

【自然科学部門 共同研究】

Sugar Addiction の脳内形成メカニズムの解明と回復制御

青木 祥 東北大学大学院生命科学研究所 助教

“Sugar Addiction”は「摂食障害」の一つで、過剰な砂糖の摂取行動を自らの意思で制御できず、糖尿病発症等の健康被害にも繋がる。近年、その患者数は著しく増加し世界的な問題となっているが、“Sugar Addiction”自体の概念が新しく、それゆえ同依存行動が形成される脳機構は明らかになっていない。本研究は、Sugar Addictionの形成機序と運動介入による回復制御の可能性について動物モデルを用いて検証した。6週間に渡る砂糖の自由摂取をマウスに行わせた結果、マウスは高い砂糖に対する摂食嗜好性が形成されることがわかった。砂糖への離脱症状を調べた結果、砂糖の断食は不安様行動の増大を誘発する可能性が見出された。オペラント条件付けを用いて砂糖嗜好性や砂糖報酬に対する意思決定機構を調べる実験系も構築した。また、線条体の神経細胞集団が習慣形成に関わることを示す電気生理学的知見が得られ、依存形成機構の一端が明らかになった。最後に、砂糖の自由摂取期間における運動介入が不安様行動の減弱に寄与する可能性に言及したが、明確な行動改善効果はみられなかった。本研究は、Sugar Addictionという新しい概念をつくり、今後の研究においてその病態解明と新規治療法の開発に資する基礎知見を提供した。

食品利用に有用な産業用酵母株探索へ向けたRTG-AI細胞選抜法の確立

一刀 かおり 東京大学大学院新領域創成科学研究科 特任講師

近年、効率の良い育種手法として遺伝子工学が注目されているが、遺伝子組み換えやゲノム編集は厳しい規制と消費者の理解不足から産業利用が難しい。自然に起こりうる遺伝子変異を人為的に誘導するランダム変異は、遺伝子に変異が入りづらい倍数体の産業用酵母には適切でなかった。近年報告されたreturn to growth (RTG)法は、倍数体にも遺伝子変異を人為的に誘導できる新たな方法として注目されている。しかし、現在の手法では変異導入株の単離効率が悪く、産業利用には高効率な単離法の構築が必要である。本研究は、RTG法により得られた遺伝子変異株酵母を形態情報に基づいて単離するRTG-AI細胞選抜法を確立し、変異株取得効率を100倍以上向上させることを目的とした。出芽酵母の形態画像を用いた深層学習の必要性を検証したところ、出芽酵母の変異体画像を用いて、従来の方法、古典的な機械学習 (ML)、深層学習 (DL) を比較した結果、DLは従来手法に比べ処理時間が11.5倍増えソーティング効率が11.0倍となり、DLが形態に基づく遺伝的スクリーニングに非常に有効であることが示された。AI細胞選抜法を用いて新しいビール酵母を選抜し、ビールの醸造を行い、産業界への応用に有用であることを示した。AI細胞選抜法は出芽酵母の形態と類似する *Saccharomyces sensu stricto* 種複合体にも適用可能であり、産業用酵母のゲノムデータベース確立や育種過程の高速化に寄与する。さらに、本研究では油脂を高生産する出芽酵母を探索した。現在、出芽酵母株の油滴染色や形態画像の取得を行い、AI細胞選抜法およびRTGによる変異株の多様性と高速選抜を目指している。これにより、新しい機能性や特性を持つ酵母株の発見を行いたいと考えている。

魚類の繁殖の鍵となる視床下部による卵黄形成制御メカニズムの解明と「食」への応用

神田 真司 東京大学大気海洋研究所 准教授

脊椎動物の繁殖に必須な卵巣の発達には、脳下垂体の卵巣刺激ホルモン（FSH）と黄体形成ホルモン（LH）によって制御されることがよく知られている。視床下部のゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）は、哺乳類のFSH、LH両方に対する制御を説明したが、魚類においては、GnRHはFSHに対して作用が弱いことが示唆されていた。我々は、これまでに視床下部性のコレシストキニンが脳下垂体のFSH放出を制御する可能性を示しており、本研究ではその詳細なメカニズムを明らかにすることを目的とした。また、応用利用を検討するため、通常の飼育では卵巣が発達しないウナギをモデルに、投与による検討を行った。その結果、メダカを用いた研究では、視床下部性のコレシストキニンがFSH細胞に直接働き、FSHの発現や放出に対する現時点で最も強い制御因子、すなわちFSH放出ホルモン（FSH-RH）であるということが強く示唆された。また、ウナギに対するコレシストキニンの頻回投与によって、卵巣径が有意に上昇した。本研究によって視床下部性のコレシストキニンがFSH-RHであること、そしてそれが応用に利用できる可能性があることが示された。

個々人の腸内細菌叢に基づく血糖値応答の個人差要因の探索

高橋 将記 東京工業大学リベラルアーツ研究教育院 准教授

本研究では、朝食と昼食時におけるグアーガム分解物（PHGG）の摂取が夕食時のグルコース濃度に及ぼす影響を検討することを目的とした。また、グルコース濃度上昇抑制効果が高いレスポonder（R）と効果が認められなかったノンレスポonder（NR）の違いを腸内細菌叢・短鎖脂肪酸との関連から検討した。

主な結果として、PHGG試行においてPlacebo試行と比較して朝食時、昼食時のグルコース濃度は有意な差が認められなかったが、夕食後45分において、グルコース濃度が低下する結果が得られた。またR群では、PHGG摂取により食後45分、60分、105分のグルコース濃度が有意に低かった（ $P < 0.05$ ）。AUCならびに最大値もR群で有意な低値を示したが（ $P < 0.01$ ）、NR群では試行間に有意差は認められなかった。また、血糖値抑制効果とベースラインのFirmicutes門ならびにプロピオン酸に関連が見られたことから、PHGG摂取による血糖値抑制効果は常在的な腸内細菌叢の組成や短鎖脂肪酸量により影響を受ける可能性が示唆された。現在、ヒト試験から得られた検便をマウスに移植し、耐糖能に及ぼす影響を検討中である。レスポonderとノンレスポonderの糞便移植によりマウスの耐糖能が異なるのかなどを検証する。

母乳の脂質プロファイルを決定するホスホリパーゼA₂と次世代への影響

山本 登志子 岡山県立大学保健福祉学部 教授

乳児期の栄養環境は、成長後の健康や疾病リスクに影響をおよぼすと考えられる。乳児期の主要な栄養源である乳汁において、脂質は、水分を除く30%を占め、エネルギー産生栄養素バランスでもおよそ50%となる。乳児にとって利用効率が高い遊離脂肪酸のプロファイルや、その代謝産物である生理活性脂質の含有量を解析したところ、ウシ生乳と比較して、ヒト母乳やマウス乳汁は、 ω 3脂肪酸と ω 6脂肪酸の比が優れており、 ω 3脂肪酸代謝産物の含有量も高い特徴を示した。そこで、マウスを対象として解析したところ、乳腺発達にともなって発現が上昇するcPLA₂ζを見出した。cPLA₂ζは、特徴的に授乳期の乳腺に強く発現し、泌乳期を通じてその発現が維持された。cPLA₂ζの酵素活性を解析したところ、その特徴として、PUFAをもつリン脂質を良い基質とし、乳汁中の遊離PUFA産生に寄与することが分かった。本研究によって、これまで活性特性の詳細や機能が不明であったcPLA₂ζの基質特異性と、泌乳期の乳腺における特異的な発現が明らかとなり、cPLA₂ζの生理的意義の解明に向けた新しい成果が得られ、乳汁中脂質プロファイルへの寄与が示された。

【自然科学部門 個人研究】

食品容器から溶出するエポキシ樹脂への妊娠期曝露による
産仔自閉症様早期脳発達の機序

浅沼 幹人 岡山大学学術研究院医歯薬学域 教授

食品容器等から加熱や長期保存により食品中へと溶出するエポキシ樹脂BADGEの妊娠・授乳期曝露により、産仔の早期脳発達がみられること、BADGEに神経突起伸長促進作用があることを明らかにしてきた。早期脳発達が自閉症スペクトラム発達障害（ASD）の危険因子であることから、本研究では妊娠期曝露による産仔の社会行動の変化の有無を明らかにし、早期発達の曝露危険時期を特定する目的で、マウスの妊娠全期・後期にBADGE投与を行い、産仔の大脳皮質層構造、社会行動の変化について検討した。妊娠全期・妊娠後期BADGE投与群からの産仔ともに、大脳皮質層構造の早期形成がみられたことから、妊娠後期における曝露が早期脳発達をもたらす可能性が示唆された。3-チャンパー社会行動テストによる社会行動学的解析では、妊娠全期BADGE投与群からの産仔で新規個体に対しての接触が消極的であり、既知個体に執着するというASD様行動がみられた。また、妊娠後期BADGE投与群からの産仔でも軽度の行動異常がみられた。すなわち、妊娠全期にわたるBADGE曝露が産仔にASD様行動異常をもたらす可能性を示すことができた。食品容器等から溶出するBADGEへの妊娠期曝露が、産仔にASD様の早期脳発達、行動異常を惹起することを示した本研究の結果は、食の安全に関わる社会医学的に重要な問題を提起したといえる。

細胞内ビタミンC定量法の確立とビタミンCによる
エネルギー・栄養代謝の新制御機

安部 知純 東北大学未来科学技術共同研究センター 学術研究員

ビタミンC（アスコルビン酸）研究はその発見以来主に欠乏症をターゲットに進められてきたが、申請者らの最近の実験で、細胞内に取り込まれたビタミンCが、細胞の解糖系・TCAサイクル・ペントース回路のエネルギー産生機構を制御していて、その結果として、食品から細胞内へ取り込まれた栄養成分（糖質・アミノ酸・脂質）の代謝回転にも非常に積極的な役割を果たしていることの知見を見出しつつある。これは、ビタミンCが細胞内でより積極的な新規の役割を果たしていることの発見に結び付くと考えられたので、この機構を解明することを目的に、本研究を遂行するにいたった。本研究の実験結果から、異なる細胞間でのアスコルビン酸によるエネルギー産生・栄養成分代謝の顕著な違いは確認されなかったものの、本研究で用いたいずれの細胞種でも増減する代謝物に一定の傾向があることを明らかにした。この知見は、細胞内での新たな生理作用の解明、さらには食品科学の進展に貢献するものである。

日本人女性のためのプレシジョン栄養学研究

五十嵐 麻希 成育医療研究センター分子内分泌研究部 共同研究員

プレシジョン栄養学は、個人の遺伝的・環境的要因に合わせた最適な栄養を提案し実行することを目指す次世代の栄養学である。日本人女性には、思春期のやせ、成熟期の不妊、更年期障害、老年期の骨粗鬆症といったライフステージごとに異なる健康課題があり、女性を対象としたプレシジョン栄養学研究が求められている。

