

2020-01 : QOL 向上を目指した発酵食品の *in vivo* 評価と新規機能性成分の探索

木下 英樹¹⁾、永井 竜児¹⁾、平野 将司¹⁾、外村 彩夏¹⁾、小野 政輝¹⁾、荒木 朋洋²⁾ (分析支援)

1) 農学部バイオサイエンス学科、2) 総合農学研究所

緒言

食生活の変化や高齢化等により糖尿病や高脂血症などの生活習慣病が増加している。そのため国民医療費は年々上昇している。健康長寿を達成し、高いQOLを維持しながら充実した生活を送るためには、病気はかかってから治療するのではなく、かかる前に予防する「予防医学」の概念が重要である。本概念から考えると、莫大な医療費が必要な長期の投薬に頼るより、日常的に摂取する食品で予防していくことが望ましい。そのため、「健康と病気の間」すなわち「未病」状態を検知する方法が必要である。未病マーカーの一つとして終末糖化産物 (AGEs) が挙げられ、AGEsの蓄積を検出することで未病状態をいち早く発見できる可能性がある。そこで、マウスを用いて未病状態を検知するための有用な AGEs マーカーの探索を行うことを第一の目的とした。

一方、現在、機能性乳酸菌や発酵食品の投与やそれに伴う腸内細菌叢の改善が健康に深く関与していることが次々と明らかにされている。これまでに、食品バイオ化学研究室では様々な穀物、青果物、畜産物を用いて乳酸菌による発酵試験を行い、機能性評価を行ってきた。その中で発酵により機能が上昇する菌株を見出しているほか、発酵により新たに生み出される物質があることを明らかにしている。このことは乳酸菌の種類や発酵する食素材を変えることで新規機能性成分を見いだせる可能性が高いことを意味している。また、同研究室では、1,000 株以上の菌株 (TOKAI 菌株) を保有しており、これらの中で優れた発酵能を有する乳酸菌株を選抜しているが動物実験において機能性を証明していくことが課題となっている。昨年度の研究において健常マウスへ豆乳ヨーグルトを投与したところ、*Pediococcus pentosaceus* Tokai 759m で発酵したサンプルにおいて顕著な抗炎症効果が見出された。そこで本年度は、1 型糖尿病に着目し、モデルマウスへの投与試験を行いその効用の有無を確かめることを第二の目的とした。

また、動物実験においては3Rが重要視され、マウスなどを使った実験では使用する頭数をできるだけ減らすことが求められているほか、飼育管理の大変さ等の問題点もある。そこで代替試験としてメダカを使った系で食品機能性を評価する系の確立が求められている。そこで非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に着目し、そのモデルの作出を行うことを第三の目的とした。

病気は罹ってから治す時代から罹らないように予防する時代に！

糖尿病等、罹ってからでは遅い病気がある。

⇒未病状態を把握するマーカーが必要

⇒発酵食品の機能性に着目

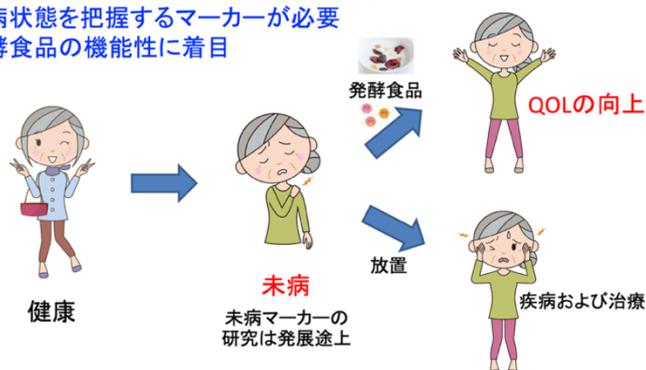


図1. 本プロジェクトの目的

1. 加齢に伴う生体 S-(2-succinyl)cysteine (2SC)の変動

これまでに病態および生命現象解明の目的でヒトの全ゲノムの解読、健常と病態間でタンパク質の発現変化を網羅的に調べるプロテオームの研究が進められている。しかし、わずか70余年でわが国の糖尿病患者はその予備群を含め約2050万人に急増するなど、遺伝子変異やタンパク質の発現変動を伴わない疾患も多く見いだされていることから、近年、疾患予防・治療戦略として翻訳後修飾が改めて注目されている。糖質が有するアルデヒド基とタンパク質のアミノ基との非酵素的な反応は、発見者に由来してメイラード反応、あるいはより簡略化して糖化と言われている。本反応では最終的に終末糖化産物 (AGEs) と言われるアミノ酸の修飾構造が形成される。当初、本反応は食品の加熱調理に伴う褐変反応として知られていたが、生体でも加齢に伴って進行し、さらに生活習慣病など代謝異常を伴う疾患で AGEs 生成が促進することが明らかとなっている。AGEs 生成はリン酸化やアセチル化等の翻訳後修飾と異なり不可逆反応であることから、生体タンパク質の変性を介して病態の悪化に関与している。

2007年、TCA回路中間体有機酸であるフマル酸がシステインのチオール基と非酵素的に反応して S-(2-succinyl)cysteine (2SC)が生成することが見いだされた (図2)。

