

平成28年度学術研究奨励金研究成果概要

〈自然科学部門 受贈者一覧〉

【共同研究奨励金】

No	研究課題	代表研究者	所属	役職
1	食品成分による記憶と腸管免疫の維持・改善に関する研究	小林 正紀	北海道大学大学院薬学研究院 (現 北海道大学病院薬剤部)	准教授
2	新素材、水溶性糖鎖ポリマーβ-1,2-グルカンの機能性探索	中島 将博	東京理科大学理工学部 応用生物科学科	助教

【個人研究奨励金】

No	研究課題	研究者	所属	役職
1	酸化ストレスを原因とする脂肪肝の発症機構と蓄積脂肪の抗酸化における役割	李 在勇	山形大学大学院 医学系研究科	博士 課程
2	新規ココ味物質オクトルミン酸の発酵生産法の開発と代謝制御機構の解析	伊藤 智和	名古屋大学大学院 生命農学研究科	助教
3	アレルギー予防食品としてのメチル化カテキンの有用性	岩崎 雄介	星薬科大学大学院 薬学研究科	助教
4	低栄養は総死亡および癌死亡の予測因子である。健康者の15年間追跡縦断研究結果より	梅木 陽子	久留米大学大学院 医学研究科	博士 課程
5	腸内細菌叢をターゲットとした動脈硬化抑制のための食事介入	江本 拓央	神戸大学大学院 医学研究科	博士 課程
6	生体内における不飽和脂肪酸代謝物が脳機能に与える影響とそのメカニズムの解明	大黒 亜美	関西学院大学理工学部 生命医化学科	助教
7	骨格筋量を維持・増加させる天然機能性素材の探索	大澤 匡弘	名古屋市立大学大学院 薬学研究科	准教授
8	摂食と寿命を制御する新規生理活性ペプチドの作用メカニズム	大野 速雄	東京大学大学院 理学系研究科	特任 助教
9	妊娠中の食事パターンが産後うつに与える予防効果に関する疫学研究	岡田恵美子	北海道大学大学院 医学研究科	特任 助教
10	豚コロナウイルスの増殖に向けた分子ウイルス学的基盤の構築	神谷 亘	大阪大学微生物病研究所	特任 准教授
11	高立体選択的ストレッカー法による光学活性アミノ酸の安全・安心な化学合成	川崎 常臣	福井大学大学院 工学研究科	准教授
12	善玉菌の免疫賦活機構の解明-菌体多糖とレクチンの相互作用解析	河崎 徳人	Institute of Food Research (英国 食品研究所)	キャリアトラック リサーチリーダー
13	低加圧二酸化炭素マイクロバブルで生じる微生物細胞膜の損傷メカニズムの解析	小林 史幸	日本獣医生命科学大学 応用生命科学部	講師
14	腸幹細胞培養技術を応用した新規プロバイオティクス探索ツール	斉藤 伸一	北海道大学大学院 農学研究院連携研究部門	博士 研究員
15	気相匂い応答測定法を用いた、嗅粘液による匂い応答増強機構の解明	佐藤 幸治	自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター	特任 准教授
16	筋線維タイプに着目した食肉の呈味性化合物の網羅的解析	澤野 祥子	福岡女子短期大学 食物栄養科	講師
17	顕微ラマン分光を用いた乳酸菌バイオフィルム中の代謝産物解析法の新規開発	重藤 真介	関西学院大学理工学部 化学科	准教授
18	食に伴う腸内フローラ変動が薬物投与設計におよぼす影響	嶋田 努	金沢大学附属病院	准教授
19	貪食受容体による栄養摂取と感染防御に関する研究	白土 明子	金沢大学医薬保健研究域 薬学系	准教授
20	糖質制限ダイエットに伴う心血管イベント増加メカニズムの解明	東口 治弘	東京大学医学部附属病院 循環器内科	特任 助教

No	研究課題	研究者	所属	役職
21	Omega-3脂肪酸による新たな神経機能制御機構の解明	鳥山 道則	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
22	NAD代謝を介した脂肪細胞分化・増殖機構の解明	中川 崇	富山大学先端ライフサイエンス拠点	特命助教
23	定量的質量分析計を用いた小腸・腎栄養素吸収トランスポーターの食物による網羅的発現変動解析	永森 收志	大阪大学大学院 医学系研究科	准教授
24	コリネ型細菌の機械受容チャネルMscCGによるグルタミン酸放出機構の解明	中山 義敬	Victor Chang Cardiac Research Institute	Postdoctoral research fellow
25	全粒粉小麦摂取による抗肥満・抗酸化作用が認識機能に及ぼす影響について	福井 浩二	芝浦工業大学 システム理工学部	准教授
26	可溶性HVEMのワクチン賦活化効果によるインフルエンザウイルス感染防御	藤本 佳万	九州大学大学院 医学研究院	助教
27	妊娠期における多価不飽和脂肪酸の摂取と胎盤輸送機能の関連	古堅 彩子	北海道大学大学院 薬学研究院	助教
28	機能的食品香料の開発を目指した匂いが誘発する生理応答を担う脳領域の同定と機能解析	松尾 朋彦	関西医科大学附属生命医学研究所 神経機能部門	特別 研究員
29	プロバイオティクス由来機能性多糖を用いた新奇アジュバントの創製	松崎 千秋	石川県立大学 生物資源工学研究所	助教
30	プロポリス成分による自己免疫疾患の治療と予防効果の検証	丸山 貴司	岐阜大学医学部	テニュアトラック 助教
31	プレバイオティクスとしてのロイヤルゼリーによる成長促進と寿命延長の分子基盤	宮下 惇嗣	東京大学大学院 薬学系研究科	博士 課程
32	妊娠期オステオカルシン摂取による次世代糖脂質代謝異常の予防戦略	安河内友世	福岡大学薬学部 統合臨床医学講座	講師
33	「食べる順番」による糖尿病発症予防に関する研究：腸内細菌叢とインクレチン分泌能に対する食の効果	矢部 大介	関西電力医学研究所	副所長
34	カルシウム味受容の構造機能生物学的検証	山下 敦子	岡山大学 医歯薬学総合研究科	教授
35	魚介類由来必須微量栄養素セレンによるAβ蓄積抑制効果の検討	吉田さくら	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科	助教
36	食物アレルギー予防を目標とした2歳児の食物アレルギーと乳児期の皮膚トラブルとの関連検討	米澤かおり	東京大学大学院 医学系研究科	博士課程
37	発酵食品摂取と生活習慣病予防：大規模コホート研究データの利用と解析	和田 恵子	岐阜大学大学院 医学系研究科	准教授

(所属、役職は申請時、敬称略、五十音順)

【自然科学部門 共同研究】

食品成分による記憶と腸管免疫の維持・改善に関する研究

小林 正紀 北海道大学大学院薬学研究院 准教授（現 北海道大学病院薬剤部 准教授）
高橋 夏子 北海道薬科大学薬学部 講師
井関 健 北海道大学大学院薬学研究院 教授