ヒトの腸内細菌叢データを用いた関連解析では、女性対象者を平均的な閉経年齢の50歳で2群に分け、群間で分布割合の異なる腸内細菌として、*Megasphaera*、*Coprobacillus*、Gemellaceae、*Lachnospira*を見出した。このうち、*Megasphaera*および*Lachnospira*は、先行研究にてエストロゲンと関連する可能性が推測された。プレシジョン栄養の提案のための機械学習においては、教師データに性別、年齢、食行動一塩基多型、食行動情報に、腸内細菌叢データを加えたモデルのBMI予測精度は悪く、BMIのポリジェニックスコア（BMIに関連する多くの遺伝子バリエーションをスコア化した値）を加えると予測精度が向上することを見出した。最後に、食行動一塩基多型を導入したマウスのうま味嗜好性の遺伝型間差のメカニズムとして、小腸のうま味受容体と食欲抑制ホルモンが関与している可能性を見出した。以上より、本研究の成果は、日本人女性のためのプレシジョン栄養学研究の知識基盤となると考える。

着床前初期胚発生期に生じた代謝記憶の次世代への継承

大我 政敏 麻布大学獣医学部 講師

Ser-Gly-one carbon metabolism (SGOC経路) は、グルコースから作られるセリンから、エピゲノム制御に重要なメチル化反応のメチル基のドナーとなるS-adenosyl methionine (SAM) を生産するアミノ酸代謝経路である。このSGOC経路の受精後の阻害が、直接暴露を受けていない、次々世代に肥満を引き起こす可能性を見出してきた。そこで本研究では、SGOC経路の阻害が受精卵にどのような変化を引き起こすのかを明らかにすることを目的とした。解析の結果、SGOC経路阻害は、着床前初期胚発生において、受精後1日の間に起こるminor ZGAが生じる期間に特異的に重要であることがわかった。minor ZGA時のSGOC経路阻害は、特に精子由来の雄性前核において、エピゲノムの消失を引き起こすことが明らかになった。興味深いことに、この消失は、転写に関連しており、転写を阻害するとメチル化が回復し、2細胞期への発生の停止もほぼ完全に回復することがわかった。この一連の仕組みで生じるエピゲノムの変異が次世代に肥満を引き起こす一因となっているのではないかと考えられた。

フルクトース誘導性のPDI SNO化に対するフラボノイドの脱修飾作用と神経変性抑制効果

小倉 次郎 山形大学大学院医学系研究科 准教授/副薬剤部長

Protein disulfide isomerase (PDI) はタンパク質のジスルフィド結合形成を担う酵素であり、タンパク質の高次構造の形成に不可欠である。PDIはアルツハイマー型認知症患者の脳内でS-ニトロシル (SNO) 化による機能異常を起こす。このため、PDIのSNO化は異常タンパク質の蓄積、ひいては神経変性の原因とされる。本研究では、抗酸化作用を有し、PDIのSNO化部位近傍に結合するフラボノイドに着目し、そのSNO化PDI脱修飾作用並びに神経保護効果を検証した。その結果、フラボノイド配糖体のひとつであるネオヘスペリジンはフルクトース負荷により増加した神経細胞内のSNO化PDIを脱修飾し、凝集タンパク質の蓄積を抑制することで強い神経保護作用を示した。一方、その10倍の高濃度においても細胞毒性を示さず、神経細胞へ適用するフラボノイドとしての適性が示された。また、ネオヘスペリジンと類似の構造を有するヘスペリジンはネオヘスペリジンよりも弱いSNO化PDI脱修飾作用しか示さなかったことから、わずかな構造の違いが神経保護作用に影響することが示唆された。今後は、より多くのフラボノイド配糖体のSNO化PDI脱修飾作用を検証し、認知症予防に最適なフラボノイド配糖体の分子構造を明らかにしていく。

摂食を制御する視床下部のバソプレシンペプチドを介した神経回路基盤の解析

小坂田 拓哉 ニューヨーク大学医学部 特任研究員

視床下部に存在する脳領域室傍核 (PVN: Paraventricular Nucleus) や視索上核 (SOR: Supraoptic Nucleus, Retrochiasmatic part) にはオキシトシン産生細胞 (OXT) やバソプレシン産生細胞 (AVP) が分布している。PVNとSORにおけるOXTとAVPの共局在の有無を検証するため免疫組織染色を行った結果、それぞれの領域に分布するOXTとAVPには共局在がほぼみられないことが明らかになった。このことはそれぞれの細胞群が異なる役割を有している可能性を示唆する。また、PVNにおいてOXT細胞群は同領域に発現しているGLPIR (グルカゴン様ペプチド-1) 受容体発現細胞の一部であることが示された。

加えて、24時間の絶食条件後に再摂食した際に重要な脳領域を同定するために、初期応答遺伝子のひとつであるcFosの抗体とAVPの抗体を用いて組織化学染色を行った。その結果、PVN、SORで顕著な共局在が観察され、AVP細胞群の摂食への関わりが示唆された。しかしながら、薬理遺伝学手法DREADDによってPVNAV Pの神経活動を活性化した実験では絶食条件下における摂食への影響が観察されておらず、詳細な条件検討の必要性が示唆されている。今後は、DREADDの活性化に用いるアゴニストの濃度を筆頭とした各条件の検証を行うとともに、社会的敗北ストレス経験後の摂食制御にも焦点をあてて検証を行う。また、分泌されたAVPが視床下部腹内側核に発現する受容体 (AVP1aR) で受容され摂食制御に関与している可能性について、AVP1aRの阻害剤を投与する実験等を遂行中である。

古代土器からのDNA情報の網羅的抽出と古食性の推定

押鐘 浩之 大阪大学大学院薬学研究科 特任准教授（常勤）

本研究はaDNA（ancient DNA）に特化した新規DNA抽出法の開発に関し、考古資料・文化財資料由来の稀少なaDNAについて、対象資料の非破壊的かつ効率的な抽出を実現することを通し、aDNAに対するアクセシビリティを上げることで、aDNAを対象とした人文学研究を更に推進することを目的としている。本稿ではDNAの電気的性質を利用した土器からのaDNA抽出法の模擬実験、およびDNAバーコーディングを用いた生物種同定結果について記載する。現在、実際の考古資料について本方法を試行しており、メタバーコーディング法によって土器で煮炊きした網羅的な食物種の同定を通じた古食性の類推を図りたいと考えている。

認知機能の維持における食品の物性の重要性と その背景となる分子メカニズムの追究

越智 亮介 国立循環器病研究センター研究所細胞生物学部 リサーチフェロー

近年、咀嚼と認知機能の関係が注目されている。マウス実験において、咀嚼を必要としない粉餌飼育が記憶機能を低下させ、海馬歯状回の神経新生を抑制することが報告されている。粉餌を摂取したマウスは、歯や顎に異常がないにもかかわらず、認知機能が低下していることから、食物の物理的な性質が認知機能の維持に重要であることが示唆されているが、詳細は不明である。本研究では、粉餌摂取によって咀嚼時に脳にかかる力学的刺激が不足することが認知機能障害の原因であるという独自の仮説を検証した。実験では、マウスを4週間、粉餌飼育または標準的な固形飼料飼育のいずれかに割り当てた。粉餌飼育グループの一部には、4週間、週5日、1日に30分間、2Hzで身体を上下に振るという受動的身体上下動介入を行った。結果として、粉餌飼育グループは標準的な固形飼料飼育グループと比較して、長期記憶能力が低下し、海馬歯状回の神経新生が抑制されていた。一方、受動的身体上下動介入を受けた粉餌飼育グループは、介入を受けていない粉餌飼育グループと比較して、長期記憶能力が向上する傾向が見られた。これらの結果から、粉餌飼育による認知機能障害は、頭部に力学的刺激を与えることで緩和できる可能性が示唆された。今後、粉餌が認知機能障害を引き起こす詳細なメカニズムと、受動的身体上下動介入の治療効果についてさらに検証を進めていく予定である。

嗜好性を書き換える神経メカニズムの解明

加藤 成樹 福島県立医科大学医学部 准教授

Food motivation is the foundation of a healthy life, but it is difficult to control information once it has been aversively conditioned by odor and taste. The combination of a retrograde vector-based gene delivery system to specific neural networks and two new molecular genetic tools developed through this study (IR84a/IR8a-PhAc system and GluCl α /GluCl β -IVM system) has enabled us to manipulate neural circuit function in response to specific odor and taste stimuli and induce associated behavioral changes in response. This technology is expected to contribute to the understanding of the brain network and its output system based on conditioned information processing and its motivation to reconstruct and understand the principles of the in vivo regulatory mechanism, which will be an approach to improve overeating, picky eating, and anorexia.

膵 β 細胞に対する抗糖尿病効果を有する食品エクソソーム様ナノ粒子の効果と機序の解析

金子 雪子 静岡県立大学大学院薬学研究院 講師

膵 β 細胞機能や β 細胞量を維持することは糖尿病発症を抑止する上で重要である。我々はこれまでに食品由来成分が β 細胞保護効果を介して糖尿病進行を抑制する上で有用であることを見出した。近年、植物由来エクソソーム様ナノ粒子（PENs）は、細胞毒性が低いことや多くの種類の植物から効率的に生産できることなどから注目を集めている。また、PENsは小腸から血中へ移行し、長期間に渡り体内に滞留することが知られている。そこで本研究では、食品由来PENsの膵 β 細胞機能に対する検討を行い、抗糖尿病効果を有するPENsを見出すとともに作用機序の解明を目指して検討を行った。その結果、高濃度グルコース長時間曝露時に惹起される β 細胞アポトーシスに対し、キクイモ由来PENsが β 細胞死抑制効果を有することを見出した。さらに、プロテオーム解析によりPENsに含まれる抗酸化能を有するタンパク質Xを同定したことから、 β 細胞保護効果にはタンパク質Xの抗酸化作用が関与する可能性が考えられた。本研究より、キクイモ由来PENsが膵 β 細胞保護効果を有することが明らかとなり、食品由来PENsは疾病の発症予防において有用である新たな機能性物質であることが示された。

絶滅危惧種スイゼンジノリと競合する微生物群の解明と 高分子多糖生産を目指した研究

兼崎 友 静岡大学グリーン科学技術研究所 特任助教
(現 静岡共同利用機器センター)

藍藻の一部の種は古くから食用とされ人類の食生活や食文化に貢献してきた。スイゼンジノリは福岡県と熊本県にしか棲息していない淡水性の食用藍藻で古くから養殖され、懐石料理や献上品として珍重されている。スイゼンジノリは極めて吸水性が高い細胞外多糖であるサクランを生合成するなど産業的にも価値ある生物種であるが、環境省より絶滅危惧種IA類の指定を受ける絶滅危惧種でもあり、生息環境の保全を大いに危ぶまれている。

