

研究センター名、研究期間、研究組織

センター名	疾患予防食科学研究センター			
研究期間	令和4年4月1日 ～ 令和7年3月31日 (3年間)			
代表・分担	氏名 (R6.4.1現在の年齢)	所属学部・学科 (もしくは所属機関)・職名	専門	役割分担
研究代表	村田富保 (57)	薬学部・教授	分子生物学 細胞生物学	研究統括 糖尿病予防のための健康 補助食品開発研究
研究分担 (学内)	加藤雅士 (60)	農学部・教授	応用微生物学	醸造微生物の解析および 健康補助食品開発研究
	打矢恵一 (65)	薬学部・教授	感染症学 免疫学	感染症予防のための健康 補助食品開発研究
	井藤千裕 (63)	薬学部・教授	天然物薬学	生物活性物質の単離 構造解析
	志水元亨 (48)	農学部・准教授	応用酵素学	微生物酵素の機能および 健康補助食品開発研究
	輪島丈明 (40)	薬学部・准教授	感染症学 化学療法学	感染症予防のための分子 生物学的機序解析
	長澤麻央 (36)	農学部・助教	食品機能学・行動 神経科学	脳機能障害予防のための 健康補助食品開発研究
	本田真己 (39)	理工学部・准教授	プロセス化学 分析化学	植物由来機能性化合物の 高付加価値化
	橋本和宜 (42)	薬学部・准教授	分子生物学 細胞生物学	糖尿病予防のための分子 生物学的機序解析
	都築孝允 (35)	薬学部・准教授	生理学	肥満症予防のための代謝 生理学解析
合計			10名 (うち学外研究者	0名)

まえがき

日本では平均寿命の延長及び総人口の減少により、2000年では高齢化率（65歳以上人口割合）が17.4%、2010年では23.1%、さらに2021年では29.1%と高齢化がますます進展しており、世界的にも日本の高齢化率は最も高い。今後、先進国だけでなく開発途上国においても高齢化の進展が予測されている。日本では世界に先駆けて人生100年時代の到来、超高齢化社会が迫っている中において、健康寿命は平均寿命の延長同様に延伸している。そのため、高齢者の労働参画の促進が必要となるが、一方で不健康期間（健康寿命と平均寿命との差）の短縮は進んでいない。

日本の医療費において三分の一が、がん、糖尿病などの生活習慣病で占められ、その他精神・神経疾患、老化に伴う疾患、感染症に充てられている。生活習慣病以外の疾患についても、生活習慣との関係性が知られており、不健康期間の短縮には2次予防（早期発見・治療）及び3次予防（治療後の再発防止）のみならず、1次予防を促進することが必須となる。1次予防とは、生活習慣の改善により未然に生活習慣病などを予防することであり、疾患を未病で止める事で不健康期間の短縮に寄与する。

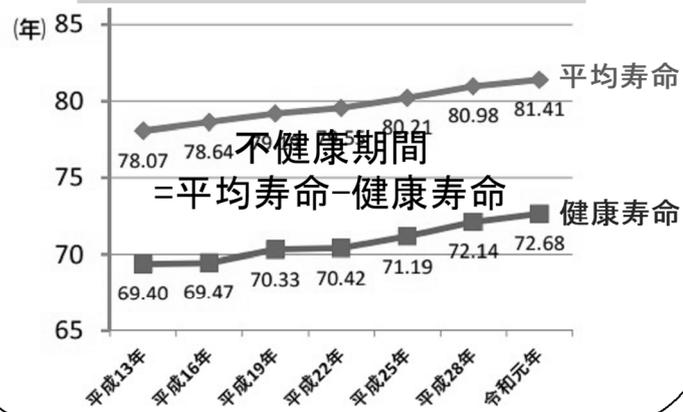
現在、健康と福祉に関するSDGsの目標3を達成するために、世界的にUniversal Health Coverage (UHC) 「全ての人々が適切な予防、治療、リハビリ等の保健医療サービスを、支払い可能な費用で受けられる状態」の達成が重要視されている。そのため、生活習慣病や感染症の予防に向けて「食」「栄養」の重要性が注目されている。日本でも生活習慣病や高齢者の低栄養などの課題に対して、健康長寿社会の達成のため日本食の健康増進効果に係る科学的根拠の構築が進められているが、詳細な成分やその作用機序はほとんど明らかではない。そこで、本学において食と健康に関する先端的研究を行う農学部研究者、生薬を含む植物資源と健康に関する先端的研究を行う薬学部及び理工学部の研究者が共同にて、疾病予防及び不健康期間短縮に寄与する機能性分子の探索・発見を目指す。

これまでの研究で、加藤・井藤・志水・長澤は、麹による発酵及び植物資源からヒトの健康に寄与する影響や分子を見出してきた。食生活は、生活習慣病さらに腸内環境を介した細菌感染症と深い関わりがあり、「食」「栄養」が疾病の1次予防に果たす役割は大きい。本田は、低分子化合物の化学修飾による機能的修飾を行ってきた。また村田・橋本は、がん、糖尿病や肥満など代謝性疾患の発症機構や防御因子を見出してきた。さらに打矢・輪島は、病原細菌の病原性や薬剤耐性の機序を明らかにすると共に、オリジナルの病原細菌コレクションを構築してきた。そこで、これら研究者の資源・知識・技術を結集することにより、本研究において麹や植物を資源とし疾患の1次予防に寄与する因子の同定、さらにその因子の機能修飾を行う研究の着想に至った。本研究により見出される機能性分子は、食の改善を介して未病状態での疾患予防に寄与することが期待される。

課題

生活習慣病により不健康期間は変化していない。

平均寿命と健康寿命の推移（男性）



解決策

- ✓ 機能的食品因子の同定
- ✓ 機能的表示食品の創出

健康長寿社会が達成された未来

図1：概念図

目次

研究成果の概要	P5
研究成果の詳細	P8
1) 感染症予防	P8
2) 肥満・糖尿病予防	P9
3) がん予防	P14
4) 脳機能障害予防	P15
5) 機能性分子の抽出	P18
6) 機能性分子の高機能化	P21
今後の展望	P25
学術論文・学会発表	P26

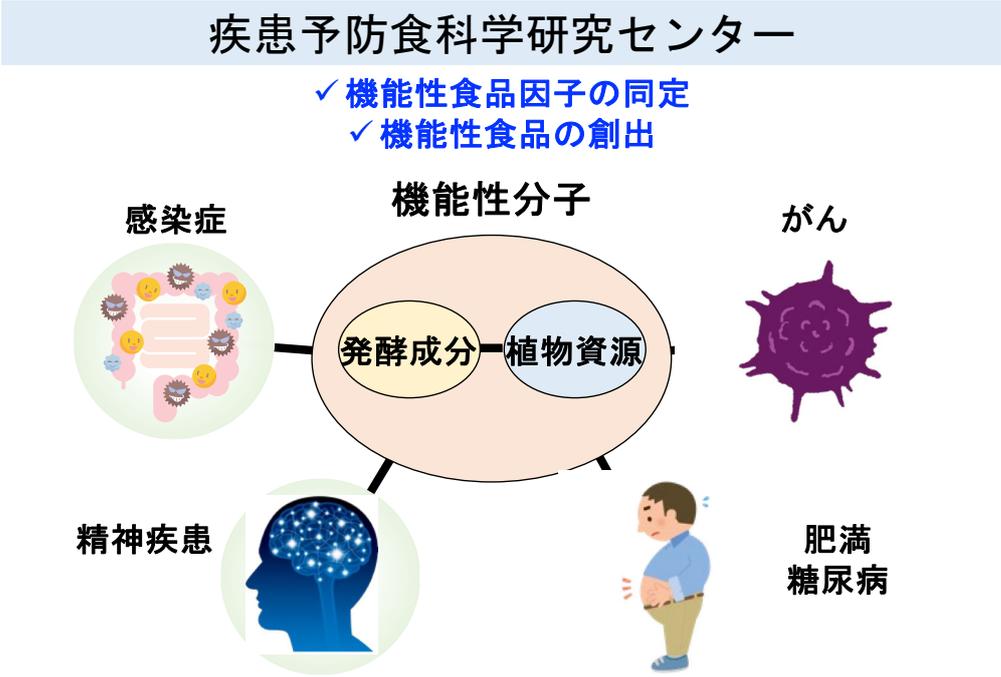


図 2：疾患予防食科学研究センター

疾患予防食科学研究センターは、以下に示す各疾患の予防に寄与する機能性分子の発見に向けた研究を行ってきた。

- 7) 感染症予防
- 8) 肥満・糖尿病予防
- 9) がん予防
- 10) 脳機能障害予防
- 11) 機能性分子の抽出
- 12) 機能性分子の高機能化

1) 感染症予防

近年、急速な高齢化にともない免疫力が低下した人（易感染性宿主）が増加しており、通常の感染症に加えこれまで問題とならなかった病原体による感染症も増加している。さらに、細菌感染症に使用される抗菌薬に対する抵抗性を示す菌（薬剤耐性菌）の増加も深刻な問題となっている。O'Neilらの報告では、2050年には薬剤耐性菌による死者数のがんによる死者数を超えるという試算が出されている（The review on antimicrobial resistance, 2016、図3）。そのため、感染症の治療や予防に有効な薬の開発は、喫緊の課題であるといえる。しかし、感染症は一般に急性疾患であり使用期間が短いことや上市しても薬剤耐性菌の出現で市場価値が下がる可能性があるため、開発から撤退する企業も多く、抗菌薬の開発は滞っている（図3）。そこで、我々は、名城大学発の抗感染症薬あるいは感染症予防サプリメントの創出を目指し、独自に保有する病原細菌お

よび薬剤耐性菌コレクションと天然物由来化合物や高機能化化合物の中から、細菌感染症の治療や予防に有効なシーズを探索することを目的とした。その際、従来の抗菌あるいは殺菌活性だけでなく、病原性や重症化、発症を予防する作用のある化合物の探索も行った。

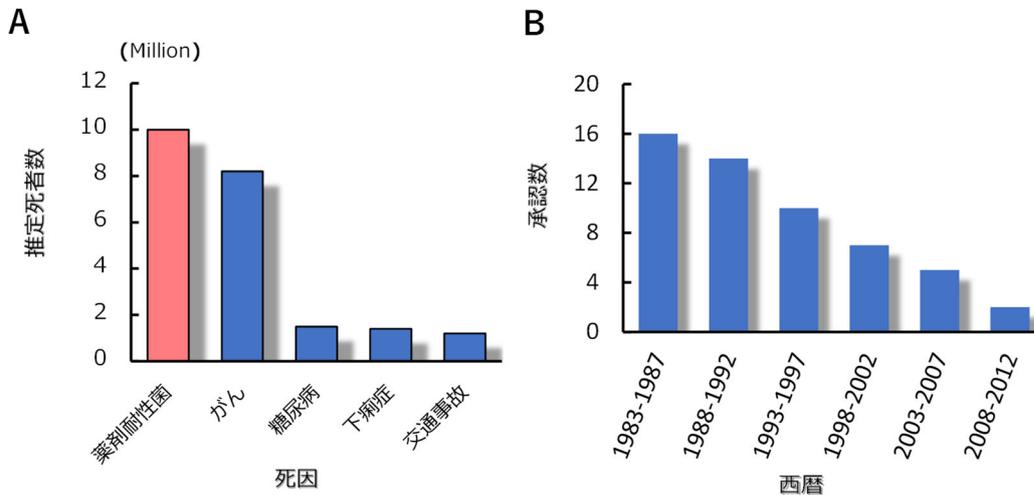


図 3 : 2050年に予想される死者数 (A) と承認された抗菌薬数 (B)
 A, The review on antimicrobial resistance, 2016より作成; B, IDSA, Antibiotic resistance fact sheet, 2013より作成

2) 肥満・糖尿病予防

糖尿病は、インスリン分泌障害などにより血糖値制御不全を呈する疾患である。特に、インスリン分泌は加齢や欧米型食生活により低下し糖尿病発症リスクが増大することから、本プロジェクトでは、天然物由来成分を用いて、インスリン分泌促進能を有する物質の探索を *in vitro* で行ない、複数の成分及びエキスを見出した。また、糖尿病のリスクとなる肥満症を予防できる物質の探索を *in vivo* で行ない、複数の抗肥満成分を同定した。さらに、2件の特許出願及び2件の特許出願準備中である。

