

2019年度 研究所コアプロジェクト報告書

プロジェクト名：生活習慣病に関連する生命現象の解明とその予防を目指した機能性食品素材の探索

永井 竜児¹、安田 伸¹、小野 政輝¹、米田 一成¹、木下 英樹¹、山口 浩²

1) 農学部バイオサイエンス学科、2) 九州教養教育センター

緒言

近年、糖尿病や動脈硬化、高血圧、脂質異常症をはじめとする生活習慣病の罹患患者が急増しており、それに伴う医療費の増加も緊急に解決すべき社会問題となっている。生活習慣病の発症や進展は、日々のライフスタイルに起因しているため、発症してから開始される投薬治療以上に、毎日の食生活や運動習慣等の改善が重要となる。よって、食の生産技術や機能性評価、生命現象の解明に関する研究を行っている農学部の役割は医学部以上に重要なものと考えられる。

しかし、各学科および研究室で扱っているテーマや素材は異なることから、多くの素材を対象とした機能性成分の探索を効率的に行うためには、素材の選抜や生産から臨床試験までを一貫して行う新たなシステムの構築が必要であった。そこで本プロジェクトでは、生活習慣病に関連する生命現象の解明および、その予防を目指した機能性食品素材の探索を行う目的で、各研究者が個別に行っていた試験を系統的にまとめ、有効性を試験管実験のみの評価だけでなく動物及びヒトによる試験で効果の実証を行う体制を検討している (Fig. 1)。

今年度は、食用および薬用として用いられてきた植物中に存在する機能性化合物の探索および評価を行った。また、腸内細菌叢の改善を介した機能が注目されている乳酸菌における新たな機能性の探索として、抗糖化作用や重金属吸着能に対する検討を行った。さらに、終末糖化産物である AGEs (Advanced glycation end-products) を病態のマーカーとして用いる際の測定手法の開発にも着手した。

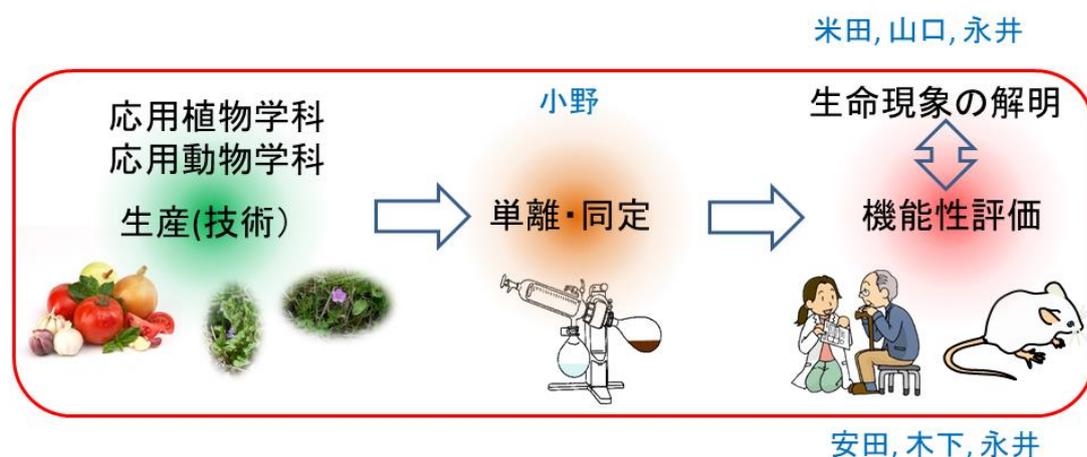


Fig. 1. プロジェクトにおける役割分担

1. コヒルガオの樹脂配糖体画分の構成有機酸および配糖酸に関する研究

コヒルガオ (*Calystegia hederacea* Wall.) は、ヒルガオ科 (Convolvulaceae) のつる性多年草で、日本や東南アジアなどに広く分布する。本植物の全草は、面根藤と称し、淋病や月経不順などに用いる。本研究では、本植物全草の樹脂配糖体画分の構成有機酸と構成配糖酸の研究を行った。

1) 樹脂配糖体画分の調製

コヒルガオ全草を MeOH で抽出後、エキスを 70% MeOH と hexane で分配した。このうち 70% MeOH 可溶画分を Diaion HP20 カラムクロマトグラフィーに付し、樹脂配糖体画分を得た (Fig. 2)。

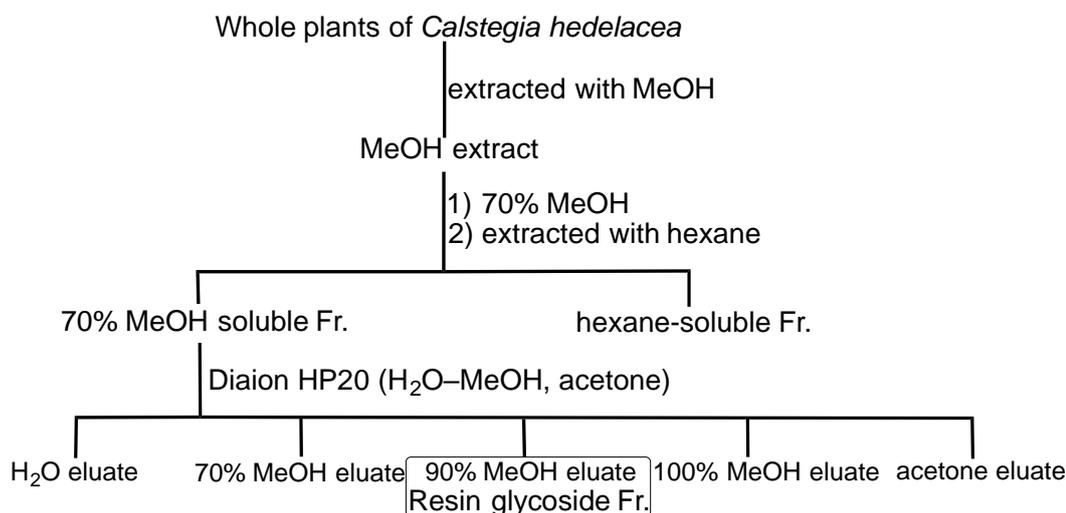


Fig. 2. 樹脂配糖体画分の分画

2) 構成有機酸

樹脂配糖体画分をアルカリ加水分解して、有機酸画分と配糖酸画分に分画した。有機酸画分は *p*-bromophenacyl bromide で処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと HPLC に付し、*p*-bromophenacyl 2-methylbutyrate (**1**)、*p*-bromophenacyl tiglate (**2**)および *p*-bromophenacyl nilate (**3**)を単離した (Fig. 3)。また、**2** と **3** の絶対配置は、旋光度ならびに **3** の (-)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid (MTPA)エステル(**3a**)の ¹H-NMR スペクトルを標品のそれらと比較することにより、それぞれ 2*S* と 2*R*,3*R* と決定した (Fig. 4)。

