

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⁾、今井 早希²⁾、荒木 朋洋³⁾ (分析支援)

1) 農学部食生命科学科、2) 農学部動物科学科、3) 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」状態を検知するマーカーの探索が必要である。昨年までの研究で腎機能低下にミトコンドリア異常で生成する *S*-(2-succinyl)cysteine (2SC) および終末糖化産物 (AGEs) が関与することが確認された。本年度は AGEs 生成阻害作用を示す植物の機能性向上について評価した。

また、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。そこで *in vitro* 試験で見出した乳酸菌や発酵豆乳についてマウスを用いて生体での機能性を明らかにするために様々な試験を行った。1 年目の研究において健常マウスへ発酵豆乳を投与したところ、*Pediococcus pentosaceus* TOKAI 759m (TK759m 株) 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。2 年目の研究では、1 型糖尿病モデルマウスへの投与試験を行い、TK759m 株作製発酵豆乳投与で、血中 AGEs を有意に抑制できることを見出した。3 年目の研究では肥満モデルマウスにおける認知機能の改善と脳の炎症性サイトカイン IL-6 および TNF- α の抑制効果を見出した。本年度は昨年を引き続き、海馬タンパク質の解析、菌叢解析、臓器等の炎症関連因子の解析を行うことで、認知機能の改善メカニズムの解明を試みた。

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の試験を行っている。昨年までの研究により発酵豆乳投与により肥満モデルメダカの血糖値、肝重量に減少傾向がみられた。また、摘出した肝臓は、HFD で白く、発酵豆乳を給餌することで改善がみられた。本年度は脂質代謝関連遺伝子の発現解析を行った。

1. AGEs 生成抑制作用の促進条件の検討

現在、日本は世界有数の長寿国であるが、平均寿命と健康寿命の間には約 10 年の開きがあり、それが QOL の低下のみならず医療費拡大の原因の一部となっている。特に、高血圧や脂質異常症等に起因して発症する動脈硬化症は心血管疾患や脳血管疾患を引き起こすが、これら疾患は現在の日本人の死因第二位と第三位である。これら生活習慣病に起因する血管障害の発症を予防・改善するには、生活習慣の改善に加え、病態の進行を抑制しうる機能性成分を日常的に摂取することが予防の一つにあげられる。

終末糖化産物である Advanced Glycation End-products (AGEs) は、糖尿病を中心とした生活習慣病において生体蓄積量が増加し、病態の発症や進行に関与していることが報告されている。これまでに我々は日常的に摂取可能な天然物由来の AGEs 生成阻害成分の探索・評価を行った結果、食虫植物に分類され、ヨーロッパにおいて気管支感染症の民間療法として用いられている *Drosera* 属に高い AGEs 生成抑制効果が認められることを確認している。特に、*Drosera* 属のうち日本固有の種であり抗炎症効果が報告されている *Drosera tokaiensis* (DT) のエキスが高い AGEs 生成抑制効果を示すことから、その有効成分の単離に成功している。今回 DT の AGEs 生成抑制効果を産業利用する目的で、波長の異なる数種の発光ダイオード (LED) を用いて AGEs 生成抑制効果と活性成分の含量変化を蛍光灯と比較した。

その結果、**ellagic acid** が LED 照射によって特異的に増加したのに対して Myricitrine、Quercimelin は減少した(図 1)。したがって、LED は蛍光灯よりも費用対効果が高く、環境にも優しい条件で AGEs 生成抑制効果を維持できることが確認された。

