域より精密に組織を採取し遺伝子発現解析を推進する手法を用いて、神経核間の類似性を明らかとした。今後これらの手法により、食行動の変化を誘導する条件において神経活動ならびに遺伝子発現の変化を検討する計画である。これらの研究により、摂食行動制御に寄与する新たな分子神経基盤が解明されることが期待される。

機能性食品としての核酸創製を目指した挑戦的研究

田良島（齊藤） 典子 徳島大学大学院医歯薬学研究部 助教（現 講師）

機能性食品成分としての「核酸」は、古くから老化防止効果が示唆され「第7の栄養素」と称されることもあるものの、科学的根拠の乏しさゆえにサケ白子抽出成分がサプリメント等に利用されるのみであった。一方、我々のグループでは、医薬品としての「核酸」開発を目的として、天然型RNAの“生物学的等価体”として機能する4'-チオRNAの開発に成功している。そこで本研究では、この4'-チオRNA、さらにはそのホモログである4'-セレノRNAにより構成されるmiRNA（厳密には擬似miRNA）により、食する（経口摂取）ことのできる「機能性食品としての核酸」の創出を目指した。まず、コレステロール合成への関与が知られるmiR-33の配列中に4'-チオウリジンならびに4'-セレノウリジンを導入した擬似miR-33の合成を検討した。その結果、4'-チオウリジンを導入した擬似miR-33の合成には成功したが、4'-セレノウリジンを導入した場合には、予期しない鎖切断反応が起こり、望みとする擬似miR-33はほとんど得られなかった。我々はその原因を明らかにし、4'-セレノウリジンを導入した擬似miR-33の合成にも成功した。また調製した擬似miRNAがmiRNAとして生体プロセスの制御機能を発揮することも明らかにした。

ヒトの嗜好性に関わる嗅覚受容体の同定

中嶋 藍 東京大学大学院薬学系研究科 特任助教

外界の匂い情報の認識は、生物にとって天敵からの忌避、食物の探索、本能行動の誘発など生存に極めて重要な役割を果たす。嗅覚は単純な匂いの知覚のみならず、味覚情報と統合されて『美味しさ』の知覚にも大きな影響を与えることが知られている。ところが、匂い分子を検出する嗅覚受容体タンパク質は培養細胞や人工膜の中ではきちんとした立体構造をとれず、膜表面に提示されないため、現在in vitroのアッセイ系は確立されていない。そのため、殆どの嗅覚受容体遺伝子は未だリガンドである匂い分子との対応がつかないオーファン受容体である。

本課題では、嗅覚受容体のin vitro評価系を確立するため、ヒト嗅覚受容体を遺伝学的アプローチが比較的容易であるマウス嗅細胞に発現させる方法、および嗅細胞自体をin vitroで作出する手法の開発を目指した。in vitroでの分化誘導により作出する手法については、現在嗅神経細胞の遺伝子発現プロファイルデータから候補となる転写因子を絞り込み、レンチウイルスを用いて線維芽細胞に遺伝子導入し、嗅神経細胞への分化誘導を試みている。

脂肪組織の内分泌系が調節する本能的摂食行動の分子メカニズム

永田 晋治 東京大学大学院新領域創成科学研究科 准教授

生物は足りない栄養素を補償するため探餌し、摂取する行動をとる。この現象はSelf-selectionと呼ばれ、多くの動物で保存されている。しかし、この現象は分子レベルで不明な点が多いのが現状である。近年、私たちは、雑食性昆虫のフタホシコオロギ (*Gryllus bimaculatus*) を用いて、脂肪組織の代謝系の変動とともにSelf-selectionが調節されていることを見出した。そこで、コオロギの脂肪組織から脳神経系に連絡する内分泌性因子を明らかにし、さらには摂食行動との機能的な関係を明らかにすることを目的とした。

脂肪体由来のRNA-sequencing解析の結果、転写物中に数種の分泌性の候補因子を見出した。これらの因子のノックダウン個体を用いて、摂食との関連性を調べた結果、TNF- α の相同因子 (Eiger) をノックダウンしたコオロギ (*eiger*^{RNAi}) において、顕著な食餌量減少が認められた。Eigerを前駆体から分泌性因子に変換させる酵素TACEや、脊椎動物の食欲調節ホルモンNeuropeptide Yの昆虫のアナログNeuropeptide F (NPF) も、Eigerの転写レベルと関連して変動した。つまり、脂肪組織中のEiger/TACE系が脳内のNPFの転写レベルに影響を与え、最終的に食餌量を調節しているということが示唆され、Self-selectionの分子メカニズムの解明への重要な手がかりを得ることとなった。