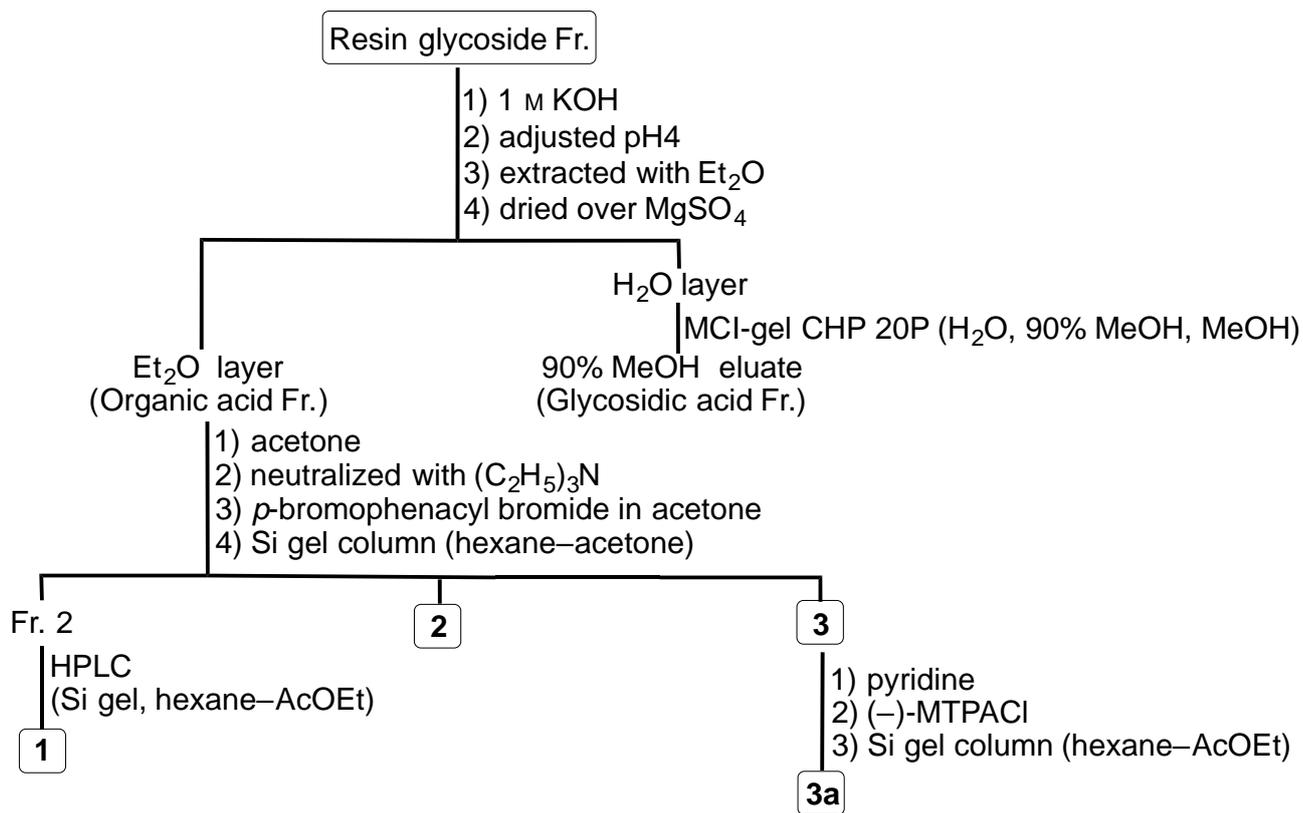


Fig. 3. 1–3 の単離および 3a の調整

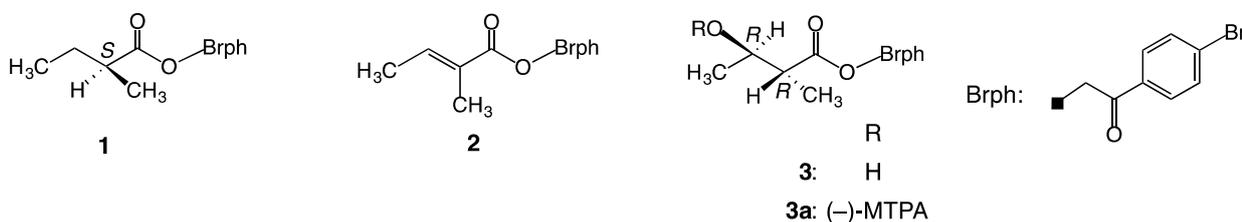


Fig. 4. 1–3 と 3a の構造

3) 構成アグリコンおよび構成単糖

配糖酸画分の一部を酸加水分解後、生成したアグリコン画分を trimethylsilyldiazomethane–hexane で処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーならびに cholesterol を担体とするカラムを用いた HPLC で分離・精製して、methyl 11-hydroxyhexadecanoate (**4**)と methyl 12-hydroxyhexadecanoate (**5**)を得た (Fig. 5)。また、両化合物の絶対配置は、**4** の(+)-MTPA エステル(**4a**)の ¹H-NMR スペクトルの標品のそれとの比較、ならびに **5** の(+)-MTPA エステル(**5a**)と(-)-MTPA エステル(**5b**)に Mosher 法を適用して、共に *S* 配置と決定した (Fig. 6)。

一方、単糖画分からは HPLC 分析で D-glucose, D-quinovose, D-fucose ならびに L-rhamnose を thiocarbamoyl-thiazolidine 誘導体として検出した。

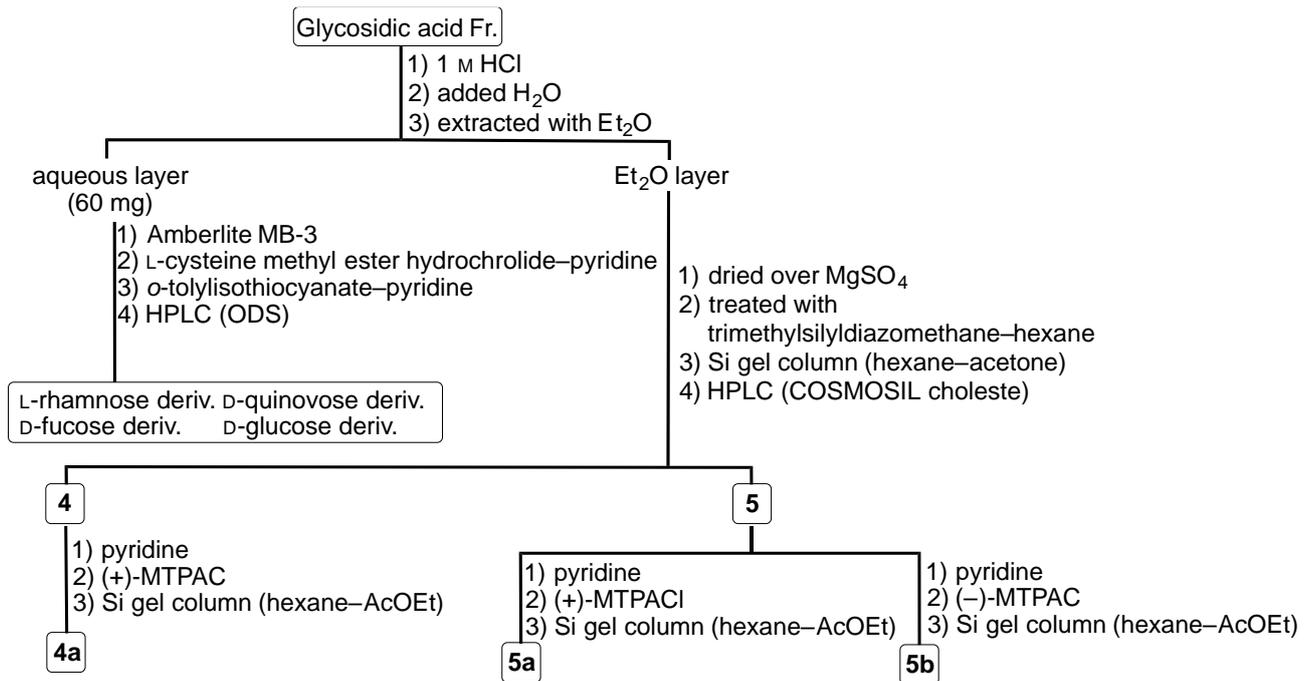


Fig. 5. 4 と 5 の単離および 4a、5a、5b の調整

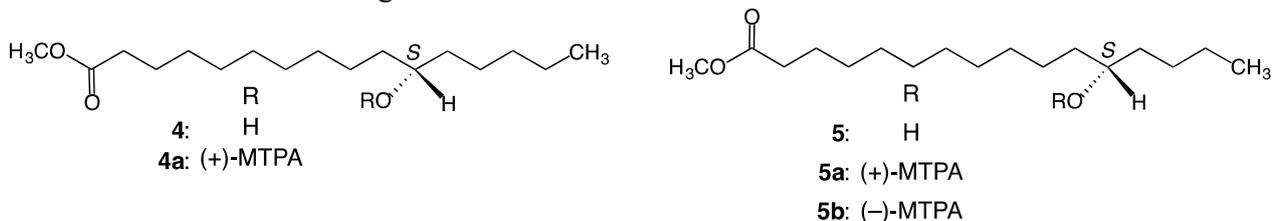


Fig. 6. 4、5、4a、5a および 5b の構造

4) 構成配糖酸

配糖酸画分の一部を *p*-bromophenacyl bromide で処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと HPLC を用いて 6 種の配糖酸の *p*-bromophenacyl ester (**6–11**) を単離した。また、各エステルをアルカリ加水分解して、配糖酸(**6a–11a**)を得た (Fig. 7)。これらのうち、**6a** と **7a** は著者らが *C. soldanella* の樹脂配糖体画分の構成配糖酸として報告した calysolic acid A と calysolic acid C と同定した。また、**8a–11a** は新配糖酸で、各種 NMR スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR、¹H-¹H COSY、¹H-¹H TOCSY、HMQC、HMBC)、FAB-MS データの解析ならび先記構成アグリコンと構成単糖のデータを基に、構造決定した (Fig. 8)。