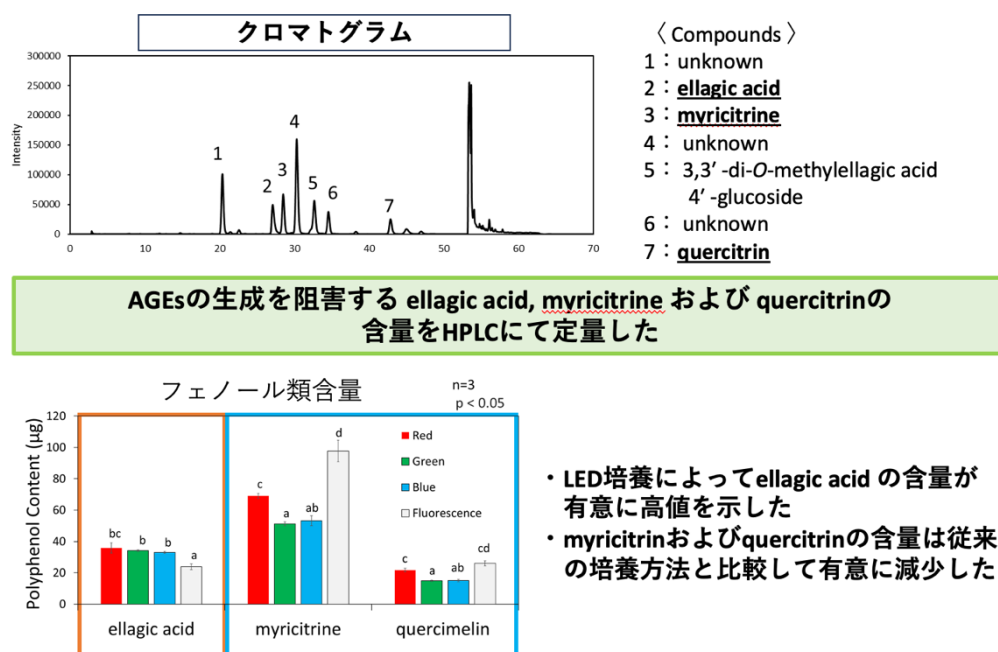


図 1. フェノール類含量の変化。

本研究では、蛍光灯または LED の光条件下で培養した DT 組織培養物から単離した抽出物は、AGEs 生成阻害において有意な変動を示さなかったが(図 2)、LED 光は抽出物の ellagic acid 含量を特異的に増加させた。LED の複合光 (赤色/青色または白色 LED) は、単色光条件下で枯渇した抽出物中のフェノール類を、蛍光灯培養植物と同レベルまで回復させた。LED は蛍光灯よりも費用対効果が高く、環境にも優しいため、DT 組織培養には蛍光灯の代わりに LED を使用することが推奨される。加えて、ellagic acid と比較して Myricitrine と Quercimelin の差は、光波長での変動が大きいことから、光条件をより検討することで、これらフェノール類量を増加させる条件を確立できる可能性がある。特に本研究では各波長の光強度を固定しているため、今後、光強度による影響を調査することでより AGEs 生成阻害効果の高い DT の生育が期待される。

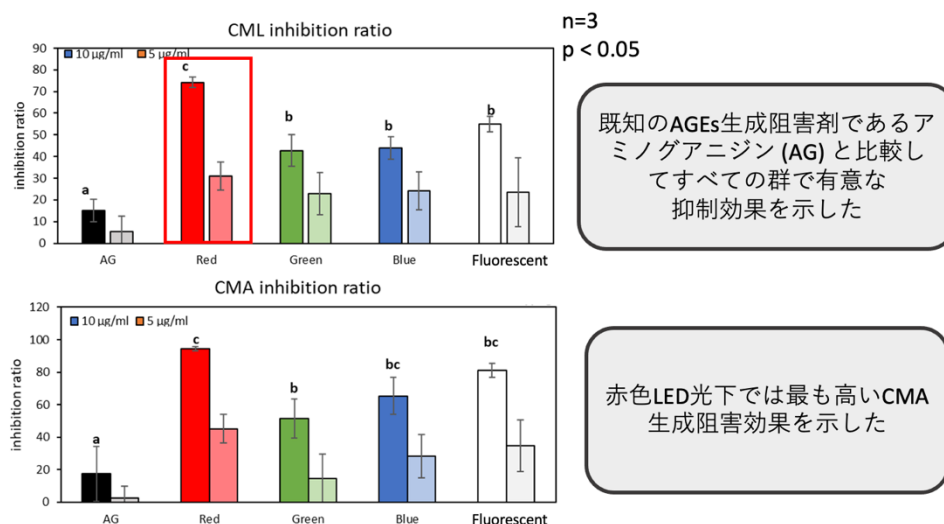


図 2. LED で培養した *D. tokaiensis* が有する AGEs 生成阻害効果.

2. 肥満モデルマウスへの発酵豆乳および菌体の投与が脳機能に及ぼす影響

豆乳を乳酸菌で発酵させた発酵豆乳は植物代替ミルクを活用した新しい発酵食品として認知度が増している。そのような中、我々はこれらの機能性にいち早く注目し研究を進めてきた。昨年度は肥満モデルマウスを用いて、*Pediococcus pentosaceus* TOKAI 759m (TK759m 株) で作製した発酵豆乳投与による認知機能改善効果を検証したところ、肥満マウスと比較して物体認識能の低下が軽減することを見出した(昨年度の所報参照)。また、海馬における炎症性サイトカイン発現量の有意な低下が確認された。そこで本年度は、そのメカニズムの解明としてさらなる海馬の解析、腸内細菌叢解析、発酵豆乳中の抗炎症作用を持つ成分の探索を行った。