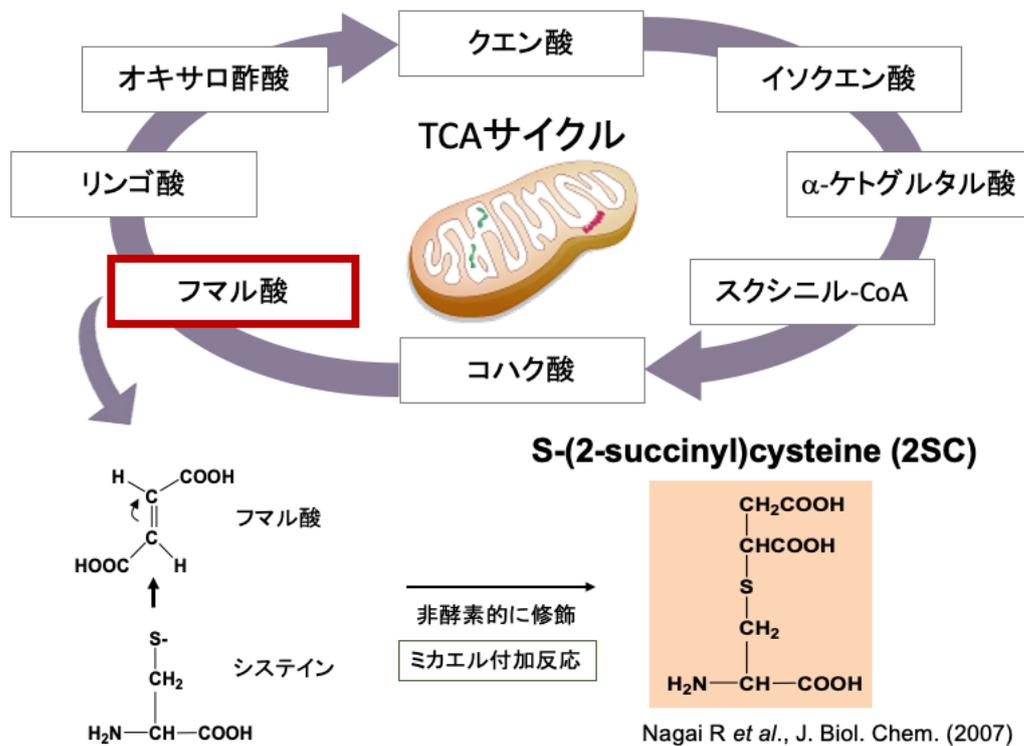


図2. ミトコンドリア機能異常に伴う2SCの生成

液体クロマトグラフィー質量分析装置 (LC-MS/MS) による検出において、2S はイオンサプレッション等の影響を多大に受けるため、特に脂質が混在する血中や組織中では機器分析による検出が困難であった。今回、陽イオン交換カラムを用いた前処理および¹³C 標識 2SC を内部標準として用いることで LC-MS/MS による定量が可能となった。その結果、マウスの脳において 2SC は週齢依存的に増加するのに対し、肝臓、腎臓では変化は認められなかった (図3)。つまり、加齢に伴う脳 2SC の増加は、単なる個体の成長によるものではなく、2SC 生成あるいは分解の速度が臓器によって異なることを示している。さらに、糖代謝経路の中間体であるメチルグリオキサー

ルから生成する主要な AGEs 構造として N^{ϵ} -(5-hydro-5-methyl-4-imidazolone-2-yl)-ornithine (MG-H1) が知られているが、マウス組織における MG-H1 の週齢変化も評価した。その結果、4 週齢においてマウス脳、肝臓、腎臓の MG-H1 含量は 2SC と同レベルであった。しかしマウス脳では 2SC 含量が週齢依存的に増加したが、MG-H1 は変動を示さなかった。したがって、マウス脳における翻訳後修飾物は全てが同じ挙動を示すわけではないことが確認された。さらに、MG-H1 は腎臓の 96 週齢で増加するが肝臓では変化しないことが確認された。腎臓はエネルギー代謝の大きな臓器の一つであるが、加齢に伴って代謝の変動がおり、メチルグリオキサールの産生が亢進されたと考えられる。本結果からも臓器によって変動する翻訳後修飾物は異なることが確認された。

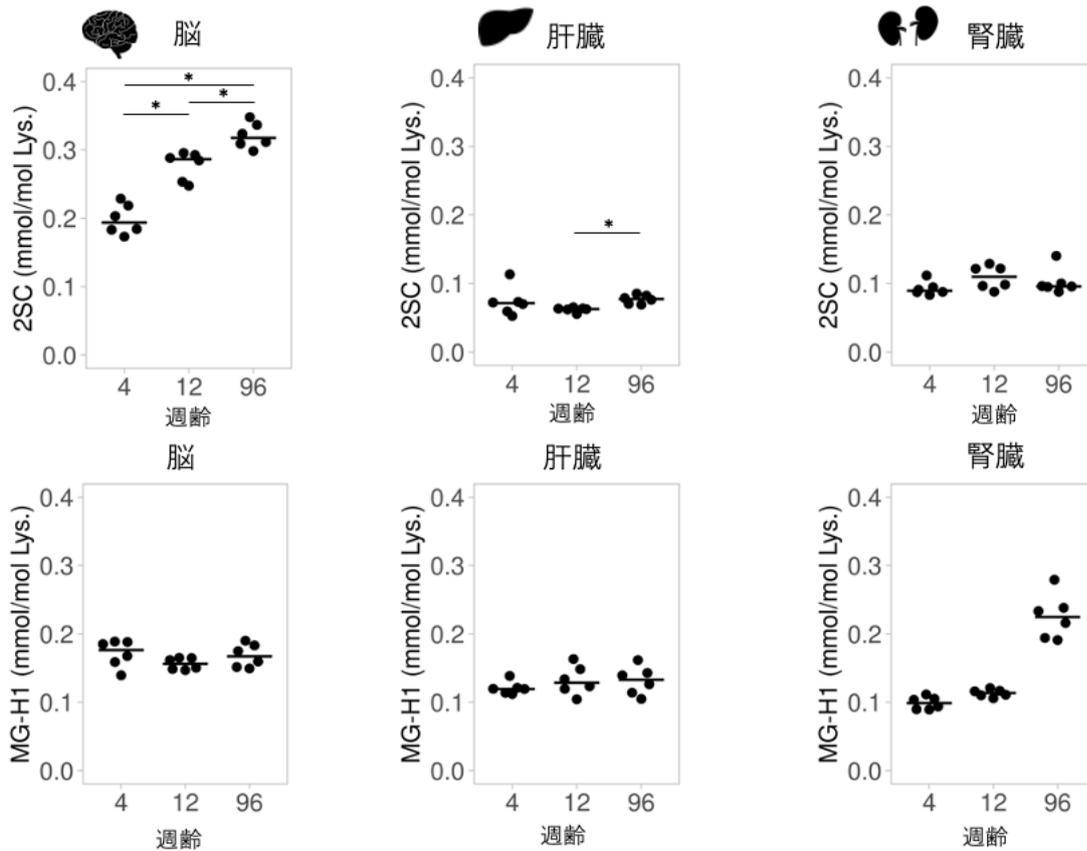


図3. マウスの週齢変化に伴う2SCおよびAGEsの変化

2. 1型糖尿病モデルマウスへの豆乳ヨーグルトおよび菌体の投与試験

昨年度に乳酸菌やそれらを用いて作製した豆乳ヨーグルト健常マウスにおいて抗炎症作用を示したことを報告した。本年度は患者及び予備軍がそれぞれ 1,000 万人いると言われている糖尿病についての検証した。本実験ではストレプトゾトシン (STZ) 処理にて1型糖尿病を発症させたマウスを用いた。5週齢の ddy マウス (雄) を 11 日間馴化の後、7 週齢で STZ 投与し、血糖値の上昇を確認した。その後、以下の通り群分けして サンプル投与を開始した(n=9)。群分けは、1. 健常群 (NC)、2. STZ・水投与群 (STZ)、3. STZ+豆乳投与群 (STZ+S)、4. STZ+*Lactiplantibacillus plantarum* TOKAI 17 で作製した豆乳ヨーグルト投与群 (STZ+SY17)、5. STZ+*Pediococcus pentosaceus* Tokai 759m で作製した豆乳ヨーグルト投与群 (STZ+SY759m) STZ+*Lactiplantibacillus plantarum* TOKAI 17 菌体 (1×10^8 cells/g) 投与群 (STZ+BC17)、7. STZ・*Pediococcus pentosaceus* Tokai 759m 菌体 (1×10^8 cells/g) 投与群 (STZ+BC759m) の7群とした。なお、餌はCE-2 飼料にサンプルを混ぜ、成形し、60°Cで24時間乾燥したものを用いた。水と餌は自由摂取とし、13週間投与した。解剖前にグルコース負荷試験を実施した。