本邦において認知症の予防および軽減方法の確立は重要な課題である。これまでに脳アストロサイトからのモノカルボン酸輸送担体（MCT）を介したニューロンへの乳酸供給が記憶形成に重要であることが報告されている。一方で腸は「第二の脳」とも呼ばれる独自の神経ネットワークを有しており、近年、脳と腸が互いに密接に影響を及ぼしあう「脳腸相関」が注目されている。小腸の免疫においてパイエル板から分泌される immunoglobulin A (IgA) と腸管パネート細胞から産生される抗菌ペプチド α -defensin 5は、免疫の指標として様々な疾患治療・予防への応用が期待されていることから、本研究ではMCT・IgA・ α -defensin 5を指標とし、食品成分の影響を解析することで脳・腸両方に効果を示す食品成分の探索を行うことを目的とした。その結果、記憶の改善効果を有すると報告されている食品成分をラットに経口投与し、IgA分泌および α -defensin 5発現を解析したところ、一部の食品成分で有意な増大を示した。またこの作用が直接腸管の細胞に応答しているかを明らかにすべく、ヒト結腸癌由来Caco-2細胞を用いて検証したところ、前述の食品成分は α -defensin 5発現を有意に増大させた。さらに本食品成分経口投与後の脳のMCT発現を解析したところ、対照と比較して増大させた。以上、本研究により脳、腸両方において効果を示す食品成分を明らかにし、記憶および小腸免疫の両方の改善につながる可能性を見出した。

新素材、水溶性糖鎖ポリマー β -1,2-グルカンの機能性探索

中島 将博 東京理科大学理工学部 助教
山本 憲二 石川県立大学生物資源工学研究所 教授
片山 高嶺 京都大学大学院生命科学研究科・統合生命科学専攻 教授
中井 博之 新潟大学大学院自然科学研究科 准教授

糖鎖の機能性が近年注目されているがその多くは調製困難で機能性評価は難しい。 β -1,2-グルカンもそのような糖鎖の一つであった。筆者らが独自に発見した β -1,2-グルカンの合成酵素と分解酵素の組み合わせにより様々な重合度の β -1,2-グルカンの作り分けが原理的には可能となった。本研究では、これらを用いて重合度2（ソホロース）、3-6、10以上、100以上、1000以上の β -1,2-グルカンをそれぞれグラム単位以上で調製することに成功した。そこで、これを用いた免疫賦活活性の誘導試験を行った。その結果、重合度100以上の β -1,2-グルカンにおいて腸管免疫賦活活性が見出された。また、主要な腸内細菌による資化性試験により、ソホロースが選択的に乳酸菌やビフィズス菌を増殖させること、これらの菌が著量の乳酸や酢酸を培養上清中に分泌することを見出した。

【自然科学部門 個人研究】

酸化ストレスを原因とする脂肪肝の発症機構と蓄積脂肪の抗酸化における役割

李 在勇 山形大学大学院医学系研究科大学院 博士課程

本研究では、通常餌に加えて、飽和脂肪酸に富む餌と魚脂を多く含み不飽和脂肪酸含有量の高い餌を摂取したマウスに、肝障害剤のチオアセトアミドを投与して障害の程度について評価した。その結果、肝臓に一過性に蓄積した脂肪滴には、チオアセトアミドによる障害から肝臓を保護する働きのあることが明らかになった。その際に、不飽和脂肪酸に富む餌を摂取したマウスの肝障害が最も軽度なことから、障害に対する保護効果については不飽和脂肪酸の方が高いことが分かった。不飽和脂肪酸は酸化を受け易いが、見方を変えると活性酸素を消去し、それにより酸化障害を軽減していると考えられることができる。酸化ストレスの原因となる活性酸素が脂肪酸を酸化することで減少すれば、機能的に重要な細胞膜リン脂質などが酸化を免れ細胞にとっては都合がよい。酸化ストレスを受けた細胞では小胞体ストレス応答が起こり、脂肪合成が亢進するが、以上の結果は、蓄積した脂肪が抗酸化に働くことを示唆している。

新規コク味物質オフトアルミン酸の発酵生産法の開発と代謝制御機構の解析

伊藤 智和 名古屋大学大学院生命農学研究科 助教

オフトアルミン酸 (γ -Glutamyl-2-aminobutyryl-glycine) は、医薬品または食品産業で利用が見込まれるグルタチオンアナログである。これまでオフトアルミン酸などのグルタチオンアナログの微生物生産法は報告されていなかった。効率的な生産法の確立は、生理機能の解析や、産業的な利用を可能にする礎である。本研究では、先行研究によって見出された *E. coli* のオフトアルミン酸高蓄積株 (*yggS*欠損株) をプラットフォームに、オフトアルミン酸の新規生産法の確立に取り組んだ。

オフトアルミン酸合成酵素 (GshA および GshB) の過剰発現、GshA の生成物阻害に対する脱感作が、オフトアルミン酸生産において極めて有効なアプローチであることを見出した。また、IlvE や GlyA などのオフトアルミン酸を構成するアミノ酸の異化に関与する PLP 酵素を特異的に阻害することで、生産性を更に向上できることを見出した。上述の脱感作異を有した変異型 GshA および GshB を共発現する *yggS/ggt/ridA* 三重欠損株を 1mM のオフトアルミン酸構成アミノ酸を含む M9 培地において培養することで、231 $\mu\text{mol/L}$ のオフトアルミン酸の生産が可能であることが示された。

また、今回開発したオフトアルミン酸の生産系に、GshA の基質結合部位の拡張変異を加えることで、食品添加物として既に日米において認可されているグルタチオンアナログ、 γ -EVG の生産も可能であった。すなわち、本生産系はオフトアルミン酸のみならず、様々なグルタチオンアナログの生産法として利用できる可能性が示唆された。

アレルギー予防食品としてのメチル化カテキンの有用性

岩崎 雄介 星薬科大学大学院薬学研究科 助教

アレルギー予防食品としてメチル化カテキンの新たな機能性を評価するために、気管支喘息モデルマウスを用い、喘息の予防または症状緩和ができる可能性について評価した。LC/MSの分析結果から、べにふうき茶にはメチル化カテキンが多く含まれていることを確認した。気管支喘息モデルマウスを作製し、メチル化カテキンの摂取が血清中メタボロミクスに与える影響を評価したところ、コントロール群と気管支喘息群の間には主成分分析による識別を認めることができたが、本研究の条件下ではべにふうき茶が気管支喘息の症状緩和には大きく寄与できなかったことが示された。今後は、メチル化カテキンをより高濃度に設定し、さらに飲水期間を長く設定するなど、条件を変えることで気管支喘息の予防または症状緩和の食品として利用できるかを確かめていく必要があると考えられる。

低栄養は総死亡および癌死亡の予測因子であるか —健常者の15年間追跡縦断研究結果より—

梅木 陽子 久留米大学大学院医学研究科
(現 福岡女子大学国際文理学部)

先行研究により、血清アルブミン低値は急性期患者において予後に対する独立した危険因子であることが報告されているが、健常者を対象とした長期追跡調査における検討は十分ではない。そこで血清アルブミン値レベルと全死亡および疾患特異的死亡との関係を、一般住民検診受診者の追跡調査結果を用いて検討した。T町の住民検診参加者で40歳以上の1,905名を対象とし、15年間の追跡期間中の死亡者343名中、欠損値のない337名を解析対象とした。

Cox比例ハザード分析の結果、低アルブミンは全死亡 (HR: 0.39, 95% CI: 0.24-0.65)、癌死 (0.43, 0.18-0.99)、感染症による死亡 (0.21, 0.06-0.73)、脳心血管疾患死 (0.19, 0.06-0.63) の独立した予測因子であった。また、血清アルブミン値の最低四分位群に対する最高四分位群の全死亡と脳心血管疾患死の交絡因子で調整後のハザード比は、それぞれ0.59 (0.39-0.88)、0.15 (0.03-0.66) であった。健常な一般住民において、血清アルブミン値レベルは将来の全死亡と疾患特異的死亡の予測因子であることが示唆された。