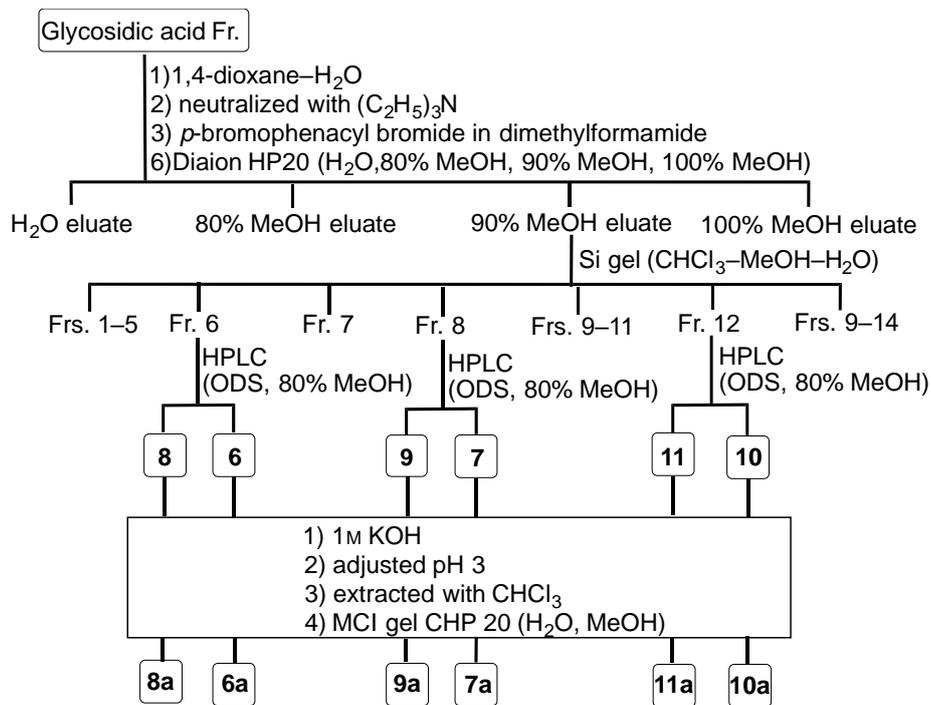


Fig. 7. 7-11 の単離および 7a-11a の調整

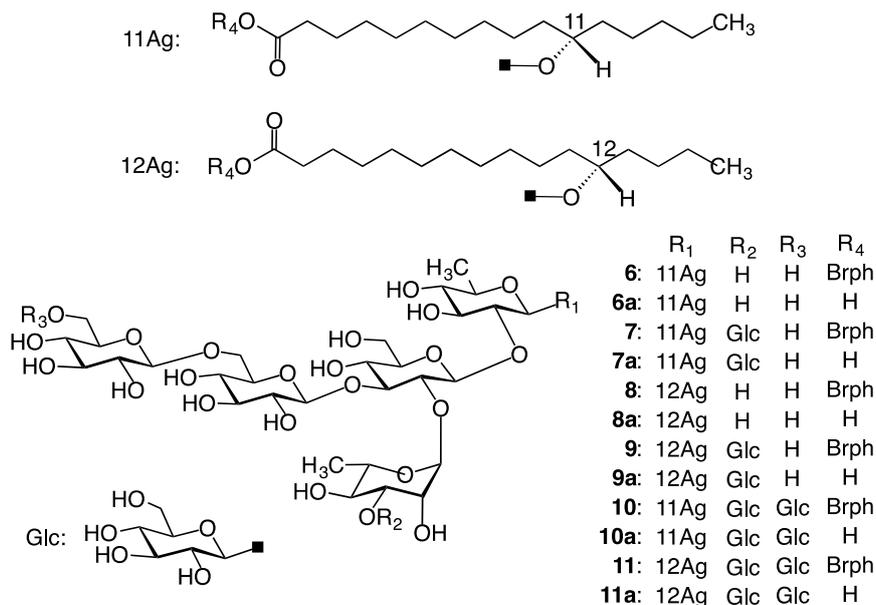


Fig. 8. 6-11 および 6a-11a の構造

5) ヒト白血病細胞株 HL-60 に対する細胞毒性

樹脂配糖体の癌細胞に対する細胞毒性が報告されていることから、本研究で得た樹脂配糖体画分、配糖酸画分、6a と 8a について HL-60 に対する細胞毒性を調べた。また、構造活性相関を明らかにするために、6a あるいは 7a を構成配糖酸とする真性樹脂配糖体 calysolin II (12)、III (13)、VIII (14)、IX (15)、XIV (16) および XVI (17) についても同活性試験を行った (Fig. 9)。なお、12-13 は著者らが *C. soldanella* から単離した化合物である。その結果、樹脂配糖体画分 (IC₅₀ 23.4±2.5 μg/mL) ならびにラクトン構造を有する 12-16 は活性 (IC₅₀ 5.75±1.01 ~ 14.5±3.1 μM) を示したが、配糖酸画分 (IC₅₀ >300 μg/mL)、6a と 8a (IC₅₀ >300 μM) は活性を示さず、またラクトン構造を持たない 17 は弱い活性 (IC₅₀ 69.8±9.5 μM) であった。したがって、ラクトン構造が活性に関与していると推察された。また、樹脂配糖体画分にはラクトン構造を有する真性樹脂配糖体が含有されると考え

られた。

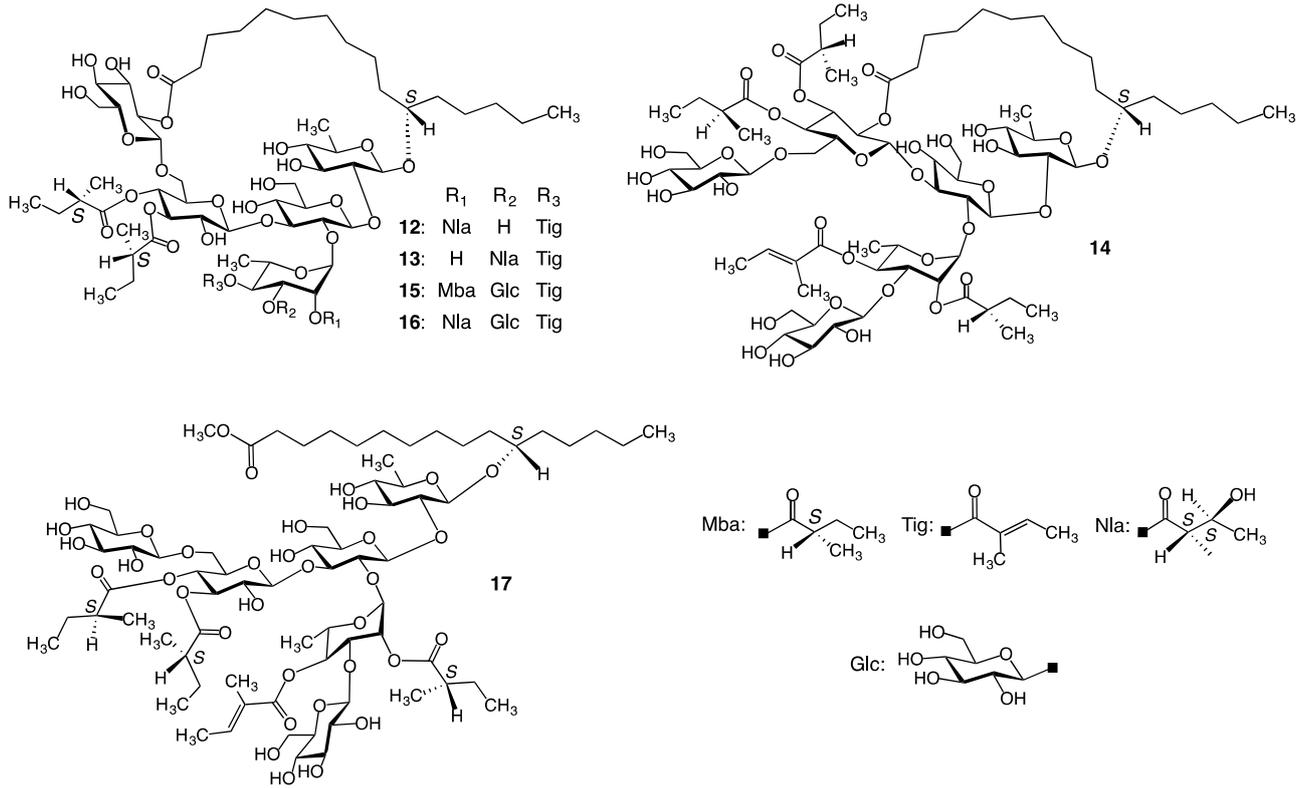


Fig. 9. 12-17 の構造

2. 生活習慣病の予防を目的とした天然物由来 AGEs 生成阻害成分の探索

メイラード反応の後期生成物である終末糖化産物 (AGEs) は加齢に伴い生体内に徐々に蓄積するが、老化関連疾患の発症に伴い、生成・蓄積量が著しく増加することが知られている。生体における AGEs の蓄積はタンパク質の変性や炎症反応を惹起する要因となり、生活習慣病の発症および進展に関与すると考えられている。そこで農学部で扱っている植物より、日常的に摂取することで AGEs の生成および蓄積を低下させることが可能な食品成分の探索を行った。