3) がん予防

ヒトの体では、健康な人の体でも日々5000 個のがん細胞が発生しているとも言われている。このがん細胞を日々排除することで、がんの発症を制御している。また、1つのがん細胞ができて検診で見つかるまで大きくなるのに10-15年かかるとも言われている。そのため、日々の食生活からがん予防をする必要がある。そこで、抗がん活性を有する機能性成分の探索をおこない、新規の抗がん活性成分を見出した。

4) 脳機能障害予防

うつ病は、人間関係のトラブルをはじめとした心理的ストレスに長期間曝されることで発症する疾患で、意欲障害が初期症状として現れ、重篤化すると抑うつ障害や不安障害、睡眠障害などへと進行していく。うつ病による日本国内の社会的総損失額は約2兆円に上る

とされ、社会的にもこの疾患への対策が急がれる。そのため、うつ病の予防が重要である。そこで、うつ病の初期症状として知られる意欲障害を呈する動物モデルを用い、天然由来成分及び発酵食品がストレス誘導性の意欲障害を予防できる可能性を見出した。

5) 機能性分子の抽出

「食」は健康の保持・増進には不可欠であり、食品から摂取した栄養成分が我々の健康バランスを調節している。近年、腸内細菌の研究が発展し、我々の食生活の違いによって腸内フローラが変化すること、腸内細菌の活動の違いが我々の健康および疾患と深く関連していることが明らかになってきている。日本においては、味噌などの摂取から、麹菌を生きたまま食する機会があったと考えられる。しかし、摂取した麹菌が腸内フローラにどのような影響を及ぼすのかについては未知である。そこで、大腸炎モデルのマウスを用いて麹菌を摂取させることによって、麹菌のプレバイオティックな効果を見出した。さらに、厚生産業（株）と共同で年間1.0万tが廃棄されている「卵殻膜」を原料として麹菌で発酵させた「卵殻膜麹」を、高齢者疾病予防食品として開発している。

6) 機能性分子の高機能化

自然界に広く存在するカロテノイド類は、強力な抗酸化作用を有し、カラーバリエーションが多様であることから、健康食品や化粧品、食用色素など幅広い用途で利用されている。カロテノイドは分子内に多くの共役二重結合を有し、天然では二重結合が全てトランス体のトランス型として存在する。近年、トランス型よりシス型カロテノイドの方が体内吸収性や蓄積性に加え、生理活性（抗がん作用や抗肥満作用など）が高い可能性が示唆され、その摂取が注目されている。本研究では、カロテノイドの効率的な異性化方法を開発し、異性体間の生理活性の差異の解明及び分析法の開発、さらにカロテノイド異性体の用途開発を行った。

研究成果の詳細

1) 感染症予防

・植物A由来化合物の抗菌活性

分担研究者の井藤らによって植物Aより単離精製された化合物群を用いて抗菌活性のスクリーニングを行ったところ、化合物aが黄色ブドウ球菌と院内感染で深刻な問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対し増殖抑制作用があることを見出した (図4)。抗菌薬の一部は、薬剤存在下で繰り返し継代培養を行うことで耐性化することが知られており、それが薬剤耐性菌出現の一助となっていることが知られている。そこで、既存の抗菌薬であるノルフロキサシンやリファンピシンとこの化合物aを比較したところ、抗菌薬では2-3回の継代で耐性菌が出現したのに対し、化合物a存在下では、10回継代しても耐性菌の出現は認められなかった (図5)。また、各種ヒト由来培養細胞に対する毒性は認められなかった。そのため、化合物aはMRSAを含む黄色ブドウ球菌による感染症に有用であることが示された。

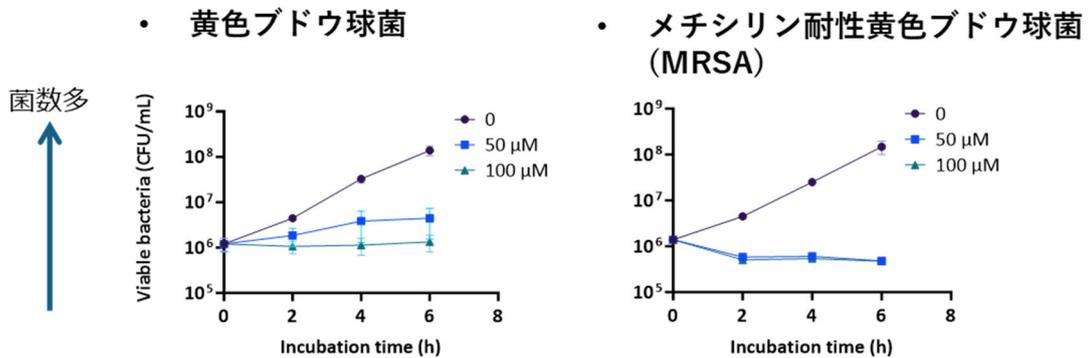


図4：植物A由来化合物aの黄色ブドウ球菌に対する抗菌作用
各濃度の化合物A添加時の菌数の経時的な変化を示すグラフ。

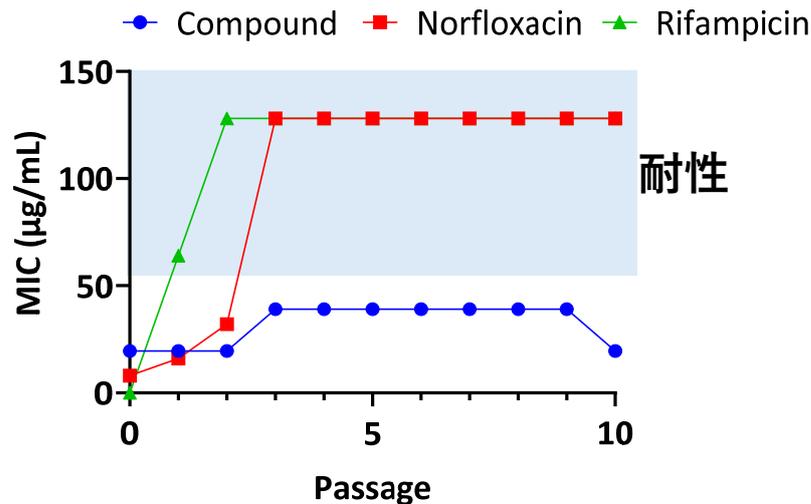


図5：耐性化しやすさの検討
化合物aまたは抗菌薬存在下で継代培養し、毎回の
最小発育阻止濃度 (MIC) をプロットしたもの。

・植物B由来化合物の抗菌活性

分担研究者の井藤らによって植物Bより単離精製された化合物群を用いて抗菌活性のスクリーニングを行ったところ、複数の化合物群に抗菌活性が認められた。特に、化合物bは、昨年日本で流行したA群溶血性レンサ球菌ならびに呼吸器感染症の原因菌である肺炎球菌に対し強い抗菌活性をもっていた（図6）。この抗菌作用は、細胞膜に作用することで起こっていることが明らかとなった。本化合物についても、細菌感染症治療薬の有用なシーズとなることが示された。

・ A群溶血性レンサ球菌

・ 肺炎球菌

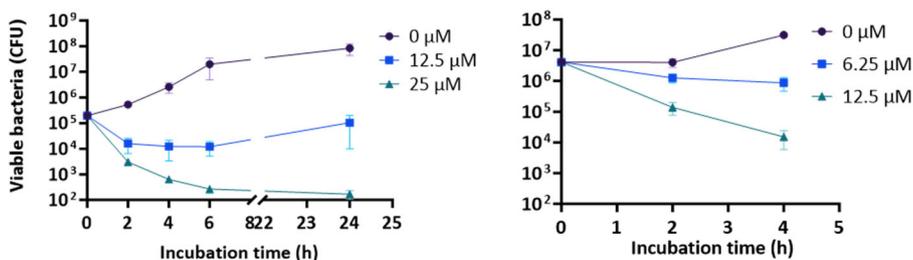


図6：植物B由来化合物bのA群溶血性レンサ球菌と肺炎球菌に対する抗菌作用

・植物C由来化合物の抗コレラ毒素産生活性

コレラは、激しい水様性の下痢を引き起こし、東南アジアを中心に流行している。コレラの治療は、経口補水液で失った水分を補うといった対症療法が中心である。コレラは、経口的に侵入したコレラ菌が腸管内でコレラ毒素を産生することで発症することから、コレラ毒素の産生を抑制することができれば、治療あるいは発症予防につながる可能性がある。そこで、古くから感染症治療に使用されている生薬の起源植物Cから分担研究者の井藤らにより単離された化合物c1とc2について、コレラ毒素産生に対する影響を評価した。その結果、この両化合物はコレラ毒素の産生を阻害することを見出した（図7）。以上のことから、化合物c1およびc2は既存の抗菌薬とは異なるコレラの発症予防薬のシーズとなることが期待される。

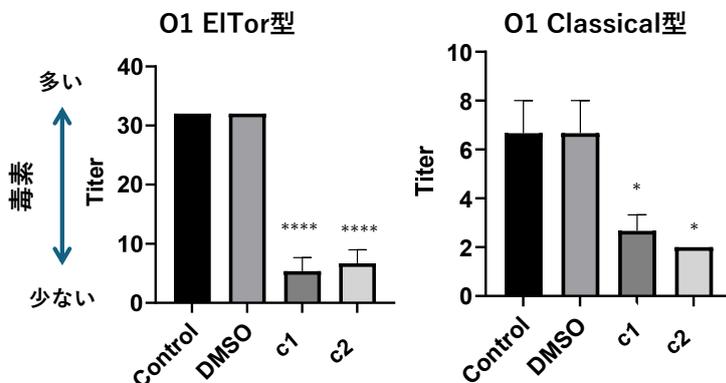


図7：植物B由来化合物b植物C由来化合物c1、c2のコレラ毒素の産生に対する影響
Control、化合物なし；DMSO、化合物の溶媒のみ

2) 肥満・糖尿病予防

糖尿病予防：天然資源からインスリン分泌促進活性を有する物質を探索し見出した。

フラボノイド化合物

(特願2023-018567)

I. インスリン分泌促進成分のスクリーニング

グレープフルーツや温州みかんの果皮、スギナ、またマメ科植物である *Pongamia pinnata* など複数の植物から抽出された複数の flavonoid 類を用いて、2種の polymethoxyflavone がインスリン分泌促進活性を有することを見出した。

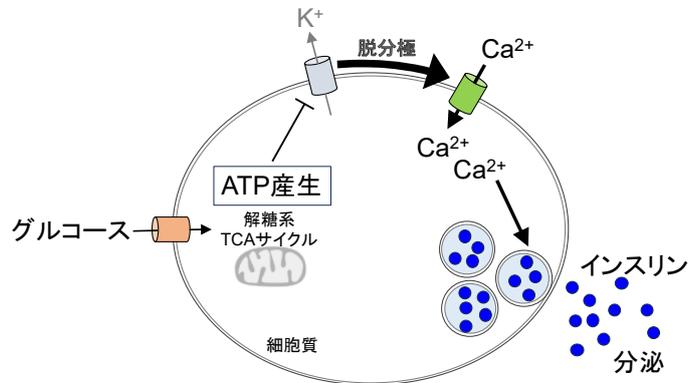


図7 インスリン分泌機構

II. 作用機序解析

本化合物は、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進した。さらに、グルカゴン様ペプチド-1受容体を介したインスリン分泌促進活性であった。糖尿病予防には、血糖値(血中グルコース濃度)制御のため、食事で上昇した血中グルコースが膵臓β細胞に感知され、血糖値降下作用を有するインスリンが適切な濃度で分泌される必要がある。もし、グルコース濃度に関わらずインスリン分泌を引き起こしてしまうと、急な低血糖症状が引き起こされてしまう。本化合物の摂取は、日常的な食生活において栄養として摂取することで糖尿病予防につながる可能性がある。

テルペノイド化合物

(特許出願準備中)