腸内細菌叢をターゲットとした動脈硬化抑制のための食事介入

江本 拓央

神戸大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学 大学院生
(現 Departments of Laboratory Medicine and Pathobiology and Immunology,
University of Toronto, Post doctoral fellow)

我々は冠動脈疾患を代表とする動脈硬化性疾患が腸内細菌叢と関係しているのではないかと仮説を立てており、食事介入から腸内細菌叢を変化させることで動脈硬化に介入することを目標としている。

1つ目の実験は、人における冠動脈疾患患者の腸内細菌叢を明らかにすることである。以前 T-RFLP 法での菌叢を報告していたが、より詳細に次世代シーケンサーを用いた 16SrRNA 遺伝子シーケンス解析法を用いた解析を行った。科レベルの解析結果では、冠動脈疾患患者では、*Lactobacillales* 目の中の、*Streptococcus* 科が増加していた。また、以前 Enterotype III に属する方が多いことを報告している。今回 Nature に記載された Enterotype 解析を用いた場合も、Enterotype III に属する人が冠動脈疾患患者に多いという結果であった。

2つ目の実験は、動脈硬化モデルであるアポ E ノックアウトマウスを無菌状態にした場合の変化を観察した実験である。結果は、腸内細菌が存在しないことで、胆汁酸の再吸収が増加し、肝臓のコレステロール含有量は増加していた。さらに、末梢組織から血液を介して肝臓へのコレステロール逆転送が抑制され、結果として血中コレステロールが上昇していることが判明した。

冠動脈疾患患者における腸内細菌叢を詳細に検討しており、近い将来報告する。また、腸内細菌が胆汁酸代謝を介して血清コレステロールを維持する機序が明らかになってきた。将来的には動脈硬化性疾患に対して食事から介入できる方法を見出したいと考えている。

本研究を遂行するにあたり、助成を賜りました公益財団法人三島海雲記念財団に心より感謝申し上げます。

生体内における不飽和脂肪酸代謝物が 脳機能に与える影響とそのメカニズムの解明

大黒 亜美

関西学院大学理工学部生命医化学科 助教

アラキドン酸や DHA など不飽和脂肪酸の摂取は、ヒト乳児の精神発達指数を増加させることや老齢ラットの学習や記憶の低下を改善することが報告されているが、これらの作用機序は十分には明らかとなっていない。本研究では、アラキドン酸や DHA から生体内でチトクローム P450 によって産生される水酸化体及びエポキシ体が、アラキドン酸や DHA よりも効果的にラット神経モデル細胞 (PC12 細胞) の突起伸長を促進することを明らかにした。これらの酸化体の産生に関与する P450 分子種については、ラット精製 P450 を用いた再構成系により LC-MS を用いて同定した。PC12 細胞の突起伸長を最も効率的に促進したアラキドン酸エポキシド (14,15-EET) を産生する P450 (CYP2C11、2C13、及び CYP2C23) は、PC12 細胞で発現していることが確認され、これらの活性阻害はアラキドン酸による突起伸長促進作用を抑制した。さらに 14,15-EET による突起伸長の促進作用は、カチオンイオンチャネルである TRPV4 によるカルシウムイオンの流入を介した作用であった。本研究によりアラキドン酸及び DHA の P450 により産生される酸化体の神経細胞における作用を明らかにすることができた。

骨格筋量を維持・増加させる天然機能性素材の探索

大澤 匡弘 名古屋市立大学大学院薬学研究科神経薬理学分野 准教授

超高齢社会を迎えた現代では、高齢者の方が健康的かつ活発に活動できる毎日を送ることを実現することが大切です。高齢者が活動できなくなる理由には、加齢に伴う身体機能の低下がありますが、全身の筋肉（骨格筋）の減少と筋力の低下が主な原因です。今回の研究では、筋肉量を維持・増加できる成分を、食品（特に温泉藻類）の中から見つけ出すため、私たちが開発した多数の成分を一度に分析する技術を用いて検討しました。まずは温泉藻類のエタノール抽出ライブラリを作製しました。このエタノール抽出ライブラリから骨格筋量の維持に必要なホルモンであるインスリンの反応を増強する抽出成分を同定しました。つぎに、インスリンの反応を増強させると骨格筋量が増えるのかについて動物を用いて検証するため、キクカと呼ばれる生薬を用いて検討を行いました。骨格筋量の減少を短時間で評価するため、がん細胞を移植したマウスで検討を行ったところ、がん接種18日後で体重と骨格筋量の著しい減少が認められ、キクカによりこの変化が軽減しました。また、キクカは脂肪組織の変性を抑えて、骨格筋量を維持していることもわかりました。これらのことは、温泉藻類にも同様の効果があることが期待され、今後、新しい機能性食品としての温泉藻類の可能性を見出すことができました。

摂食と寿命を制御する新規生理活性ペプチドの作用メカニズム

大野 速雄 東京大学大学院理学系研究科 特任助教
(現 Memorial Sloan Kettering Cancer Center)

食欲制御の機構や摂食が及ぼす生理作用を様々な動物種において解明することは、現代社会において大きな意義を有する。本研究では、分子・細胞レベルでの精緻を極めた解析が可能な線虫*C. elegans*をモデルとし、最近になって発見された線虫の新規生理活性ペプチド（CeRYamideペプチド）とその受容体（NPR-22）について、詳細な生理機能を解明することを目指した。

CeRYamideペプチドは哺乳類のニューロペプチドY（NPY）ファミリーと類似したC末端構造を有し、餌の存在に依存して少数の咽頭神経（M1、M2）から分泌される。CeRYamideペプチドは、NPR-22を介して①摂食行動、②寿命、③産卵行動、④静止行動といった餌と関連する多様な現象を制御する。細胞特異的レスキュー実験や変異体解析から、CeRYamideペプチドは摂食行動と寿命の制御においてはMC神経、産卵行動の制御においてはRIH神経由来のセロトニンシグナルに作用することが明らかとなった。本研究により、RYamide型ペプチドがネガティブフィードバックを介して摂食を制御する機構が異なる生物種間で広く保存されている可能性が示唆された。

妊娠中の食事パターンが産後うつに与える予防効果に関する疫学研究

岡田 恵美子 北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学分野 特任助教

産後うつは、社会的および公衆衛生上の対策を講ずべき課題であり、発症後の対策のみならず発症前に予防することが極めて重要である。妊娠中の食事パターンに着目し、産後うつに与える影響を検討した報告は限られており、一致した見解は得られていない。そこで本研究では、日本人妊婦を対象とした前向きコホート研究を実施し、妊娠中の食事パターンが産後うつ発症に与える影響を疫学的に明らかにすることを目的とした。札幌市内の三つの産科病院の産前健診（妊娠24～35週）を受診した妊婦とそのパートナーに対し、うつや基本項目、食習慣を含めた自記式質問票を配布した。さらに、妊娠中の質問票の返送があった者に対し、出産予定日の6～8週間後に、産後うつや基本項目を含めた自記式質問票を送付した。その結果、妊娠中の質問票は546人から、産後は286人から回答が得られた（2017年7月20日現在）。妊娠中の食事パターンを同定するために因子分析を実施したところ、Healthy、Noodle、Japanese patternの3つの食事パターンが抽出された。エジンバラ産後うつ病質問票で評価した母親の産後のうつの割合は11.4%であり、全国値と同程度であった。今後、質問票の返送が揃い次第、妊娠中の食事パターンと母親の産後うつ発症との関連性を検討する予定である。