シソ科 (Lamiaceae) やクマツヅラ科 (Verbenaceae) の植物より抽出・単離された化合物を用いて AGEs 生成抑制作用の検証を行った結果、ヒドロキシチロソールおよびコーヒー酸 (Fig. 10) の構造を有する化合物は AGEs 構造である N^ω-(carboxymethyl)arginine (CMA) および N^ε-(carboxymethyl)lysine (CML) の生成を抑制する作用を有することが明らかとなった (Fig. 11)。そこで、これらの化合物における AGEs 生成抑制メカニズムの解明を目的とした実験を行った。一般的な AGEs 生成抑制化合物の探索では、糖であるリボースとタンパク質を混合し、生成する AGEs を添加する化合物が抑制しているかを評価するが、今回はグリオキサールとタンパク質としてジェラチンを混合することにより、化合物がグリオキサールのカルボニルをトラップすることによって AGEs 生成を抑制する経路を有するか検証した。その結果、3 種の化合物において CML が顕著に抑制され、これらの化合物ではカルボニルトラップ型の AGEs 生成抑制作用をもつことが明らかとなった (Fig. 12)。一方、CMA に対する生成抑制作用は認められなかったことから、CMA の抑制はメイラード反応の前期反応生成物であるアマドリ化合物を介した生成経路に関与している可能性が高い。

今後、より詳細な AGEs 生成抑制メカニズムの解明を行いつつ、動物実験等の生体を用いた検証を進めることにより、実際にヒトにおいて利用可能な AGEs 生成抑制に有効な食材が明らかになると考えられる。

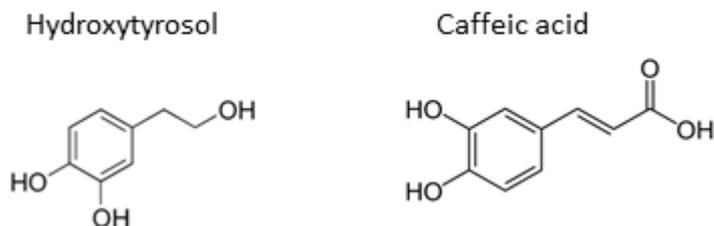


Fig. 10. AGEs 生成抑制作用をもつ化合物に共通して存在する構造

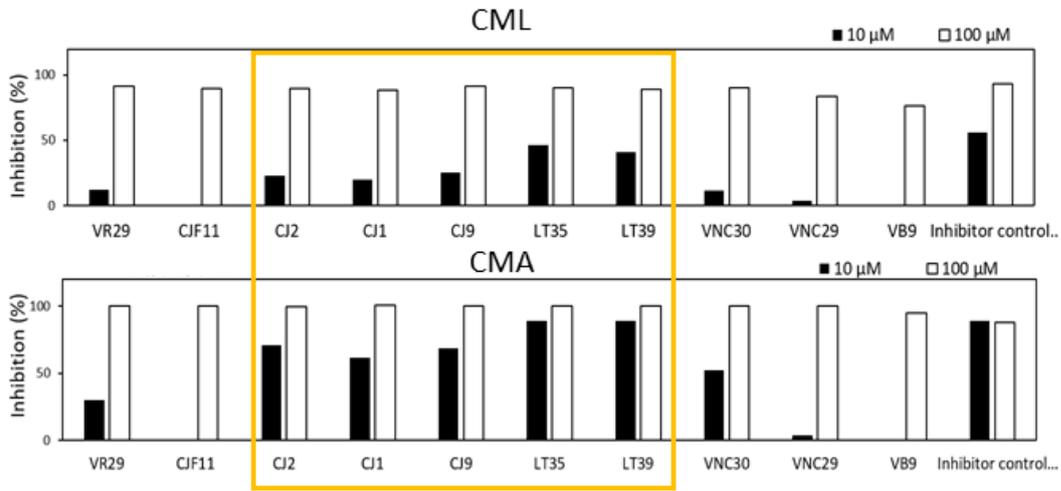


Fig. 11. 植物由来化合物における CML および CMA の抑制率

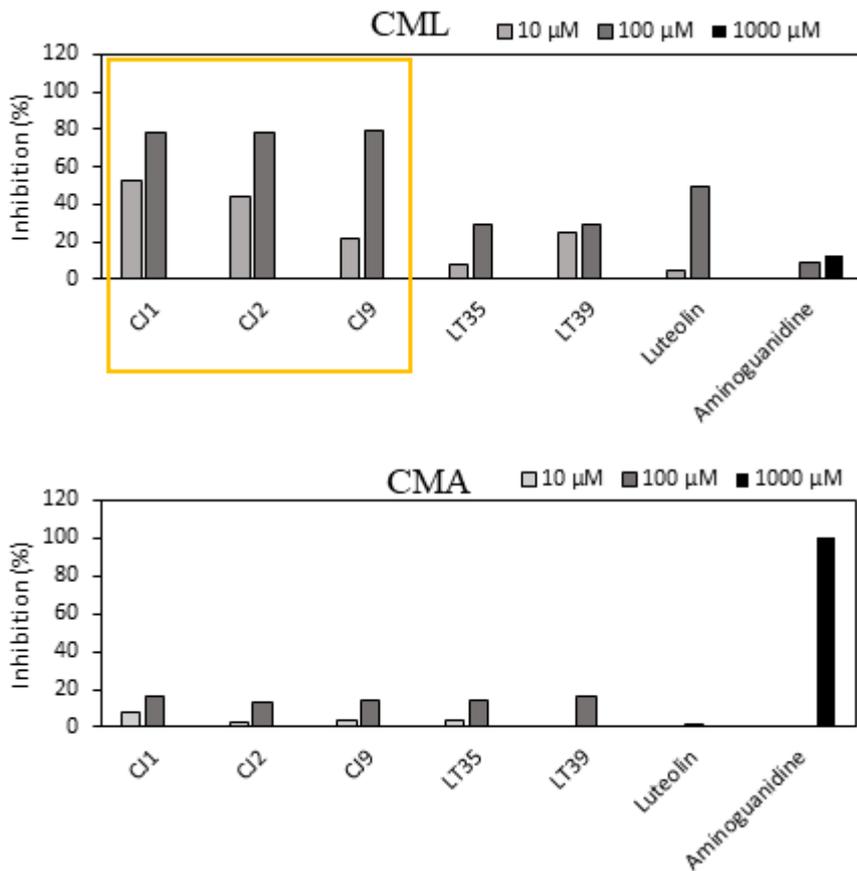


Fig. 12. グリオキサールとジェラチンの混合溶液中における CML および CMA の抑制率

3. 病態マーカーの高感度・低コスト分析法の開発

タンパク質と還元糖との非酵素的反応で生じる終末糖化産物 (AGEs) は加齢に伴い体内に蓄積し、糖尿病の発症によりその蓄積速度は上昇する。また、網膜症や腎症といった合併症患者の組織中 AGEs の蓄積は組織損傷にも関与することが報告されている。その為、AGEs は糖尿病合併症の発症・進展における診断マーカーとして注目されている。

AGEs 化反応はアミノ酸側鎖に生じ、これまで約 40 種類同定されている。一般的な AGEs 定量分析は AGEs 化したタンパク質を 6 M 塩酸中 110°C 24 時間の酸加水分解により遊離 AGEs 化アミノ酸とし、アミノ酸分析機や質量分析機を用いて行われる。この従来法では高感度で測定が可能であるが試料調製に多段階操作と長時間が必要なこと、塩酸加水分解で分解または他の構造へ変化してしまう AGEs 構造も知られているため、正確な AGEs 定量法には、試料調製に改善すべき部分が残されている。これらの背景から、高効率・短時間かつ安価で正確な遊離 AGEs 化アミノ酸の調製法はその糖尿病合併症の発症・進展に関する研究推進の重要課題である。