摂食量と体重の推移を図4に示した。摂食量に関してはSTZ処理群では未処理群に比べ摂食量が多かったが、STZ処理を行った群の間に大きな差は見られなかった(図4A)。体重に関してはSTZ未処理群では3週目に約50gとなったが、STZ処理群では35~40gと20%強体重が軽かったが、群間での差は見られなかった(図4B)。

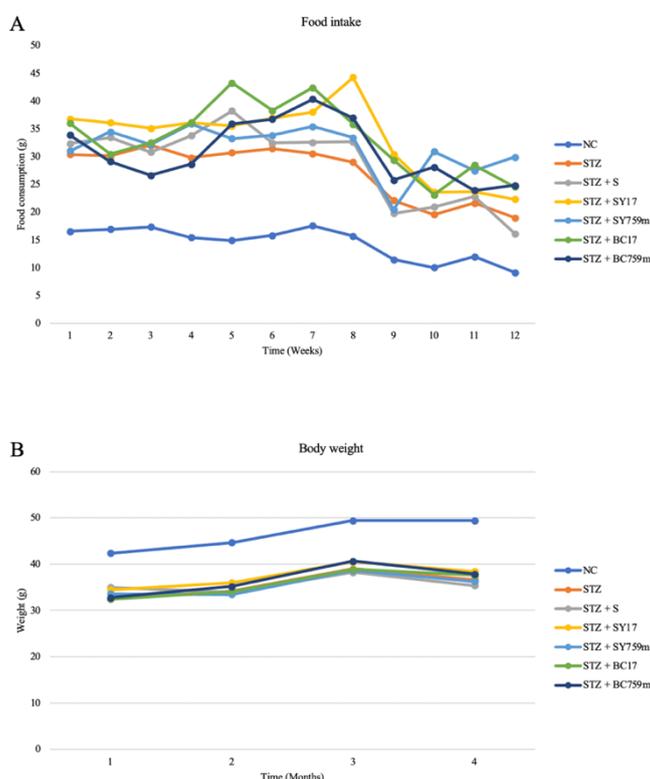


図4. 摂食量と体重の推移

図5にはグルコース負荷試験 (A,B) と血中のケトン体 (C) およびアディポネクチン (D) の測定結果を示した。NCでは100 mg/dLから30分後に193 mg/dLとなりその後、徐々に血糖値が低下した。一方で、STZ処理群では初期の血糖値 (0時間) において血糖値は400~500 mg/dLであり、グルコースの腹腔内への投与後もそれほど急激な血糖値の上昇は見られなかった。唯一STZ+SY759mのみ521 mg/dL (0時間) から606 mg/dL (30分後) とNCと近い血糖値の上昇を示したが120分後に421 mg/dLと初期の血糖値より低い値となった (図5A)。0時間を基準とした曲線下面積ではSTZ+BC17が最も低く、次いでSTZ+BC759mが低く、菌体投与群が低くなる傾向が見られた (図5B)。これらの血糖値が健康に及ぼす影響については本データだけでは考察が難しく、さらなる研究が必要であると考えられた。血中のケトン体は、個体差が大きく有意差はつかなかったものの、STZ+SY759mが最も低い傾向を示した (図5C)。また、アディポネクチン量はばらつきが大きいもののSTZでは低い傾向にあり、STZ+S、STZ+SY759m、STZ+BC17は若干高い傾向が見られた (図5D)。また、STZ+SY17はばらつきが低く何らかの影響を受けている可能性も示唆された。

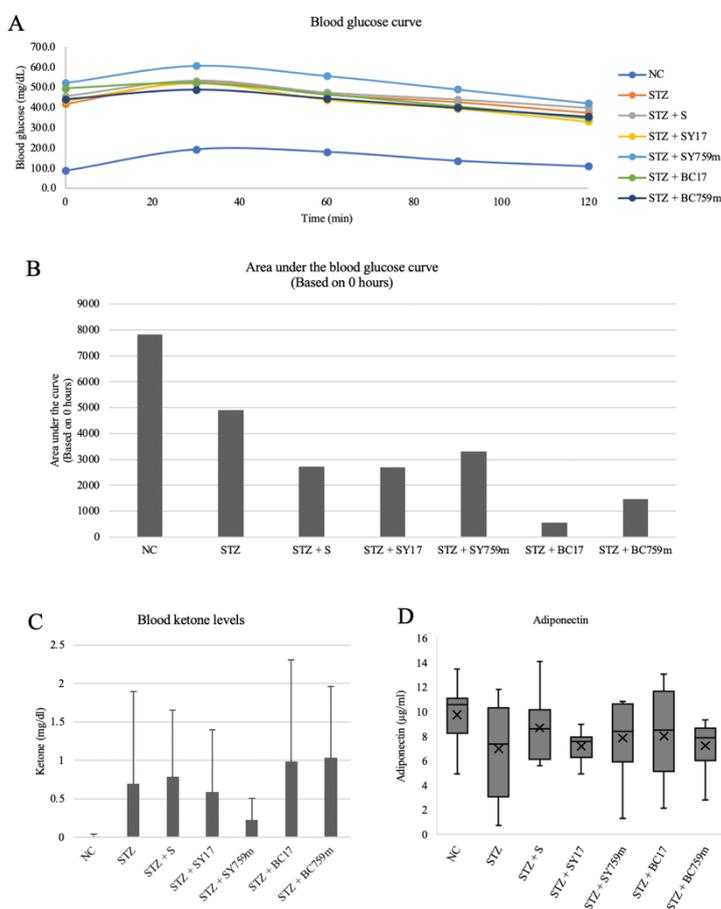


図5. グルコース負荷試験における血糖値の推移(A)および曲線下面積(B)と血中のケトン体(C)およびアディポネクチン量(D)

図6には血清中のサイトカイン量を示した。糖尿病では炎症性サイトカインが高くなることが報告されているが、本試験ではNCとSTZとの間に有意差は見られなかった。CCL-2以外では逆に減少傾向にある結果となった。中でも特徴的だったのがSTZ+BC17でIL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α において有意に高い値を示した (P<0.05)。