豚コロナウイルスの征圧に向けた分子ウイルス学的基盤の構築

神谷 亘 大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター臨床感染症学研究グループ 特任准教授

食の科学を考えるうえで、食品を安定的に供給するために、畜産業における感染症対策は根本的な命題である。コロナウイルスは、ヒトや動物に感染し、様々な病気を引き起こす原因ウイルスである。例えば、食肉として我が国において重要な養豚産業において、重篤な下痢を引き起こす豚流行性下痢ウイルス（Porcine epidemic diarrhea virus; PEDウイルス）が知られている。PEDウイルスの感染症対策を考えるにあたり、その原因ウイルスの解析は必須である。

そこで、現在のウイルス学の基礎技術であるウイルスの遺伝子操作系を用いて、野外で流行しているウイルス株のウイルス学的特徴を明らかにすることを試みた。PEDウイルスの標準株であるCV777株の全長を、長鎖DNAの保持に優れている細菌性人工染色体（BAC）に組み込んだ。このDNAを培養細胞に導入することで感染性ウイルス粒子の回収に成功した。

次に、このCV777株ベースのDNAを元に日本での野外流行株のS遺伝子を持つ各種キメラウイルスの作製を試みた。S遺伝子は、細胞側のレセプターを結合しPEDウイルスの感染に重要な役割を果たす。それゆえに病態発現に関与していると考えられている。各種キメラウイルスを作製した結果、それらのキメラウイルスは、ウイルスの増殖が顕著に減少することが明らかとなった。今後、このキメラウイルスの性状を明らかにすることでPEDウイルスの病態発現機構が明らかになると考えられた。

高立体選択的ストレッカー法による 光学活性アミノ酸の安全・安心な化学合成

川崎 常臣 福井大学大学院工学研究科 准教授
(現 東京理科大学理学部第一部応用化学科 准教授)

自発的不斉ストレッカーアミノ酸合成と引き続く固体アミノニトリルの顕著な不斉増幅に基づいて、キラルアミンを用いる高立体選択的ストレッカー合成を開拓した。すなわち、ベンズヒドリルアミンキラル誘導体、アキラルアルデヒド、シアン化水素とのストレッカー反応、引き続く固体中間体アミノニトリルのキラリティー向上により最高で99.5%以上のジアステレオマー過剰率を持ったアミノニトリルを合成した。種々のアキラル芳香族、ヘテロ芳香族アルデヒドが適応可能な高立体選択的手法であり、三成分反応により生じる低ジアステレオマー過剰率の固体アミノニトリルのさらなる攪拌により、立体選択性の向上を伴って、L-およびD-アミノニトリルを与えた。アセトアルデヒドを基質とするL-アラニンの不斉合成をも達成した (98% ee)。本手法は、アミノ酸合成のキラル中間体の結晶化に基づく不斉合成であり、濾別するのみで高純度生成物を高収率で与える。また、金属試薬等を必要とせず、常温・常圧下、微量溶媒中での濃厚条件下、安価なシアン化水素を用いる高立体選択的三成分反応であり、低環境負荷型の安全・安心なアミノ酸不斉合成法と言える。

善玉菌の免疫賦活機構の解明 —菌体多糖とレクチンの相互作用解析—

河崎 徳人 Institute of Food Research キャリアトラックリサーチリーダー
(現 Quadram Institute キャリアトラックリサーチリーダー)

納豆菌や乳酸菌はいわゆる善玉菌である。従来、善玉菌の健康促進効果は直接悪玉菌を除去することに由来するとされてきた。近年それに加えて、善玉菌の免疫賦活作用が報告され、善玉菌が腸管免疫の発達および恒常性維持に貢献していることが示唆されている。しかしながらその分子メカニズムには未だ不明な点が多い。

本研究では、免疫賦活作用のある善玉菌成分として善玉菌が産生する多糖に着目した。納豆菌や乳酸菌はフルクトースで構成される多糖レバンを産生する。レバンは免疫賦活多糖として知られているが、その免疫賦活メカニズムは不明である。

腸管の免疫細胞にはレクチンと称される多糖受容体が発現している。多糖とレクチンの相互作用は免疫細胞を活性化する。私たちのグループはDectin-2と称されるレクチンが様々な腸内微生物を認識することを既に明らかにしてきた。

本研究では「レバンはDectin-2に認識され、免疫細胞を活性化する」という仮説を検証した。レバンとDectin-2との相互作用を解析した結果、*Bacillus subtilis*由来レバンはDectin-2に認識されることを発見した。さらに、*B. subtilis*由来レバンはDectin-2を介して、樹状細胞からサイトカインTNF α 産生を誘導した。今後は*B. subtilis*由来レバンの構造解析とマウスを用いた免疫賦活能評価試験を行う予定である。

低加圧二酸化炭素マイクロバブルで生じる微生物細胞膜の損傷メカニズムの解析

小林 史幸 日本獣医生命科学大学応用生命科学部食品科学科 講師

本研究では、近年我々が食品殺菌技術として考案した低加圧二酸化炭素マイクロバブル (MBCO₂) の殺菌機構の鍵と考えられる細胞膜への影響について検討した。MBCO₂処理後の生存 *Saccharomyces pastorianus* 数は至適培地を用いた測定では緩衝液の pH 低下に伴い減少したが、最少培地を用いた測定では緩衝液の pH に関わらず同じように減少した。よって、MBCO₂における溶存 CO₂濃度による *S. pastorianus* の細胞膜への傷害が示唆された。加えて、pH 3の緩衝液中の *S. pastorianus* の細胞内 pH (pH_{in}) は、MBCO₂の有無に関わらず、即ち、死滅とは関係なく 45℃に温度上昇させることで約 3.5まで低下したが、pH 4および5の緩衝液中では全く低下しなかった。そのため、加圧 CO₂の殺菌機構の1つと考えられていた *S. pastorianus* の pH_{in}低下は、死滅とは直接関係なく細胞外 H⁺の浸透により生じることが明らかとなった。また、MBCO₂処理により *S. pastorianus* の蛍光偏方向性およびアルカリフォスファターゼ活性は共に 29℃から温度上昇に伴い高まったが、加温処理後では 39℃から上昇した。よって、*S. pastorianus* は 40℃以上に加温することで細胞膜流動性が低下もしくは硬直化して細胞内外の物質移動を変化させるが、MBCO₂により 40℃以下においても溶存 CO₂濃度に伴った細胞膜の障害を引き起こすことが認められた。

気相匂い応答測定法を用いた、嗅粘液による匂い応答増強機構の解明

佐藤 幸治 自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター 特任准教授

ポストゲノムの進展により、嗅覚に関わる遺伝子のほとんどが明らかにされたが、未だイヌの鼻のような嗅覚の超感受性を実現する分子基盤は解明されていない。本研究では昆虫嗅覚受容体をバイオセンサーとして用い、嗅粘液構成成分から作製した人工嗅粘液の匂い応答への効果を検討した。その結果、生理的条件下よりも低い濃度で、人工嗅粘液により匂い応答が増強されることを見出した。この効果は嗅粘液構成成分が、嗅覚受容体ではなく匂い物質と相互作用するために生じることが示唆された。このような匂い応答増強効果が、生体の嗅覚器が行う気体状の匂い分子の感知にも関与するか検討するため、遺伝子再構成系における気相匂い応答測定装置を開発した。この装置ではおよそ 30分にわたって応答測定が可能であり、匂い応答の様々な反応動態が解析できる。今後、この手法を用いて匂い認識における嗅粘液の役割を明らかにする予定である。