脂質異化促進と血糖値上昇抑制に効果的な phytol を増やす葉物野菜の加工

奈良井（金山） 朝子 日本獣医生命科学大学応用生命科学部食品科学科 准教授

葉物野菜中のクロロフィルは、内在性のクロロフィラーゼやフェオフィチナーゼによって分解されると抗肥満、抗糖尿病効果が期待される phytol を遊離する。これら phytol 生成酵素の特性や phytol 量を調理加工の観点から調べた研究はこれまでになかった。本研究では野菜・果実中 phytol の定量と酵素的に phytol を増加しうる調理加工条件の検討を目的とした。クロロフィルを含むホウレンソウとキウイについて調べたところ、phytol 含量は前者が多く、各粗酵素とクロロフィル a の反応（pH 7）から phytol 生成活性は後者が高いことが明らかとなった。また、phytol を分析することで、従来の分光学的手法で測定されなかった弱酸性条件での酵素活性を検出することに成功した。さらに、完熟レモンの果実も調べた結果、phytol は検出されなかったが粗酵素は phytol 生成活性を示したことから、クロロフィルや phytol の多少に関わらず、様々な野菜・果実に phytol 生成酵素が存在する可能性が示唆された。今後、その特性に関する情報を収集し、食材の組み合わせを利用して phytol を富化する加工条件を検討していく。

コエンザイム Q10 を高生産する酵母の解析と発酵食品への応用

西田 郁久 島根大学生物資源科学部生命科学科 博士研究員
（現 新潟大学日本酒学センター 特任助教、酒類総合研究所 研究生）

近年、健康長寿社会実現のために健康増進効果や抗酸化能をもつ多様な機能性成分が注目を集めている。コエンザイム Q（CoQ、ユビキノン）は、ミトコンドリアでのエネルギー産生に重要な物質であり、抗酸化作用を持つ。CoQ は、そのイソプレノイド側鎖長により、いくつかの同族体が知られ、ヒトや分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* などでは側鎖長 10 単位の CoQ₁₀ を有する。CoQ は食事成分にも含まれ、サプリメントとしての需要も高い。一方、製パンやアルコール醸造には CoQ₆ を生産する *Saccharomyces cerevisiae* が主に用いられており、CoQ₁₀ 生産を伴った新しい発酵系の開発が期待されている。そこで、本研究では、島根県の自然界から CoQ₁₀ 高生産酵母の取得と発酵食品への応用を試みた。その結果、野生酵母や酵母様真菌を 173 株分離し、そのうち 107 株の CoQ 種を同定し、44 株の CoQ₁₀ 生産菌を取得した。また、CoQ₁₀ 生産菌を中心とする 54 株の菌種を同定した。次に、分離した CoQ₁₀ 生産菌などを用いて製パンや日本酒の小仕込みを行い、新たな発酵食品を試造した。また、*S. pombe* における CoQ₁₀ 高生産のための培養条件検討の過程で、安息香酸などが CoQ₁₀ 生産性を強く阻害することも新たに見出だした。

新たな種なし手法開発のための植物の無核化機構の解明

西村 明日香 東京大学大学院農学生命科学研究科 特別研究員
(現 特任研究員)

近年、消費者の種なし志向の高まりによりブドウの無核化（種なし化）が重要な栽培技術となっている。特に需要が拡大している大粒品種は従来法のジベレリン処理による完全無核化が困難なため、抗生物質であるストレプトマイシン処理を併用した無核化法が広く利用されている。しかしながら、このような農業現場での抗生物質の利用は抗生物質耐性菌の出現とそれによる感染症の拡大要因の一つとして世界的に問題視されている。そこで本研究では、抗生物質を用いない新たな種なしブドウ生産法の開発を目指し、未だ未解明である抗生物質による植物の無核化現象の分子機構の解明に取り組んだ。