図7には摘出した脾臓をすり潰した後、細胞を培地に添加し培養した後の上清のサイトカイン量の測定結果を示した。その結果、NCと比較してSTZでは、IL-1 β 、CCL-2が有意に高い結果を示した (P<0.05)。また、IL-6では有意差はつかなかったものの上昇傾向が見られた。逆にTNF- α は有意に産生量が少なく (P<0.05)、IL-10、IFN- γ は減少傾向を示した。サンプル投与群を見ると、IL-1 β はSTZ+SY17以外はSTZと比較し有意な減少が見られ (P<0.05)、STZ+SY17も減少傾向を示した (図7A)。IL-6では、STZ+BC17以外、有意な減少が見られた (P<0.05) (図7B)。IL-10およびTNF- α は、STZ+SおよびSTZ+BC759mで有意に低かったが (P<0.05)、ほかのサンプルでは差が見られなかった (図7CおよびD)。CCL-2はSTZ+SおよびSTZ+SY17でSTZと比較し有意に低い値となったが、逆にSTZ+SY759mおよびSTZ+BC759mは有意に高い値を示した (図7E)。特に、STZ+BC759mはSTZが821 pg/mLであるのに対し、2891 pg/mLと約3.5倍高い値となった。最後にIFN- γ はSTZ、STZ+S、STZ+SY17が低く、STZ+SY759m、STZ+BC17、STZ+BC759mでは有意に高い値を示した (図7F)。

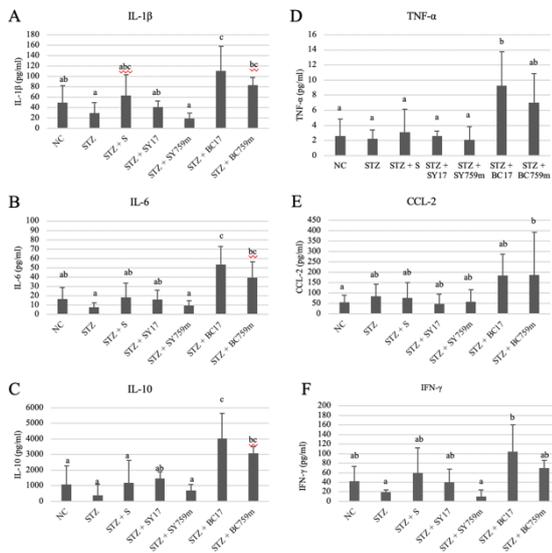


図6. 血中サイトカイン濃度測定結果. IL-1 β (A)、IL-6(B)、IL-10(C)、TNF- α (D)、CCL-2(E)およびIFN- γ (F)

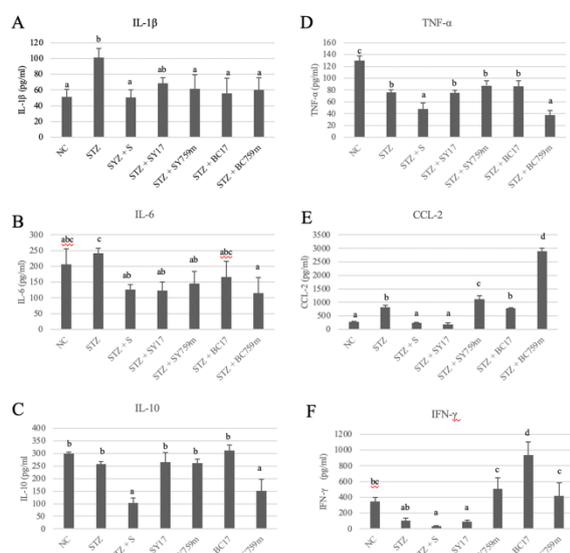


図7. 脾臓中サイトカイン濃度測定結果. IL-1 β (A)、IL-6(B)、IL-10(C)、TNF- α (D)、CCL-2(E)およびIFN- γ (F)

図8には血清中の終末糖化産物（AGEs）の測定結果を示した。その結果、NCと比較してSTZではCMLおよびCELで有意に高い値を示した（図8AおよびC）（ $P<0.05$ ）。それに対し、CMLではSTZ+BC17およびSTZ+BC759mでは有意な減少を示した（ $P<0.05$ ）。また、CELではすべてのサンプルで有意な減少を示した（ $P<0.05$ ）。また、興味深いことにCMAではSTZでNCより有意に低い値を示し、サンプル投与群では有意差はないもののSTZより高い傾向を示した（図8B）。何故、STZでCMAが低くなったのかについては分かっていないが、生体においてCMAは必ずしも悪影響を与えているわけではない可能性も考えられた。MH-H1はNCとSTZで有意差は見られなかったものの、STZ+SY759mで有意に低い値を示した（ $P<0.05$ ）。これについても慎重な考察が必要であると考えられる。

図9には糖尿病の合併症の一つである白内障について検証した結果を示した。サンプリングの関係でサンプル数が異なったものの、サンプル間での比較を目視（図9AおよびB）と画像解析ソフト（図9C）にて実施した。その結果、NCとSTZで差が見られなかったものの、サンプル投与群では減少傾向が見られ、画像解析ソフトにおけるSTZ+BC17においては有意な減少が見られた（図9C）（ $P<0.05$ ）。こちらについては動物の数を増やしてさらなる解析が必要である。

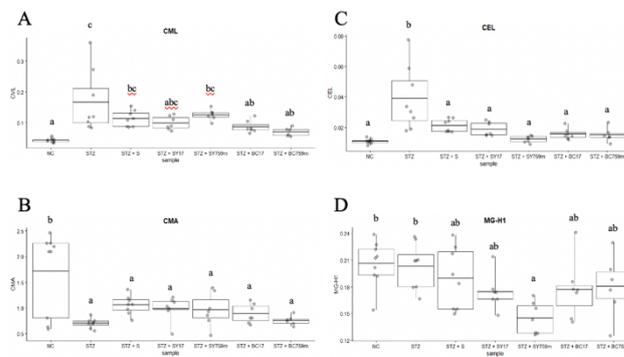


図8. 血清中AGEsの測定結果.
CML(A)、CMA(B)、CEL(C)およびHG-H1(D)

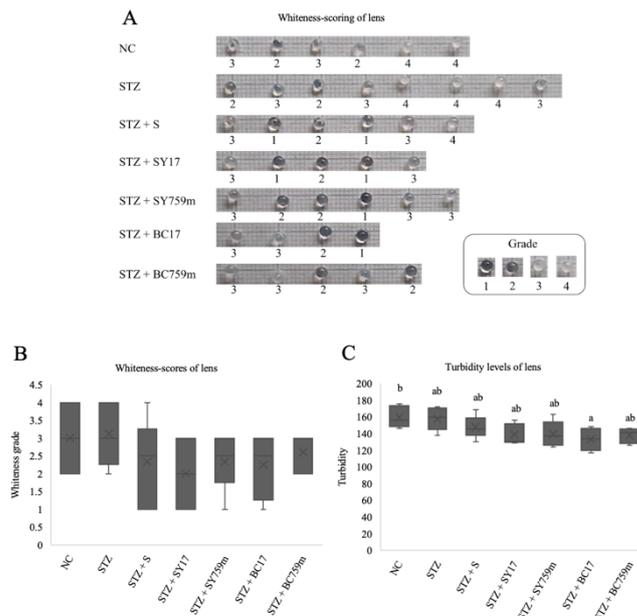


図9. 水晶体の白濁度の測定結果.
水晶体の写真(A)、目視でのグレーディング(B)、
画像解析ソフトでのグレーディング(C)