スイゼンジノリやその生育環境の保全を考える上で、まずスイゼンジノリと同じ環境に生息する生物種を理解することは極めて重要である。本研究ではスイゼンジノリと同じ環境に生息し競合する藍藻を単離し、そのゲノム情報や生理学的情報を解析した。また同環境下に共存する細菌種の調査も実施した。こうした情報は今後、河川環境が一時的に変動した際にも元の状態にどの程度復帰したかなどを理解するための指標として活用可能と考えられる。

構造活性相関に基づいた食品由来成分による抗老化戦略の構築

川口 耕一郎 京都工芸繊維大学応用生物学系 講師

本研究では、ブドウ果柄抽出物に含まれる低分子化合物GSEの重合度の違いによる老化細胞特異的なアポトーシス誘導活性の違いを検証し、構造活性相関に基づく老化細胞特異的なアポトーシス誘導機構の解明を目指した。GSEに多く含まれるエピカテキン重合体の中でも二量体及び三量体に着目して解析を行なったところ、エピカテキン三量体にガレート基が一つ結合しているPCC1-gallateが3T3-L1マウス前駆脂肪細胞に対し老化細胞特異的にアポトーシス誘導活性を示すことが明らかとなった。また、RNA-seq解析の結果からPCC1-gallate処理した老化3T3-L1細胞では脂質代謝関連遺伝子群の発現が低下するとともに、炎症性シグナルの減弱が見られることも見出した。今後、このアポトーシス誘導活性の細胞種特異性と詳細な分子機構を解析した上で、加齢育成マウスを用いて加齢に伴う脂肪組織の炎症状態を緩和できるか検証し、加齢性疾患予防・治療への応用可能性を検討していく必要がある。

現代食品の未知カビ毒リスクの究明 —パンデミック病“サツマイモ基腐病”をモデルに—

北沢 優悟 東京大学大学院農学生命科学研究科 特任助教

本研究では、新興植物病害がもたらすカビ毒（マイコトキシン）リスクを究明するとともに、リスク軽減策を構築する基盤を形成するべく、近年発生したパンデミック病害である「サツマイモ基腐病（もとぐされびょう）」を材料とした解析を行った。病原菌 *Diaporthe destruens* のゲノムを用いて遺伝子アノテーション解析を行った結果、複数のマイコトキシン合成関連遺伝子のホモログの存在が予測された。今後は日本に発生している *D. destruens* 菌株における当該遺伝子群の保存性を検証するとともに、遺伝子発現の簡易迅速な定量系を確立し、*D. destruens* がもたらす健康リスクを解明する予定である。また、*D. destruens* のマイコトキシン産生リスクを軽減するため、当該菌の感染抑制に寄与するサツマイモ内生菌の選抜を試みた。複数圃場のサツマイモから分離した内生菌から、*D. destruens* の生育抑制活性を有する細菌を計25菌株得た。今後はこれらの細菌による *D. destruens* のサツマイモへの感染抑制効果を検証することで、マイコトキシン産生リスク低下への有用性をさらに検証する予定である。

ビタミンDの新規生理作用とその応用基盤の確立

楠堂 達也 帝塚山学院大学人間科学部 准教授

ビタミンDは、カルシウムの恒常性維持や骨形成をはじめ生体内で様々な働きをしている。近年、メタボリックシンドローム対策の新しい予防・治療法として、エネルギーを熱に変換する機能を有する褐色脂肪組織、及び白色脂肪組織の褐色脂肪化（ベージュ化）が注目されている。著者は、培養細胞を用いて、生理的濃度の活性型ビタミンDが褐色脂肪分化促進作用を有することを明らかにしている。そこで、本研究では、褐色脂肪組織形成におけるビタミンDの働きを個体レベルで検証することを目的とした。

ビタミンD欠乏マウスを作出し検討したところ、褐色脂肪組織における褐色脂肪マーカーの発現量が減少する傾向が見られ、ビタミンDが褐色脂肪組織の機能発現に関与している可能性が示された。また、活性型ビタミンDを投与し寒冷環境に供したところ、白色脂肪組織のベージュ化が促進され、この作用はビタミンD誘導体においても確認された。今後、投与量や実験条件を精査する必要があるものの、本研究よりビタミンDが個体レベルにおいても褐色脂肪化、及びベージュ化に関与していることが示唆された。

亜鉛恒常性に注目した新規マイクロRNA を介した筋萎縮側索硬化症発症メカニズムの解明

栗田 尚佳 岐阜薬科大学薬物治療学研究室 講師

亜鉛は必須微量元素の1つであり様々な生命現象に関わっている。我が国は先進国において低亜鉛リスクが高いレベルである。食品成分としての日々の適切な亜鉛の摂取は、疾患のリスクや健康の維持を考える上で重要である。これまでに神経変性疾患において、亜鉛恒常性破綻の関与が示唆されている。筋萎縮性側索硬化症（ALS）も原因不明の神経変性疾患であり、約3～5年で呼吸困難で死亡する。ALSの約95%は家族的な遺伝歴がない孤発性である。脳神経の亜鉛代謝異常がALS発症に関わっている可能性が示唆されている。我々が孤発性ALS患者から見出したmiR-5572の低亜鉛における役割を検討した。miR-5572は低亜鉛処置により上昇し、低亜鉛による細胞毒性に関連することが示唆された。また、家族性ALSの原因遺伝子であるSOD1変異体の導入によりmiR-5572は上昇した。また、これらのmiR-5572の上昇に伴い小胞体ストレスマーカーが上昇していたことから、これらの低亜鉛やSOD1変異体導入によるmiR-5572の上昇は小胞体ストレスが関わっていることが考えられる。以上より、miR-5572は低亜鉛やALSモデル細胞にて上昇し、これらの細胞毒性の毒性修飾因子として働いている可能性が示唆された。本研究から、miR-5572の孤発性ALSの治療標的の可能性と、ALS発症における亜鉛摂取の重要性を示唆する知見を得ることができた。

ゲノム基盤科学が拓く近未来機能性昆虫食

小谷 英治 京都工芸繊維大学応用生物学系 教授

近年、他の動物肉に比べ環境負荷の少ない昆虫食の重要性が認められてきている。古くから基幹的輸出農作物の繭生産のために重要であったカイコは、食用としても用いられてきた。本研究では、ゲノム基盤科学を駆使し、カイコ蛹のヒトや動物への食利用における有効性を高めることを目的とした。この過程で、我々は繭糸タンパク質をつくらず、繭を形成しないまま蛹となる裸蛹系統カイコを創出した。繭糸をつくらないために、本来繭糸生産に利用される栄養素を温存することによるタンパク質に富んだ、食利用に富んだ蛹がつかれると期待される。そこで、この系統の蛹の諸性質を調べたところ、蛹化直後の血液では繭成分となるグリシン、セリンそしてアラニンといったアミノ酸が血液に蓄積し、脂肪体ではグリコーゲンやトリアシルグリセリドの蓄積が見られた。さらに、血液中のピテロジェニンなどの卵栄養タンパク質の発現が上昇し、これを取り込んだ卵巣の卵の形成数が野生型に比べ40%ほど上昇した。このことから、繭糸栄養素の蓄積はこのカイコ系統の蛹期のタンパク質発現と卵形成機能を上昇させ、昆虫食としての価値を栄養や食感の面で高めることが示唆される。

慢性疲労による食欲制御異常機構の解明と疲労予防・改善への応用研究

胡 迪 京都橘大学健康科学部 助教

強い全身倦怠感などが長期間に渡り継続する原因不明の病態である慢性疲労症候群は、人々の日常的な社会活動に支障をきたすだけでなく、過労死やうつ病、自殺など深刻な社会問題を引き起こしている。しかし、その発症メカニズムが未だに解明されておらず、根本的な治療法は確立されていない。本研究は慢性疲労形成メカニズムを解明するために、独自のモデル動物を開発した。疲労負荷により、血中グレリンの顕著な増加、レプチンの著しい減少、さらにACTHと α -MSHの上昇も認められた。食欲制御中枢において、上昇したグレリンが視床下部のPOMC神経を抑制するが、疲労負荷後のPOMC下流のACTHと α -MSH上昇が、グレリンのPOMC神経抑制ができていない状態に示し、ホルモンのネガティブフィードバック制御が異常となった可能性が示された。さらに、レプチン低下したモデル動物にレプチンの補充を行い、自発行動量が有意に回復した。レプチンが脳血液関門を自由通過できるため、補充による疲労回復の改善が、食欲中枢制御の変調是正によるもので、末梢のレプチン介入治療が慢性疲労症候群を改善・予防できる可能性が示唆された。

食品衛生を担保する新規下痢性貝毒定量法の開発

此木 敬一 東北大学大学院農学研究科 准教授

有毒プランクトンの異常繁殖により毒性を帯びたカキやホタテガイ等の養殖二枚貝は大規模食中毒の原因となる。この食中毒は貝中毒と呼ばれ、世界規模で懸念されている。下痢性貝中毒は主に麻痺性、下痢性、神経性、記憶喪失性の四種類に分類される貝中毒の一種であり、死亡例はないが治療薬・治療法もないが、世界規模で懸念される貝中毒である。そのため、地方自治体は定期的に機器分析を行って毒量を算出し、出荷の可否を決定している。

麻痺性貝中毒になるが、出荷後に機器分析の結果が判明し、風評被害を含む巨額の経済損失が生じた事例が報告されている。定期検査では食品衛生を担保できない管理体制の脆弱性が露呈したが、定期検査にかかる巨額費用から目を背けることはできない。大量の検体を処理できる既存の下痢性貝毒簡易測定キットは魅力的であるが、高価であり汎用性に欠ける。

申請者は過去に軟体動物から下痢性貝毒の主要成分に高結合性を示すタンパク質OABP2を見出している。本研究では、OABP2を用いて試行を重ね、新たな下痢性貝毒簡易測定キットの基盤となる基礎技術を確立した。本成果は下痢性貝毒の定期検査にかかる経費の削減、検査時間の短縮をもたらすと考えられる。

オレイン酸摂取が卵子のミトコンドリア機能に及ぼす影響の解明

小松 紘司 愛知医科大学医学部 講師

本研究ではオレイン酸の摂取量が卵子に及ぼす影響について研究を行った。研究手法としては、オレイン酸の含有量を調整した飼料を用いたマウスに対する給餌実験と培養液にオレイン酸を添加して作用を調べる卵巣組織培養実験を行った。その結果、オレイン酸が卵母細胞に発現する脂肪酸受容体GPR120を介して作用することにより、ミトコンドリアにおけるOXPHOS複合体の発現が変化し、排卵後の卵子のATP産生能が調整されるメカニズムが存在する事が明らかになった。さらに、オレイン酸添加飼料を給餌したマウスの卵子を用いて体外受精を行い、このメカニズムが受精、胚発生に及ぼす影響を調べた。その結果、オレイン酸によって誘導されるこの変化は、オレイン酸濃度が高い栄養環境に対して卵子が順応し、受精後の胚発生が正常に進行するための適応反応である可能性が高いことが明らかになった。これらの結果は、卵母細胞が体内栄養環境に対して適応するための制御機構を持つ事を示唆している。また、本研究の成果は不妊治療で体外受精を行う際に患者の体内栄養環境に応じた成分組成に体外受精培地、胚培養液を調整する事によって、妊娠率を高められる可能性がある事を示している。