インスリン分泌促進成分のスクリーニング

ショウガ科植物の抽出物がインスリン分泌促進活性を有することを見出した。さらに、成分同定のための分画抽出を行った結果、1種の sesquiterpenoid がインスリン分泌促進活性を有することを見出した。インスリン分泌促進活性を有する sesquiterpenoid の既報告はなく、類縁物質から推測されるインスリン分泌促進の作用機序も全く明らかになっていない。

I. 作用機序解析

本化合物は、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進した。さらに、長鎖脂肪酸受容体を介したインスリン分泌促進活性であった。一般に、長鎖脂肪酸受容体を介したインスリン分泌はグルコース濃度非依存性である。つまり、長鎖脂肪酸受容体は介するが、本化合物はこれまで知られていない機構でインスリン分泌を促進している可能性がある。

植物エキスイブラリー

(特許出願準備中)

I. インスリン分泌促進成分のスクリーニング

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所から提供を受けた植物抽出エキスを用いてスクリーニングを行ってきた。現在までに500種類のエキスに関して検討を行い、1種類の植物エキスにインスリン分泌促進活性を見出している。現在、活性成分の同定を進めている。

II. 作用機序解析

本植物エキスを用いた検討の結果、本植物エキスもグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進した。一方で、薬理的な分析を進めているが、作用点となる受容体の特定に至っていない。つまり、新規の機序にてインスリン分泌を促進している可能性が示唆される。

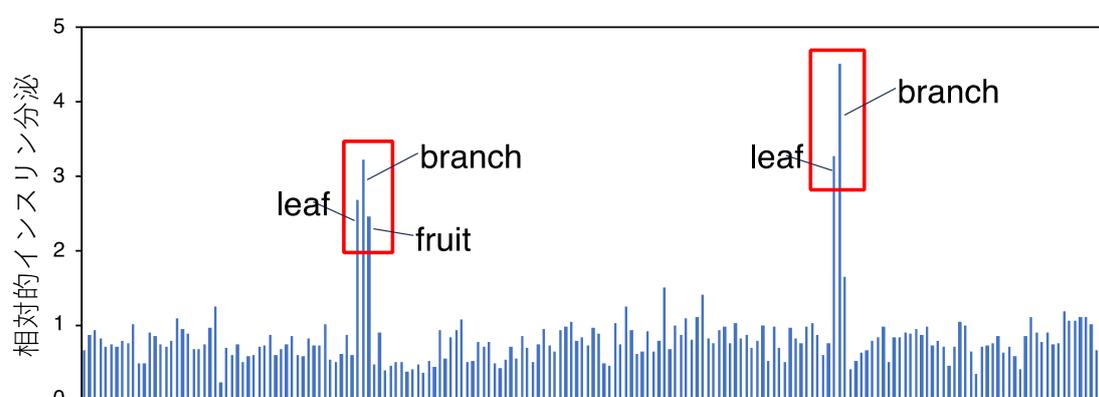


図8 生薬由来抽出物を用いたスクリーニング

肥満予防：イソマルトースによる肥満軽減効果を明らかにした。

(特願2024-123341)

糖質の摂取過多は、肥満や糖尿病といった代謝疾患の重要なリスク因子であり、その対策の一つとして、さまざまな機能性糖質に関する研究が進展している。イソマルトオリゴ糖は、腸内細菌叢を変化させることで、整腸作用を有することが知られているが、複数の成分が含まれており有益な効果を発揮するための主要な成分は不明である。そこで、イソマルトオリゴ糖に含まれるイソマルトースに着目し、高脂肪食 (60%fat/kcal) による食事誘導性の肥満マウスに対して、100 mMイソマルトース (150 μ L) を週5日、8週間、経口投与した。その結果、イソマルトースの投与により高脂肪食摂取による体重および内臓脂肪量の増加が一部抑制された。また、イソマルトースの投与は肝臓中のトリグリセリド量を低下させ、脂肪滴を減少させた (図9)。さらに、肝臓中の脂肪量の減少と関連して、慢性炎症に関与するタンパク質であるNuclear factor- κ Bおよびc-Jun N-terminal kinaseの活性化が一部抑制された (データ未掲載)。

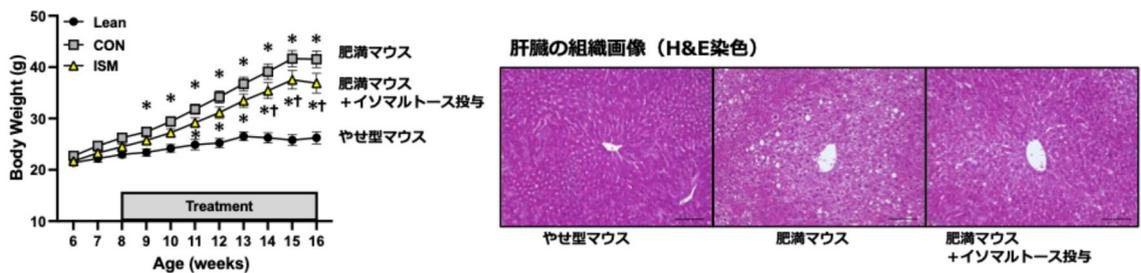


図9 イソマルトースによる体重増加抑制と脂肪肝の軽減

加えて、腸内細菌叢の変化を調べるために、イソマルトースを継続的に投与した肥満マウスの糞便を採取し、DNA抽出後、メタゲノム解析を実施したところ、*Allobaculum*属および*Turcibacter*属の占有率を有意に増加させ、*Ruminococcus*属の占有率を有意に減少させた(図10)。

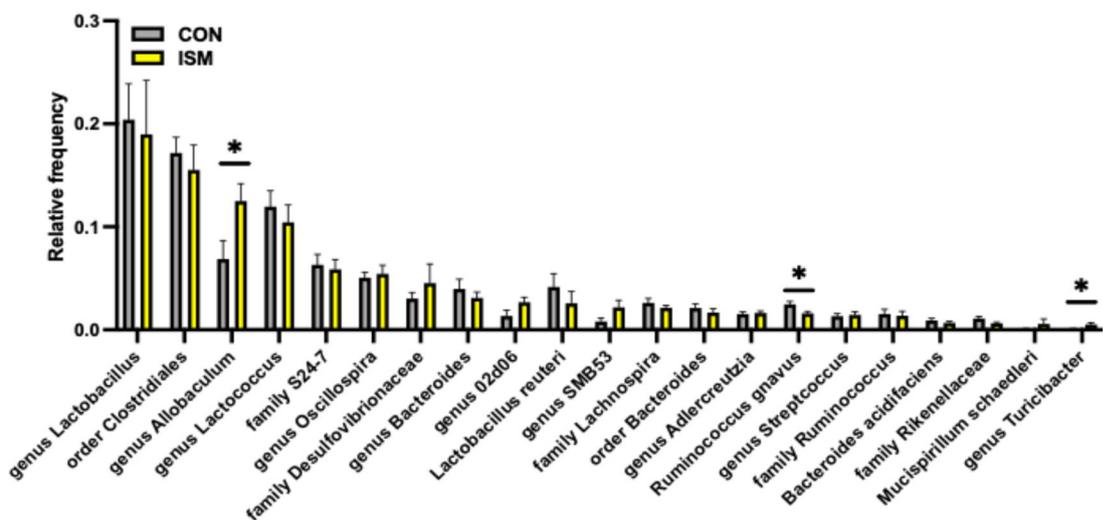


図10 イソマルトース摂取による腸内細菌叢の変化

以上のことから、イソマルトースは肥満や脂肪肝などの代謝疾患を軽減する可能性があり、イソマルトースを多く含む食品や食品中の糖質をイソマルトースに置換した食品などの開発は、代謝疾患に対する食事療法やいわゆる健康食品の創出に貢献できる可能性が示唆される。

〈研究成果の副次的効果〉

〔研究成果の活用状況または今後の活用計画(実用化・企業化の見通しや、特許の状況等)〕

- ・ 特願2023-018567 インスリン分泌促進剤及びその利用
- ・ 特願2024-123341 糖質又は脂質の代謝促進用組成物

〈優れた成果があがった点〉

天然資源のスクリーニング検討によって、複数の新規インスリン分泌促進成分およびエキス、さらに抗肥満活性を有する成分を見出すことができた。健康な状態と要介護状態の中間の段階で、介入により健常な状態に戻れる虚弱な状態として、フレイルが注目されている。その危険因子には、糖尿病や肥満に関連するインスリン抵抗性やインスリン分泌低下などが報告されている。そのため、糖尿病や肥満の改善及び予防が、フレイルの予防には有効であると考えられる。今後、本プロジェクトで見出した食経験のある植物資源により、糖尿病や肥満、さらにはフレイルを予防する新たな健康戦略への応用が可能になった。

3) がん予防

抗がん活性成分の同定

アクリドンアルカロイド化合物

ヒト肺癌細胞株及びヒト乳癌細胞株などを用いて、ミカン科植物である *Glycosmis lanceolata* より抽出した成分の効果作用のスクリーニングを行った。その結果、新規の acridone alkaloid を3種見出すとともに、それらの抗がん活性を見出した。

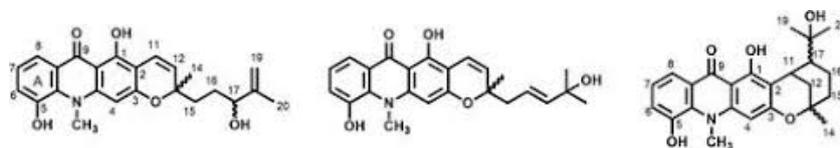


図 1 1 生薬由来抽出物を用いたスクリーニン

遊離脂肪酸誘導体

(特許出願準備中)

ヒト肺癌細胞株及び正常細胞を用いて、植物成分から抽出した遊離脂肪酸誘導体の癌細胞不活性化効果について検討を行った。その結果、癌細胞特異的に増殖抑制効果を示した。現在、さらにその機構について検討を行っている。

〈優れた成果があがった点〉

天然資源のスクリーニング検討によって、これまで知られていない新規化合物の発見に至った。さらに、3種の新規抗癌活性成分の同定にも至った。

〈問題点〉

本プロジェクトによって見出された抗癌活性成分の活性は、既存の医薬品の活性 (IC50) には至らない (血中濃度を基にすると10倍程度弱い)。今後、さらに作用機序の解明を進めることで、新規のがん予防薬及び治療薬のリード化合物へと昇華していくことが期待できる。

〈研究成果の副次的効果〉

〔研究成果の活用状況または今後の活用計画 (実用化・企業化の見通しや、特許の状況等)〕

- ・ 今後、担癌マウスを用いた検討を進め、特許出願を視野に応用を進める予定である。

4) 脳機能障害予防

本研究では、日本の伝統的な発酵食品の原料である麴を用いた調味料に着目し、これを用いて作製した食肉加工品の抽出物（食肉抽出物）の経口摂取がうつ病予防に有効であるかを複数の脳機能障害モデルを用いて検証した。

うつ病の発症メカニズムにはいくつかの仮説があるが、慢性ストレス暴露によって全身性の炎症反応が誘導され、その影響が脳にまで現れた状態である神経炎症が脳機能にダメージを与えるという神経炎症仮説が有力である。そこで、全身性の炎症を誘導するリポ多糖投与によって、うつ病の行動表現型の一つである意欲障害が現れるLPS投与モデルを用いて検証を進めた。意欲障害の評価は、物体探索試験における物体探索時間を測定することで行った。直方体の装置内に物体を設置すると、げっ歯類は未知の物体に対して興味を持ち、積極的に探索行動を行う。この習性を利用し、それに対する探索行動の時間の長さを意欲の指標とした。LPSを腹腔内投与すると、筋機能や筋湿重量、つまり、運動機能に影響を及ぼすことなく、物体探索時間が減少し、意欲障害が誘導されることが確認された。そこで、本モデルに食肉抽出物を経口摂取させたところ、LPS投与によって減少するはずの物体探索試験が対照群と同等の値を維持する結果となった。以上より、食肉抽出物の摂取は神経炎症に起因する意欲障害の予防に有効である可能性が示された。