図 10 と 11 には盲腸内の菌叢解析と有機酸量の結果を示した。門レベルでの解析では、①STZ と菌体投与群 (BC 群)、②豆乳および豆乳ヨーグルト群 (S および SY 群)、③NC 群と大きく 3 つに分かれ (図 10A および B)、投与サンプルによって特徴的な傾向を示した。しかしながら、属レベルで見ると、それぞれの群で細かい違いが見られた (data not shown)。例えば STZ では *Clostridium* sp. などの酪酸産生菌やビフィズス菌が多い一方で、同じく酪酸産菌である *Lawsonibacter* sp. は極端に少なかった。また、STZ+S ではいわゆる日和見菌が多く、STZ+SY17 では乳酸桿菌や酪酸産生菌が多かった。菌体投与群である BC 群では乳酸菌が多く見られた。

有機酸レベルを見てみると、興味深いことにコハク酸は STZ のみで検出され、ほかの投与群では定量限界以下であった (図 11A)。乳酸は STZ+SY17 が突出して高い一方で STZ+S および STZ+SY759m では低かった (図 11B)。酢酸はほかの有機酸に比べ検出量が多かったが、特に STZ+BC17 が高く、次いで STZ と STZ+S となった (図 11C)。一方で STZ+BC759m では低い値となった。プロピオン酸は NC に比べて他のサンプルでは若干低い傾向がみれた (図 11D)。イソ酪酸は菌体投与群で高い傾向が見られたほか (図 11E)、n-酪酸は STZ、STZ+S、STZ+BC17 で他のサンプルより高い傾向を示した (図 11F)。その傾向はイソ吉草酸でも同様であった (図 11G)。n-吉草酸 (H) については、STZ+BC17 で高く、本菌株投与は乳酸、酢酸、イソ酪酸、n-酪酸、イソ吉草酸でも高いことから、乳酸桿菌が増えたことがこれらの結果に繋がっている可能性が示唆された。

本研究では、豆乳ヨーグルトや乳酸菌体の投与により、サイトカイン産生や AGEs 生成など生体に様々な変化が生じることが明らかになった。特に脾臓細胞におけるサイトカインの減少や血中の AGEs 生成抑制効果は食品としての有用性に繋がる可能性があり、今後さらに検証を進め、豆乳ヨーグルトおよび乳酸菌体は糖尿病およびその予備軍の方に適しているのかを明らかにしていきたい。

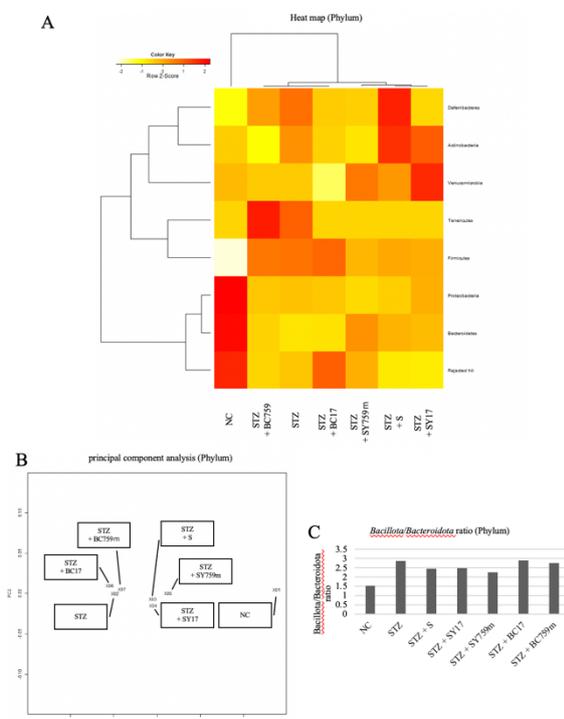


図10. 盲腸内の菌叢解析結果(門レベル). ヒートマップ(A)、主成分分析(B)および *Bacillota/Bacteroidota* 比(C)

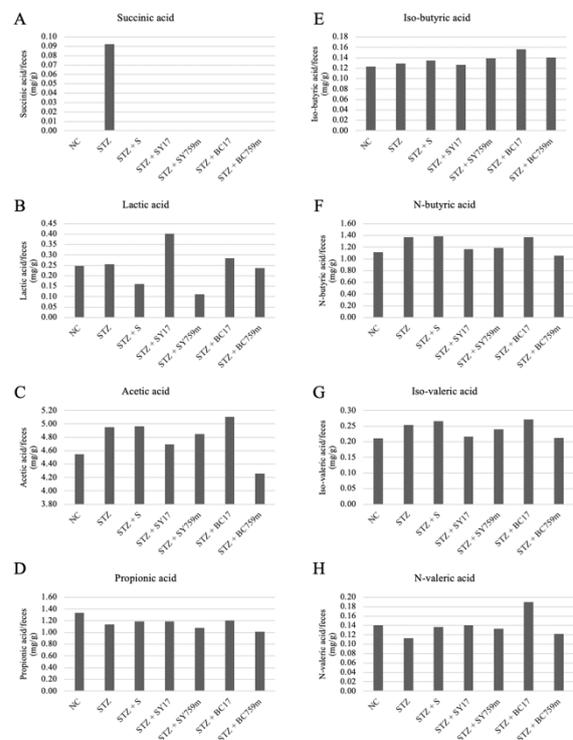


図11. 盲腸内容物の有機酸測定結果. コハク酸(A)、乳酸(B)、酢酸(C)、プロピオン酸(D)、イソ酪酸(E)、n-酪酸(F)、イソ吉草酸(G)およびn-吉草酸(H)

3. メダカを使った発酵食品の機能性評価

本研究ではメダカを用いて非アルコール性脂肪肝炎（NASH）モデルの作出を試みた。2 次性徴が始まる 8 週齢のヒメメダカを雌雄に分け、対照区（CTL 区）、高脂肪食給餌区（HFD 区）として別々の水槽で 20 匹ずつ飼育した。飼料は、CTL 区には、Hikari Crest（キョーリン社、[脂質 25.3%、タンパク質 62.5%、炭水化物 13.8%]）を、HFD 区には HFD32 <High Fat Diet32>（CLER JAPAN、INC、[脂質 56.7%、タンパク質 20.1%、炭水化物 23.2%]）を 10 mg/匹/日で与えた。飼育条件はいずれも光周期 14 h:10 h（明:暗）、水温約 24℃、週 1 回の換水とした。給餌開始から 4 週目、8 週目、12 週目に体長、体重の測定、肝臓の摘出、肝重量の測定を行い、body mass index（BMI）および hepatosomatic index（HSI）を算出した。