免疫細胞における苦味成分の役割

佐伯 真弓 東京都医学総合研究所がん免疫プロジェクト 主席研究員

苦味応答は、舌において自然界の毒物摂取を避けるシグナル応答であると考えられ、これまで、主に嗜好性や生活環境、リガンドと苦味受容体との関係について研究が行われてきた。一方、近年、舌以外の種々の組織にも苦味受容体が発現することが報告され、免疫細胞でも発現が報告されている。本研究では、苦味受容体を発現しているCD4陽性細胞の特徴を明らかにするために、シングルセル遺伝子発現解析を行った。苦味受容体を発現する細胞では、発現していない細胞と比較し、表面抗原や転写因子などの遺伝子の発現に相違が認められた。今後、得られた結果を基に、同定した分子と苦味受容体との関係を解明していくことで、免疫細胞における苦味成分の役割が明らかにしていきたい。

ゼオライト正浸透膜による食品脱水濃縮

酒井 求 早稲田大学ナノ・ライフ創新研究機構 講師
(現 早稲田大学先進理工学部応用化学科)

省エネルギーな脱水濃縮技術として正浸透 (Forward Osmosis; FO) 膜法が注目されている。FO膜法では、食品と食品よりも高い浸透圧を有する駆動溶液 (例えば食塩水) を半透膜を隔てて配置することにより、浸透圧駆動により食品から駆動溶液へと自発的な水透過が生じる。本研究では、多孔質無機材料の一種であるゼオライトを薄膜化し、食品の脱水濃縮を試みた。ゼオライト膜の脱水濃縮性能について、従来報告例のある有機高分子からなる膜と比較し、その特徴について考察した。濃縮実験には、市販の濃縮還元100%オレンジ、アップル、パインアップル果汁を用いた。合成した管状のゼオライト膜をポリカーボネート製のモジュールに取り付け、膜の内側に果汁を、外側に食塩水を流通されることで濃縮試験を行った。その結果、ゼオライト膜を用いたFO膜法によって、食品の脱水濃縮が可能であることを初めて実証した。また、ゼオライト膜が高温・酸性条件下でも安定した性能を有することを見出し、幅広い食品の脱水濃縮への応用可能性を示した。さらに、従来の有機高分子膜と比較して、果肉等による目詰まりが起こりにくく、高い水透過速度を維持できるといった特徴があることも明らかとなった。

非アルコール性脂肪性肝炎における中性脂肪合成酵素 AGPAT2 の役割と食による制御の解明

佐久間 一基 千葉大学大学院医学研究院 特任准教授

1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase beta (AGPAT2) は、リゾホスファチジン酸をホスファチジン酸に変換する酵素である。AGPAT2 遺伝子の変異は、先天性全身性脂肪萎縮症を引き起こし、しばしば非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を合併する。AGPAT2 欠損が NASH を引き起こす根本的なメカニズムは解明されていない。ラットの肝臓および脂肪組織において、Antisense oligonucleotide (ASO) を用いて AGPAT2 のノックダウンを行い評価した。AGPAT2 ASO の投与により、肝臓、脂肪組織において炎症が誘発され、両組織におけるリゾホスファチジン酸の含量が増加した。glycerol-3-phosphate acyltransferase, mitochondrial (GPAM) を標的とした ASO は、AGPAT2 ASO 投与ラットの肝臓におけるリゾホスファチジン酸の含量と炎症を抑制した。さらに、高スクロース負荷による過栄養は、肝リゾホスファチジン酸含量の増加と活性化マクロファージ増加をもたらした。これらのデータを総合すると、リゾホスファチジン酸は、AGPAT2 欠損による肝臓の炎症、ならびに過栄養による肝臓の炎症の主要なメディエーターであることが明らかになり、リゾホスファチジン酸がこれらの病態を改善する治療標的となる可能性が示された。

母体免疫系活性化による仔の自閉症発現機構の解明

佐々木 哲也 筑波大学医学医療系 助教（現 准教授）

精神疾患の病態に免疫系の変調が関与する可能性が示唆されているが、Th17細胞の寄与については理解が十分に進んでいない。本研究では、Th17細胞が産生するインターロイキン17A（IL-17A）の受容体に着目し、マウスの発達段階ごとに、IL-17A受容体サブユニットのmRNA発現をin situ hybridization（ISH）で解析した。免疫組織化学染色とISHの二重染色により、受容体を発現する細胞種を同定し、また母体免疫活性化（MIA）による自閉症モデルマウスを用いて病態における発現変化を検討した。その結果、Il17raは主に大脳皮質V-VI層、特にVIa、VIb層に強く発現しており、P14で最も強いシグナルを示した一方、Il17rcはII-VI層に広く分布し、新生仔期（P0～P7）で高い発現を示した。両細胞種同定により、Il17raは第VI層ニューロンの約60%に発現していることが分かった。MIA自閉症モデルマウスでは、Il17rcの発現に大きな変化は見られなかったが、Il17raはP14で顕著な発現低下が観察された。本研究により、IL-17A受容体が予想に反してニューロンに発現していることが明らかになった。この研究は、中枢神経系におけるIL-17Aとその受容体の機能を理解する重要な手がかりを提供しており、今後の研究展開により、精神疾患の新たな治療戦略の開発につながる可能性がある。

うま味受容体を介した気管支喘息症状修飾機構の解明

佐々木 晴香 東北大学大学院歯学研究科 博士課程

気管支喘息の病態の1つである気道過敏性の亢進（AHR）は喘息症状の出現に先立って現れ、喘息の重症度とも相関する。AHRは気道炎症状態を反映して発症するが、その機序は明らかにされていない。

炎症組織ではグルタミン酸濃度が上昇する。気管支喘息は慢性炎症性疾患であり、喘息患者の気道ではグルタミン酸濃度が上昇している可能性が高い。グルタミン酸受容体の1つであるうま味受容体は主に舌に存在するが、口腔外にも存在し生体の恒常性維持に寄与していることが近年明らかになってきた。そこで本研究では、喘息患者の気道で濃度が上昇したグルタミン酸が、うま味受容体を介して気管平滑筋の張力を修飾してAHRが誘発されるとの仮説を基に、うま味受容体を介した気管平滑筋収縮機構を解明することを目的とした。

その結果、HDM誘発性喘息モデルマウスでは気道のグルタミン酸濃度が上昇しており、ヒト気管平滑筋にはうま味受容体が発現していることが明らかになった。ヒト気管平滑筋細胞においてうま味受容体を活性化させると、気管平滑筋の収縮が増強し、この反応はcAMP産生抑制と $[Ca^{2+}]_i$ 上昇の増強を介して生じることが明らかになった。以上より、グルタミン酸が気管平滑筋のうま味受容体を活性化させることで気管平滑筋の収縮が増強し、AHRを誘発している可能性が示唆された。

遅発性パーキンソン病モデルマウスに発症した味覚障害に対する 一次感覚神経の関与

佐藤 元 明海大学歯学部 講師

本研究では、農薬ロテノンを経口投与した遅発性PDモデルマウスを作成し、その味覚情報を伝える一次感覚神経節（膝神経節）細胞中のチロシンヒドロキシラーゼ（以下TH）陽性細胞に着目し、その器質的あるいは機能的な変化の有無を明らかにすることを目的として研究を行った。その結果、遅発性PDモデルマウスでは味覚障害と冷感覚障害が併発し、それらの障害が相関することが明らかとなった。遅発性PDモデルマウスのホールマウント免疫組織化学的研究から、膝神経節TH陽性細胞そのものの器質的変化は軽微であった。また、膝神経節のex vivoカルシウムイメージング法を用いた研究から、膝神経節の神経細胞（TH陽性/非陽性細胞）に顕著な機能的変化を認めなかった。しかし、膝神経節の神経細胞周囲に存在するサテライトグリア細胞の興奮強度がコントロールマウスに比べて高い傾向を示した。これらの結果から、遅発性PDモデルマウスの味覚・冷感覚障害に膝神経節内のサテライトグリアと神経細胞間でのクロストークの変化がそれらの発症に関与する可能性が新たに示唆された。本研究成果の一部は2024年に国際誌に受理され、今後、PDに関連した味覚障害発症機構を解明する一助になると考える。

改良型乳酸バイオセンサーを用いた乳酸代謝を標的とする 新たな免疫制御法の開発

佐藤 洋平 東京慈恵会医科大学基盤研究施設 テニュアトラック助教

嫌気性代謝で作られる“乳酸”がT細胞の機能を制御している事が次々と報告され始めている。特に、酸素濃度が低下するようながん微小環境においては、がん細胞が作り出した乳酸がT細胞の作用を低下させ、一方で制御性T細胞は乳酸を利用することで過酷な環境下においても機能を維持したまま生存できることが示されており、がん微小環境における新たな治療標的として乳酸が注目を浴びている。さらには、近年乳酸を可視化させる改良型バイオセンサー（eLacco1.1）が開発されており、細胞株やマウスに導入することで、乳酸代謝をリアルタイムにモニターすることが可能となった。制御性T細胞はミトコンドリアを含むことが知られており、乳酸存在下でも生存することが明らかとなった。HLA-A2 CAR-T並びにHLA-A2 CAR-Tregは作成の段階で10-14日程度の培養を経ていることから、培養過程で乳酸への抵抗性が獲得されている可能性が示唆された。また、腫瘍細胞株では“乳酸の産生”よりも、“乳酸の取り込み”を介して免疫反応を回避している可能性が示唆された。培養細胞を用いた実験系においては、生体組織内での緻密な代謝制御が必ずしも反映されていない可能性があり、今後マウスでの検証が必要であると考えられた。

リン脂質を構成する脂肪酸の代謝制御による生活習慣病の新規予防法の開発

清水 かほり 大阪大谷大学薬学部 専任講師
(現 大阪大学大学院薬学研究科 准教授)