タンパク質は生体内でタンパク質分解酵素により選択的にアミノ酸へ分解される。本年度は、初年度に確立したマイクロビーズ上へのポリリジンを経た酵素固定化技術を発展させ、固定化酵素を用いたフロー系の酵素リアクターを作製する。酵素リアクターの安定性に関する性質を確認し、従来の塩酸加水分解よりも高効率・短時間かつ再利用することで安価な遊離 AGEs 化アミノ酸の調製法への応用の可能性を検討した。

酵素リアクターの性能を評価する為に、モデル酵素としてラッカーゼを選択した。PEGA マイクロビーズ上への酵素固定化条件は初年度の結果を用いた。得られた固定化ラッカーゼ (Lac-PEGA) の利用における安定性の評価は、①反応温度、②反応 pH、③有機溶媒、④再利用に対して行った。反応は固定化酵素をサンプルチューブにいったバッチ系で行った。その結果、Lac-PEGA は酵素溶液反応と比較して、酵素活性を保持したまま、各反応条件下で安定性が高いことが示された。加えて、50 回再利用が可能であった (Fig. 13)。ポリリジンを経た固定化法は酵素分子の立体構造を維持したまま酵素架橋体が形成できる為、熱・有機溶媒・pH 変化による変性を受けにくく、触媒活性を保持した再利用が可能であったと考えられた。

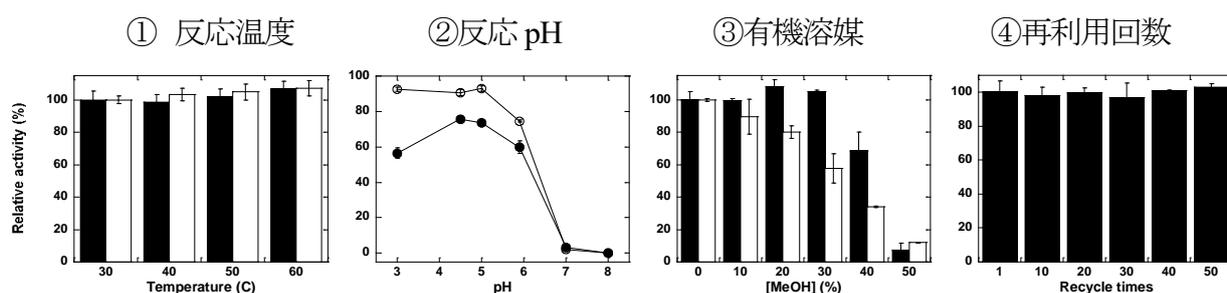


Fig. 13. 固定化ラッカーゼの安定性。基質濃度：[ABTS] = 100 μ M、反応時間：30 分。
(黒：Lac-PEGA、白：ラッカーゼ溶液)

上記の結果から、ポリリジンを経た PEGA マイクロビーズ上への固定化は酵素活性を保持した安定な酵素を調製可能であることが確認できた。次に迅速かつ簡便な調製法とする為、フロー系での反応性能を評価した。フロー系で反応を行う利点は、①基質サンプルをリアクターにシリンジポンプ等で注入し、リアクター先端から反応液を回収できる為、操作が単純であること、②複数の固定化酵素を接続可能することで一度の反応で多段階反応が制御可能であること、③反応温度コントロールが容易であること、④基質サンプルの注入速度を変化することで反応時間の

変更が容易であることなどがあげられる。Lac-PEGA はテフロンチューブ(内径 1 mm, 長さ 5 cm) に充填し、両端をフィルターでふさぎ酵素リアクターとした (Fig. 14 右 参照)。得られた酵素リアクターは期待どおり迅速かつ簡便な酵素反応実験がおこなえた。加えて、基質流速と反応温度のコントロールが容易であり (Fig. 14 左)、最適条件検討も迅速に行えた。

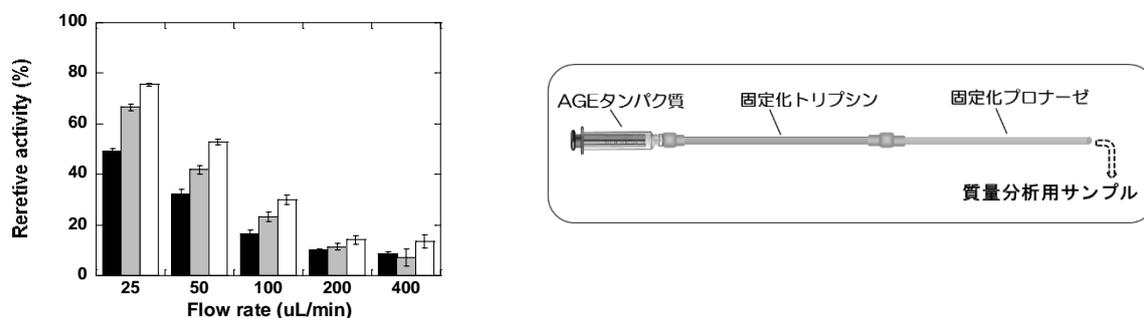


Fig. 14. 酵素リアクターによるフロー系での反応制御。(左) 固定化ラッカーゼの性質。基質濃度 : [bisphenol A] = 100 μ M。(右) 酵素リアクターによる遊離アミノ酸の調製法の模式図。固定化酵素の組み合わせと最適な反応条件により遊離アミノ酸を主生成物とする調製法。ここでは簡易的に2種の固定化酵素の組み合わせ例を示す。

以上の結果から、ポリリジンを介した固定化酵素はその触媒活性を保持したまま高い酵素活性を有することを確認した。加えて、固定化酵素をチューブ内に充填することで容易に酵素リアクターが調製できること、酵素リアクターによる酵素反応のコントロールは容易であることを示した。現在、最終目的である遊離 AGEs 化アミノ酸の迅速かつ容易な調製に用いる固定化プロテアーゼを 3 種類 (トリプシン、キモトリプシン、スブチリシン) 作製している。これらに加えて基質特異性のことなるプロナーゼ、アミノペプチダーゼ、プロリナーゼを固定化酵素とすることで、Fig. 14 右に示すような、多段階酵素反応を一回の実験で行える酵素リアクターの開発を引き続き行っている。

4. 豆乳ヨーグルトの機能性について

豆乳は、大豆サポニン、イソフラボン、ポリアミン、ビタミン E など抗酸化物質を多く含む大変優れた食品である。昨年度までの研究において、豆乳を乳酸菌で発酵させた発酵豆乳（豆乳ヨーグルト）において、抗酸化能が向上し、細胞の DNA 損傷を抑制できること、また、乳酸菌が産生する菌体外多糖（EPS）が抗酸化に寄与していることを見出した。本年度は、酸化反応がその生成に関与する終末糖化産物（AGEs）に着目し、AGEs 生成抑制試験を行った。14 菌株の乳酸菌で豆乳ヨーグルトを作製し、70%エタノール抽出物を得た。得られた抽出物を 50 mg/ml となるよう DMSO に溶解し、これを原液とし、1/10 溶液も作製した。ゼラチン（終濃度：2.0 mg/ml）とリボース（終濃度：30mM）を混合し、これにサンプルを添加して、37°C、1 週間インキュベート後に ELISA 法により N^ω-(carboxymethyl)arginine（CMA）および N^ε-(carboxymethyl)lysine（CML）を測定した。その結果、未発酵豆乳でも高い抑制効果が見られ、発酵物と有意な差は見られなかった（Fig. 15）。しかしながら、TK4 や TK17 株などは発酵しても AGEs 生成抑制能が落ちなかったとも言える。また、*in vitro* では評価できないタンパク質の低分子化やイソフラボンのアグリコン化などによる生体での利用性の向上や菌体そのものの機能も考えられるため、今後、*in vivo* 試験において評価していく予定である。