筋線維タイプに着目した食肉の呈味性化合物の網羅的解析

澤野 様子 福岡女子短期大学 講師

食肉として利用される豚の筋肉は、収縮特性や代謝特性の違いから遅筋タイプ、速筋タイプに大別される。食肉の肉質や栄養機能性を決定する上で、筋線維タイプ組成は非常に重要な因子である。筋線維タイプ組成は遺伝的に決まる部分も大きいですが、環境要因によって後天的にも変化しうる。本研究では、豚に放牧運動を課し、筋組成タイプがどのように変化するか、またそれが豚肉の呈味性にどのような影響を及ぼすか調べた。実験動物として豚（大ヨークシャー種）を用い、安静区、運動区に分類した。安静区は豚舎内にて飼育し、運動区は32日間毎日6時間放牧を行った。その後、胸最長筋（ロース肉）及び大腿二頭筋（もも肉）をサンプルとして、筋線維タイプ組成、理化学的特性を解析した。その結果、運動を施すことでロース肉ともも肉が遅筋化することが示唆された。硬さの指標である剪断力価や多汁性に寄与する保水性においても、運動による変化が示唆された。ヒト官能試験では、運動区のロース肉において「肉の味の強さ」、「口の中での香り」の評価が有意に高まった。これらの豚肉及び加熱した豚肉サンプルを用いたメタボローム解析を行ったところ、運動あるいは加熱、性差により、数種のアミノ酸や核酸をはじめとした代謝物量の変化が確認された。

顕微ラマン分光を用いた乳酸菌バイオフィーム中の代謝産物解析法の新規開発

重藤 真介 関西学院大学理工学部化学科 准教授

本研究は、代表的な乳酸菌種である *Lactobacillus plantarum* をモデルとして、安定同位体標識したグルコースを用いた顕微ラマン分光測定を行い、乳酸菌が形成するバイオフィーム中の代謝産物を選択的に検出し、その三次元分布と経時変化を調べることを目的とする。その目的を達成するため、研究期間内にまず、安定同位体で標識していないグルコースおよび重水素 (^2H) で標識したグルコースを用いた培地中でそれぞれ乳酸菌バイオフィームを形成させ、その空間分解ラマンスペクトルを測定した。その結果、核酸やタンパク質に帰属される典型的な微生物のラマンバンドに加えて、乳酸菌バイオフィームに特徴的なラマンバンドを見出した。また、それらの強度がバイオフィームの成長時間とともに増加することがわかった。ラマンスペクトルの比較から、これらのラマンバンドを与える代謝産物は、乳酸菌が生産する代表的な代謝物質である乳酸、酢酸のいずれでもないことが示唆された。今後、 ^{13}C 標識法や、多変量データ解析と組み合わせたラマンイメージングを用いることにより、この代謝物質の同定を行うとともに、その三次元分布を詳細に解析する予定である。

食に伴う腸内フローラ変動が薬物投与設計におよぼす影響

嶋田 努 金沢大学附属病院薬剤部 准教授・薬剤部副部長

薬の治療効果や副作用は、薬の血中濃度により決定される。薬の血中濃度には患者間でバラツキがあり、その要因として遺伝子背景や食事などの生活環境の関与が報告されている。これら要因を考慮した適切な投与設計を実施することは重要であり、現在研究により明らかとなってきている。近年健康に対する国民の意識も高まり、そのひとつとしてプレ・プロバイオティクスによる腸内フローラの環境改善が注目されている。そこで本研究では、薬の血中濃度に影響を与える要因の1つとして、食事による腸内フローラの環境変化に注目して検討を行った。プレバイオティクスとして、食物繊維の1つであるグァーガムをラットに投与したところ、腸内フローラの中でも善玉菌として知られるビフィズス菌の細菌数が急増していることが確認された。そこで、薬の血中濃度に影響を与える代謝酵素やトランスポータについて検討したところ、有意な差ではなかった。同様に、プロバイオティクスとしてヨーグルト等に含まれるビフィズス菌自体を投与したモデルを作成したが、プレバイオティクスとほぼ同様な結果が得られた。以上の結果から、健康改善を目的として摂取されるプレ・プロバイオティクスは、腸内フローラを改善することが示されたが、この変化は薬の血中濃度には大きな影響を示さないことが示唆された。

貪食受容体による栄養摂取と感染防御に関する研究

白土 明子 金沢大学医薬保健研究域 准教授

多細胞生物の一生を通じて、体内では自身の細胞や侵入した微生物が分解排除されて個体の恒常性が保たれている。この反応は、食細胞と呼ばれる一群の細胞が担い、食細胞の貪食誘導性の受容体が標的細胞の目印分子を認識すると、細胞内情報経路を活性化して標的を取り込み内部で分解し、分解物は細胞構築の材料や情報分子となる。また、貪食誘導性受容体は、酵素活性や転写反応の調節を介して、環境適応に働くこともわかってきている。本研究では、モデル生物キイロショウジョウバエを用い、栄養状態の違いによる貪食受容体の働きを解析した。餌に含まれる酵母濃度を下げた低栄養餌で野生型ショウジョウバエを飼育すると、成虫になるまでの時間が遅延したが、体液中のヘモサイト（血球細胞）数には違いがなかった。ヘモサイトには、アポトーシス細胞や黄色ブドウ球菌を認識する貪食誘導性受容体Draperが局在し、低栄養餌で飼育すると、Draperの発現レベルは亢進し、また、ヘモサイトによる黄色ブドウ球菌の貪食能が顕著に増大した。以上より、低栄養環境が貪食誘導性受容体の発現と貪食能を亢進させることがわかった。

糖質制限ダイエットに伴う心血管イベント増加メカニズムの解明

東口 治弘 東京大学医学部附属病院循環器内科 特任助教

目的：糖質制限食で心血管イベントが増加することが疫学研究で報告されている。現在その理由の一つに糖質制限により必然的に増加する脂質の影響が挙げられている。疫学研究の詳細な検討では、動物性脂肪摂取の増加は心血管イベントの増加をもたらす、植物性脂肪摂取の増加は心血管イベントを減少させることがわかったが、そのメカニズムに関しては明らかではない。そこで本研究では、糖質制限食と心疾患との関係を明らかにするために、圧負荷心肥大心不全モデルを用いた実験を行った。

結果：通常食と比較し、動物性脂肪を主体とした糖質制限食（LCD-A）群では圧負荷により左室壁肥厚が増強し心機能が低下した。また炎症性細胞浸潤の増加、炎症性サイトカインの増加を認めた。一方、植物性脂肪を主体とした糖質制限食（LCD-P）群では、心肥大が抑制され心機能は保持された。また炎症細胞浸潤は減少し、炎症性サイトカインの発現も抑制された。

結論：LCD-AとLCD-Pでは、心臓形態、心臓機能や炎症の程度などに差異を認めたが、食餌中のどの因子がその差を誘導しているかに関しては未だ不明である。今後は動物性脂肪と植物性脂肪の組成を詳細に検討することで、両者の差を生み出す分子メカニズムを明らかとしたいと考えている。