次に、スコポラミン誘導性うつ病モデルを用いて検証を行った。本モデルは、スコポラミンの連続投与によってうつ様行動を呈するモデルである。うつ様行動の評価には強制水泳試験を用いた。強制水泳試験では、25℃の水で満たされたシリンダー内にマウスを入れ、装置から脱出することを諦めた際に現れる不動状態を絶望状態の指標とし、その長さによってうつ様状態の程度を評価した。スコポラミンを連続投与すると、運動機能には影響は現れないにもかかわらず、強制水泳試験における不動時間が有意に増加することが確認された。そこで、本モデルに食肉抽出物を経口摂取させたところ、スコポラミン投与によって増加するはずの不動時間が対照群と同程度の値となった。また、トランスクリプトーム解析の結果から、スコポラミンの連続投与にとって海馬で神経炎症が誘導されている可能性が示された。そのため、食肉抽出物は神経炎症を抑制することでうつ病予防効果を発揮した可能性が考えられる。

さらに、別の脳機能障害モデルとして、ストレプトゾトシン誘導性うつ病モデルを用いて検証を行った。本モデルはストレプトゾトシンの単回投与後に時間経過とともにうつ様症状が現れるモデルである。本来、ストレプトゾトシンは糖尿病症状を誘導する際に用いられる試薬であるが、糖尿病患者の3割がうつ病を併発するという報告を基にうつ病モデルの作製に用いた。ストレプトゾトシンはグルコース類縁体であるため、グルコーストランスporter-2を介して肝臓に取り込まれ、ランゲルハンス島β細胞を破壊することで高血糖症状を誘導する。これに伴って増加する終端糖化産物（AGEs）が終端糖化産物受容体（RAGE）に作用することで全身性の炎症反応が誘導される。この全身炎症が神経炎症の引き金となり、うつ様行動が誘導されると仮説を立てた。実際に、ストレプトゾトシンを腹腔内投与した数週間後には、運動機能に影響は現れないにもかかわらず、強制水泳試験における不動時間が有意に増加し、うつ様行動が認められた。血液から脳への物質輸送に関

わる血液脳関門にはグルコーストランスポーター2ではなく、グルコーストランスポーター1しか存在しない。そのため、本モデルにおいて、ストレプトゾトシン自体が脳へと作用するというのではなく、全身炎症がうつ様症状の発症に関与するものと考えられる。本モデルに食肉抽出物を経口摂取させ続けたところ、ストレプトゾトシン投与によって誘導されるうつ様行動が消失することが確認された。また、本モデルに抗炎症剤を連続投与することでうつ様行動の発現が抑制されることも確認しており、トランスクリプトーム解析の結果からもストレプトゾトシン投与が神経炎症を誘導している可能性も示されている。以上より、食肉抽出物は炎症を緩和させることでうつ病予防効果を発揮する可能性が考えられる。

上記の研究は、うつ様状態を誘導するために薬剤を投与して作製した動物モデルでの結果である。そこで、人間社会でうつ病が誘導される際の状況を模したストレス負荷モデルにおいても、食肉抽出物の摂取がうつ病予防に有効であるかを検証する必要があると考えた。現代社会において、パワーハラスメント（パワハラ）が問題となっており、これが原因となってうつ病を発症する人も多い。パワハラとは、立場の上の者がその優位性を利用して精神的な苦痛を与える行為のことである。このような優越的な関係をマウスの順位付け行動を利用して再現したモデルが社会的敗北ストレスモデルである。マウスは、ケージの中央に透明で小さな穴のあいた仕切り板を設置することで居住エリアを2区画設けた装置内で飼育された。被験マウスを自分よりも体格の大きな攻撃マウスの居住エリアに5分間滞在させ、順位付け行動を誘導することで被験マウスの社会的地位を低下させた。その後、被験マウスを隣の居住区へ移動させ、24時間飼育を行った。この際、被験マウスには、穴のあいた仕切り板越しに攻撃マウスからの威嚇や監視、匂いなどによる心理的ストレスが負荷される。次の日に、被験マウスは会ったことのない別の攻撃マウスの居住エリアへと移され、同様のストレス負荷が数週間繰り返されることで、優越的な関係に基づいた精神的ストレスが負荷された。本研究では、毎日の順位付け行動の前に食肉抽出物を摂取させることで、社会的敗北ストレスによって誘導されるうつ様行動が予防されるかを検証した。社会的敗北ストレスを負荷することで強制水泳試験における不動時間が有意に増加し、うつ様行動が確認された。一方で、食肉抽出物を摂取させたストレス負荷群では不動時間の値が対照群と同等の値となり、抗うつ様効果が認められた。また、遺伝子発現解析の結果から、食肉抽出物を摂取させた群において、海馬で炎症が抑制されていたような結果が得られ、これが抗うつ様効果の発現に寄与する可能性が示唆された。

本研究では、LPS投与モデル、スコポラミン投与モデル、ストレプトゾトシン投与モデルといった薬剤投与モデルと社会的敗北ストレスモデルといったストレス負荷モデルにおいて、食肉抽出物の摂取がうつ病予防に有効である可能性を示した。今回、食肉抽出物の投与方法は1日1回の経口投与を選択しており、これはヒトでいうところのサプリメント摂取を模したものである。そのため、栄養学的アプローチによってうつ病予防が期待できる可能性を示した有益な知見といえる。また、これらのうつ病モデルは神経炎症という共通の病態メカニズムを有している。そのため、食肉抽出物は脳における炎症反応へ何らかの影響を及ぼすことで、抗うつ様効果を発揮している可能性が考えられる。しかし、食肉

抽出物が有する抗うつ様効果の詳細な作用メカニズムや機能性関与成分については不明な点も多く、今後も引き続き研究を進めていく必要がある。

5) 機能性分子の抽出

麴菌そのものの効果

プレバイオティクスおよび大腸炎緩和

「食」は健康の保持・増進には不可欠であり、食品から摂取した栄養成分が我々の健康バランスを調節している。近年、腸内細菌の研究が発展し、我々の食生活の違いによって腸内フローラが変化すること、腸内細菌の活動の違いが我々の健康および疾患と深く関連していることが明らかになってきている。日本においては、味噌などの摂取から、麴菌そのものを食べる機会があったと考えられる。しかし、摂取した麴菌が腸内フローラにどのような影響を及ぼすのかについては未知である（図12）。そこで、マウスに麴菌および麴菌を使用した食品（米麴）を摂取させることによって、それらのプレバイオティックな効果を検証した。麴菌を用いて製造した米麴の摂取が腸内フローラに影響を及ぼすのか、糞便中のDNAを抽出後、メタゲノム解析したところ、米麴（餌中の含有量；0.4%）を与えたものでは *Actinobacteria*門に属するビフィズス菌が1.9倍増加した（データ未掲載）。さらに、デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）を用いて大腸炎を誘発したマウスに対して、米麴（餌中の含有量；0.1%、0.4%）および家畜用腸整剤を摂取させることで、大腸炎による体重の減少および大腸の萎縮に影響を及ぼすのか解析した。その結果、米麴を投与しないマウス（コントロール；DSSのみ）と比較して、大腸炎による体重の減少（図13）や大腸の萎縮（図14）が抑制された。米麴は家畜用腸整剤よりも効果が高いことも示された。本研究から、米麴がプレバイオティクス効果を有しており、新たな健康食品および素材として利用できることが示された。以上の成果は、米麴を商品として販売をしている厚生産業（株）との共同研究で実施された。厚生産業（株）が製造する

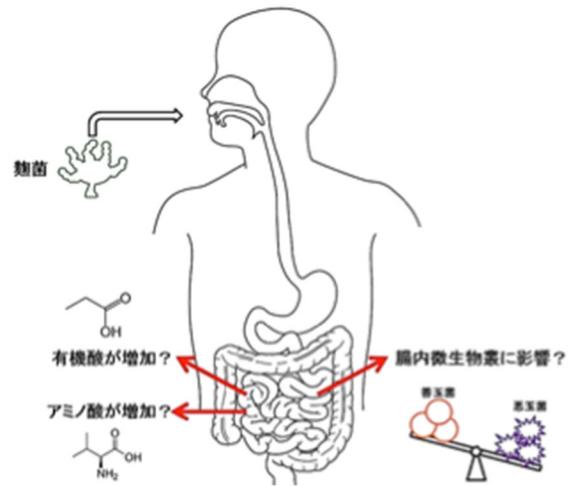


図12 麴菌の摂取が腸内環境にどのような影響を及ぼすのか？

マウスに麴菌および麴菌を使用した食品（米麴）を摂取させることによって、それらのプレバイオティックな効果を検証した。麴菌を用いて製造した米麴の摂取が腸内フローラに影響を及ぼすのか、糞便中のDNAを抽出後、メタゲノム解析したところ、米麴（餌中の含有量；0.4%）を与えたものでは *Actinobacteria*門に属するビフィズス菌が1.9倍増加した（データ未掲載）。さらに、デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）を用いて大腸炎を誘発したマウスに対して、米麴（餌中の含有量；0.1%、0.4%）および家畜用腸整剤を摂取させることで、大腸炎による体重の減少および大腸の萎縮に影響を及ぼすのか解析した。その結果、米麴を投与しないマウス（コントロール；DSSのみ）と比較して、大腸炎による体重の減少（図13）や大腸の萎縮（図14）が抑制された。米麴は家畜用腸整剤よりも効果が高いことも示された。本研究から、米麴がプレバイオティクス効果を有しており、新たな健康食品および素材として利用できることが示された。以上の成果は、米麴を商品として販売をしている厚生産業（株）との共同研究で実施された。厚生産業（株）が製造する

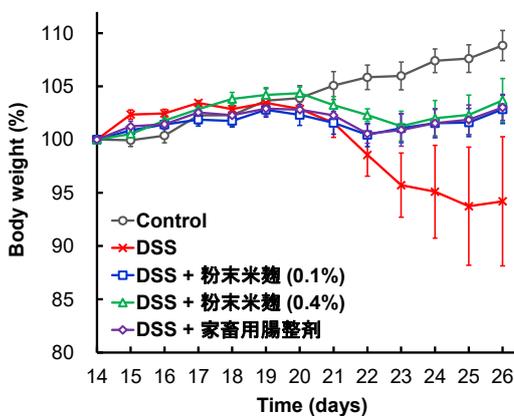


図13 米麴の摂取が大腸炎による体重変化に及ぼす影響

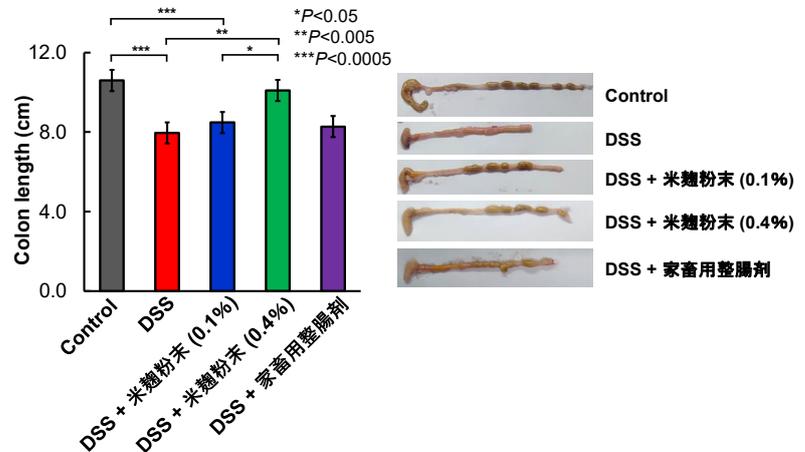


図14 米麴の摂取が大腸炎による体重変化に及ぼす影響

米麴粉末のプレバイオティクス効果ならびに大腸炎緩和効果が明らかとなり、商品価値を高めることができた。

卵殻膜麴

高血圧予防効果

年間1600万トン超の食品廃棄物の再利用と削減が課題となっている。再利用で注目されるアップサイクルでは、多様な機能性を付与できる発酵に期待が集まっている。我々は、厚生産業（株）と共同で年間1.0万tが廃棄されている「卵殻膜」を原料に、麴菌で発酵させた「卵殻膜麴」を、高齢者疾病予防食品として開発している（図15）（経産省・成長型中小企業等研究開発支援事業（Go-Tech事業）に採択）。