糖尿病や脂肪性肝疾患などの生活習慣病の患者および予備群は増加し続けており、革新的な予防および治療法の開発が求められている。リン脂質は構成する脂肪酸の種類の変化が脂質の輸送に関与するなど、肝臓での糖・脂質代謝に影響することが報告されている。リン脂質は、ホスホリパーゼ A およびリゾリン脂質アシル転移酵素によってリモデリングされる。本研究では、生活習慣病の新しい予防法の開発を目指し、リン脂質を加水分解するホスホリパーゼ A のひとつである「Phospholipase A2 group VI (PLA2G6)」に注目した。そして、糖・脂質代謝の中心臓器である肝臓における PLA2G6 の発現抑制が、糖・脂質代謝に与える影響を検討した。PLA2G6 の発現を抑制するため、研究代表者らが開発した改良型アデノウイルス (adenovirus; Ad) ベクターに PLA2G6 に対するショートヘアピン RNA を搭載した「Ad-shPLA2G6」を作製した。Ad-shPLA2G6 を C57BL/6 マウスに投与すると同時に、高脂肪食を自由摂取させた。その結果、Ad-shPLA2G6 群では、肝臓内の脂肪蓄積が抑制され、血中トリグリセリド値や空腹時血糖値、インスリン値の上昇が抑制されることが示された。さらに、Ad-shPLA2G6 群の肝臓では、脂質合成が抑制され、脂肪酸酸化が亢進することが示唆された。したがって、PLA2G6 は、生活習慣病に対する新しい予防および治療ターゲットとなる可能性が見出された。

食物繊維による次世代プロバイオティクスの生育促進を担う腸内細菌種間相互作用の解明

杉山 友太 群馬大学食健康科学教育研究センター 助教

近年、宿主に良い生理作用を示す腸内常在細菌は次世代プロバイオティクスと呼ばれ、注目されているが、その生育制御法は未だ確立されていない。我々は、食物繊維の一つがヒト腸内細菌叢を反映し、多様な腸内細菌が共存する糞便培養実験において次世代プロバイオティクスとして注目されている *Parabacteroides* sp. の占有率を増加することを見出した。しかし、同現象は単菌培養では見られなかった。そこで本研究では、複数の細菌存在下特異的な食物繊維による *Parabacteroides* sp. の占有率増加機構の解明を試みた。*Parabacteroides* sp. の生育を促進する腸内細菌を同定し、同定した菌種が食物繊維を細胞外で分解・産生したオリゴ糖が *Parabacteroides* sp. の生育を促進していることを明らかにした。さらに、食物繊維分解菌において、食物繊維分解を担う遺伝子群を同定した。*Parabacteroides* sp. においてオリゴ糖の資化を担う遺伝子群の同定には至らなかったが、今後、同定を進める予定である。

不安による自律神経系・内分泌系の反応が甘味閾値に及ぼす影響

図師 直弥 筑波大学大学院人間総合科学学術院 博士課程

ネガティブ感情が甘味強度を抑制するなど、感情状態が味知覚へ影響を及ぼす現象が報告されている。しかし、この現象を説明するメカニズムは未だ不明である。本研究は、高次の認知処理を要する強度評価ではなく、より低次の処理である知覚感度（閾値）への影響に焦点を当て、不安による味知覚変化を検討するための2つの心理学実験を実施した。実験1では、不安喚起による甘味または苦味感度への影響を検討した。その結果、苦味感度への有意な影響は示されなかった一方、不安喚起による甘味感度の抑制が示された。そこで、実験2では、自律神経系の反応（心拍数）と内分泌系の反応（唾液コルチゾール）を測定した。コルチゾールは、ヒトや齧歯類を対象とした先行研究により甘味との関連が示唆されたため、不安による甘味感度への影響を媒介する要因である可能性を検証した。結果として、不安による甘味感度の抑制は再現されたものの、この変化と心拍数、唾液コルチゾール濃度の変化との間に有意な関連は示されなかった。先行研究では、ネガティブ感情による甘味知覚の変化は末梢レベルでの影響に起因する可能性が示されていることから、他の媒介要因を検討する必要がある。

サツマイモ栽培種の多収性を支える共生微生物群の解明

田中 愛子 名古屋大学大学院生命農学研究科 研究員

サツマイモ (*Ipomoea batatas*) は、貧栄養環境に強く、古くから救荒作物として利用されてきた。近年、サツマイモのゲノム解析から、病原菌であるアグロバクテリウム由来の遺伝子配列が見出され、栽培品種に広く保存されていることが明らかとなった。この遺伝子配列には、特定の微生物によって分解・資化される糖類化合物アグロシノピンの合成酵素遺伝子ACSが含まれていたことから、サツマイモはACS遺伝子を維持することによって土壌中の有用微生物との相互作用を促進し、悪条件での生長を可能にしていると推定した。非滅菌土壌において生育させたサツマイモ野生株とACS遺伝子破壊株の根圏メタゲノム解析を行った。アグロシノピンを利用する微生物群と考えられる微生物種がアグロシノピンを生成する野生個体根圏から複数見出された。

血管老化に対するビートルート（硝酸塩）摂取の効果

田和 正志 大阪医科薬科大学薬学部 准教授

習慣的なビートルート（BR）の摂取は加齢に伴う血管内皮機能障害を改善するが、この効果がBRに含まれる硝酸塩に起因するの否かは不明である。本研究では、この点についてマウスを用いて検討した。雌の老齢マウス（96週齢）に水道水（Aged群）、BRジュース（BRJ群：硝酸塩濃度3.5mM）あるいはNaNO₃（3.5mM）溶解水（NaNO₃群）を4週間自由飲水させ、水道水を与えた若齢マウス（8週齢、Young群）と比較した。Aged群の胸部大動脈におけるacetylcholine（ACh）による弛緩反応はYoung群の反応と比較して有意に減弱していた。BRJ群およびNaNO₃群ではACh誘発弛緩反応が部分的に回復し、その効果はBRJ群でより強く現れる傾向が認められた。なお、sodium nitroprussideによる弛緩反応は4群間で変わらなかった。体内NOレベルの指標となる血漿中NO₃⁻濃度はYoung群と比較してAged群で低値傾向を示した。BRJ群およびNaNO₃群ではこの濃度が同程度に上昇し、Aged群の値よりも高くなった。これらの結果から、加齢に伴う血管内皮機能障害に対するBRJ摂取の改善効果は完全には硝酸塩に起因しないことが明らかになった。したがって、血管老化を防ぐためには硝酸塩を摂取するよりもBRを習慣的に摂取する方が効果的であると考えられる。

栄養素トランスポーターの発現変化から観る不規則給餌に由来する代謝性疾患の発症機序

鶴留 優也 山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部 助教

【背景・目的】細胞膜のトランスポーターが正常な発現から逸脱すると、様々な疾患が引き起こされる。不規則な食生活はトランスポーター発現のリズム異常を引き起こすが、そのメカニズムは不明である。すでに夜食モデルマウスの肝臓においてCD36の発現増加に伴う脂質の沈着を見出した。その原因はmiR-27bの発現低下に起因するが、miR-27bは他のトランスポーターの発現にも影響する。そこで本研究では不規則な食事タイミングが細胞膜タンパク質に与える影響をmiRNAの発現変化に関連して解析した。

【結果・考察】雄性C57BL/6マウスを使用し、明暗周期環境で2週間飼育後、暗期給餌群と明期給餌群に分け、12週間飼育した。明期給餌群の肝臓ではmiR-27bの発現リズムが消失していたが、そのほかにmiR-27a、miR-27b、miR-101aの発現リズムが消失することを見出した。これらmiRNAはin silico解析により多くのSLCトランスポーターの転写を抑制すると想定された。中でもアミノ酸トランスポーターLAT1とLAT4の発現量が上昇していた。また夜食モデルマウスにおける肝臓のアミノ酸濃度は、分岐アミノ酸の濃度が優位に増加していた。これらのことから、明期給餌群ではmiRNA発現リズムの低下がトランスポーター発現変化を引き起こし、アミノ酸の蓄積を促進していると考えられる。

胃がんにおけるガレクチン4とT抗原の相互作用を阻害する 食品由来レクチンの検討

田 伊然 東京大学大学院農学生命科学研究科 博士課程

胃がんは世界で5番目に多いがんであり、がんによる死亡原因の第3位を占める重要な疾患です。私たちの研究は、ガレクチン4 (Gal4) というガラクトース認識レクチン分子が胃腺癌の進展に関与していることを明らかにし、その機能を阻害することで胃がんの進展を抑制できる可能性を探求しました。特にジャックフルーツの種子に含まれる植物レクチンであるジャッカリン (JAC) に注目し、複数のヒト分化型胃癌細胞株 (AGS、NUGC4、MKN45) を用いて研究を行いました。Gal4の免疫染色およびJACのレクチン染色の結果、NUGC4細胞株が最も強い結合親和性を示すことを確認しました。さらに、JAC添加によりNUGC4細胞の増殖が濃度依存的に抑制されることが分かりました。RNA-seq解析により、JAC添加によって胃がんに関連するCCL20、ANXA1、SMN1などの遺伝子の発現が顕著に減少しました。これらの遺伝子変動は、Gal4をノックダウンした際の発現変化と類似しており、JACの抗腫瘍効果がGal4の機能抑制によるものであることが示唆されました。今後、JACの作用機序をさらに解明するとともに、胃がんモデルマウスでのin vivo実験を通じて、その予防効果を検討する予定です。

水産資源などに含まれる尿酸降下成分の作用機序の探索と理解

豊田 優 防衛医科大学校医学教育部 講師

尿酸はヒトにおけるプリン体の最終代謝産物であり、その体内量を適切に維持することが高尿酸血症や痛風の予防・健康維持にとって重要である。近年、尿酸値に対する社会的関心の高まりに合わせて、高めの尿酸値を下げるための食品（成分）が注目を集めている。本研究では、尿酸降下作用が報告されている天然成分のうち、関連する分子機序が未だ明確ではないものとしてアンセリンに着目し、機能変動が血清尿酸値に影響を与える生理的に重要な尿酸輸送体：urate transporter 1 (URAT1/SLC22A12)、glucose transporter 9 (GLUT9/SLC2A9)、organic anion transporter 10 (OAT10/SLC22A13)、ATP-binding cassette transporter G2 (ABCG2/BCRP) との相互作用を検討した。また、アンセリンと類似した化学構造を有するイミダゾールジペプチドについても同様の検討を行った。その結果、上述した輸送体の機能（尿酸輸送活性）に影響を与える組合せが見出された。一方、アンセリンによる尿酸降下作用には、検討した尿酸輸送体に対する直接的な機能制御以外の分子機序が関連している可能性を示唆する結果も得られた。本研究で得られた知見をもとにさらなる研究が発展し、栄養と健康の関連のより深い理解につながる事が期待される。