具体的にはストレプトマイシンのプラスチド（色素体）でのタンパク質合成阻害作用に注目し、ストレプトマイシン処理によりブドウ花蕾内で発現変動するタンパク質のプロテオーム解析による同定を試みた。その結果、処理サンプルで特異的に発現量が低下したタンパク質を複数見出すことに成功した。それらの中には、他の植物において生殖過程、各種物質代謝に関わることが示唆されているタンパク質が含まれていた。本研究によって同定されたタンパク質を糸口にブドウの無核化制御に新たな道が開かれることが期待される。

メイラード反応で見出した新規色素の食品中での探索と意義づけ

野田 響子 お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科 博士課程
(現 長崎県工業技術センター 研究員)

メイラード反応は、色、香り、味など、食品の嗜好性に関わる様々な化合物を生成し、その品質に影響を与える。多くの加工食品の着色、褐変は、メイラード反応によるものであるため、メイラード反応により生成する色素化合物を解析することで、食品の着色を効率よく制御、促進することが可能となり、その品質向上につながると言える。メイラード反応により生成する色素化合物の研究の多くは、組成が明らかなモデルメイラード反応液を用いることで行われてきたが、実際の食品中において、モデルメイラード反応液より見出された色素化合物を探索、定量した報告はほとんどない。そこで、筆者がモデルメイラード反応液より見出した色素化合物のピロロチアゾレートおよびフルペンチアジネートについて、食品およびその酸加水分解液中を探索、定量した。その結果、ピロロチアゾレートが醤油、味噌、ビール中に確認され、フルペンチアジネートが豆類、麦類およびその発酵食品の酸加水分解液中に確認された。本研究により、モデルメイラード反応液中に確認された色素化合物は実際の食品の加工中においても生成し、その色調に影響を与えることが示された。

水溶性ビタミン、ナイアシンによる体内時計の調節機構の解明

平山 順 公立小松大学保健医療学部臨床工学科 教授

体内時計は、睡眠や代謝などの多様な生理機能に観察される日周変動を作り出す生体の恒常性維持機構である。この機構は、生物の全身の各細胞に存在する細胞時計が基本単位である。正常な体内時計の形成には、細胞時計が組織内で同じ時刻に同調することが必須である。夜勤などのシフトワーク増加や夜食の常習化などの現代の社会環境は、細胞時計の組織内同調を乱し、体内時計を破綻させる。従って、細胞時計の組織内同調を維持するための方法論を構築することは、現代の社会的要因に起因する疾患を予防する上で重要な課題となっている。

食肉やコーヒーといった食品に多く含有される水溶性ビタミンであるナイアシンは、生体内では主にNAD⁺の形で存在し、500種以上の酵素の補酵素として機能する。その結果、代謝、エネルギー産生、および神経系の調節といった様々な生体機能を制御する。本研究は、「水溶性ビタミン、ナイアシンによる体内時計の制御機構」の理解を目的に行い、この過程を制御する候補分子の遺伝子改変個体を作成した。今後は、この遺伝子改変個体の解析を進め、ナイアシンによる体内時計による制御機構を個体レベルでより詳細に明らかにしていきたい。

日本人集団における脂肪酸トランスポーターCD36と非アルコール性脂肪肝との関連およびその機能解析

藤井 亮輔 藤田医科大学医療科学部 助教

明らかな飲酒習慣のない者で、脂肪肝を認める病態を非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD）という。NAFLDには、肝硬変や肝がんに進展する非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis: NASH）と呼ばれる病態も含まれており、その予防と早期治療は、肝疾患の重症化予防において非常に重要である。上記の背景から、我々は日本人集団において脂肪酸の取り込みに関わるCD36という分子に注目し、その遺伝的多型と食生活、脂肪肝およびNAFLDとの関連を巨視的かつ微視的に迫ることを目的とした。468名の日本人の健常な成人集団で、CD36の2つのSNP（rs1761667とrs1527483）と食生活や脂肪肝・NAFLDとの関連を統計学的手法で検討したところ、rs1761667のAA群で単価不飽和脂肪酸の推定摂取量がGG+GA群よりも有意に多く、GG群よりも脂肪肝およびNAFLDのリスクは減少傾向であることを示唆した。この結果は、個人の遺伝的な要因が食生活および脂肪肝に影響を与えている可能性を示唆するものであり、今後の個人に適した栄養指導につながるエビデンスであると考えている。