Omega-3 脂肪酸による新たな神経機能制御機構の解明

鳥山 道則 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

ドコサヘキサエン酸に（DHA）に代表される不飽和脂肪酸は、脳機能の向上に必要な栄養成分としてその有効性が広く知られている。しかし発生段階の脳・神経系における不飽和脂肪酸の生理機能および作用機序については不明な点が多い。本研究では、神経細胞の一次繊毛の形成における不飽和脂肪酸の生理機能の解明を目指した。一次繊毛は細胞膜から伸長する短い突起状の細胞器官であり、細胞外からのシグナルの受容と伝達に必要とされる。本研究では培養海馬神経細胞を解析モデルに、不飽和脂肪酸により誘導される一次繊毛の形成促進機構の解析を行った。その結果、ドコサヘキサエン酸の刺激により培養神経細胞の一次繊毛の形成が促進されることを見出した。この一次繊毛の形成促進には、不飽和脂肪酸の受容体分子の一つであるGPR40を介したシグナル伝達が必要であることも明らかにした。その結果、DHAの刺激による細胞内カルシウム濃度の上昇と脱リン酸化酵素カルシニューリン、転写因子NFATの活性化が必要とされることが解った。以上の結果から、不飽和脂肪酸は神経細胞の一次繊毛の形成を促進することで、神経細胞の機能を制御する可能性が示唆された。

NAD代謝を介した脂肪細胞分化・増殖機構の解明

中川 崇 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）病態代謝解析学講座 准教授

脂肪細胞分化に伴い、大規模な細胞内代謝の改変が起こることが知られているが、今まではこれらは分化に伴う「結果」と考えられてきた。しかしながら近年、細胞内代謝の改変（代謝リプログラミング）が、代謝物を介したエピジェネティックな機序により、むしろ積極的に分化を制御していると考えられるようになってきた。NADは、酸化還元反応の補酵素として働くだけでなく、脱アセチル化酵素SirtuinやポリADPリボシル化酵素PARPによるヒストン修飾の基質として老化や代謝、DNA修復など多くの生命現象に関与していることが知られている。本研究では、脂肪細胞分化モデルである3T3L1細胞を用い、質量分析によるメタボロミクス解析を組み合わせることで、NADがどのように脂肪細胞の分化を制御するのか、エピジェネティックな制御機構に着目し研究を行った。その結果、脂肪細胞の分化に伴いNAD代謝が亢進すること、さらにはポリADPリボシル化などのエピジェネティックな変化を引き起こし、転写レベルで脂肪細胞分化に重要な役割を果たすことを明らかにした。

定量的質量分析計を用いた小腸・腎栄養素吸収トランスポーターの食物による網羅的発現変動解析

永森 收志 大阪大学大学院医学系研究科生体システム薬理学 准教授

栄養素は、主に膜タンパク質であるトランスポーターにより生体内に取り込まれる。生体内におけるトランスポーターの網羅的定量解析情報は、栄養素吸収機構の全体像を理解するために重要であるが、トランスポーター分子の網羅的な定量研究は、分子の多さや疎水的な性質故困難であった。近年、タンパク質を網羅的に解析する手法であるプロテオミクスの進歩により、さまざまな細胞や組織においてタンパク質の発現プロファイルを定量的に解析できるようになった。ところが、トランスポーターを含む膜タンパク質の多くは、前述の分子の疎水的な性質上、プロテオミクスによる網羅的解析から漏れてしまいがちであった。本研究では膜タンパク質に特化したプロテオミクス技術を用いることで、トランスポーターの網羅的発現変動解析を可能とし、栄養吸収の変化の全体像を捉えることに成功した。その結果、これまで個別の研究によって示されてきた事柄だけではなく、想定外の結果が多く得られた。これによって、本研究で用いた手法により、栄養吸収機構の全体像を明らかにすることが可能であると考えられる。

コリネ型細菌の機械受容チャネルMscCG による グルタミン酸放出機構の解明

中山 義敬 ビクターチャン心臓病研究所 博士研究員

世界中で工業的アミノ酸生産に用いられているコリネ型細菌は大量のグルタミン酸を放出する性質を備えており、世界中で旨味調味料の生産に利用されている。2007年に長年望まれていたコリネ型細菌のグルタミン酸放出体機械受容チャネルMscCG (NCgl1221) がついに同定され、その開閉機構を明らかにできれば、グルタミン酸発酵の仕組みを解明に迫れる。

本研究ではMscCGの開閉機構を明らかにするためにコリネ型細菌のパッチクランプ法の確立を目指した。パッチクランプ法はチャネルの開閉をリアルタイムで計測できる優れた手法であるがバクテリアの細胞に適用するには細胞のサイズと厚い細胞壁の存在が問題となり困難である。そこでコリネ型細菌を巨大スフェロプラスト化する技術を新しく開発し、生来の膜環境のイオンチャネルの挙動を解析した。

コリネ型細菌のスフェロプラストから細胞膜を切り取り、パッチ膜を吸引することで陰圧を与えたところ、MscCGを含む2種類の機械受容チャネルの電流の計測に成功した。そして、電気生理学的解析の結果、MscCGがコリネ型細菌の細胞膜上では一度開いたら開いた状態を維持できる物質を継続的に放出できるヒステリシス開閉機構を備えたチャネルであることを明らかにした。

全粒粉小麦摂取による抗肥満・抗酸化作用が 認識機能に及ぼす影響について

福井 浩二 芝浦工業大学システム理工学部生命科学科分子細胞生物学研究室 准教授 (現 教授)

脳老化のメカニズムの解明を目指している。鉄や銅が錆びると同様に生体を構成するタンパク質や脂質も酸化する。この酸化現象が脳の老化を促進しており、またアルツハイマー病などの脳神経疾患の発症や亢進に関与しているのではないかと考え研究を行っている。同時に生体内酸化を抑制する物質としてビタミンEに着目し、ビタミンE摂取による脳機能の維持の可能性について動物実験と培養細胞を用いた実験の両面から検討を行っている。これまでに、脳酸化の亢進により認識機能が低下することや変性タンパク質が大量に脳に蓄積すること、また、ビタミンEの一種であるトコトリエノールに強力な神経保護作用があることを明らかにしてきた。近年ではアルツハイマー病モデルマウスを用いて酸化・抗酸化の角度から検討を行っている。

可溶型HVEM のワクチン賦活化効果による インフルエンザウイルス感染防御

藤本 佳万 九州大学大学院医学研究院 助教

近年、免疫応答を制御する可溶型 herpes virus entry mediator A (HVEMIg) の様々な治療への利用が試みられているが、現在のところ微生物感染後の抗体産生への影響に関する報告はない。本研究では、インフルエンザウイルス感染マウスにおける血清中抗体価の変化を明らかにするため、HVEMIg発現トランスジェニックマウスを用いたH1N1亜型PR8株感染実験を行った。その結果、HVEMIg発現トランスジェニックマウスおよび同腹野生型マウス間の体重減少率および肺におけるウイルス増殖には有意な差が見られず、HVEMIgにはウイルス感染を阻害する効果が無いことが明らかとなった。一方、感染後のマウス血清中抗体価を調べたところ、野生型マウスと比較してHVEMIg発現トランスジェニックマウスでは、感染後の回復初期において高い力価のウイルスに対する特異的抗体が検出された。以上の結果、HVEMIgはウイルス感染後の抗体産生の促進に関わる物質であることが示唆されたことから、ワクチン賦活化物質として将来利用できる可能性が考えられた。

妊娠期における多価不飽和脂肪酸の摂取と胎盤輸送機能の関連

古堅 彩子 北海道大学大学院薬学研究院臨床薬理学研究室 助教

多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は様々な生体機能に関与する脂肪酸であり、アラキドン酸 (AA) 等の n-6系、およびエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) 等の n-3系に分類される。これらは、胎児の成長においても重要な栄養素とされるものの、妊娠期における適切な摂取量や n-3系と n-6系とのバランスを考慮に入れた情報は十分ではない。一方、トランスポータは、胎児への栄養素の供給や異物曝露の防御等、胎盤機能において重要な役割を担う。本研究は、PUFAが胎盤トランスポータ発現に及ぼす影響を評価することで、最終的には妊娠期の適切なPUFA摂取に関する基礎的情報を構築することを目標としている。本検討では、AA、EPA および DHA が胎盤細胞におけるトランスポータ発現に及ぼす影響について *in vitro* において評価を行った。