α -ケトグルタル酸摂取が断続的絶食時の骨格筋タンパク質代謝に及ぼす影響

中井 直也 滋賀県立大学人間文化学研究院 教授

骨格筋量の維持・増進策の提案は、生活習慣病を予防し活動的な生活を送るために必須の課題である。近年、栄養摂取や運動による中間代謝物の変動が注目されている。クエン酸回路の中間代謝物である α -ケトグルタル酸（AKG）は、加齢により血中濃度は顕著に減少するが、サプリメントとしてのAKGの摂取は加齢に伴う種々の疾患を予防・改善する。また、絶食が血中AKG濃度を上昇させることが報告されている。これまで我々は間欠的絶食が骨格筋量を維持したまま、体脂肪減少に効果的であることを報告しており、本研究では、AKG摂取と間欠的絶食（1日3時間のみ給餌）がマウス骨格筋のタンパク質代謝に及ぼす影響について検討した。自由摂食時のAKG摂取は体組成には影響を及ぼさなかったが、間欠的絶食は骨格筋量を維持したまま体脂肪を減少させた。AKG摂取と間欠的絶食を併用すると摂食量が減少し、さらに体脂肪量が低下した。一方、AKG摂取と間欠的絶食の併用は骨格筋のタンパク質代謝の改善には相加的効果は認められなかった。今後、加齢や疾患等により血中AKG濃度が減少するマウスモデルを対象として検討する必要があると考えられた。

柑橘由来成分ヘスペレチンによる新規コレステロール合成抑制作用とビタミンD促進作用

中川 沙織 新潟薬科大学薬学部 准教授

柑橘由来のポリフェノールであるヘスペレチンのコレステロール合成抑制効果について、*in vitro*（細胞培養系）および*in vivo*（ラット）レベルで検討を行った。ヒト肝がん由来HepG2細胞において、コレステロール合成前駆体であるラソステロールが増加し、7-デヒドロコレステロールおよびコレステロールが減少した。さらに、抑制部位は、コレステロール合成酵素であり、ラソステロールから7-デヒドロコレステロールへの生合成酵素であるSC5DLのmRNAの抑制作用であること、また、7-デヒドロコレステロールからコレステロールへの生合成酵素であるDHCR7も抑制することが分かった。次に、高脂肪高ショ糖投与ラット（肥満）モデルにおいて、ヘスペレチンの作用を検討したところ、コレステロールにおいて、若干の減少傾向が認められたが、コレステロールの合成が弱く評価が難しかった。そのため、（肥満）モデルにおいては、投与実験をもっと長期にして、再検討する必要がある。しかしながら、本研究結果より、ヘスペレチンにはコレステロールを抑制する効果を持つことが認められ、その作用部位は、コレステロール生合成酵素のSC5DLおよびDHCR7のmRNAの阻害であることが明らかとなり、脂質異常症の治療や予防の一助として有用であることが示唆された。

小豆フィナンシェの食後血糖値上昇抑制効果と有効成分の探索

仲谷 照代 武庫川女子大学食物栄養科学部 准教授

本研究では、小豆の調理工程の違いによる血糖値上昇抑制効果への影響、またその有効成分として特にRSの関与について検討することを目的とした。小麦粉100%フィナンシェを対照とした。調理工程を変えた小豆試料A～Dを用いたフィナンシェを作製し、食後血糖値測定を行った。小豆フィナンシェ（試料A）においてGI値（対照を1とした比較値）の低下傾向がみられ、食後血糖上昇抑制効果が示された。加熱により（試料B、C）その効果は抑えられ対照を上回る傾向にあったが、加熱・渋切後、水冷工程を加える（試料D）ことにより試料A程度に低下する傾向を示した。ポリフェノール量は小豆を使用により増加するが、加熱操作により減少、渋切操作でさらに減少し、渋切後水冷によりさらに減少した。一方、RSは試料Aで有意に増加したが、試料Bでさらに有意な増加がみられた。試料Cで減少したが、試料Dにより有意に増加した。以上の結果から、小豆は食後血糖上昇抑制効果を有するが、加熱により（渋切有り無しに関わらず）その効果は抑えられ、水洗い操作を加えることにより加熱前小豆同程度に効果が復活する結果を得た。小豆は、加熱渋切後においても水洗い操作を加えることにより食後血糖上昇抑制に貢献し、またその関与因子としてRSの可能性が示唆された。

iPS由来腸上皮を用いた食品機能評価系の確立

西川 美宇 富山県立大学工学部 助教

腸上皮細胞を用いた食品因子の吸収および機能発現予測は機能性食品開発に重要な評価項目である。しかし既存の腸上皮細胞はポリフェノールなどの吸収動態に関わる異物代謝酵素の発現プロファイルがヒト生体と大きく異なる。そこで本研究ではiPS細胞を活用して高精度な食品因子の吸収および機能発現予測系を構築することを目的とし、iPS由来腸上皮細胞の機能評価を行った。iPS由来腸上皮は既存腸上皮細胞であるCaco-2と比較して、モデル化合物であるレスベラトロールの異物代謝・吸収プロファイルおよび異物代謝酵素の発現パターンがヒト小腸と類似しており、特に異物代謝を受けて吸収される化合物の高精度吸収予測系として適していると考えられた。また、既知の生体応答であるエンドトキシンによる腸上皮傷害（腸バリア機能低下）はCaco-2よりも感受性が良好であり、同じくエンドトキシンに対する炎症応答性はCaco-2と同程度であった。これらの結果より、iPS由来腸上皮は既存の腸上皮細胞系と比較して食品因子の代謝吸収動態および機能評価の予測系として有用であると考えられた。

脂肪組織のミトコンドリアが寿命延伸に及ぼす影響 ～カロリー制限模倣薬開発を目指して

野崎 優香 東京理科大学薬学部 助教

継続的に総摂取カロリーの60~70%程度を制限するカロリー制限 (Caloric Restriction: CR) は抗老化・寿命延伸効果があることが知られる。本研究では、CRにより白色脂肪組織で増加するミトコンドリアペプチダーゼMIPEP (Mitochondrial Intermediated peptidase) の機能解明を目的としている。脂肪特異的MIPEP欠損マウスのミトコンドリアのタンパク質のバランスはMIPEP欠損により破綻し、この時非典型的なUPRmt (Mitochondria Unfolded protein response) 反応を引き起こし、局所的・全身的な炎症が惹起されることが明らかになった。本研究は、CRにより増加するMIPEPは、ミトコンドリアタンパク質の恒常性を維持することで脂肪細胞の質を担保し、脂肪組織の正常な働きを維持する働きがあることが示唆するものであり、将来のCR模倣薬開発にむけた理論的基盤となりうる。

ワサビの伝統栽培と健康機能性を支える根圏微生物叢の利用に向けた研究

橋本 将典 静岡大学大学院農学領域 准教授

ワサビは、我が国で古くから栽培されるアブラナ科の在来作物である。清流と冷涼な気候を併せ持つ山間部に形成されたわさび田で栽培され、日本の食文化と伝統的景観を支える重要な食品である。海外における日本食の認知度の高まりとともに、辛味成分であるアリルイソチオシアネート (AITC) が持つ健康増進機能が注目され、ワサビの需要が高まっている。他方で、地球温暖化によって細菌性病害であるワサビ軟腐病が多発するなど、栽培に適した環境は減り続けており、ワサビの生産基盤は不安定化している。本研究では、植物の根圏に生息する「根圏微生物叢」が持つ有用な機能に着目し、ワサビ生産の安定化と高品質化を目指した研究を行った。健全に生育するワサビ植物体の組織および土壌における細菌叢を比較することにより、可食部である根茎の微生物叢は、根と葉で見出される細菌叢の中間的な性質を持つことを見出した。また、軟腐病が見られない健全な根茎においても、軟腐病菌が検出される場合があり、健全なワサビ個体であっても潜在的な発病リスクがあることが分かった。今後は、軟腐病などによる生育不良やAITCなどとの関連性を解析することによって、ワサビ生産の安定性と高品質性に関連する細菌叢の特徴が明らかにしていきたい。

希少糖代謝産物・D-アロース6-リン酸の標的同定および作用機構解析

花木 祐輔 香川大学農学部 助教

希少糖の一つであるD-アロース（D-グルコースのC-3エピマー）はがん細胞増殖抑制作用などのユニークな生物活性を示すことが報告されている。D-アロースは細胞内に取り込まれた後、ヘキソキナーゼによってリン酸化されるが以降の解糖系酵素には認識されず、D-アロース6-リン酸（A6P）として細胞内に蓄積する。従って、A6PがD-アロースによるがん細胞増殖抑制作用における活性本体であると予想されるが、A6Pの活性発現メカニズムはまったく分かっていなかった。本研究ではまずA6Pを分子プローブ化し標的分子を探索することを試みたが、A6Pのような小分子にタグを導入すると活性低下を招くことが示唆された。そこで次に、A6Pのアノマー位水酸基をフッ素原子で、6位をメチレンホスホン酸基で置換した分子プローブ1を合成し、*in situ*でのグリコシル化によって標的分子を1自身で標識する斬新な方法を着想した。現在、安価なD-グルコースを出発原料として1の合成ルートを検討しており、メチレンホスホン酸基の導入方法が確立しつつある。今後はD-アロースを出発原料として1を合成し、A6Pの標的分子の同定ならびにがん細胞増殖抑制機構の解明を目指す。

母体内環境因子曝露による先天性疾患発症機序の解明と妊婦への食生活への啓蒙

坂東 弘教 神戸大学医学部附属病院 特命助教

嗜好品を中心とした、不適切な食の次世代への影響、つまり、胎児の先天性疾患発症への影響については十分に明らかになっていない。環境因子としての不適切な食が先天性疾患の発症、母体内において環境因子に曝露されることが発症に関与するとの仮説を持ち、マウスモデルを用いて検討を行った。頻度の比較的高い疾患である、先天性下垂体機能低下症をモデルにした。通常飼育下では下垂体機能異常を発症しない、Otx2遺伝子の欠損マウスを使用し、妊娠中母体にアルコールを腹腔内投与で曝露を行った。その結果、胎児の下垂体原基の形成異常が認められた。また、短期間のみでの曝露では下垂体機能異常が認められなかったことから、比較的長期間にわたってアルコールを曝露することで発症するということが示唆された。これら結果は、先天性疾患の発症として、『遺伝子異常』、『個々の遺伝的背景の差異』、『環境因子曝露の有無』の3条件が必要であることを示唆している。アルコールなどの不必要な嗜好品の胎児への曝露を妊娠中に回避する事でCPHD患児の減少に繋がるという公衆衛生的にも重要な知見を得ることが出来た。