Induction of melanocyte stem cells differentiation using food polyphenols: Prevention of stress- and aging-induced hair greying

Myra O. Villareal

Ph.D. Faculty of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba

Loss of hair pigmentation is the most obvious sign of aging and is caused by decreased pigmentation or loss of melanocytes, the cells that produces melanin. Here, we determined the effect of ten food bioactive components on pigmentation markers and at the same time, explored the possibility that these compounds may also promote differentiation of melanocyte precursor – melanoblast, into melanocyte, using mouse melanoblast *melb-a* and mouse melanocyte *melan-a*. Differentiation in this study means either increased expression of melanogenesis-associated markers (*Mitf*) or increased expression of markers associated with the induction of melanoblast *melb-a* to melanocytes (*Mitf*, *Bcl2*, *Pax3*).

Results showed that several compounds had increased the expression of differentiation markers *Mitf*, *Bcl2*, and *Pax3* in both *melb-a* and *melan a*. For effective hair pigmentation, melanocytes have to migrate from the stem cell niche to the hair bulb (REF). To verify the effect of the compounds on cell migration, wound healing and invasion assays were performed.

プレバイオティクスとしての開発を目指したスクロースアナログ二糖の機能特性の評価

保坂 浩貴

日本大学大学院生物資源科学研究科 博士課程

我々は、スクロサミン (SucN)、*N*-アセチルスクロサミン (SucNAc)、スクロン酸 (SucA)、およびスクロン酸アミド (SucAm) といったスクロース (Suc) 構造を有するヘテロオリゴ糖である Suc アナログ二糖の合成に成功している。現在、それら Suc アナログ二糖のプレバイオティクス機能の評価を行っており、ビフィズス菌の増殖と分解酵素との関係について調査している。

Suc アナログ二糖に対する資化性試験を行ったところ、各二糖に対する資化性はスクロースと比較して低かった。しかし、*Bifidobacterium pseudocatenulatum* は SucNAc で特異的に増殖することが確認できた。また、*Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* では、全てのスクロースアナログ二糖を良く資化できることが確認できた。このことから、Suc アナログ二糖の資化性は種によって異なることが示唆された。また、生物がオリゴ糖を代謝して栄養源にするためには、それを単糖に分解する必要がある。そこで、Suc アナログ二糖により増殖したビフィズス菌の細胞内グリコシダーゼに関して調査した。

Suc で培養した *B. pseudocatenulatum* では Suc の分解が確認できたが、Suc アナログ二糖の分解は確認できなかった。しかし、Suc で培養した *B. longum* subsp. *infantis* では用いた全ての Suc アナログ二糖の分解が確認できた。このことから、Suc アナログ二糖の分解に関わる酵素の生産は種によって異なることが示唆された。次に、*B. pseudocatenulatum* に注目し酵素の精製を行ったところ、Suc 添加培養時にはスクロースホスホリラーゼが、SucNAc 添加培養時には β -フルクトフラノシダーゼが生産されることが確認できた。このことから、添加するオリゴ糖によって生産される酵素が異なることが示唆された。Suc アナログ二糖に対するビフィズス菌の種特異的な増殖は、その分解に関わる酵素の生産能力の違いによるものではないかと考えている。

食品の匂いによる食欲制御機構の解明

堀尾 奈央 Postdoctoral Research Fellow, Harvard Medical School, Department of Cell Biology

空腹時においしそうな食べ物の匂いを嗅ぐと匂いが強く感じ「食欲」が増すことが経験的に知られているが、その分子神経基盤は全く不明である。匂い情報が摂食に関与する脳視床下部に伝達される可能性が知られており、匂いにより影響を受ける食欲神経回路が存在する可能性が考えられる。一方近年、マウスは食べ物を食べたり見たりすると、脳視床下部の神経活動が抑制されることが報告された。しかし、食べ物の匂いそのものが脳の摂食関連領域の神経活動に対する影響は明らかになっていない。

本研究では、食べ物の匂いに着目し、食べ物の匂いを抽出することにより、視覚を介さない食べ物の匂いを作成した。その匂いを用いて、空腹マウスにおいて、食べ物の匂いが摂食関連領域である脳視床下部の脳神経活動を抑制することを明らかにした。今後は、匂いによる脳視床下部神経活動の抑制と、摂食量の関係を明らかにしたいと考えている。