卵殻膜を構成する主要成分（タンパク質やヒアルロン酸等）は分子量が大きいため、そのままの状態では体内および皮膚から吸収されず、十分な機能性を発揮できない。そこで、麴菌により発酵させることで、これら高分子を低分子化しアミノ酸やペプチド含量を増加させることで、高付加価値化した「卵殻膜麴」の生産を目指している（図4）。そこではじめに、厚生産業で製造した「卵殻膜麴」中のプロテアーゼ活性を測定した。その結果、麴化することで高いプロテアーゼ活性が検出された（データ未掲載）。このことから、「卵殻膜麴」中ではアミノ酸やペプチド含量が増加していることが示唆された。卵殻膜麴に含まれるペプチドが高血圧予防効果を有しているのか、血圧低下の指標としてよく知られているアンジオテンシンI 変換酵素（ACE）の阻害効果をもとに検証した。卵殻膜抽出成分と比較して、卵殻膜麴では高い ACE 阻害活性が検出された。卵殻膜（阻害率7.3%）と比べて、「卵殻膜麴」ではACE 阻害活性の阻害率が96.6%であった。以上のことから、「卵殻膜麴」が高齢者の疾病予防・改善に繋がる効果、特に高血圧予防効果を有している可能性を明らかにでき、高齢者疾病予防食品の創出に大きく貢献できると期待している。

卵殻膜麴中の機能性成分分析

厚生産業（株）で製造した「卵殻膜麴」中の代謝物を網羅的に同定した。その結果、麴化することで様々な有効成分が生成することがわかった。特に、「卵殻膜」に含まれるコラーゲン、ヒアルロン酸、シアル酸が、麴菌の酵素の働きにより低分子化されたものが多数含まれていた。また、「卵殻膜麴」中では、麴菌が生産する機能性成分であるエルゴチオネインも特異的に検出された。以上のことから、「卵殻膜麴」が高齢者の疾病予防・改善に繋がる効果が期待できる成分を有していることを明らかにでき、高齢者疾病予防食品

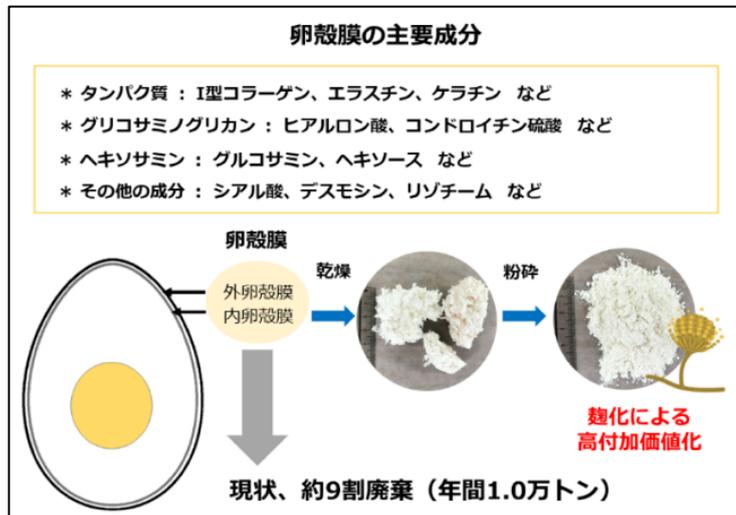


図15 卵殻膜について

の創出に貢献できることが強く示唆された。

麹菌の酵素を利用した機能性成分の生産

植物はセルロース、ヘミセルロース、デンプン、ペクチンなど様々な多糖を生産する(図5)。ペクチンは植物細胞壁に含まれる複合多糖として知られており、ホモガラクトuronan (HG)、ラムノガラクトuronan (RG) タイプ I (RG-I)、RG タイプ II (RG-II) の3つの領域がある(図5)。これまでに、多種多様なペクチン分解酵素が微生物から発見され、食品分野などで広く利用されている。

ペクチン主鎖のHGを分解する酵素のひとつに、Polysaccharide Lyase family 9 (PL9) に分類される pectate lyase がある。PL9 に属する酵素については、これまで細菌由来のものについて報告されているが、真核生物由来の酵素機能について報告例はない。

そこで、ペクチン分解能をもつことで知られる麹菌 *Aspergillus oryzae* と近縁の *Aspergillus nidulans* が生産する PL9 に属するペクチン酸リアーゼ (AnPL9) の詳細な機能を解析した。AnPL9 と4つの多糖 (HG、AP、CP、RG-I) を反応させ、TLC にて分析した。その結果、HG、AP、CP を基質に用いた際に分解産物が検出された(図17)。また、それぞれの基質について速度論的パラメータを算出したところ、HG を基質とした場合に最も高い活性を示した(図17)。

以上のことから、AnPL9 は広い基質特異性をもつペクチン酸リアーゼであることが明らかとなった。本研究により、見出された酵素を用いることで、プレバイオティクス機能を有するペクチンオリゴ糖の生産などに応用が期待できる。

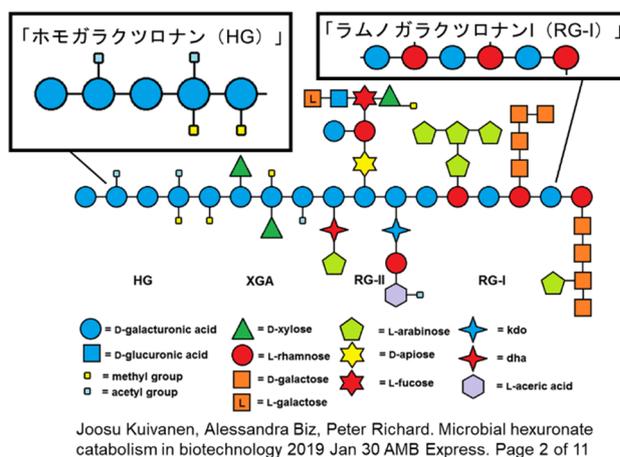


図16 ペクチンの構造
Joosu K, et. al., (2019) AMB Express. 9, 16

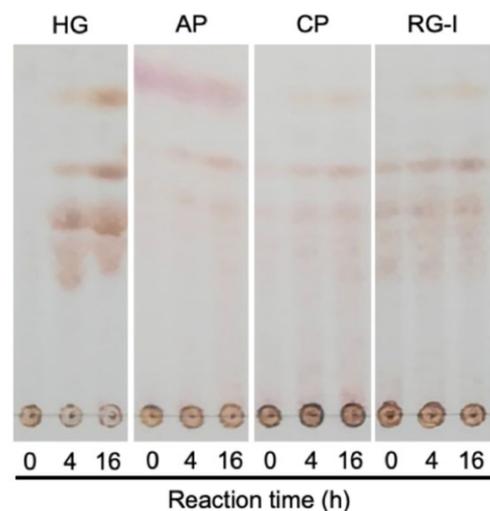


図17 AnPL9 の基質特異性

6) 機能性分子の高機能化

調理の工夫によるトランス脂肪酸の低減に関する研究

オレイン酸やリノール酸、エイコサペンタエン酸（EPA）などの不飽和脂肪酸は、高温での加熱や部分水素添加処理によりトランス脂肪酸に変化（トランス異性化）する。多くの疫学研究でトランス脂肪酸の摂取量と心疾患リスクに相関関係があることが示された。これを受けて、世界中でトランス脂肪酸の低減に関する研究が行われ、部分水素添加油脂を別の油脂で代替させる技術などの導入により、トランス脂肪酸含量の低い油脂が製造され利用が進んでいる。一方、調理の過程で生じるトランス脂肪酸に関する研究は限られている。例えば、食用油脂に含まれる不飽和脂肪酸はさまざまな食材とともに加熱されることが多いにもかかわらず、食材に含まれる成分が不飽和脂肪酸のトランス異性化に及ぼす影響を調査した事例はほとんどない。そこで我々は、様々な食材が加熱調理過程においてトランス脂肪酸の生成に及ぼす影響を調査し、そのメカニズムの解明を行うことを目的とする研究を行った。

本研究ではまず、高純度の不飽和脂肪酸とさまざまな食品成分の標準試薬を組み合わせで加熱するモデル試験を行った。その結果、天然の含硫化合物であるポリスルフィド類（ニンニク、タマネギなどに含まれる香気成分）とイソチアシネート類（ワサビ、マスタードなどの辛み成分）が不飽和脂肪酸のトランス異性化を促進することを明らかにした。さらに、これらの含硫化合物を豊富に含むニンニクやタマネギ、ブロッコリースプラウトが加熱調理の過程で植物油（オリーブ油、大豆油）中の不飽和脂肪酸のトランス異性化を促進することを見出した。具体的には、250 通り以上の試験結果をもとに以下の1)、2)の知見を得た。

1) 試薬を用いたモデル試験から得られた結果のまとめ

- 140℃ 以上の加熱でポリスルフィド類とイソチアシネート類は不飽和脂肪酸のトランス異性化を促進した。
- イソチアシネート類はポリスルフィド類より低温で不飽和脂肪酸のトランス異性化を促進した。
- 上記含硫化合物の濃度が高いほど、不飽和脂肪酸のトランス異性化が促進された。
- 加熱温度が高く、加熱時間が長いほど、上記含硫化合物による不飽和脂肪酸のトランス異性化が促進された。
- 抗酸化剤（ α -トコフェロール、BHT など）の添加により、イソチアシネート類による不飽和脂肪酸のトランス異性化は劇的に抑制された（図1を参照）。
- 抗酸化剤を添加しても、ポリスルフィド類による不飽和脂肪酸のトランス異性化はほとんど抑制されなかった（図18を参照）。

2) 実際の調理工程を想定した試験から得られた結果のまとめ

- ニンニク、タマネギ、ブロッコリースプラウトなどのポリスルフィド類とイソチアシネート類を含む野菜が、加熱調理（180℃、30分）により食用油脂（オリーブ油、大

豆油) 中の不飽和脂肪酸 (オレイン酸、リノール酸) のトランス異性を、統計学的に有意に促進した。

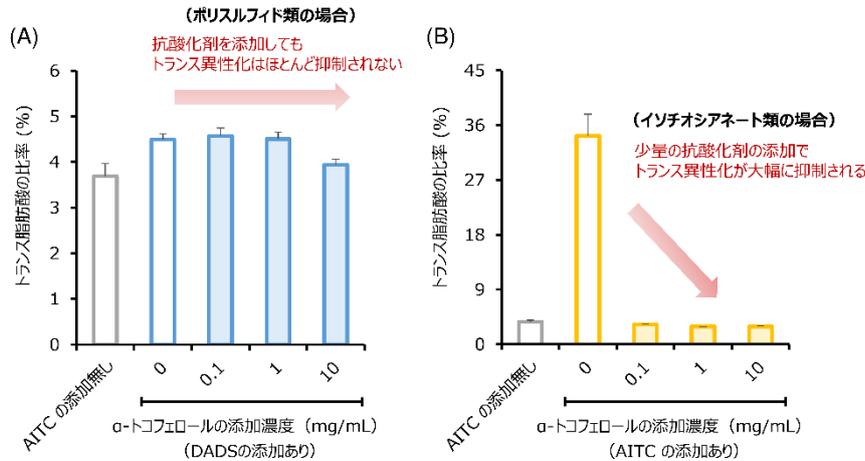


図 18 抗酸化剤 (α-トコフェロール) の添加による油脂 (トリオレイン) 加熱後 (180°C、30分) のトランス異性の抑制 : (A) ジアリルジスルフィド (DADS) もしくは (B) アリルイソチオシアネート (AITC) の存在下における加熱試験