エネルギー消費の促進に基づく生活習慣病予防へ向けた 遺伝因子と食生活の相互作用解析

平池 勇雄 東京大学保健・健康推進本部 助教/卓越研究員

身体活動は心血管病を抑制するが、心血管病の高リスク群である糖尿病患者において身体活動の心血管病抑制効果が遺伝リスクによって増強したり減弱したりする可能性はこれまで十分に検討されていなかった。研究代表者らはUK Biobankのデータを用いて、2型糖尿病の遺伝リスクと身体活動が糖尿病患者における心血管病の発症に及ぼす遺伝子環境相互作用を解析した。糖尿病患者全体（25,701人）においては1週間あたり10 METs・時（1週間に200分の散歩など軽度の運動、あるいは1週間に80分のジョギングなど中程度の運動に相当）ずつ身体活動が高まるごとに心血管病の発症が1.2%ずつ有意に減弱した。しかし患者集団を遺伝リスクの高低で25%ずつ4群に分けると、高リスクの2群では身体活動による心血管病の抑制効果が失われていた。全体として遺伝リスクと身体活動は心血管病の発症に対して有意な遺伝子環境相互作用を示した（P trend for interaction = 0.0081）。ただし身体活動は遺伝リスクに関わりなく全死亡を抑制した。また身体活動が心血管病に与える用量依存的な効果を検討したところ、最も遺伝リスクの高い群においては1週間に約80 METs・時を超える高強度の身体活動は逆に3-pint MACEのリスクを高めた。本成果は欧州心臓病学会の機関誌European Journal of Preventive Cardiologyに掲載された。研究代表者らは遺伝因子と食習慣の相互作用についても解析を進めている。

食事応答性を示す生殖寿命延長メカニズムの解明

福山 征光 東京大学大学院薬学系研究科 講師

ヒト女性の生殖機能はライフコースの早期に喪失するが、そのユニークな老化メカニズムに関しては不明な点が多い。マウスを用いた実験や疫学研究により女性の生殖機能と脂質代謝との関連が議論されている。そこで本研究ではヒト女性同様に、生殖機能の低下が早期に見られる線虫をもちいて、生殖寿命に寄与する脂質代謝関連遺伝子の探索を行った。まず、生殖寿命延長を示す *inx-20* 変異体で発現低下の認められる脂質代謝酵素遺伝子の変異体の中から、ペルオキシソームβ酸化経路遺伝子 *maoc-1* の変異体が生殖寿命の延長を示すことを見出した。興味深いことに、他のペルオキシソームβ酸化経路遺伝子変異体は生殖寿命の延長を示さないこと、*maoc-1* の変異体は寿命の延長を示さないことを認めた。また、生殖寿命の長さを変化させる食餌パターンをもちいてRNAシーケンス解析をおこない、生殖寿命短縮効果を示す複数の食事パターンで、複数の脂質代謝関連及び脂質代謝酵素遺伝子群遺伝子が共通して発現亢進することを認めた。この遺伝子群の中に、生殖寿命延長を示す *inx-20* 変異体で発現低下を示すものが2遺伝子あり、これらの発現変動が生殖寿命の長さに寄与する可能性が示唆された。

ペプチドを介した腸内細菌叢の形成機構

藤浪 大輔 静岡県立大学食品栄養科学部 助教

ヒト腸内には1000種もの細菌が生息しており、複雑な腸内細菌叢を形成する。その中でもビフィズス菌は、宿主であるヒトに免疫系の発達、アレルギー性疾患の予防、腸内炎症の抑制など、様々な健康効果をもたらす。ビフィズス菌が有する健康効果の分子メカニズムを明らかにするために、乳幼児から単離されたビフィズス菌のプロテオーム解析を行なった。その結果、菌体外への分泌するペプチドを見出した。生化学的な実験から、分泌に伴いペプチドのN末端のシグナル配列が切断されることが明らかになった。申請者は当初このペプチドが抗菌ペプチドとして機能することを予想したが、抗菌活性の検出には至らなかった。一方、大腸菌を宿主とし異種発現したペプチドが試験管内でアミロイドを形成することが明らかになった。また、この分泌ペプチドがヒト慢性免疫に関与するSAA1と透析アミロイドである β 2-microglobulinのアミロイド形成を阻害することが明らかになった。今回の研究成果は、将来的なビフィズス菌が介する腸-脳相関の解明に寄与する。

持続可能な食料生産の未来を拓く高開口率細胞足場シートを用いた培養肉構築技術の開発

堀 武志 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 助教

2050年までに約100億人に拡大すると予測される世界人口の増加に対応するため、持続可能な食料生産技術として培養肉の構築に焦点を当てた。培養肉は人工的な細胞培養法で作られた肉であり、食糧供給の新たなシステムとして注目されている。本研究では、食用可能なキトサンを材料にした高開口率メッシュシートを開発し、これを足場として用いた細胞培養を行った。キトサンはカニやエビの殻の主成分であり、強度が高く細胞毒性がないため、安全に使用できる。実験では、キトサンメッシュシート上で魚筋芽細胞を培養し、細胞の接着と増殖を確認した。メッシュシートを用いた細胞培養法は、細胞への効率的な栄養供給や細胞の成熟促進が期待できる。今後は筋肉細胞、脂肪細胞、線維芽細胞などの細胞シートを作製し、それらを積層化して実際の食肉に似た培養肉を作製する。本研究は、持続可能な食糧供給システムの構築に大きく寄与する技術として期待される。

母親の高脂肪食摂取と免疫活性化が子の自閉症リスク形成に与える影響の解析

前川 素子 東北大学大学院医学系研究科 准教授

近年、自閉症スペクトラム障害（以下、自閉症と略す）の急激な増加が問題となっている。その要因の一つとして現代の生活様式の変化（過栄養や肥満）に注目が集まっているが、病態メカニズムは不明な点が多い。本研究は、「母体肥満が血中サイトカインを介して子供の自閉症リスクを増大させる」という仮説を立て、モデル動物を作製して母体肥満と自閉症リスク形成との関連について調べた。その結果、肥満母獣から生まれた仔の脳では、大脳皮質前頭前野錐体細胞樹状突起のスパイン密度増加していた。また、行動面においては、母仔分離時の仔の超音波啼鳴数の低下（音声コミュニケーションの障害）、高架式十字迷路試験における closed arm 滞在時間の増加（不安の増加）が見られた。これらの結果は、肥満母体から生まれた仔は自閉症類似の表現型を示すことを示している。また、妊娠12.5日目の肥満母獣の血中サイトカイン値を測定したところ、炎症誘発性サイトカインとして知られる IL-12(p40)の上昇が認められた。この結果は、母体肥満が IL-12(p40) を介して仔の自閉症リスクを増大する可能性を示している。今後は、IL-12(p40) に着目して母体肥満と仔の自閉症リスクの関連について明らかにしていく予定である。

微細藻類由来多糖によるビフィズス菌増殖促進作用メカニズムの解明

松崎 千秋 石川県立大学生物資源工学研究所 講師

アスタキサンチン生産のために商業的大量培養が行われている *Haematococcus pluvialis* のオイル抽出残渣中から機能性のある多糖を精製することに成功した。この *Haematococcus* 多糖は水溶性であり、GC-MS および NMR による解析の結果、 β -1,4,1,6 結合マンノース鎖であった。また *Haematococcus* 多糖には、ヒト腸内細菌 *Bifidobacterium dentium* の増殖を促す効果があることを試験管培養系で確認した。*B. dentium* には、 γ -アミノ酪酸の産生能や、ムチンの分泌を促進して腸管粘膜を保護する効果などの機能性が報告されている。さらに *B. dentium* JCM1195 ゲノムから β -マンノシダーゼ酵素活性を有する遺伝子のクローニングに成功し、*Haematococcus* 多糖による *B. dentium* の増殖促進のメカニズムの一端を明らかにした。

腸管傍細胞リン酸輸送機構が現代の食環境において果たす役割の解明

松本 あゆみ 大阪大学医学部附属病院 医員

リンは必須の栄養素であるが、現代の食生活ではリン過剰となることが多く、健康リスクを高めることが知られている。特に慢性腎臓病患者では尿排泄能の低下により高リン血症が問題となるが、食事療法や薬物治療にはその対応に限界があることが課題となっている。本研究の目的は、リン代謝における腸管での吸収メカニズムの解明である。腸管上皮細胞のリン輸送機構には能動的経路と受動的経路が存在し、受動的経路の重要性が注目されている。我々は、細胞接着分子 claudin 3 に着目し、その全身 (*Cldn3* KO) および腸管特異的欠損マウス (*int-Cldn3* KO) を作成した。野生型腎不全モデルマウスでは回腸の claudin 3 が増加し、腸管リン吸収機構に変化が生じることが示唆された。*Cldn3* KO では便中リン排泄量が低下し、リン負荷により腎石灰化病変が増悪し、腸管でのリン吸収の増大が他臓器に影響を及ぼすことが示された。*int-Cldn3* KO では、便中リン排泄に有意差はないものの低下する傾向にあった。今後より詳細な機序の検討を行うことでリン過剰に対する新規治療戦略開発のための学術的基盤の構築に貢献できると考える。

クルクミン誘導体による慢性炎症の制御

丸山 貴司 東北大学大学院医学系研究科 非常勤講師
(現 千葉大学薬学部)

気管支上皮において増殖および感染を繰り返す COVID-19 は、肺胞マクロファージに認識される事で炎症性サイトカイン IL-6 を産生し、強い炎症応答が惹起される。そのため、『体内における持続的な感染』と『炎症応答の慢性化』という2つの問題が COVID-19 による強い感染性と重篤な肺炎を引き起こす引き金となっている。

本研究では、クルクミンよりも強い薬理作用が期待される GO-Y022 に着目し、COVID-19 の感染予防および炎症応答の制御が可能であるかを検証した。

その結果、以下2つの知見を得た。

1. ヒト末梢血より分化誘導したマクロファージ、およびマウス肺胞マクロファージにおいて、COVID-19 のエンベロープタンパク (E-protein) 刺激に対し、IL-6 産生が認められた。この時、GO-Y022 を同時投与した所、IL6 産生は顕著に減弱した。
2. E-protein を肺に投与する事で、炎症応答が認められた。GO-Y022 を同時投与した所、肺における炎症応答が顕著に低下した。

GO-Y022 は、肺胞上皮細胞株への COVID-19 感染においても阻害すると言う基礎データを得ていることから、食品由来成分 GO-Y022 摂食による COVID-19 の慢性炎症予防が期待される。

アミノ酸で誘導される腸内細菌の small RNA の制御機構

宮腰 昌利 筑波大学医学医療系 准教授

ヒト腸内細菌叢において、大腸菌は哺乳類の腸内細菌叢の0.1～5%を占めている。小腸ではアミノ酸が非常に豊富であり、大腸菌はアミノ酸を窒素源もしくは炭素源やエネルギー源として利用する。一方、大腸では主にファーミキューテス門細菌によってアミノ酸がアンモニウムと有機酸に分解されるため、アミノ酸が制限されていると考えられている。大腸菌は20種類全てのアミノ酸を生合成することができるため、アミノ酸生産者として重要である。