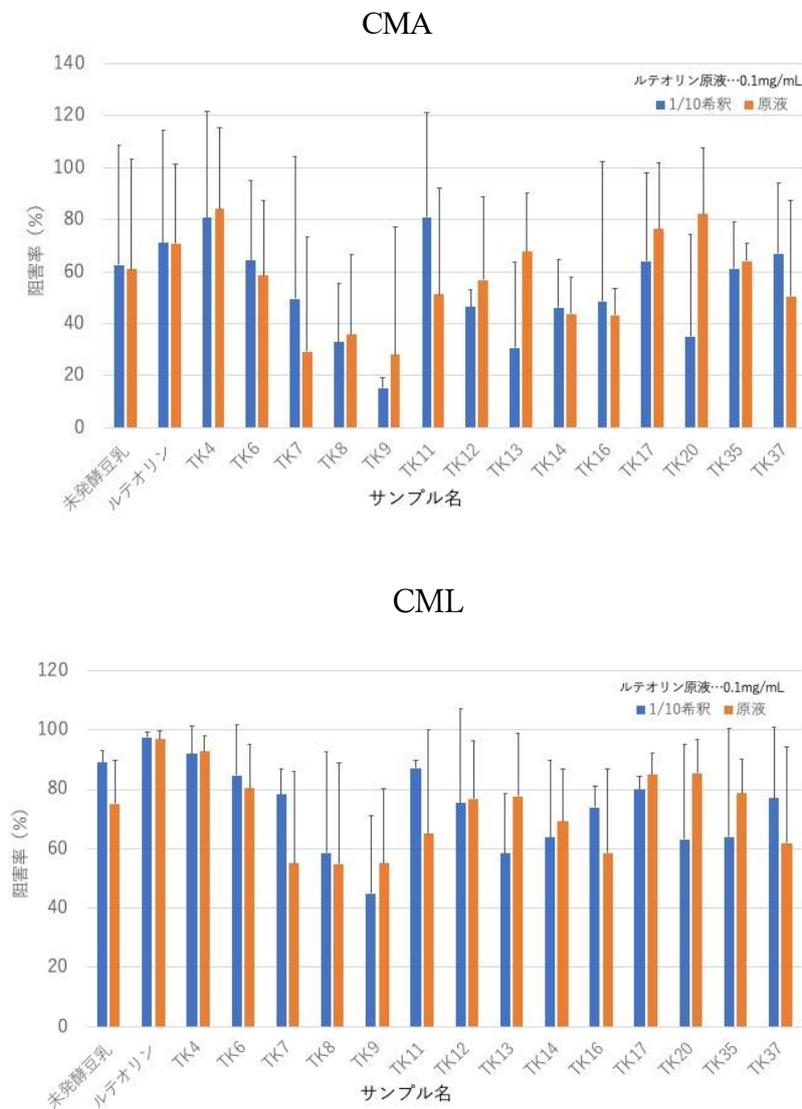


Fig. 15. 豆乳ヨーグルトによる CMA および CML 生成抑制試験

5. 乳酸菌 *Lactobacillus plantarum* の菌体表層に発現する NAD⁺依存性グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素の構造解析

乳酸菌 *Lactobacillus plantarum* の菌体表層に発現している特異なグリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素 (GAPDH) は菌体の表層に発現することで本来の機能である解糖系の脱水素酵素として働くのではなく、ヒトの腸管内糖鎖と結合することで乳酸菌が腸管内に長く留まることに関与することが近年の研究で明らかになっている。また、菌体表層に GAPDH が発現することで、水銀やカドミウムなどの重金属を吸着 (トラップ) する能力もあることもすでに明らかになっている。これらの分子メカニズムを酵素の立体解析を用いて解明するために、組み換え酵素の結晶化および、水銀をソーキングした結晶を用いて結晶構造解析を行った。その結果、GAPDH-水銀複合体の立体構造を 2.1Å 分解能で決定し水銀の結合に関与する部位を特定した。また、触媒反応に関与する His183, Cys156 は水銀の結合には関与せず、その周辺のシステイン残基である Cys101, Cys160, Cys328 の先に水銀が結合することを明らかにした (Fig. 16) (Milk Science. 2019; 68: 3-11.)。

GAPDH とヒト腸管内糖鎖の結合メカニズム解明を目的として GAPDH 結晶に A 型糖鎖 0.1 mM をソーキングしたところ、糖鎖のソーキングにより結晶にヒビが入り解析に適した回折像は得られなかった (Fig. 17)。

Fig. 16. 菌体表層に発現する乳酸菌由来 GAPDH の水銀結合構造

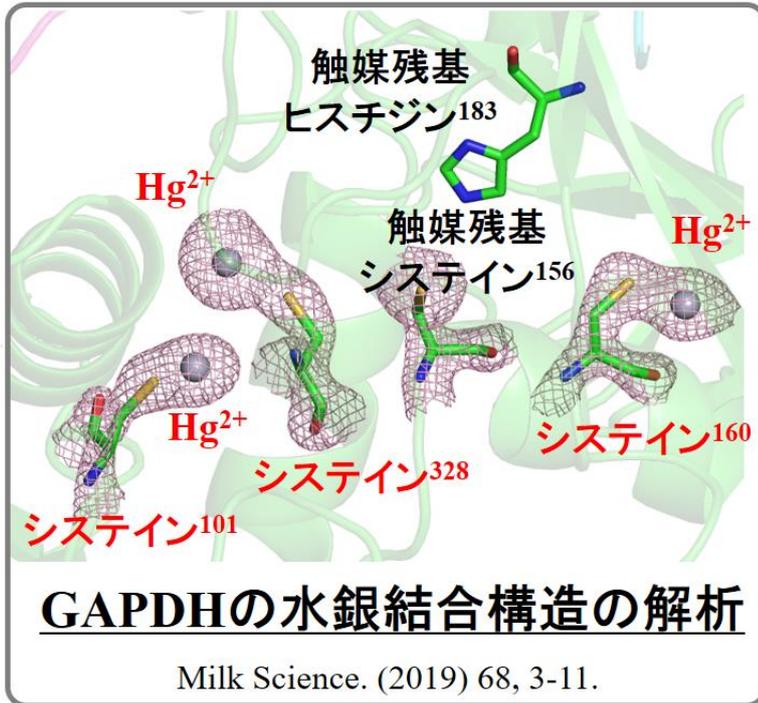
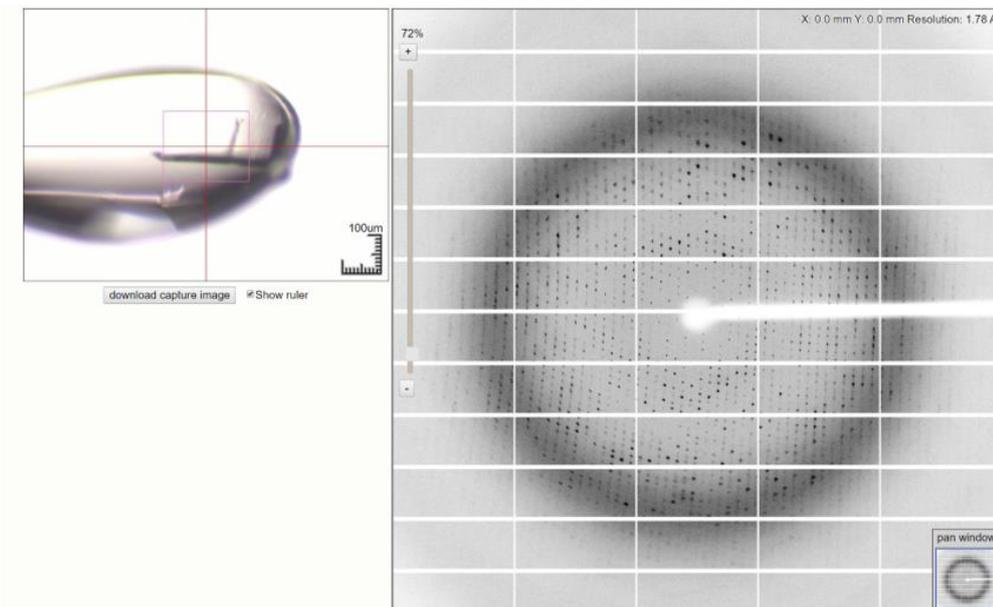


Fig. 17. 乳酸菌由来 GAPDH の糖鎖ソーキング結晶及びX線回折像



総括

今年度は、薬用植物であるコヒルガオから、4種の新配糖酸を単離し、それらの構造を決定すること成功した。また、樹脂配糖体画分に細胞実験において抗ガン作用が認められた。さらに AGEs 生成抑制作用を有する植物由来化合物の共通構造が明らかとなり、抑制メカニズムにおいても新たな知見が得られた。AGEs に関しては測定技術の開発も行い、ポリリジンを介した固定化酵素を用いた酵素リアクターを使用することで AGEs 測定時の前処理工程を効率化できる可能性が示された。また、乳酸菌における新たな機能性として、重金属の吸着メカニズムの解明や、乳酸菌によって発酵された豆乳の AGEs 生成抑制試験が実施され、水銀の吸着メカニズムや豆乳における AGEs 生成抑制作用等において新たな情報が得られた。

以上のように本年度は、本研究所が有する測定系を用いて、生活習慣病の予防や改善に有効な食品素材の探索および機能性メカニズムの解明を行った他、新たな測定技術の開発も試みた。今後もより多くの食品素材を効率的に評価していく他、生体における効果の検証も実施していく予定である。

業績

研究成果

[論文]

Kinoshita S, Sugawa H, Nanri T, Ohno R, Shirakawa J, Sato H, Katsuta N, Sakake S, Nagai R. *Trapa bispinosa* Roxb and lutein ameliorate cataract in type 1 diabetic rats. *J Clin Biochem Nutr.* 66(1): 8–14. 2020.