胎盤モデルとして汎用される BeWo 細胞に各 PUFA (AA, EPA) 100 μ M を 24 時間処理し、PCR アレイを用いて 84 種類のトランスポータ発現量を網羅的に解析した。その結果、一部のアミノ酸トランスポータ発現が、AA および EPA の処理で有意に増大することが示された。また、DHA もその発現を増大させることが明らかとなった。今後、PUFA によるトランスポータ発現誘導の詳細なメカニズムおよび胎盤における発現変動の意義を明らかにする予定である。

機能的食品香料の開発を目指した匂いが誘発する生理応答を担う脳領域の同定と機能解析

松尾 朋彦 関西医科大学附属生命医学研究所神経機能部門 特別研究員

食品の性質を決定する重要な要素の1つである香料、すなわち匂い物質は、鼻腔内部に存在する嗅神経によって受容され、その匂い情報は直接脳へと送られる。したがって、脳によって制御される生理応答—例えば自律神経系によって支配される発汗・体温調節、心拍、呼吸、消化など—は、匂い物質を用いることでより直接的に制御できる可能性がある。しかしながら、匂いと生理応答を結びつける脳内の神経回路やその作用機序の多くは不明であり、経験に頼ることなく科学的なアプローチで生理機能を持った匂い物質を同定する事は困難であった。本研究では、私たちが同定した、マウスに匂いを嗅がせるだけで体温および心拍数を低下させる匂い物質を用いることで、匂いによって誘発される生理応答を制御する脳内回路の同定、および機能解析を目指した。この結果、匂い物質、チアゾリン誘導体を用いることで、体温や心拍数の低下のみならず、低酸素および虚血再灌流障害への耐性を惹起できることがわかってきた。また、これらの現象に関わる脳内神経伝達物質や、構造が類似しているものの異なる生理応答を誘発できる匂い物質も同定することができた。これらにより、特定の効能を持った機能的香料を同定するための基盤となる、「匂い物質の構造—脳内の神経経路—誘発される生理応答」を繋げるための知見が得られてきた。

プロバイオティクス由来機能性多糖を用いた新奇アジュバントの創製

松崎 千秋 石川県立大学生物資源工学研究所応用微生物学研究室 助教

プロバイオティクス乳酸菌の産生する菌体外多糖を、安全性の高い粘膜ワクチンアジュバントとして応用することを目的として、本研究を行った。菌体外多糖の構造解析の結果、2種類の糖により構成された混合多糖であり、これまでに行ったマウス投与試験結果同様、ヒトへの安全性に問題はないと考えられた。そこで菌体外多糖の粘膜ワクチンアジュバントとしての効果を検証するため、マウス経鼻感作モデルにおいてOVA抗原に対する、抗体の誘導を評価したところ、粘膜免疫と全身免疫の双方が誘導可能であることを見いだした (*Carbohydr. Res.*, 448, 95-102, 2017にて発表)。しかしながらその活性は、陽性コントロールより低く、応用の為にはさらなる活性の向上が必要であった。そこで活性の向上を意図し、菌体外多糖の構造改変体の取得を試みた。菌体外多糖合成酵素を用いた構造改変については、酵素の取得まで成功した。菌体外多糖の加水分解による構造改変については、フルクトース鎖を主成分とした構造改変体の取得に成功し、免疫誘導活性にフルクトース鎖が寄与していることを明らかにした。菌体外多糖の構造改変により、アジュバント活性が向上する可能性を示唆するものである。

プロポリス成分による自己免疫疾患の治療と予防効果の検証

丸山 貴司 岐阜大学医学部 テニュアトラック助教
(現 秋田大学医学部 准教授)

近年、自己免疫疾患の増悪を担う Th17細胞が着目されている。Th17細胞は、ナイーブT細胞に対し、TGF- β と共に炎症性サイトカインIL-6の刺激が加わる事で、転写制御因子I κ B- ζ の発現が核内にて誘導され、分化誘導が促進される。そのため、I κ B- ζ 欠損マウスでは、Th17依存的な自己免疫疾患である多発性硬化症に抵抗性を示す。

本研究では、I κ B- ζ の発現誘導を阻害する10-hydroxy-trans-2-decenoic acid (10H2DA)に着目した。10H2DAは、蜜蜂の採取するプロポリスに含まれる中鎖脂肪酸である。

試験管内において、10H2DAをTh17細胞に加えると、I κ B- ζ のmRNAが顕著に分解されていくことが明らかとなった。さらに、ナイーブT細胞からTh17細胞への分化誘導について、10H2DAの投与による阻害効果も明らかとなってきた。最後に、Th17依存的と言われる多発性硬化症モデルの作成と10H2DAの投与による治療効果の検証を行った。餌に混ぜる形で投与を行ったが、今回は顕著な重症度の低下や発症時期の遅延などは認められなかった。今後、10H2DAの投与経路や濃度についても検証していきたい。

プレバイオティクスとしてのロイヤルゼリーによる成長促進と寿命延長の分子基盤

宮下 惇嗣 東京大学大学院薬学系研究科 薬学博士課程
(現 Dalhousie大学Department of Psychology and Neuroscience 博士研究員)

ミツバチのロイヤルゼリーは古来より健康長寿の秘薬として認識され、健康食品として重宝されてきた。本研究ではロイヤルゼリーの健康食品としての機能を簡便に評価するモデル動物の確立、およびロイヤルゼリーが健康増進作用を示すメカニズムの解明を大目標として研究に取り組んだ。

これまでに私はカイコをモデル動物として用いた研究によって、ロイヤルゼリーを経口摂取することによる体サイズの増大効果が鱗翅目昆虫に保存されていることを見出してきた。またロイヤルゼリーによる体サイズ増大効果はこれまでにミツバチ(膜翅目)やショウジョウバエ(双翅目)において見出されてきたが、本研究では進化的により起源が古い不完全変態昆虫であるフタホシコオロギ(直翅目)において、体サイズ増大効果を示すことを見出した。また、ロイヤルゼリーはコオロギに対して寿命延長効果を示すことを見出した。さらに、ロイヤルゼリーの腸内細菌に対する作用を検討することに向けて、腸内細菌の中で成長促進作用を有する探索したところ、Enterococcus属の細菌が成長促進作用を持つことが示された。今後当該細菌に対するロイヤルゼリーの効果を検討することが重要である。

妊娠期オステオカルシン摂取による次世代糖脂質代謝異常の予防戦略

安河内 友世 福岡大学薬学部 講師

近年、生活習慣病胎児起源説（DOHaD: Developmental Origins of Health and Disease）という概念が注目され、様々な疫学調査によって実証されつつある。これは、母体の妊娠期栄養状態が、児の将来の生活習慣病発症リスクを左右していることを示唆しており、妊娠期・周産期における糖脂質代謝異常が世代を越えて受け継がれていくことを意味している。

本研究では、母体の妊娠期栄養状態が、児の成育後の糖脂質代謝異常に及ぼす影響について病態モデルマウスを作成・解析し、生活習慣病胎児起源説の裏付け、さらには、妊娠期にも投与可能な生体由来の骨基質蛋白質である非(低)カルボキシル化オステオカルシン（GluOC）を用いた妊娠期糖脂質代謝異常の予防法を追究した。