- ニンニクは特に高いトランス異性化促進効果を示した。

以上の結果は、抗酸化成分を豊富に含む油脂や食材を使用することや、低温・短時間の調理を心がけることにより、ポリスルフィド類とイソチアシネート類を含む野菜による不飽和脂肪酸のトランス異性を抑制できることを示唆している (表 1 を参照)。通常、植物油 (大豆油、オリーブ油、ヒマワリ油など) には α-トコフェロールなどの抗酸化成分が豊富に含まれているので、イソチアシネート類を含む野菜の使用によるトランス脂肪酸の増加リスクは低いと考えられる。また、上記野菜を調理する際に、長時間または繰り返し使用した油脂の使用は控えた方が良くと考えられる (油脂中の抗酸化成分の含有量が低下している可能性があるため)。なお、ニンニクやタマネギなどを用いた加熱調理がトランス脂肪酸の摂取リスクの増加につながることは確かだが、その増加量はただちに健康に害を及ぼすレベルではないので、過剰な注意は不要と考えられる。脂質に偏った食事をしている人は、少々留意する必要があるかもしれない。なお、本研究の一部は、株式会社ニッセイとの共同研究により行われた。

表 1 : 含硫化合物によるトランス異性化の特性

食品成分	該当する食材	トランス化の活性	トランス化に必要な温度	抗酸化剤による制御
ポリスルフィド類	ニンニク・タマネギ・リーキ	あり	高い	効果弱い
イソチアシネート類	ブロッコリースプラウト	強い	比較的低い	効果強い

アスタキサンチンの高効率異性化技術の開発

天然色素のカロテノイドの一種であるアスタキサンチンは、強力な抗酸化作用を有し、加齢性疾患の予防効果を示すことから、食品や化粧品分野での需要が急速に拡大している。しかし、流通しているアスタキサンチン（トランス型）は体内吸収性が低いことに加え、結晶性が高く油脂に溶解しにくいなど加工適性が悪いという欠点がある（図19）。近年、アスタキサンチンの二重結合の一部を「シス型」に異性化すると、体内吸収性や生理活性（抗老化作用や抗炎症作用、肌質改善作用など）が向上し、物性が変化する（結晶性の低下や溶解度の向上など）ことが明らかになり、注目を集めている（図19）。そのため、高い吸収性をもち、加工適性に優れたシス型を用いることが好ましいが、シス型は天然資源として稀有で不安定なため、工業的に製造することが困難である。そこで我々は、ヘマトコッカス藻由来のアスタキサンチンエステルを効率的にシス型に異性化する技術を開発し、その素材化を目指して研究開発を推進している。

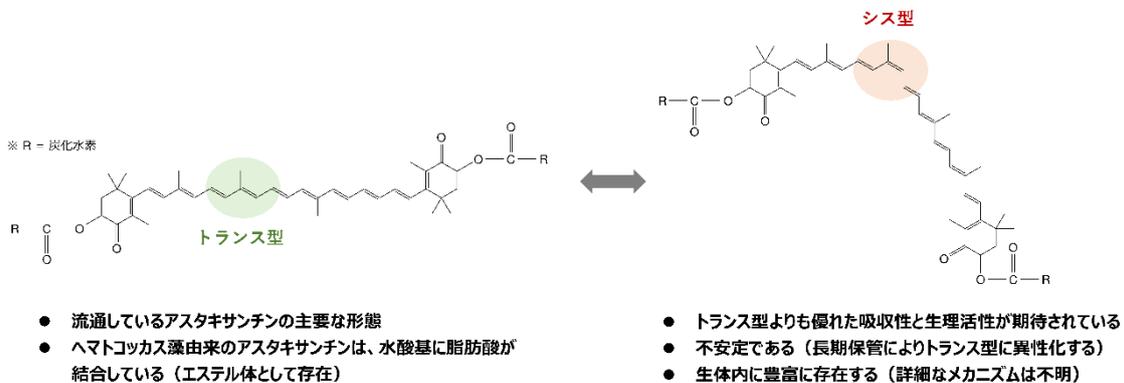


図19 トランス型とシス型アスタキサンチンエステルの化学構造と特徴

カロテノイドの異性化反応は加熱や光照射、触媒添加により進行することが報告されている。加熱による異性化は食品や化粧品の製造工程と親和性が高い方法であるが、反応効率が低く、通常媒体として有機溶媒などの化学薬品の使用が必要である。本研究では、媒体に可食性の油脂（ヘマトコッカス藻由来の脂質成分や植物油）を用い、加熱式のフローリアクターを用いて高温・短時間処理することで、アスタキサンチンエステルの分解を抑制しながら短時間（30秒以内）でシス型に異性化できる技術を開発した（図20）。また、通常シス型のカロテノイドは不安定（室温での保管でトランス型に異性化する）であるが、エステル体のシス型アスタキサンチンは高い保管安定性を有することを実証した。具体的には、加熱によりシス型比率を高めたアスタキサンチンエステルを40℃で長期間保管しても、シス型比率は維持され（約50%）、アスタキサンチン自体の分解も起こらないことを確認した。また、このメカニズムを、密度汎関数法（DFT）による分子計算により明らかにした。なお、本研究の一部は、富士化学工業株式会社との共同研究により行われた。

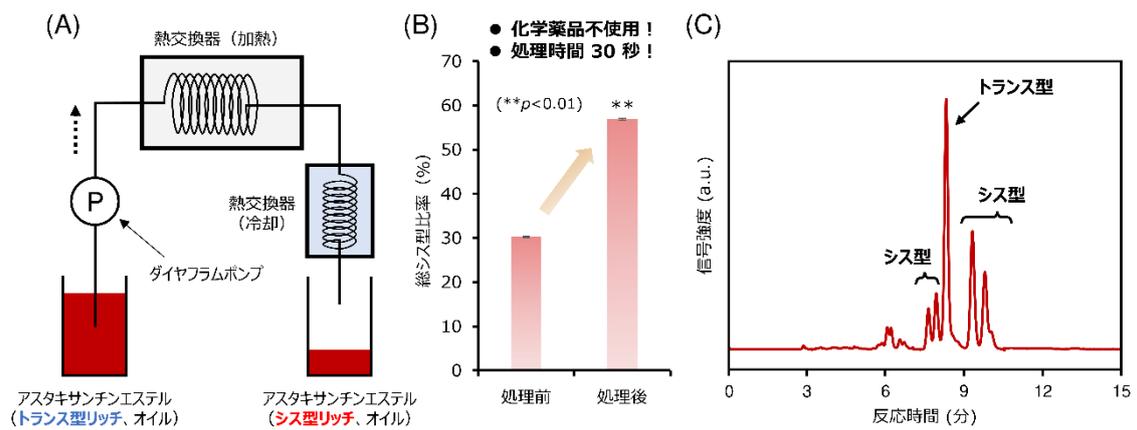


図 20 (A) 加熱式フローリアクターの概略図と (B) 異性化処理前後の総シス型比率、(C) 異性化処理後のクロマトグラム

今後の展望

〈不健康期間に寄与する疾患に対する新規機能性食品因子の同定、さらに日本における健康・医療戦略課題への貢献〉

- 1) 薬農理工学際連携により、天然材料からの抽出・修飾・効能解析が可能となるため、未だ知られていない機能性食品分子（低分子から高分子）を同定・発見することができる。
- 2) 従来は感染・生活習慣病（がんや肥満・糖尿病）・精神/神経疾患など多角的には機能性食品因子について科学的・客観的評価が十分にされてこなかった。近年、感染症と生活習慣病、生活習慣病と精神/神経疾患、感染症と精神/神経疾患などの相互関係性が明らかとなってきた。本研究では、機能性因子によりこれら疾患の相互連関を基にした新たな疾患予防戦略を提供できる。
- 3) 学際研究により、天然材料由来因子をリード化合物として化学修飾などにより高機能材料の創生ができる。
- 4) 上記1)-3)に示す技術の結集により、不健康期間短縮のために大変有効な新規技術を提供できる

〈機能性表示食品等の創出による社会貢献〉

- 5) 申請者等の先行研究より、天然植物資源による抗癌効果を疾患評価系により明らかにしてきた。申請者等が現在までに確立してきたin vitro及びin vivoの疾患病態評価系を用いることで、疾患相互連関から複数の疾患に有効なこれまでにない食品成分などを見出すことができる。申請者等は、現時点で麴菌の腸内プロバイオティクスによる腸内環境への影響などを明らかにしており、麴菌及び産生物による感染症や生活習慣病への予防効果が期待できる。

本研究により見出される機能性食品因子は、食品中に元来含まれる因子であり、因子を含有する食品の摂取により安価にその疾病予防機能をヒトに提供することができる。ゆえに、機能性表示食品等の創出により、Universal Health Coverage「全ての人々が適切な予防、治療、リハビリ等の保健医療サービスを、支払い可能な費用で受けられる状態」の達成に向けた社会貢献に寄与できる。

学術論文・学会発表等

学術論文（査読有）

1. Aoki, A., et al., A Rapid Screening Assay for Clarithromycin-Resistant *Mycobacterium avium* Complex Using Melting Curve Analysis with Nonfluorescent Labeled Probes. *Microbiology Spectrum*, 2023: p. e04326-22.
2. Honda, M., Y. Zhang, and M. Goto, Isothiocyanate-functionalized silica as an efficient heterogeneous catalyst for carotenoid isomerization. *Food Chemistry*, 2023: p. 135388.
3. Kato, H., et al., Characterization of two 1, 2, 4-trihydroxybenzene 1, 2-dioxygenases from *Phanerochaete chrysosporium*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2022. 106(12): p. 4499-4509.
4. Kato, H., et al., Enhanced Bioremediation of 4-Chlorophenol by Electrically Neutral Reactive Species Generated from Nonthermal Atmospheric-Pressure Plasma. *ACS omega*, 2022. 7(18): p. 16197-16203.
5. Kurniasari, F., et al., Redistribution of potentially toxic elements in the hydrosphere after the relocation of a group of tanneries. *Chemosphere*, 2022. 303: p. 135098.
6. Matsui, T., et al., Three phlorotannins from *Sargassum carpophyllum* are effective against the secretion of allergic mediators from antigen-stimulated rat basophilic leukemia cells. *Food Chemistry*, 2022. 377: p. 131992.
7. Nomura, R., et al., Administration of *Aspergillus oryzae* suppresses DSS-induced colitis. *Food Chemistry: Molecular Sciences*, 2022. 4: p. 100063.
8. Suzuki, H., et al., Biochemical characterization of a pectate lyase AnPL9 from *Aspergillus nidulans*. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2022. 194(12): p. 5627-5643.
9. Tanaka, E., et al., Alternative quinolone-resistance pathway caused by simultaneous horizontal gene transfer in *Haemophilus influenzae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2022. 77(12): p. 3270-3274.
10. Taniguchi, R., et al., Analysis on the Structure of Phlorethols Isolated From the Warm-Temperate Brown Seaweed *Sargassum carpophyllum* and Their Antioxidant Properties. *Natural Product Communications*, 2022. 17(6): p. 1934578X221109406.
11. Yamaguchi, M., et al., The overexpressed transcription factor RGPR-p117 suppresses the proliferation of normal rat kidney proximal tubular epithelial NRK-52E cells: Involvement of diverse signaling pathways. *Life Sciences*, 2022. 306: p. 120795.
12. Yamaguchi, M., T. Murata, and J.W. Ramos, Overexpression of regucalcin