4 週間、8 週間および 12 週間の給餌の結果、HFD 区において体重および肝重量の増加傾向が見られた。8 週間給餌のオスでは HSI の有意な増加が見られ、12 週間給餌では雌雄のいずれも HSI の有意な増加とメス個体における BMI の有意な増加が確認された（図 12）。また、解剖時の所見においても 8 週間および 12 週間給餌 HFD 区での肝臓の肥大化・白色化が確認された。以上から、脂肪肝のメダカ作出を確認できたことから、肝臓の組織学的観察により NASH へ移行しているか解析を進める予定である。

今後、このモデルを用いて豆乳ヨーグルトや乳酸菌などを摂取させることで機能性の評価を実施する予定である。

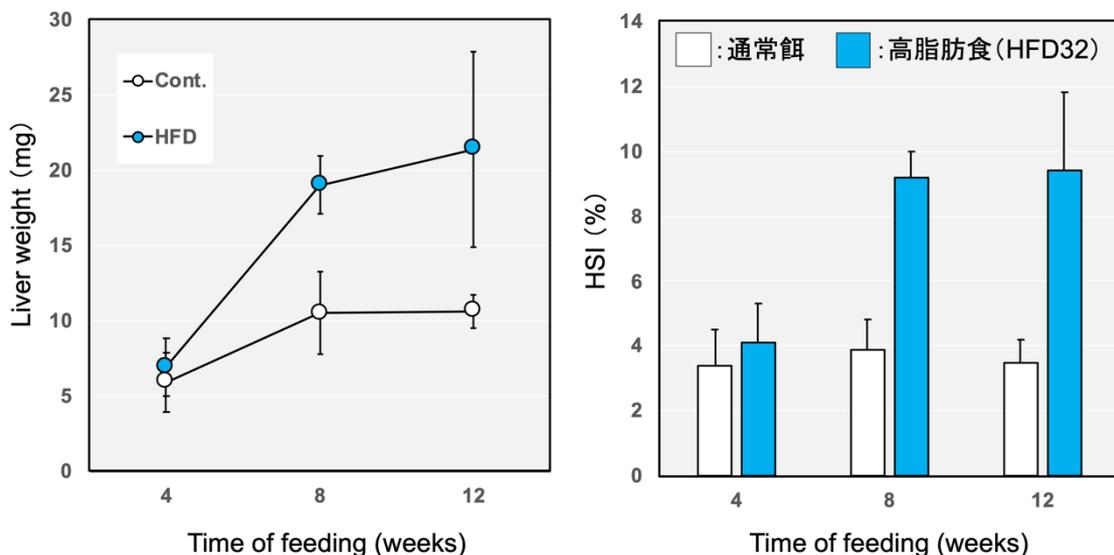


図 12. HFD を給餌したメダカの肝臓重量の変化（左図）および肝臓体指数（HSI, %; 右図）

総括

2年目を迎えた本プロジェクトでは、①マウスにおける未病マーカー (AGEs マーカー) の探索、②豆乳ヨーグルトおよび乳酸菌の1型糖尿病モデルマウスへの投与試験、③メダカを用いた非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) モデルの作出を行った。

マウスを用いた AGEs マーカーの探索では、TCA 回路中間体有機酸であるフマル酸がシステインのチオール基と非酵素的に反応して S-(2-succinyl)cysteine (2SC) が生成することが見いだされた。また、週齢に伴い 2SC が脳に特異的に蓄積していくことが明らかとなった。今後、認知機能などと合わせて検証することで、現在、確固たる治療法がないアルツハイマー病などの認知症の兆候をいち早く検出できる未病マーカーに応用できる可能性がある。また、HG-1H は高齢マウスにおいて腎臓でのみ高くなった。こちらも今後研究を進めていくことで腎臓病などの未病マーカーとして利用できる可能性があると考えられる。

豆乳ヨーグルトの *in vivo* 試験では、サンプル投与群で血糖値の急激な上昇が抑えられたほか、血中および脾臓のサイトカインにおいてサンプル間での差が見られた。さらに血中の AGEs が有意に減少したことから糖尿病患者およびその予備軍の方において豆乳ヨーグルトや乳酸菌の投与は有効である可能性が示された。腸内細菌叢や有機酸量もサンプルによって異なっていたことから AGEs 産生抑制効果と腸内細菌叢との関係も興味深く、今後明らかにする必要がある。

メダカの NASH モデルの作出実験では、高脂肪食投与で肝臓重量および肝臓体指数が有意に高くなり、NASH モデルとしてメダカを利用できる可能性が示された。現在、動物実験では 3R が重要視され、マウスなどを使った実験では使用する頭数をできるだけ減らすことが求められているが、メダカを使って NASH への食品投与効果の評価ができるようになれば、これらの問題の解決に繋がると考えられ、今後の研究の進展が期待される。今後、本モデルを用いて豆乳ヨーグルトの投与試験を行う予定である。

本プロジェクトでは予防医学の観点から未病マーカーの探索と *in vivo* における豆乳ヨーグルトの機能性評価を大きなテーマとして掲げ、研究を行っている。次年度は本研究をさらに進展させ、健康寿命の延長に寄与できる研究成果を出していきたいと考えている。