Ohno R, Ichimaru K, Tanaka S, Sugawa H, Katsuta N, Sakake S, Tominaga Y, Ban I, Shirakawa J, Yamaguchi Y, Ito E, Taniguchi N, Nagai R. Glucoselysine is derived from fructose and accumulates in the eye lens of diabetic rats. *J Biol Chem.* 294(46):17326-17338. 2019.

Kinoshita S, Mera K, Ichikawa H, Shimasaki S, Nagai M, Taga Y, Iijima K, Hattori S, Fujiwara Y, Shirakawa J, Nagai R. N^ω-(Carboxymethyl)arginine is one of the dominant advanced glycation end products in glycated collagens and mouse tissues. *Oxid Med Cell Longev.*10: 9073451. 2019.

Tsutsumi S, Tokunaga Y, Shimizu S, Kinoshita H, Ono M, Kurogi K, Sakakibara Y, Suiko M, Liu M-C, Yasuda S. Investigation of the effects of indoxyl sulfate, a uremic toxin, on the intracellular oxidation level and phagocytic activity using an HL-60-differentiated human macrophage cell model. *Biosci Biotechnol Biochem* 84(5):1023-1029. 2020.

Ueda Y, Matsuda Y, Murata T, Hoshi Y, Kabata K, Ono M, Kinoshita H, Igoshi K, Yasuda S. Increased phenolic content and antioxidant capacity of the heated leaves of yacon (*Smallanthus sonchifolius*). *Biosci Biotechnol Biochem* 83, 2288-2297. 2019.

Ono M, Ichihara Y, Saito N, Yamada M, Yuuki K, Nawata M, Tsutsumi S, Yasuda S, Tsuchihashi R, Okawa M, Kinjo J, Miyashita H, Yoshimitsu H, Nohara T. Identification and characterization of organic and glycosidic acids in crude resin glycoside fraction from *Calystegia hederaceae*. *J. Nat. Med.*, 74, 200-211, 2020.

Kinoshita H, Ubara M, Nakashima Y, Watanabe K, Yasuda S, Igoshi K. Lactic acid bacterial exopolysaccharides strongly bind histamine and can potentially be used to remove histamine contamination in food. *Microbiol.* in press. 2020.

Kinoshita H, Jumonji M, Yasuda S, Igoshi K. Protection of human intestinal epithelial cells from oxidative stress caused by mercury using lactic acid bacteria. *Biosci. Microbiota, Food Health*, in press. 2020.

Yoneda K, Ogata M, Nishiyama K, Fukuda K, Yasuda S, Igoshi K, and Kinoshita H. Crystal Structure of Cell Surface Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase from *Lactobacillus plantarum*: Insight into the Mercury Binding Mechanism. *Milk Science.* 68, 3-11. 2019.

木下英樹, 森下光貴, 村田祐太郎, 古閑史也, 安田伸, 荒木朋洋, 井越敬司. 乳酸菌のカドミウムおよび水銀耐性におけるムーンライティングプロテインの役割に関する研究. *ミルクサイエンス誌.* 69(1), 11-20. 2020年.

[学会発表]

国際学会

Nagai R, Ohno R, Shirakawa J, Sugawa H, Suzuki R, Katsuta N, Sakake S, Tanaka S, Tominaga Y, Nagai M, Yamaguchi Y, Ito E, Taniguchi N. Identification of new AGEs as markers for metabolic abnormalities and their relation with diabetes. International Symposium on Glycoconjugates. Milano, August, 2019.

Nagai M, Ohno R, Shirakawa J, Sugawa H, Katsuta N, Sakake S, Tanaka S, Tominaga Y, Nagai R. Immunochemical method for identification of advanced glycation end products (AGEs). International Symposium on Glycoconjugates. Milano, August, 2019.

Sugawa H, Nagai R. Detection of methylglyoxal-modified alanine in human serum. Society for Redox Biology and Medicine's (SfRBM) 26th Annual Conference. USA, November, 2019.

Ohno R, Tanaka S, Sugawa H, Katsuta N, Sakake S, Tominaga Y, Ban I, Shirakawa J, Yamaguchi Y, Ito E, Taniguchi N, Nagai R. Involvement of oxidation and glycation in protein modification in diabetic rat lens. Society for Redox Biology and Medicine's (SfRBM) 26th Annual Conference. USA, November, 2019.

Chowdhury Z, Terada K, Kinoshita H, Verification and Improvement of Water Quality in Kumamoto (Japan) Using Lactic Acid Bacteria, Proceedings of the Twenty-ninth (2019) International Ocean and Polar Engineering Conference, pp. 620-626, June, 2019.

国内学会

角替建斗, 長谷川高大, 安田伸, 井越敬司, 木下英樹. チーズ発酵に関わる *Geotrichum candidum* と乳酸菌の共生に関する研究. 酪農科学シンポジウム 2019. 2019年 08月.

木下英樹. 乳酸菌を用いた青果物の発酵による付加価値の創出. 第9回 超異分野学会 本大会. 2020年3月 (新型コロナウイルスの影響で要旨のみでの発表となった).

大野礼一, 白河潤一, 須川日加里, 勝田奈那, 砂掛詩織, 田中誠太郎, 富永悠幹, 永井美芽, 山口芳樹, 荒木栄一, 松村剛, 谷口直之, 永井竜児. 質量分析装置を用いたポリオール経路由来AGEsの検出. 第3回日本Uremic Toxin研究会学術集会. 東京, 2019年4月.

鈴木隆介, 斎藤充, 荒川翔太郎, 谷口海友, 高橋基秀, 白河潤一, 永井竜児, 藤原章雄, 丸毛啓史. グリコールアルデヒドによる骨芽細胞内の終末糖化産物の蓄積は IRE1 α 経路による小胞体ストレスを介して apoptosis を誘導する. 第5回日本骨免疫学会. 石垣, 2019年6月.

永井竜児. 代謝異常の迅速評価, 熊本テックプランングランプリ, 熊本, 2019年7月.

白河潤一, 溝上大樹, 三枝幸一, 佐藤ひかり, 藤原章雄, 松村剛, 荒木栄一, 永井竜児. 糖尿病合併症において血中濃度が増加する2SCの生成・分泌メカニズムの解析. 第34回日本糖尿病合併症学会. 大阪, 2019年9月.

白河潤一, 大野礼一, 須川日加里, 勝田奈那, 砂掛詩織, 田中誠太郎, 富永悠幹, 鈴木隆介, 永井美芽, 藤原章雄, 松村剛, 木下博之, 荒木栄一, 中島衡, 伊藤建二, 坂田則行, 永井 竜児. 代

謝異常の早期検出を目的とした AGEs の精密分析. 第 92 回日本生化学会大会. 神奈川, 2019 年 9 月.

須川日加里, 大野礼一, 永井竜児. グルコースの自己酸化に伴って生成するグルコソンの性質解析. 第29回日本メイラード学会年会. 宮城, 2019年10月 (若手研究者奨励賞受賞).

白河潤一, 溝上大樹, 古賀律紀, 藤原章雄, 松村剛, 荒木栄一, 永井竜児. 血管障害によって血中濃度が増加する2SCの生成・分泌メカニズムの解明. 第29回日本メイラード学会年会. 宮城, 2019年10月.

勝田奈那, 山中幹宏, 笠井妙美, 川島悠暉, 平岡良隆, 永井竜児. 大学生における運動と指尖経皮蛍光強度との関係. 第 29 回日本メイラード学会年会. 宮城, 2019 年 10 月.

大野礼一, 田中誠太郎, 伴郁穂, 須川日加里, 勝田奈那, 砂掛詩織, 富永悠幹, 山崎理予, 白河潤一, 山口芳樹, 伊藤恵実, 谷口直之, 永井竜児. LC-ESI-MS/MS による生体中 Glucoselysine の定量および糖尿病との関連性評価. 第29回日本メイラード学会年会. 宮城, 2019年10月.

砂掛詩織, 朝倉隆成, 大野礼一, 白河潤一, 永井竜児. LC-MS/MSおよびモノクローナル抗体を用いたアセトアルデヒド修飾タンパク質の検出. 第29回日本メイラード学会年会. 宮城, 2019年10月.