- blocks the migration, invasion, and bone metastatic activity of human prostate cancer cells: Crosstalk between cancer cells and bone cells. *The Prostate*, 2022. 82(10): p. 1025–1039.
13. Yamaguchi, M., T. Murata, and J.W. Ramos, The overexpressed regucalcin represses the growth via regulating diverse pathways linked to EGF signaling in human ovarian cancer SK-OV-3 cells: Involvement of extracellular regucalcin. *Life Sciences*, 2023. 314: p. 121328.
 14. Yuan, T., et al., Potential application of a hydrotalcite-like compound for reduction of toxicity to aquatic organisms via rapid and efficient removal of hydrogen sulfide. *Journal of Environmental Management*, 2022. 321: p. 115861.
 15. Uchida Y. et al., Identification of desiccation stress-inducible antioxidative and antiglycative ultraviolet-absorbing oxylipins, saclipin a and saclipin b, in an edible cyanobacterium *Aphanothece sacrum*. *J. Agric. Food Chem.*, 2023. 71: 16137–16147.
 16. Uemura Y. et al., A very long chain fatty acid responsive transcription factor, MYB93, regulates lateral root development in *Arabidopsis*. *Plant J.*, 2023. 115: 1408–1427.
 17. Kimura M. et al., Editorial: Microorganisms and their metabolism affecting quality, safety and functionality of agricultural products, *Front. Microbiol.*, 2023. 14: 1215112.
 18. Tsuzuki T. et al., Effects of diallyl disulfide administration on insulin resistance in high-fat diet-fed mice. *Nutrition*, 2023. 118: 112292.
 19. Mori Y. et al., Plasma-generated nitric oxide radical (NO·) promotes the proliferation of fibroblast cells in liquid. *Japanese Journal Applied Physics*, 2023. 62: SL1016.
 20. Yamaguchi M. et al., The inflammatory macrophages repress the growth of bone metastatic human prostate cancer cells via TNF- α and IL-6 signaling: Involvement of cell signaling regulator regucalcin. *Cellular Signalling*, 2023. 107: 110663.
 21. Hashimoto K. et al., Higher N₂ gas-flow rate ratios in O₂- and Ar-containing feed gas mixtures enhance the cytotoxic effects of radical-activated medium against murine melanoma B16F10 cells. *Japanese Journal Applied Physics*, 2023. 62: 127001.
 22. Ito C. et al., Three new acridone alkaloids from *Glycosmis lanceolata* (Blume) D. Dietr. and their cytotoxic effects on tumour cell lines. *Natural Product Research*, 2024. 22:1–6.
 23. Banik S. et al., Geometrical isomers of lutein and fucoxanthin: Unveiling

- their antioxidant potentials and skin-related biological activities. *Food Chemistry Advances*, 2024. 5: 100817.
24. Sakaguchi R. et al., Thermal isomerization of astaxanthin esters in the green alga *Haematococcus lacustris* without any chemicals. *Food Bioscience*, 2024. 61: 104645.
 25. Kato H. et al., Identification and characterization of methoxy- and dimethoxyhydroquinone 1,2-dioxygenase from *Phanerochaete chrysosporium*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2024. 94: e0175323.
 26. Mizutani T. et al., The identification of a target gene of the transcription factor KojR and elucidation of its role in carbon metabolism for kojic acid biosynthesis in *Aspergillus oryzae*, *J. Fungi.*, 2024. 10: 113.
 27. Miura D. et al., Pathway crosstalk between the central metabolic and heme biosynthetic pathways in *Phanerochaete chrysosporium*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2024. 108: 37.
 28. Iwata N. et al., Oxygen radical irradiation transforms an organic fertilizer l-tryptophan into an environment and human-friendly bactericide. *Environ. Technol. Innov.*, 2024. 33: 103496.
 29. Honda Y. et al., Possibility of refining carotenoid geometrical isomer analysis utilizing DFT-based quantum chemical calculations. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024. 735:150858.
 30. Ito C. et al., First naturally occurring homoacridone-flavanone dimers from *Glycosmis parviflora*. *Natural Product Research*, <https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2412844>
 31. Ayibieke A. et al., The colonization factor CS6 of enterotoxigenic *Escherichia coli* contributes to host cell invasion. *Microb. Pathogen.*, 2024. 190:106636.
 32. Wajima T. et al., Emergence of quinolone low-susceptible *Haemophilus influenzae* harboring the mutated quinolone targeting gene of *Haemophilus haemolyticus*. *Microb. Drug Resist.*, 2024. 30: 350-352.
 33. Hanada S. et al., Manifestations and Biomarkers to Predict Mortality Risk in Adults with Invasive *Streptococcus dysgalactiae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2024. 43: 1609-1619.
 34. Wajima T. et al., Molecular characterization of a novel putative pathogen, *Streptococcus nakanoensis* sp. nov., isolated from sputum culture. *Microb. Spectr.*, 2024. 12: e01354-24.
 35. Tanaka E. et al., Genomic characterization of *Haemophilus influenzae* harbouring an exogenous resistance gene. *J. Med. Microb.*, 2024. 73: 001904.

36. Wajima T. et al., Unique and ingenious mechanisms underlying antimicrobial resistance and spread of *Haemophilus influenzae*. *Biol. Pharm. Bul.*, in press.
37. Kato H. et al., Identification and characterization of methoxy- and dimethoxyhydroquinone 1,2-dioxygenase from *Phanerochaete chrysosporium*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2024. 94: e0175323.
38. Mizutani T. et al., The identification of a target gene of the transcription factor KojR and elucidation of its role in carbon metabolism for kojic acid biosynthesis in *Aspergillus oryzae*, *J. Fungi.*, 2024. 10: 113.

学会発表

1. 第96回日本感染症学会総会、2022年4月、コラーゲンで亢進されるA群溶血性レンサ球菌のバイオフィームとバイオフィーム除去濃度に対する影響、輪島 文明、田中 愛海、打矢 恵一
2. 日本食品化学学会第28回総会・学術大会（東京）令和4年5月20日 褐藻マジリモクから単離したフロロタンニン類の構造と抗酸化性の解析、谷口凌佑、井藤千裕、三宅 義明、糸魚川政孝、松井卓哉、慶徳紗希、柴田敏行
3. 第96回日本感染症学会総会、2022年4月、インフルエンザ菌のキノロン耐性はuptake signal認識を介した相同組み換えで伝播する、田中 愛海、輪島 文明、打矢 恵一、中南 秀将
4. 第68回日本薬学会東海支部大会、2022年7月、インフルエンザ菌におけるキノロン耐性出現メカニズムの解析、輪島 文明、田中 愛海、中南 秀将、打矢 恵一
5. 第59回日本細菌学会中部支部総会、2022年9月、キノロン高度耐性*Haemophilus haemolyticus*のキノロン耐性化におけるParEの関与、田中 愛海、輪島 文明、中南 秀将、打矢 恵一
6. 令和4年度日本水産学会秋季大会（宮崎）令和4年9月6日 褐藻マジリモクから単離されたフロロタンニン類の構造と抗酸化性の解析谷口凌佑、井藤千裕、三宅義明、糸魚川政孝、松井卓哉、慶徳紗希、柴田敏行
7. 日本生物工学会大会、令和4年10月、転写制御因子 HapX とその結合タンパク質の相互作用解析、三浦綾夏、小林吉生、榊原誠也、深津奈々、津島玲奈、加藤雅士、志水元亨
8. 日本生物工学会大会、令和4年10月、*Aspergillus nidulans* 由来新規 aminopeptidaseの機能解析、古澤晃史、鈴木貴之、半田敦也、小林吉生、加藤大志、鈴木裕満、志水元亨、加藤雅士、山形洋平
9. 日本生物工学会大会、令和4年10月、白色腐朽担子菌 *Phanerochaete chrysosporium* 由来新規 Flavoprotein monooxygenase の機能解析、早坂実夏、森玲香、鈴木裕満、加

藤雅士, 志水元亨

10. 第15回 全国どぶろく研究会、令和4年11月、どぶろくの美味しさと健康効果について考える（基調講演）、加藤雅士
11. 糸状菌分子生物学研究会、令和4年11月、糸状菌 *Aspergillus nidulans* のラムノガラクトロナン分解機構の解明、亀山綾音, 鈴木裕満, 志水元亨, 加藤雅士
12. 糸状菌分子生物学研究会、令和4年11月、白色腐朽担子菌 *Phanerochaete chrysosporium* のリグニンフラグメント分解機構、加藤大志, 早坂実夏, 鈴木裕満, 加藤雅士, 志水元亨
13. 伝統的酒造りシンポジウムin名古屋、令和4年11月、麴が醸す甘美な酒、本みりんの温故知新（基調講演）、加藤雅士
14. 日本応用糖質科学会中部支部講演会、令和4年12月、麴菌細胞壁多糖の摂取による腸内環境改善効果、野村亮, 都築翔, 兒島孝明, 加藤雅士, 志水元亨
15. 日本生理学会第100回記念大会（京都）令和5年3月15日 Flavacitropone A, from *Glycosmis citrifolia* (Rutaceae), induce an apoptotic effect on human pre-B cell leukaemia cells, Takuya Matsui, Chihiro Ito, Masataka Itoigawa
16. 日本薬学会第143年会、2023年3月、*Plumbago zeylanica*から単離された naphthoquinone類の抗菌作用、中川 莉緒、輪島 文明、田中 愛海、井藤 千裕、打矢 恵一
17. 日本薬学会第143年会、2023年3月、サルモネラStcDタンパクのIL-1 β 発現におけるTLR4の関与、金森 彩音、輪島 文明、神尾 依里、打矢 恵一
18. 日本薬学会第143年会、2023年3月、インフルエンザ菌における形質転換能と潜在的薬剤耐性化能の評価、太田 瑠梨、輪島 文明、田中 愛海、打矢 恵一
19. 日本薬学会第143年会、2023年3月、外来遺伝子獲得型マクロライド耐性インフルエンザ菌のゲノム構造、平野 園恵、輪島 文明、田中 愛海、瀬山 翔史、打矢 恵一
20. 日本薬学会第143年会、2023年3月、3次元ヒト肺組織モデルを用いた肺炎球菌病態評価モデルの構築、田中 愛海、輪島 文明、中南 秀将、打矢 恵一
21. 日本薬学会第143年会、2023年3月、ミカン科 *Glycosmis citrifolia* 単離した flavacitropone AによるNALM6細胞の細胞死とcMyc発現、松井卓哉、井藤千裕、糸魚川政孝
22. 日本薬学会第143年会、2023年3月、オトギリソウ科 *Calophyllum soulattri* より単離した新規キサントンの構造および含有成分の抗腫瘍効果、井藤千裕、加藤悠太、松井卓哉、糸魚川政孝、Tan Hugh
23. 日本薬学会第143年会、2023年3月、マメ科 *Derris trifoliata* 由来ロテノイド誘導体による膵 β 細胞株の炎症抑制効果
24. 日本薬学会第143年会、2023年3月、柑橘系植物果皮由来成分によるインスリン分泌促進効果、立松佳樹、橋本和宜、井藤千裕、村田富保
25. 栄養・食糧学会大会シンポジウム「麴菌発酵食品の機能性に関する新展開」招待講演、令和5年5月、麴菌のシンバイオティクス効果の可能性と大腸炎緩和効果、加藤

雅士、志水元亨

26. 包装食品技術協会 第55回 記念講演会、令和5年5月、コクと旨味の共演：愛知の発酵食品の魅力を探る、加藤雅士
27. 第77回日本栄養・食糧学会大会、令和5年5月、肥満マウスのインスリン抵抗性を改善するフィトケミカルの探索、都築孝允、高田克、塔本菜央、田中里香、北川瑞季、野倉雪乃、辻本朱里、根岸隆之、湯川和典
28. 生物学若手研究者の集い、令和5年6月、白色腐朽菌*Phanerochaete chrysosporium*由来の新規カフェ酸ジオキシゲナーゼの機能解析、加藤大志、釣上竜河、中村光希、兒島孝明、加藤雅士、志水元亨
29. 生物学若手研究者の集い、令和5年6月、糸状菌*Aspergillus nidulans*由来の新規aminopeptidaseの機能解析、釣上竜河、古澤-T-晃史、川嶋隆之介、野村亮、兒島孝明、加藤雅士、志水元亨
30. 酒と食の文化の実践的理解シンポジウム 招待講演、令和5年7月、学生と共に成長する大学ブランドの日本酒、加藤雅士
31. 第31回日本運動生理学会大会、令和5年8月、Nrf2欠損は力学的過負荷による骨格筋の肥大を促進する、都築孝允、吉原利典、内藤久士、根岸隆之、湯川和典
32. 日本生物工学会、令和5年9月、白色腐朽担子菌*Phanerochaete chrysosporium*由来新規flavoprotein monooxygenase の機能解析、濱嶋梨紅、早坂実夏、加藤大志、釣上竜河、加藤雅士、志水元亨
33. 日本生物工学会、令和5年9月、*Phanerochaete chrysosporium*由来新規ジオキシゲナーゼの機能解析、中村光希、加藤大志、釣上竜河、加藤雅士、志水元亨
34. 日本生物工学会、令和5年9月、花酵母MC87-46のイソマルトース資化性に影響する転写因子の解析、沼波凜、酒井真弥、榊原誠也、兒嶋孝明、赤尾健、志水元亨、加藤雅士
35. 日本生物工学会、令和5年9月、甘酒の摂取が腸内環境に及ぼす影響、岩井空都、野村亮、兒島孝明、志水元亨、加藤雅士
36. 小牧市立寿学園 招待講演、令和5年10月、体に美味しい発酵食の話、加藤雅士
37. 第 22 回糸状菌分子生物学研究会、令和5年11月、*Aspergillus nidulans*が生産する主要なラムノガラクトツロナンリアーゼの構造と生理学的役割の解明、鈴木裕満、亀山綾音、高須賀太一、堀千明、加藤雅士、志水元亨
38. 第 22 回糸状菌分子生物学研究会、令和5年11月、糸状菌における鉄代謝機構：転写制御因子 HapX と相互作用するタンパク質の機能解析、三浦綾夏、原崎茜蓮、吾妻友貴、小林吉生、兒島孝明、志水元亨、加藤雅士
39. 第 22 回糸状菌分子生物学研究会、令和5年11月、*Phanerochaete chrysosporium*におけるヘムによる解糖系、TCA回路の制御機構の解明、釣上竜河、三浦大典、加藤雅士、志水元亨
40. 日本食品科学工学会中部支部会、令和5年12月、花酵母 MC87-46 のイソマルトース資化性について、酒井真弥、沼波凜、大蔵卓矢、榊原誠也、兒島孝明、赤尾健、志水元亨、加藤雅士