業績

<学術論文>

1. Jinno M, Nagai R, Takeuchi M, Watanabe A, Teruya K, Sugawa H, Hatakeyama N, Jinno Y. Trapa bispinosa Roxb. extract lowers advanced glycation end-products and increases live births in older patients with assisted reproductive technology: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 19(1):149, 2021
2. Kato S, Nagai R. Conventional evaluation of glycation with plate reader and its correlation with CML formation. *Glycative Stress Research* 8 (4):171-174, 2021
3. Ban I, Sakake S, Kushida N, Manabe N, Yamaguchi Y, Nagai R. Identification of acetaldehyde-modified lysine. *Glycative Stress Research* 8 (4):201-210, 202, 2021
4. Ishibashi H, Uchida M, Hirano M, Hayashi T, Yamamoto R, Kubota A, Ichikawa N, Ishibashi Y, Tominaga N, Arizono K. In vivo and in silico analyses of estrogenic potential of equine estrogens in medaka (*Oryzias latipes*). *Sci. Total Environ.* 767:144379 (2021)
5. Ochiai M, Nguyen, HT, Kurihara, N, Hirano M, Tajima Y, Yamada TK, Iwata H. Directly Reprogrammed Neurons as a Tool to Assess Neurotoxicity of the Contaminant 4-Hydroxy-2',3,5,5'-tetrachlorobiphenyl (4'OH-CB72) in Melon-Headed Whales. *Environ. Sci. Technol.* 55(12):8159-8168, 2021
6. 米田一成, 竹下晃音, 緒方美月, 安田伸, 井越敬司, 木下英樹. 乳酸菌由来菌体表層 GAPDH の A 型血液型抗原結合メカニズムの解明. *ミルクサイエンス.* 70(2):53-62, 2021
7. Ueda Y, Matsuda Y, Murata T, Hoshi Y, Kabata K, Ono M, Kinoshita H, Igoshi K, Yasuda S. Investigation of the Total Polyphenol Content, Antioxidant Activity, and Carbohydrate-hydrolyzing Enzyme Inhibition of Yacon Leaves among Four Domestic Cultivars and a Peru Line for over Four Years. *Jpn Agri Res Q,* 55(4):347-358, 2021
8. Kato S, Sugawa H, Tabe K, Ito K, Nakashima H, Nagai R, Rapid pretreatment for multi-sample analysis of advanced glycation end products and their role in nephropathy, *J Clin Biochem Nutr.* 70(3):256-261, 2022
9. 森田千紘, 谷口玲央真, 吉田実央, 徳永祐希, 木下英樹, 小野政輝, 黒木勝久, 榊原陽一, 水光正仁, 安田伸, Acetaminophen 硫酸体の有機合成. *東海大学農学部紀要.* 41:39-46, 2022
10. Dau PT, Ishibashi H, Tuyen LH, Sakai H, Hirano M, Kim EY, Iwata H. Assessment of binding potencies of polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers with Baikal seal and mouse constitutive androstane receptors: Comparisons across species and congeners. *Sci. Total Environ.* 806:150631, 2022
11. Ban I, Sugawa H, Nagai R. Protein Modification with Ribose Generates N δ -(5-hydro-5-methyl-4-imidazolone-2-yl)-ornithine. *Int J Mol Sci.* 23(3):1224, 2022
12. Katsuta N, Takahashi H, Nagai M, Sugawa H, Nagai R. Changes in S-(2-succinyl)cysteine and advanced glycation end-products levels in mouse tissues associated with aging. *Amino Acids.* 54:653-661, 2022

13. Jian-Rong Zhou, Naofumi Tokutomi, Yuusuke Satou, Shin Yasuda, Hideki Kinoshita, Toshihiro Nohara, Kazumi Yokomizo & Masateru Ono. Different effects on the tonus of colon and ileum isolated from mouse by resin glycoside (pharbitin) of *Pharbitidis Semen*. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 22(82): 2022

14. Sasanami Y, Nishiki H, Tachibana K, Abe H, Hokamura A, Yamada M. Purification and characterization of an enzyme that degrades polyamide 4 into gamma-aminobutyric acid oligomers from *Pseudoxanthomonas* sp. TN-N1. *Polym. Degrad. Stab.*, 197:109868, 2022

<学会発表>

1. 田中誠太郎, 勝田奈那, 富永悠幹, 伴郁穂, 加藤紗優里, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. 質量分析装置を用いた非侵襲的な生体 AGEs 測定法の検討, 第 74 回日本酸化ストレス学会 第 21 回日本 NO 学会合同学術集会, 宮城, 2021 年 5 月

2. 友寄博子, 嶋田浩美, 柘植圭介, 外村彩夏. 焼きのり由来成分が食事脂質吸収に及ぼす影響, 第 63 回日本脂質生化学会, オンライン, 2021 年 5 月

3. 永井竜児, 勝田奈那, 富永悠幹, 伴郁穂, 加藤紗優里, 田中誠太郎, 須川日加里. 老化物質 AGEs と抗加齢医学との関わり, 第 21 回日本抗加齢医学会総会, 京都, 2021 年 6 月

4. 田中誠太郎, 伴郁穂, 勝田奈那, 富永悠幹, 加藤紗優里, 須川日加里, 永井竜児. 非侵襲に採取可能な組織の AGEs 定量法の確立, 第 21 回日本抗加齢医学会総会, 京都, 2021 年 6 月

5. 平川周作, 宮脇崇, 堀就英, 香月進, 平野将司, 岩田久人, 辻学. 油症患者における PCB 異性体の特徴的蓄積パターンに影響を与える要因の解析, 第 29 回環境化学討論会, オンライン, 2021 年 6 月

6. 安田伸, 堤秀平, 森田千紘, 上田裕人, 木下英樹, 小野政輝, 黒木勝久, 榊原陽一, 水光正仁. ヒトマクロファージ細胞モデルを用いた尿毒素インドキシル硫酸の細胞内酸化レベルに及ぼす影響. 日本農芸化学会西日本支部ほか化学関連支部共催, 第 58 回化学関連支部合同九州大会, オンライン, 2021 年 07 月

7. 森田千紘, 原口和也, 吉田実央, 徳永祐希, 堤秀平, 上田裕人, 木下英樹, 小野政輝, 黒木勝久, 榊原陽一, 水光正仁, 安田伸. Acetaminophen 硫酸体合成法の検討. 日本農芸化学会西日本支部ほか化学関連支部共催, 第 58 回化学関連支部合同九州大会, オンライン, 2021 年 07 月

8. 中島勇貴, 山下秀次, 安田伸, 井越敬司, 木下英樹. 乳酸菌の small RNA がマクロファージのサイトカイン産生に及ぼす影響. 日本乳酸菌学会 2021 年度大会, オンライン, 2021 年 07 月

9. 永井竜児, 勝田奈那, 富永悠幹, 伴郁穂, 加藤紗優里, 平岡良隆, 須川日加里. 生体タンパク質の変性と AGEs, 第 3 回レドックス・酸化ストレス・フィトケミカルズ生体計測研究会, 島根, 2021 年 7 月

10. 伴郁穂, 栗林慎太郎, 須川日加里, 勝田奈那, 富永悠幹, 加藤紗優里, 平岡良隆, 永井竜児. 非酸化的に生成されるリボース由来終末糖化産物の LC-MSMS を用いた検出, 第 23 回糖化ストレス研究会, 熊本, 2021 年 8 月