実験の結果、妊娠母体の過栄養が仔に与える負の影響は、妊娠母体がGluOCを経口摂取することで回避された。このことから、妊娠母体が摂取したGluOCが、妊娠母体の糖脂質代謝正常化を介して間接的に胎児の糖脂質代謝関連臓器に影響を与えた可能性、また、胎盤を通過したGluOCが何らかの作用機序を以て直接的に胎児の糖脂質代謝関連臓器に影響を与えた可能性が示唆された。

「食べる順番」による糖尿病発症予防に関する研究

矢部大介 関西電力医学研究所 副所長

糖尿病の予防や治療の点から「食べる順番」が注目されているが、科学的根拠の集積はようやく途に就いたばかりである。最近、著者らは、魚料理や肉料理を米飯前に摂取することでインクレチン分泌の増強に伴い胃運動が抑制され、食後の血糖上昇が抑制されることを報告した。本研究では、これらの知見を発展させるべく、1) 魚料理喫食後から米飯までの時間間隔と食後血糖及び胃内容物排出時間の検討、2) 日常的な摂取するおかずと米飯の喫食順と食後血糖の検討、3) 糖尿病予備群における「食べる順番」に配慮した食事療法の長期有効性の検討を計画した。1) の検討から魚料理を喫食して5分以上間隔をあけて米飯を喫食すれば、胃内容物食後の血糖上昇を一定抑制することができることが示唆された。2) の検討から、おかずと米飯を5分以上の間隔で喫食すれば食後の血糖上昇を抑制しうることが分かった。3) の検討は、計48例を対象として現在介入中であり、2017年12月にデータ収集が完了予定である。「食べる順番」療法の長期有効性は依然確立されていないが、本研究を通じて確固たる科学的根拠を創出することで、「食の科学」に関する研究成果が国民の健康増進に直結するものと確信する。

カルシウム味受容の構造機能生物学的検証

山下 敦子 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

味覚には、甘味・うま味・塩味・酸味・苦味の五基本味の他に、ミネラルとして重要なカルシウムイオンを感知する「カルシウム味」が存在するのではないかとの説が提唱されている。このカルシウム味を感知する受容体として、甘味受容体やうま味受容体の構成タンパク質の1つであるT1r3が機能しているとの報告がある。一方、実際にT1r3にカルシウムが相互作用するのか、どこにどのように結合して感知と応答を引き起こすのかといった、基本的な解析は進んでいない。味覚受容体は、これまで精密な結合解析や構造解析が遅れていたが、筆者らの研究グループでは、最近、メダカT1r味覚受容体の細胞外味物質結合領域を使うことで、味物質結合解析や構造解析に初めて成功した。そこで、従来の解析系に加え、これらの最新の解析系を用いて、T1r3とカルシウムイオンの相互作用や結合構造の解析を行った。その結果、メダカT1r3細胞外味物質結合領域には、カルシウムイオンの明確な結合は見られず、またメダカT1r3だけではなくヒトT1r3についても、カルシウムイオンの感知と応答を示す明確な結果は確認できなかった。一方、カルシウムではない別の2価の陽イオンが、T1r細胞外味物質結合領域に強く結合する可能性があることを見出した。

魚介類由来必須微量元素セレンによるA β 蓄積抑制効果の検討

吉田 さくら 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科衛生化学分野 助教

セレンは必須微量元素の一つであり、生体内で生じる過酸化物を還元する重要な機能を担っている。脳は酸素消費量が多くかつ脂質含量が高いため、脂質の過酸化による酸化ストレスが生じやすく、このことがアルツハイマー病を始めとする神経変性疾患の発症と関連すると考えられている。したがって、これら過酸化物を消去するセレンは脳内で重要な機能を果たしていると考えられる。日本人の主要なセレン供給源は魚介類であり、著者らはこれまでに魚介類由来セレンの化学形や栄養素としての機能を明らかにするための検討を行ってきた。本研究では、セレンを豊富に含み、日本人にとって良好なセレン供給源になっていると考えられる種々の魚介類由来セレン含有物質を分離精製し、神経細胞のA β 産生に与える影響を検討した。煮干、カツオ節、シジミなどの魚介類抽出液の分析の結果、水溶性の高い低分子セレン化合物が含まれており、神経細胞において、セレンタンパクの合成に有効に利用され、細胞質の抗酸化能の上昇に寄与していることが示された。さらに、今後培地中セレン濃度等の詳細な検討が必要ではあるが、神経膠腫細胞のA β 産生に魚介類由来セレンが何らかの影響を与えうることが示唆された。

食物アレルギー予防を目標とした2歳児の食物アレルギーと乳児期の皮膚トラブルとの関連検討

米澤 かわり 東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻 特任助教（現 助教）

食物アレルギーの発症機序として注目されている二重抗原曝露仮説では、皮膚バリア機能が低下した部分に、経口摂取したことの無いアレルゲンが付着し経皮的に感作することで、アレルギー抗体が産生、食物アレルギーを発症するとされている。そのため、アレルゲンとなる食物の摂取を始める前の時期の皮膚トラブルと、食物アレルギーの発症が関連する可能性がある。そこで、離乳食開始前の出生直後～生後3か月頃の皮膚トラブルと、その後2歳まででの食物アレルギーの関連について、前向きコホート研究を行い検討した。2歳になる時点で質問紙を送付した対象児187名中158名（返信率84.5%）から回答を得た。その内、2歳までに何らかの食物アレルギーと診断されていた者は21名（13.3%）であった。多重ロジスティック解析の結果、アトピー性皮膚炎の家族歴があること（調整済みオッズ比＝4.38、95%信頼区間1.63-11.80）、生後3か月までに四肢・体幹に3日以上重度の皮膚トラブルがあったこと（調整済みオッズ比＝4.78、95%信頼区間1.06-21.5）が、2歳までの食物アレルギーと関連していた。アレルギー発症を養育者への質問紙で尋ねたのみであるという大きな限界はあるが、今後研究を重ね、食物アレルギーの予防のためには、生後早期の皮膚トラブルの関連も含め検討していくことが望ましい。

発酵食品摂取と生活習慣病予防 —大規模コホート研究データの利用と解析—

和田 恵子 岐阜大学大学院医学系研究科疫学・予防医学 准教授

日本では、古くより伝統的に発酵を利用した独自の食品を生み出してきた。発酵することで、うま味や風味が増し、保存性や栄養成分も高まるとされる。加工過程である発酵という観点から、発酵食品の摂取が疾患の罹患、死亡との関連をみた研究は数少ない。本研究では、大規模コホート研究である高山スタディにおいて、栄養調査結果を再整理し、発酵食品の摂取とがん・糖尿病の罹患との関連を縦断的に評価した。がん罹患では30,722名で解析を行った結果、発酵食品総摂取量とがん罹患リスクの間に有意な関連はみられなかった。ヨーグルト、チーズ、漬物、酢、納豆、味噌、醤油、みりん、かつお節、日本酒・焼酎のいずれも、がんの罹患リスクとの有意な関連は見られなかった。糖尿病では14,306名を解析対象とし、発酵食品総摂取量と糖尿病罹患リスクの間に有意な関連はみられなかったが、味噌、日本酒・焼酎の摂取量が多い人で、糖尿病のリスクが有意に低かった。今回の研究では、発酵食品総摂取量とがん、糖尿病罹患リスクの間に有意な関連はみられなかったが、一部の発酵食品での糖尿病予防効果がみとめられた。今後は、部位別がんや他の疾病との関連についても検討していく予定である。