鈴木隆介, 斎藤充, 荒川翔太郎, 白河潤一, 高橋基秀, 卷千恵, 藤原章雄, 丸毛啓史, 永井竜児. 骨芽細胞内の終末糖化産物の蓄積は小胞体ストレスを介したapoptosisを誘導する. 第29回日本メイラード学会年会. 宮城, 2019年10月.

荒川翔太郎, 斎藤充, 鈴木隆介, 永井竜児, 丸毛啓史. ヒト海綿骨コラーゲン中の生理的架橋量は AGEs 量と逆相関する, 第29回日本メイラード学会年会. 宮城, 2019年10月.

田中誠太郎, 山崎理予, 大野礼一, 伴郁穂, 永井竜児. 非侵襲的に採取可能な組織のLC-TOFMSによるAGEsの定量. 第29回日本メイラード学会年会. 宮城, 2018年10月.

富永悠幹, 平林圭太, 白河潤一, 星良和, 永井竜児. トウカイコモウセンゴケ中に含まれるAGEs生成抑制化合物の探索. 第29回日本メイラード学会年会. 宮城, 2019年10月.

堀内泰江, 石川充, 小幡菜々子, 畠中真依, 許絲茵, 小池伸, 鳥海和也, 宮下光弘, 宮岡祐一郎, 小笠原裕樹, 勝田奈那, 永井竜児, 岡野栄之, 糸川昌成, 新井誠. カルボニルストレス性統合失調症患者由来 iPS 細胞の解析. 第29回日本メイラード学会年会. 宮城, 2019年10月. (ポスター賞受賞)

鈴木隆介, 斎藤充, 荒川翔太郎, 谷口海友, 高橋基秀, 白河潤一, 永井竜児, 藤原章雄, 丸毛啓史. グリコールアルデヒドによる骨芽細胞内の終末糖化産物の蓄積は IRE1 α 経路による小胞体ストレスを介して apoptosis を誘導する. 第 34 回日本整形外科基礎学術集会. 横浜, 2019 年 10 月.

鈴木隆介, 斎藤充, 荒川翔太郎, 白河潤一, 高橋基秀, 卷千恵, 藤原章雄, 丸毛啓史, 永井竜児. 骨芽細胞内の終末糖化産物の蓄積は小胞体ストレスの活性化を介して apoptosis を誘導する. 第 21 回日本骨粗鬆学会. 神戸, 2019 年 10 月.

鈴木隆介, 齋藤充, 荒川翔太郎, 白河潤一, 高橋基秀, 卷千恵, 藤原章雄, 丸毛啓史, 永井竜児.
骨芽細胞内の終末糖化産物の蓄積は小胞体ストレスを介した apoptosis を誘導する. 第29回日本メイラード学会. 仙台, 2019年10月.

永井竜児, 大野礼一, 須川日加里, 山口広子, 勝田奈那, 砂掛詩織, 田中誠太郎, 富永悠幹, 白河潤一, 永井美芽, 山中幹宏. 終末糖化産物 (AGEs) の病態マーカーおよび創薬シーズとしての可能性. 第31回腎とフリーラジカル研究会. 東京, 2019年11月.

山中幹宏, 勝田奈那, 永井竜児. 指尖蛍光測定技術の臨床現場への活用について. 第31回腎とフリーラジカル研究会. 東京, 2019年11月.

勝田奈那, 川島悠暉, 白河潤一, 大野礼一, 須川日加里, 山中幹宏, 中島衡, 伊藤建二, 永井竜児.
経皮蛍光測定装置で検出される構造の探索. 第42回日本分子生物学会年会. 福岡, 2019年12月.

田中誠太郎, 山崎理予, 大野礼一, 伴郁穂, 永井竜児. 毛髪および爪の微量採取によるAGEs定量系の確立. 第42回日本分子生物学会年会. 福岡, 2019年12月.

[招待講演]

国際

Nagai R, Ohno R, Sugawa H, Suzuki R, Katsuta N, Sakake S, Tanaka S, Tominaga Y, Shirakawa J, Nagai M.
Precise detection of various AGEs and simple detection of AGEs are useful for evaluation of metabolic abnormalities. The 7th International Conference on Food Factors. Kobe, December, 2019.

国内

Nagai R, Kinoshita S, Mera, K, Taga Y, Iijima K, Hattori S, N^ω-(carboxymethyl)arginine dominantly generates during the glycation of collagens. 第51回日本結合組織学会学術大会、東京、2019年5月.

永井竜児, 白河潤一, 大野礼一, 須川日加里, 勝田奈那, 砂掛詩織, 富永悠幹, 田中誠太郎, 永井美芽. 代謝異常評価マーカーとしての生体AGEsの測定とその有用性. 超異分野学会大阪フォーラム2019. 大阪, 2019年5月.

永井竜児. 食品による老化予防と運動能力向上の可能性について. 熊本ロータリークラブ. 2019年9月.

永井竜児, 藤原章雄. グリケーション・食品の褐変反応から見いだされた生体蛋白の変性機構. 第92回日本生化学会. 神奈川, 2019年9月.

永井竜児. 糖化修飾とアンチエイジング. 抗加齢医学会講習会. 大阪, 2019年10月.

永井竜児. トマト=「リコピン」だけではない!!新機能性成分「エスクレオサイドA」で血管から健康に!! トマト主産県合同公演会. 東京, 2019年12月.

永井竜児, 毎日気軽にアンチエイジング~老化物質AGEsをつくりにくい生活習慣とは~、八代市生活習慣病予防講演会、2019年12月.

Nagai R, Ohno R, Sugawa H, Yamaguchi H, Suzuki R, Katsuta N, Sakake S, Tanaka S, Tominaga Y, Shirakawa J, Yamanaka M, Nagai M. Detection of several AGEs for evaluation of metabolic abnormalities. 第42回日本分子生物学会. 福岡, 2019年12月.

Ohno R, Tanaka S, Ichimaru K, Ban I, Shirakawa J, Sugawa H, Kinoshita S, Sakake S, Katsuta N, Tominaga Y, Yamaguchi Y, Ito E, Taniguchi N, Nagai R. Identification of fructose-derived advanced glycation end-products and evaluation of their relationship with diabetes. 第42回日本分子生物学会年会. 福岡, 2019年12月.

永井竜児. 生活習慣病とAGEs～ヒシエキスの可能性～. 参天製薬WEB講演会. 2020年1月.

[学会誌・書籍]

木下英樹. 月刊フードケミカル (6月号)、特集1 脚光を浴びる発酵食品、「乳酸菌による青果物の発酵を考える」、食品科学新聞社、東京、35 (通巻410号), 25-28 (2019)

木下英樹. 月刊 BIO INDUSTRY (10月号)、BIO R&D、「食材と機能に応じた乳酸菌の活用と六次産業化のための種菌構想」、シーエムシー出版、東京、第36巻第10号 (通巻427号), 8-17 (2019)

Sugawa H, Matsuda S, Shirakawa J, Kabata K, Nagai R. Preventive Effects of Aphanothece sacrum on Diabetic Cataracts. YAKUGAKU ZASSHI 139, 381-384 (2019)

永井竜児, 白河潤一, 大野礼一, 須川日加里, 木下奨, 佐藤ひかり, 勝田奈那, 砂掛詩織, 永井美芽. 食事中的AGEsは有害?無害?日本抗加齢医学会 アンチ・エイジング医学: メディカルレビュー社. Vol. 15, No. 1. 77-82. 2019.

富永悠幹, 永井竜児. トマトに含まれるエスクレオサイドAの研究成果について～動脈硬化のメカニズムとトマトの関係～. 野菜情報: 独立行政法人農畜産業振興機構. Vol.192.2-5.2020年3月

永井竜児, 勝田奈那, 白河潤一, 山口広子, 須川日加里, 大野礼一: タンパク質修飾: グリケーション, 実験医学—食と健康を結ぶメディカルサイエンス—, 羊土社 Vol.38 No.10, P26-34, 2020

[外部資金]

令和元年度 (公財) 浦上食品・食文化振興財団学術研究助成「乳酸菌を利用した新たな機能性発酵食品の開発と菌株ライブラリの構築」(研究代表・木下英樹) 3,000,000円、2019年10月～2021年3月

令和元年度 研究成果最適展開支援プログラム A-STEP 産学協同フェーズ シーズ育成タイプ 「健康寿命延伸を目的としたAGEs蓄積早期検知システムの構築と予防食品の開発」(研究代表・永井竜児) 27,755,000円、2018年10月～2021年3月 (総額: 89,482,900円)