11. 須川日加里, 勝田奈那, 田中誠太郎, 都筑涼介, 富永悠幹, 加藤紗優里, 伴郁穂, 平岡良隆, 永井美芽, 永井竜児. 抗糖化戦略, 第 23 回糖化ストレス研究会, 熊本, 2021 年 8 月
12. 加藤紗優里, 伴郁穂, 平岡良隆, 勝田奈那, 富永悠幹, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. 多検体分析に用いる効率的な前処理方法の検討, 第 23 回糖化ストレス研究会, 熊本, 2021 年 8 月
13. 平岡良隆, 勝田奈那, 富永悠幹, 加藤紗優里, 伴郁穂, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. Glyoxal 由来 AGEs 構造の測定系の確立, 第 23 回糖化ストレス研究会, 熊本, 2021 年 8 月
14. 富永悠幹, 加藤木高広, 星良和, 村上兼史郎, 守住千恵, 永井竜児. 光の変化によるトウカイコモウセンゴケ由来 AGEs 生成抑制化合物含量の変動, 第 23 回糖化ストレス研究会, 熊本, 2021 年 8 月
15. 勝田奈那, 高橋姫乃, 永井美芽, 須川日加里, 永井竜児. 加齢に伴う組織中 AGEs の変化, 第 23 回糖化ストレス研究会, 熊本, 2021 年 8 月
16. Ikuho Ban, Sayuri Kato, Yoshitaka Hiraoka, Nana Katsuta, Yuki Tominaga, Mime Nagai, Hikari Sugawa, Ryoji Nagai. Detection of OP-lysine in serum of ApoE-deficient mice by LC-MS/MS, IMARS-14, Doha 2021 - Protein glycation in food, health and disease, September 2021
17. Ryoji Nagai, Nana Katsuta, Yuki Tominaga, Ikuho Ban, Sayuri Kato, Yoshitaka, Hiraoka, Ryosuke Tsuzuki, Seitaro Tanaka, Hikari Sugawa, Mime Nagai. Measurement of AGEs using LC-MS/MS, immunoassay, and skin autofluorescence, IMARS-14, Doha 2021 - Protein glycation in food, health and disease, September 2021
18. Sayuri Kato, Ikuho Ban, Yoshitaka Hiraoka, Nana Katsuta, Yuki Tominaga, Mime Nagai, Hikari Sugawa, Ryoji Nagai. Rapid pretreatment for multi-sample analysis of AGEs. IMARS-14, Doha 2021 - Protein glycation in food, health and disease, September 2021
19. Nana Katsuta, Himeno Takahashi, Mime Nagai, Hikari Sugawa, Ikuho Ban, Sayuri Kato, Yoshitaka Hiraoka, Ryoji Nagai. Change in AGEs and 2SC in mice tissues with aging. IMARS-14, Doha 2021 - Protein glycation in food, health and disease, September 2021
20. 林太嘉, 平野将司, 石橋弘志. 次世代型有機フッ素化合物のペルオキシソーム増殖剤応答性受容体結合予測, 第 23 回環境ホルモン学会研究発表会, オンライン, 2021 年 9 月
21. 中島勇貴, 覚張孝大, 大野礼一, 須川日加里, 富永悠幹, 伴郁穂, 友田早紀, 寺川みのり, 東野虎太郎, 中島知華子, 野副佑斗, 山口竜英, 井越敬司, 安田伸, 永井竜児, 木下英樹. TOKAI 759m 株で作製した発酵豆乳はマウスの炎症性サイトカイン産生を抑制する, 日本畜産学会第 129 回大会, オンライン, 2021 年 9 月
22. 中島勇貴, 山下秀次, 安田伸, 井越敬司, 木下英樹. 対数増殖期および定常期における *Pediococcus pentosaceus* の small RNA がマクロファージのサイトカイン産生に及ぼす影響. 酪農科学シンポジウム 2021, オンライン, 2021 年 9 月

23. 伴郁穂, 須川日加里, 山口広子, 勝田奈那, 富永悠幹, 加藤紗優里, 平岡良隆, 永井竜児. リボース由来 AGEs 生成経路の検討, 第 31 回日本メイラード学会, 石川, 2021 年 10 月
24. 加藤紗優里, 伴郁穂, 平岡良隆, 山口広子, 勝田奈那, 富永悠幹, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. 多検体に対応した血清中 AGEs 測定の前処理装置の開発, 第 31 回日本メイラード学会, 石川, 2021 年 10 月
25. 平岡良隆, 山口広子, 勝田奈那, 富永悠幹, 加藤紗優里, 伴郁穂, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. GO 修飾アルギニンに対するモノクローナル抗体の作製, 第 31 回日本メイラード学会, 石川, 2021 年 10 月
26. 松原颯汰, 森田千紘, 木下英樹, 小野政輝, 安田伸. コヒルガオ樹脂配糖体が HL-60 ヒト白血病細胞と HT-29 ヒト結腸腺ガン細胞に及ぼす増殖抑制作用. 日本栄養食糧学会九州沖縄支部大会, オンライン, 2021 年 10 月
27. 森田千紘, 谷口玲央真, 吉田実央, 徳永祐希, 木下英樹, 小野政輝, 黒木勝久, 榊原陽一, 水光正仁, 安田伸. Acetaminophen 硫酸体の合成と真正性の検証. 令和 3 年度 日本栄養食糧学会九州沖縄支部大会オンライン, 2021 年 10 月
28. 伴郁穂, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. 生活習慣病の発症に関連するリボース由来終末糖化産物の LC-MSMS を用いた検出, 第 94 回日本生化学会, 神奈川, 2021 年 11 月
29. 平岡良隆, 伴郁穂, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. Glyoxal 由来 AGEs の標準品および抗体の作製, 第 32 回腎とフリーラジカル研究会, 熊本, 2021 年 11 月
30. 伴郁穂, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. リボースから生成するカルボニル化合物と AGEs の解析, 第 32 回腎とフリーラジカル研究会, 熊本, 2021 年 11 月
31. 加藤紗優里, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. AGEs と病態の関連性評価を目的とした多検体前処理法の検討, 第 32 回腎とフリーラジカル研究会, 熊本, 2021 年 11 月
32. 勝田奈那, 猿渡海史, 永井美芽, 中村道郎, 永井竜児. ミトコンドリア機能障害に伴い生成される 2SC と慢性腎臓病との関連, 第 32 回腎とフリーラジカル研究会, 熊本, 2021 年 11 月
33. 伴郁穂, 田中誠太郎, 加藤紗優里, 平岡良隆, 勝田奈那, 砂掛詩織, 須川日加里, 永井竜児. 長期エタノール投与による AGEs 生成の評価, 第 44 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2021 年 12 月
34. 加藤紗優里, 伴郁穂, 平岡良隆, 勝田奈那, 富永悠幹, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. 迅速な血清中 AGEs 測定法の検討, 第 44 回日本分子生物学会, 横浜, 2021 年 12 月
35. 平岡良隆, 勝田奈那, 富永悠幹, 加藤紗優里, 伴郁穂, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. Glyoxal 由来 AGE に対するモノクローナル抗体のエピトープ解析, 第 44 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2021 年 12 月

36. 勝田奈那, 高橋姫乃, 猿渡海史, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. S-(2-succinyl)cysteine の生成抑制を指標とした糖代謝異常の改善作用を有する食品成分の探索, 第 19 回日本機能性食品医学学会総会, 横浜, 2021 年 12 月
37. 伴郁穂, 須川日加里, 永井竜児, 炎症誘発性 AGEs の生成経路について, 第 30 回日本病態生理学会大会, 福岡, 2021 年 1 月
38. 佐々浪由梨香, 本田正義, 外村彩夏, 阿部英喜, 山田美和. *Pseudoxanthomonas* sp. TN-N1 由来生分解性プラスチックナイロン 4 分解酵素の諸性質解明, 日本農芸化学会 2022 年度大会, オンライン, 2022 年 3 月