日本ワインの安全性向上に向けたぶどうの危険性解析とその回避技術の開発

前島 健作 東京大学大学院農学生命科学研究科 助教

近年、国産ワインが成長産業として注目されている。特に、ぶどう生産から醸造加工までを一貫して国内でおこなうことが求められる「日本ワイン」の制度が成立して以降、原料生産のために醸造用ぶどうの苗の需要と圃場の造成が各地で急増しており、ぶどうの生産量と品質の向上が喫緊の課題となっている。本研究では、ぶどうの生産量と品質に大きな影響を与えるさまざまなウイルス病に着目して、まず検出系の改良をおこなった。つづいて、国内でウイルスフリー苗（ウイルス汚染が無い苗）として流通する複数の醸造用ぶどう品種の苗を調査した。その結果、ウイルスフリーとされる苗であっても、すでにウイルスにより汚染されている事例があることを見出した。さらに、複数のウイルスによる重複汚染も高頻度で生じていた。これらウイルスによる汚染は、品種本来の生産性および品質を損なっていると考えられ、国産ワイン産業における潜在的リスクあるいはボトルネックとなっている可能性がある。今後、より詳細にウイルス感染の実情を評価することにより、汚染リスクの回避をおこない、国産ワインの品質向上に寄与できると考えられる。

食物アレルギーのオンサイトスクリーニングを指向した トランジスタ型センサアレイ

南木 創 国立研究開発法人産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門 研究員
(現 同研究所健康医工学研究部門 研究員)

本研究では、食品製造・加工・流通などのオンサイト環境下において食物アレルギーの高速スクリーニングを達成する分析プラットフォームの構築に向け、FET型センサアレイに至適な分子認識膜（SAM）材料の検討を行った。FET型センサを用いることで、多様な食物アレルギーを“煩雑な前処理工程”や“高価な分析機器・試薬”を用いることなく、低コスト・高スループットかつ定量的に分析可能な技術が実現できると考えた。実際、SAMのナノ構造や疎水性に着目することで、アレルギー関連物質（分子量の異なる生体アミン類）への相互作用がそれぞれ変化することを見出し、FETのセンシング能を容易に調節できることを実証した。本研究を通じ、多様なサイズ・構造を持つ分子種により引き起こされる食物アレルギーのオンサイト定量スクリーニングを実現するための材料・デバイスの設計指針が確立できた。本研究を通じて得られた“材料～デバイス開発”に関する知見は、アレルギーに限らず多様な標的物質（環境ホルモンや食中毒誘発細菌など）のスクリーニングに展開し得ることから、「食の安全」を包括的に担保する上で基幹的な分析技術となることが期待できる。

植物の側方成長を駆動する維管束形成層の細胞増殖制御

宮島 俊介 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

植物の成長は、分裂組織と呼ばれる微小な組織での細胞増殖によって駆動されるが、植物はその成長方向に応じて異なる分裂組織を使い分けている。植物の成長様式の1つである側方成長は、樹木の幹の肥厚に代表される植物体を横方向に「太らす成長」であり、維管束形成層はこの側方成長を駆動する分裂組織である。未だ食糧問題の解決を見ない現代社会において、維管束形成層の持続的な細胞増殖を理解する基礎研究は、将来的に、農作物の安定供給を生み出す革新的な農業技術の創発につながり、持続可能な社会の構築に貢献する。

本研究課題においては、モデル植物シロイヌナズナの根を研究材料とし、根の側方成長における細胞増殖を制御する新たな分子として転写因子HANを同定した。すでに、HANによる維管束形成層以外での組織形成での機能は報告されているが、実際にHANが如何にしてそれら組織形成に関与するかについては、不明瞭であった。本研究成果では、この転写因子HANが、サイトカイニンという植物の細胞増殖制御のコアとなる制御系を介し、側方成長の調節を行うことを見出している。今後、この側方成長でのHAN機能を基に、更なる研究から、植物の成長および器官構築におけるHAN機能の共通性および特異性を見出すことができると考えられる。