41. 日本ブドウ・ワイン学会 特別講演、令和5年12月、愛知の発酵食の魅力と大学ブランド清酒の開発、加藤雅士
42. 第26回Hindgut Club Japan、2023年12月、栄養学的アプローチを介した意欲障害予防法の探索
43. 69th ICoMST, 2023, EVALUATION OF THE PREVENTIVE EFFECT OF DEPRESSIVE DISORDER USING KOJI-SOAKED CHICKEN TENDER FROM BEHAVIOURAL PHENOTYPE.
44. ISPC25, 2023, Effect of nitric oxide in promoting proliferation of radical-irradiated fibroblasts
45. ICPIG 2023, 2023, Nitric oxide radicals penetrates into fibroblast cells to promote proliferation
46. AEPSE2023, 2023, Plasma-generated nitric oxide radical diffuses through liquid phase and penetrates fibroblasts
47. 中川区公開講座 招待講演、令和6年1月、発酵の魅力に迫る、加藤雅士
48. The 41st Symposium on Plasma Processing、令和6年1月、酸化窒素ラジカル照射による線維芽細胞の増殖促進における液相中一酸化窒素の重要性
49. 日本薬学会第144年会、令和6年3月、アシタバ抽出物から単離された化合物群の抗レンサ球菌活性、佐々結美、輪島文明、田中愛海、井藤千裕、打矢恵一
50. 日本薬学会第144年会、令和6年3月、板らん根から単離された化合物のコレラ毒素産生抑制活性、永井歩奈、輪島文明、田中愛海、井藤千裕、打矢恵一
51. 日本薬学会第144年会、令和6年3月、マメ科Derris ellipticaより単離した新規ホモオキサデヒドロロテノイドの構造および抗腫瘍効果、井藤千裕、田中宏政、松井卓哉
52. 日本薬学会第144年会、令和6年3月、B前駆細胞型急性リンパ性白血病細胞株に対するホモアクリドン-フラバノン二量体flavacitropone Aのp53経路を介したオートファジー様細胞死誘導、松井卓哉、井藤千裕
53. APSPT-13/ISPlasma 2024/IC-PLANTS2024, 2024, March, Oxygen radical based on non-thermal atmospheric pressure plasma converts HMF and furfural, inhibitors of yeast growth, 加藤大志, 酒井杏匠, 伊藤昌文, 堀勝, 志水元亨, 加藤雅士
54. APSPT-13/ISPlasma 2024/IC-PLANTS2024, 2024, March, Effects of oxygen-radical treatment on Tricholoma matsutake mycelia, 鈴木裕満, 志水元亨, 伊藤昌文, 堀勝, 加藤雅士
55. 日本薬学会第144年会、令和6年3月、Pongamia pinnata含有成分によるインスリン分泌促進機構、西尾理子、橋本和宜、井藤千裕、高橋慧香、釣上竜河、加藤尚斗、宮崎早月、宮崎純一、志水元亨、加藤雅士、村田富保
56. 34th ECCMID, 2024 April, *Salmonella* type 1 fimbriae induce IFN- β expression via Toll-like receptor in macrophages, Kei-ichi Uchiya, Takeaki Wajima

57. 34th ECCMID, 2024 April, The potential for antimicrobial resistance in highly transferable strains of *Haemophilus influenzae*, Takeaki Wajima, Emi Tanaka, Kei-ichi Uchiya
58. 第78回日本栄養・食糧学会大会、令和6年5月、アリルイソチオシアネートの投与が高脂肪食摂取マウスのインスリン抵抗性に与える影響、都築孝允、塔本菜央、根岸隆之、湯川和典
59. 第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会、令和6年5月、肺*Mycobacterium avium* 症の薬物治療と薬剤感受性の関係、三浦 挙輝、打矢 恵一、中川 拓、輪島 文明、番場 真友子、加藤 蓮大、榊間 雅乃2、小川 賢二
60. 第99回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会、令和6年5月、*Mycobacterium avium*と*M. intracellulare*の薬剤感受性の比較、番場 真友子、打矢 恵一、中川 拓、輪島 文明、三浦 挙輝、加藤 蓮大、榊間 雅乃2、小川 賢二
61. 第98回日本感染症学会学術講演会、令和6年6月、成人侵襲性*Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*感染症の予後因子の検討、花田 豪郎、輪島 文明、高田 美佐子、諸角 美由紀、莊司 路、中村 茂樹、岩田 敏、生方 公子
62. 第65回日本食肉科学学会大会、口頭発表、2024年6月22日（2024） 塩麴浸漬ささみ肉の摂取は血圧上昇を抑制する、北里大学獣医学部、川北朗広、植村さくら、林利哉、長澤麻央
63. 生物学若手研究者の集い、令和6年6月、コウジ酸生合成に関わる機能未知酵素の機能解析、釣上竜河、兒島孝明、志水元亨、加藤雅士
64. 生物学若手研究者の集い、令和6年6月、糸状菌 *Aspergillus nidulans* 由来 Glycoside hydrolase family 92 に分類される α - Mannosidase の機能解析、西垣颯太郎、加藤雅士、志水元亨
65. 生物学若手研究者の集い、令和6年6月、*Aspergillus nidulans* 由来の新規 aminopeptidaseの機能解析、川嶋隆之介、古澤-T-晃史、釣上竜河、兒島孝明、加藤雅士、志水元亨
66. 生物学若手研究者の集い、令和6年6月、白色腐朽担子菌 *Phanerochaete chrysosporium* のフェナントレン分解機構、濱嶋梨紅、早坂実夏、釣上竜河、加藤大志、兒島孝明、加藤雅士、志水元亨
67. 日本食品科学工学会、令和6年8月、野生酵母 MC87-46 のイソマルトース資化性について、大蔵卓矢、沼波凛、酒井真弥、兒島孝明、赤尾健、志水元亨、加藤雅士
68. 日本食品科学工学会、令和6年8月、甘酒中に含まれるイソマルトースの摂取が腸内環境に及ぼす影響、岩井空都、田口陽大、野村亮、兒島孝明、志水元亨、加藤雅士
69. 第32回日本運動生理学会大会、令和6年8月、Nrf2遺伝子欠損マウスにおける代償性筋肥大は抗酸化物質により抑制される、都築孝允、吉原利典、内藤久士、根岸隆之
70. 第97回日本細菌学会総会、令和6年8月、Mechanism of high-level quinolone resistance in *H. haemolyticus* revealed by gene transfer assay、輪島 文明、田中 愛海、打矢 恵一

71. 第97回日本細菌学会総会、令和6年8月、Resistance to Sulfamethoxazole-Trimethoprim and Its Horizontal Transfer in *Haemophilus influenzae* Clinical Isolates、68. 安藤 友一、輪島 文明、田中 愛海、打矢 恵一
72. 第78回日本体力医学会大会、令和6年9月、ベンジルイソチオシアネート投与が肥満マウスの耐糖能およびインスリン抵抗性に与える影響、住谷美紗央、都築孝允、根岸隆之
73. 第78回日本体力医学会大会、令和6年9月、若年成人における持久力向上に対する運動とアルロース摂取の併用効果、都築孝允、山田貴子、小池晃彦、梅田孝、根岸隆之
74. 第78回日本体力医学会大会、令和6年9月、アルロースの摂取がマウス骨格筋の代償性肥大に与える影響、陶山茉優、都築孝允、山田貴子、小池晃彦、根岸隆之
75. 第78回日本体力医学会大会、令和6年9月、イソマルトース投与は肥満マウスのインスリン抵抗性を改善する、澤村由有理、都築孝允、志水元亨、加藤雅士、根岸隆之
76. 日本畜産学会第132回大会、口頭発表、IX-YS-01、2024年9月17日、京都大学 (2024) 塩麴浸漬ささみ肉が有する脳機能障害の緩和作用メカニズムの探索、川北朗広、水越幹、林利哉、長澤麻央
77. 日本生物工学会、令和6年9月、*Phanerochaete chrysosporium* 由来の新規 methoxyhydroquinone dioxygenase の機能解析、加藤大志、鈴木裕満、志水元亨、加藤雅士
78. 日本生物工学会、令和6年9月、*Phanerochaete chrysosporium* 由来新規 p-coumaric acid monooxygenase の機能解析、濱嶋梨紅、早坂実夏、加藤大志、釣上竜河、加藤雅士、志水元亨
79. 日本生物工学会、令和6年10月、花酵母 MC87-46 のイソマルトース資化に関与する転写因子について、沼波凜、大蔵卓矢、酒井真弥、兒島孝明、赤尾健、志水元亨、加藤雅士
80. 第 23 回糸状菌分子生物学研究会、令和6年11月、白色腐朽担子菌 *Phanerochaete chrysosporium* 由来新規メトキシヒドロキノン環開裂酵素の機能解析、加藤大志、高橋泰志、鈴木裕満、加藤雅士、志水元亨
81. 第 23 回糸状菌分子生物学研究会、令和6年11月、白色腐朽担子菌 *Phanerochaete chrysosporium* におけるリグニン断片脱炭酸酵素の探索および機能・構造解析、森玲香、鈴木裕満、加藤雅士、志水元亨
82. 第 23 回糸状菌分子生物学研究会、令和6年11月、スーパーオキシドジスムターゼ SodA は糸状菌の鉄恒常性維持機構に関与する、原崎茜蓮、三浦綾夏、福澤美咲、兒島孝明、志水元亨、加藤雅士
83. 第 23 回糸状菌分子生物学研究会、令和6年11月、糸状菌 *Aspergillus nidulans* の主要な poly (ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) の同定、鈴木舞衣、森玲香、加藤雅士、志水元亨
84. 日本薬学会第145年会、令和7年3月、インドール化合物のコレラ毒素産生抑制活性の

検討、鈴森 帆乃香、輪島 文明、永井 歩奈、井藤 千裕、打矢 恵一

85. 日本薬学会第145年会、令和7年3月、アシタバ茶抽出物から単離した化合物群の抗菌活性と併用効果、和田 亜弓、輪島 文明、佐々 結美、井藤 千裕、打矢 恵一
86. 日本薬学会第145年会、令和7年3月、3次元ヒト肺組織モデルを用いた非結核性抗酸菌症病態評価モデルの構築、湯川 奈菜、輪島 文明、田中 愛海、打矢 恵一

研究成果の公開状況

1. ・ プレスリリース：名城大学と富士化学工業、高い健康効果が期待されるシス型アスタキサンチンを効率的に製造する技術を開発、
https://www.nikkei.com/article/DGXZRSP674426_V00C24A7000000/
2. ・ プレスリリース：名城大学とパス株式会社、シス型フコキサンチンの高い紫外線遮蔽作用を実証！<https://prtmes.jp/main/html/rd/p/000000061.000072966.html>