グリシンによって誘導される small RNA (sRNA) GcvBは、大腸菌のアミノ酸の生合成や輸送に関与する50種類以上の遺伝子を転写後レベルで包括的に制御している。本研究により、GcvBは芳香族アミノ酸の共通生合成経路のAroG、AroC、フェニルアラニンおよびトリプトファン生合成経路のPheA、TrpE、芳香族アミノ酸トランスポーターAroP、TnaBの発現を転写後レベルで抑制することが示された。大腸菌はアミノ酸に応答して、フィードバック阻害や転写制御に加えて、RNAを用いて各生合成経路の初発反応および主要な輸送経路を制御し、栄養レベルが変動する腸内環境に適応していると推測される。

フラボノイド類の脱髄疾患治療薬としての可能性に迫る

宮本 幸 国立成育医療研究センター薬剤治療研究部 上級研究員

中枢神経系のグリア細胞であるオリゴデンドロサイトは、神経軸索の周囲に厚いミエリン層を形成する。この層は髄鞘と呼ばれ、神経電位をすばやく伝達すると同時に、物理的刺激から軸索を保護する役割を果たしている。ペリツェウス・メルツバッヘル病は、オリゴデンドロサイトに病因を有する遺伝性髄鞘変性症である。遺伝子解析技術の発展により現在では大脳白質不全症の一つHLD1に分類されている。HLD1患者は、運動障害、知的障害、てんかんなど重篤な症状を呈するが、根治療法は未だ確立されていない。

一方、我々は漢方薬に配合される生薬Aに着目し、髄鞘形成に及ぼす効果について研究を進めている。生薬Aは、数種類のフラボノイド骨格体を主成分として含有する。我々は以前、サイトカインによる髄鞘形成阻害現象が、フラボノイドAの添加によって改善されることを明らかにした。

これらを踏まえ、本研究においては、HLD1に対するフラボノイド類の効果を検証するため、*in vitro*でHLD1の髄鞘変性病態を再現する簡便な培養系を確立した。その後、その培養系を用いて、生薬Aおよびそれに含まれるフラボノイド類の作用を検討したところ、オリゴデンドロサイトの形態異常を改善する効果を確認することができた。さらに、HLD1の病態モデルマウスを用いて*in vivo*における効果も実証するに至った。今後、これらの作用メカニズムを解明することで、髄鞘変性を呈する他の脱髄疾患への応用が期待される。

食欲刺激ホルモン・グレリンの産生におけるペルオキシソームでのβ酸化の役割解明

森戸 克弥 京都薬科大学薬学部 助教

グレリンは胃から分泌される食欲刺激性のペプチドホルモンであり、N末端から3番目のセリン残基がオクタン酸 (C8:0) 修飾された特徴的な構造を有する。グレリンをアシル化する酵素 (GOAT) は既に同定されているが、その基質となるアシルCoAの産生機序は十分に分かっていない。本研究では、「グレリンを構成するC8:0は、胃細胞内のペルオキシソームで炭素数22以上の非常に疎水性の高い脂肪酸（極長鎖脂肪酸）がβ酸化されることにより供給される」という仮説を検証することを目的とした。

本研究ではまず、培養細胞中アシルCoA組成を液体クロマトグラフィータンデム質量分析により解析する手法を構築した。続いて、ペルオキシソームのβ酸化基質である極長鎖脂肪酸のリグノセリン酸 (C24:0)、ミトコンドリアのβ酸化基質である長鎖脂肪酸のパルミチン酸 (C16:0)、または溶媒をヒト胃由来株化細胞のMKN74細胞に添加し、24時間後に培養上清中のグレリン量を測定したところ、すべてのサンプルにおいてグレリンは検出されなかった。そこでグレリン及びGOATの発現を評価すると、グレリン遺伝子は発現している一方でGOAT遺伝子は発現しておらず、そのため、グレリンが産生されなかったと考えられた。現在、マウス胃粘膜から単離した細胞の初代培養系を用いて各種脂肪酸を添加した培養細胞中アシルCoA組成の解析及びグレリン産生量の測定について検討している。

食物アレルギーの発症機序の解析 —食べた物は「栄養」か？「異物」か？—

山下 弘高 琉球大学大学院医学研究科 准教授

食物アレルギーは、食べ物を異物として排除する疾患である。免疫記憶を担う細胞はメモリーT細胞 (Tmem) であり、本研究ではTmemに着目し、食べ物の「栄養」か「異物か」の判定機序の解明を試みた。基本となる食物アレルギーモデルは、卵の抗原であるOVAを腹腔内注射するモデル (IPモデル) であり、IPに先だってOVAを経口投与すると経口免疫寛容が誘導されアレルギー発症が抑制できる (OTモデル)。免疫寛容の誘導時に大量のサッカリンを投与すると免疫寛容の獲得が阻害される (OTSモデル)。近年、食べ物に対する感作は皮膚を介して起こることが報告されており、それを模したモデル (IDモデル) と加えて経口免疫寛容の誘導を試みた (OIDモデル) を作製した。OTSモデルやOIDモデルでは、経口免疫寛容が破綻し、食物アレルギーが発症する。そこで、これらのモデルにおける腸間膜リンパ節 (MLN) と皮膚所属リンパ節 (SLN) のTmemの挙動を測定した。その結果、OTSモデルの消化管へ免疫負荷したマウスではSLNで、OIDモデルの皮膚に負荷したマウスではMLNにおいてTmemがより誘導された。そこで、OTやOTS状態のMLNやSLNを採取し、アレルギー性刺激としてTSLPを添加しTmemの培養を行った。その結果、TSLP刺激はTmemへの分化を促させた。今回の検討から、食物アレルギーと経口免疫寛容の獲得では、Tmemを介した全身的な免疫記憶の相互干渉がある可能性が示された。

食品由来ポリフェノール・ケルセチンの胎盤形成に与える作用の解析

吉田 佳乃子 東京薬科大学大学院薬学研究科 博士課程

胎盤は、妊娠の維持・胎児の発育に重要な器官である。胎盤の主構成細胞であるトロホプラスト細胞は、融合することで胎盤機能を発揮し、この融合障害が妊娠高血圧症候群などの様々な妊娠合併症を引き起こす。しかし、有効な予防法や治療法は未だない。胎盤形成時やそれ以前の妊娠期間での薬剤服用は胎児の器官形成期と重なるため、服用可能な薬物、サプリメントなどが限られているのが現状である。そこで、本研究は食品由来ポリフェノールの一種で老化細胞除去、抗酸化作用を持つケルセチンに着目し、胎盤形成への有用性を明らかにした。

トロホプラスト細胞の細胞融合時におけるミトコンドリア機能を精査したところ、活性酸素種ROSの産生が増加した。そこで、融合時のケルセチンの効果を検証したところ、細胞融合刺激によって上昇したROSがケルセチン処置により大幅に抑制され、細胞融合が上昇した。さらにケルセチンは酸化ストレスマーカーの発現減少とミトコンドリア機能の改善をもたらした。これより、妊娠高血圧症候群の病態悪化にケルセチンが応用できる可能性を示唆した。

骨に発現する味覚受容体に着目した 骨粗しょう症予防食品開発のための分子基盤

吉村 杏奈 九州歯科大学顎口腔機能矯正学分野 博士課程

骨組織の恒常性は、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成という2つの主要なプロセスによって維持される。味覚受容体は味蕾のみならず、口腔外のさまざまな組織にも存在する。味覚受容体（TAS1R）ファミリーメンバーであるTAS1R3の欠損マウスに高脂肪・高糖食を与えると、野生型と比べ高骨量を呈するが、その詳細は全く分かっていない。そこで我々は、破骨細胞と骨芽細胞におけるTAS1R3の発現と機能を明らかにした。破骨細胞分化過程において、TAS1R3の発現が増加した。破骨細胞分化能は、TAS1R3ノックアウトマウスでは低下したが、TAS1R3の過剰発現では逆の表現型が惹起された。さらにTAS1R3の過剰発現細胞をグルコースで刺激すると破骨細胞分化がより強く亢進した。骨芽細胞分化過程において、Tas1r3の発現は増加し、TAS1R3ノックアウトマウスでは骨芽細胞分化能が低下していた。骨芽細胞や脂肪細胞になる可能性のある未分化間葉系幹細胞においてTAS1R3を過剰発現すると骨芽細胞分化能が低下し、脂肪細胞分化が促進した。これらの結果は、骨代謝におけるTAS1R3の役割について新たな知見を与えるものである。

肉用牛の腸管出血性大腸菌保菌状況調査と分離菌株の遺伝学的特性の解析

若林 友騎 大阪健康安全基盤研究所微生物部 研究員

肉用牛における腸管出血性大腸菌（EHEC）の保菌状況を調査した。分離されたEHEC 83株のうち、日本国内でヒトからの分離頻度が高い主要6血清群に属する血清型は3株（O157:H7 2株、O103:H2 1株）のみで、それ以外の80株（96.4%）は、主要6血清群以外のマイナー血清型株であった。マイナー血清型株としては、血清群O171に属するものが最も多く、49株（59.0%）が血清群O171のEHECであった。O171は11道県25農場由来の肉用牛から検出された。全ゲノム配列解析の結果、本研究で肉用牛から分離されたO171は、すべてSequence Type（ST）332あるいはST332と1遺伝子座違いの系統と同定された。系統解析の結果、本研究で分離したO171は大きく4つの系統に分類されたが、大半の菌株（73.5%）が、そのうちの1つの系統（系統I）に分類された。系統Iには2022年7月から2024年3月までに分離された株が含まれており、特定の遺伝子系統のEHEC O171が国内の肉用牛に広く分布していることが示唆された。

トレハロース類による脳卒中治療、予防効果の検討

和田 俊一 微生物化学研究会微生物化学研究所 上級研究員

脳卒中は、現在、重度要介護者が生じる最大の要因となっており、後遺症を軽減できるような新たな治療薬、合併症予防薬の開発が、今後さらに進む高齢化社会において強く望まれる。申請者は新たな脳卒中治療薬として、くも膜下出血の治療効果や、その他にも数多くの疾患の治療効果が報告されてきたトレハロースに注目して、その類縁体の開発を検討することとした。ラットくも膜下出血モデルに対する治療実験を行った結果、申請者が保有するトレハロース類縁体のうち一つで、他のトレハロース類の500倍程度強い治療効果が確認された。今後はこの化合物をリードとした新たな薬剤の開発を進めていく。また、新たなトレハロース類化合物の探索を進めており、本研究期間中に微生物培養物から、これまで未保有であったトレハロサミン異性体について、幾つか得ることができた。今後は引き続き新たなトレハロース類の探索を続け、発見したものについては生産検討を行い、十分量確保できたものから、脳卒中治療薬としての評価、誘導体の開発を進めていく予定である。

※所属、役職は申請時、（ ）内は2024年7月報告書提出時