食由来栄養シグナルによるエネルギー代謝制御機構の解明

宮本 潤基 東京農工大学大学院農学府・農学部 特任助教

近年の欧米食の普及に伴い、食用油として用いられる植物性脂肪の大豆油や菜種油に多く含まれるリノール酸のような $\omega 6$ 多価不飽和脂肪酸の摂取量が増加する一方、えごま油やシソ油などに多く含まれる α リノレン酸のような $\omega 3$ 多価不飽和脂肪酸の摂取量は減少しており、 $\omega 6/\omega 3$ 高不飽和脂肪酸の摂取バランスの破綻は代謝性疾患の発症と関連することが明らかにされている。本研究では、食事脂質-腸内細菌との相互作用、さらにはその代謝産物による長鎖脂肪酸受容体を介した宿主エネルギー代謝制御機構の解明を目的として検討を行った。

腸内細菌が食事の多価不飽和脂肪酸の代謝を制御することで、宿主の高脂肪食誘導性肥満に対する抵抗性に関与することが明らかとなった。本研究は食-腸内細菌-宿主の相互連関が、宿主のエネルギー恒常性維持に寄与することを示唆しており、腸内細菌や代謝産物が病態に対してだけでなく、我々の日常生活においても重要な役割を果たしている可能性が示された。今後、腸内細菌叢及び代謝産物を標的としたエネルギー代謝異常疾患に対する新たな治療法の開発が期待される。

発生工学技術による日本人型2型糖尿病モデルの構築と 大麦による糖尿病抑制機構の解明

望月 和樹 代表研究者 山梨大学大学院総合研究部生命環境学部地域食物科学科 教授
岸上 哲士 共同研究者 山梨大学大学院総合研究部生命環境学部生命工学科 教授

近年、母親が痩せ型で、胎児への栄養が不足した場合には、子供が生活習慣病になりやすい事がわかってきた。特に日本では、妊婦の過度なダイエットや不妊治療等によって低出生体重児の割合が急増しており、生活習慣病の罹患者が激増することが危惧されている。このような背景の中、我々研究グループは、胚発生に α MEM（低タンパク質、低グルコース培地）で培養し胚をマウスの子宮に戻して生まれてきたマウス（MEMマウス）は、高脂肪高ショ糖食の負荷による軽度肥満でも糖尿病を発症することを発見した。本研究では、MEMマウスが日本人と同様の2型糖尿病形質を有するか、大麦によって2型糖尿病や合併症の発症抑制が可能かを検証した。その結果、MEMマウスは、食後高血糖を呈すること、末梢白血球において、動脈硬化に関連する炎症遺伝子のmRNA発現が高いこと、炎症性サイトカインの発現誘導を促進する遺伝子（*SI100a8*、*Nox2*）のmRNA発現は、大麦の投与によって抑制しうることが明らかとなった。以上の結果は、MEMマウスは日本人のように食後高血糖が増大しやすく、動脈硬化関連疾患が発症しやすいモデルの可能性が高いこと、大麦は動脈硬化関連疾患を抑制しうることが明らかとなった。

共役脂肪酸の脂質形態の違がその生理作用に及ぼす影響

山本 幸弘 県立広島大学生命環境学部生命科学科 准教授
(現 県立広島大学生物資源科学部地域資源開発学科 准教授)

脂肪酸の中には、ドコサヘキサエン酸やエイコサペンタエン酸に代表される高度不飽和脂肪酸のように、脳機能改善作用や動脈硬化抑制作用を有するような、機能性脂肪酸と呼ばれるものがいくつかある。本研究で注目した共役リノール酸(CLA)は、抗がん作用や抗肥満作用が知られる機能性脂肪酸の一つであるが、これまでCLAの機能の多くは遊離脂肪酸型のもので評価されてきた。ところで、脂肪酸の食品における利用形態を考えると、トリアシルグリセロール型やリン脂質型が考えられる。そこで、本研究では、CLAの抗肥満作用を、遊離脂肪酸型とリン脂質型で比較・評価することを目的とした。リン脂質型CLA(CLA-PC)は酵素的に調製し、*sn*-2位にCLAが結合したホスファチジルコリンを得た。3T3-L1前駆脂肪細胞を用いて、CLAとCLA-PCが脂肪蓄積を抑制する作用を評価したところ、CLA-PCは濃度依存的に脂肪の蓄積を抑制した。さらにその効果はCLAよりも有意に高かった。以上のことからCLA-PCはCLAを摂取するにあたり、効果的にその生理機能を発揮できる分子形態であることが示唆された。

※所属、役職は申請時、()内は2020年7月報告書提出時