サンプルは昨年度のものを使用した。簡単に、9 週齢の C57BL/6NJcl 雄性マウスを 5 群に分け、①通常食 (ND) または②高脂肪食 (HFD) を与え、高脂肪食摂取群については 0.5%(w/w) となるように、③豆乳 (SM)、④発酵豆乳 (SY) または⑤*P. pentosaceus* TOKAI 759m (BC) 5×10^8 CFU/g をそれぞれエサに混合し、15 週間自由摂取させた (各群、n=12)。その後、解剖し海馬を得た。また、投与 13-14 週目に糞便を回収し菌叢解析を行った。

まず、海馬における活性化ミクログリアのマーカータンパク質である Iba-1 をウェスタンブロッティングおよび免疫染色により評価したところ、HFD 群と比較して SY 群で有意な低下が確認された (図 3A-C)。本結果は海馬の炎症性サイトカインが SY 群で低かったことと関連があるかもしれない。また、脳機能に関わる PSD95, SYN1, p-Tau タンパク質の解析を行った結果を図 3D-G に示した。その結果、有意差はみられなかったものの SY 群において PSD95 および SYN1 タンパク質が多い傾向が見られた(図 3D-F)。p-Tau については、SM 群で多い傾向が見られたが有意差はなかった(図 3D, G)。以上の結果から SY 群では神経細胞の活性化が起こっている可能性があるが、詳細な検証が必要である。

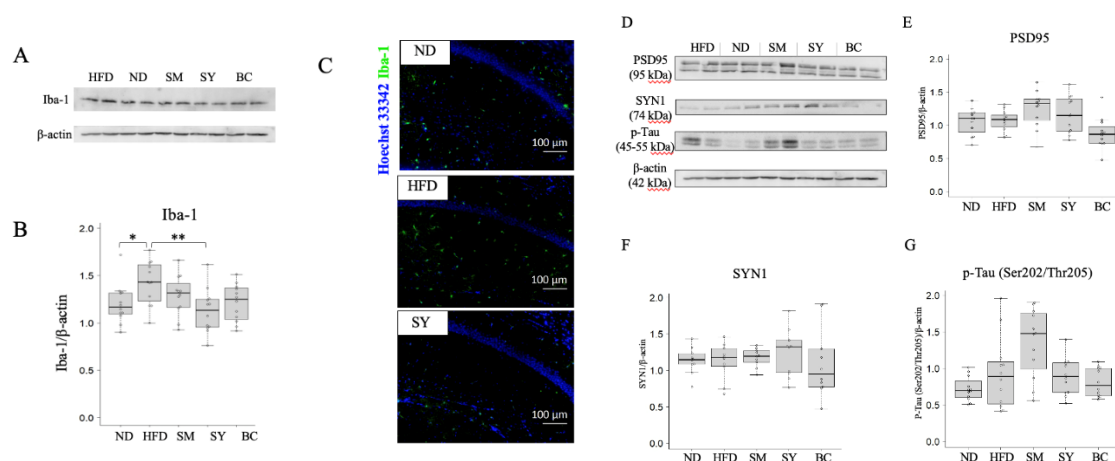


図 3. 脳の海馬タンパク質の解析.

(A) Iba-1 のウェスタンブロッティングによる検出 (代表例)、(B) Iba-1 の発現量を数値化したデータ、(C) Iba-1 陽性細胞の免疫染色画像、(D) PSD95, SYN1, p-Tau のウェスタンブロッティングによる検出 (代表例)、(E-G) それぞれ PSD95, SYN1, p-Tau の発現量を数値化したデータ。

次いで、糞便中の細菌叢を 16S rRNA 解析にて比較した (図 4)。その結果、HFD 群では ND 群と比較し、 α 多様性が減少したのに対し、サンプル投与群ではその減少が抑えられる傾向が見られた (図 4A)。また、門、科、属レベルでの解析の結果、ND 群とその他の群では顕著な違いがあったものの、BC 群は他のサンプルとは少し違う特徴が見られた (図 4B-E)。*Bacillota/Bacteroidota* の比率は、HFD 群は ND 群として高かったが、サンプル投与群ではその比率が HFD 群より低い傾向が見られた (図 4F)。乳酸菌では、*Lactobacillus* (図 4G)、*Lactococcus* (図 4H) は ND 群よりも HFD 投与群で多く、*Pediococcus* (図 4I) は SY 群、BC 群でしか検出されなかったが、*Pediococcus* は本研究で投与した乳酸菌である可能性が高いと考えられた。また、酪酸産生菌の一種の *Clostridium XIVa* (図 4J) と *Akkermansia* (図 4K) は、HFD 群と比較して、SY 群および BC 群で増加傾向が見られたが、*Roseburia* (図 4L) と *Coprococcus* (図 4M) では差は見られなかった。

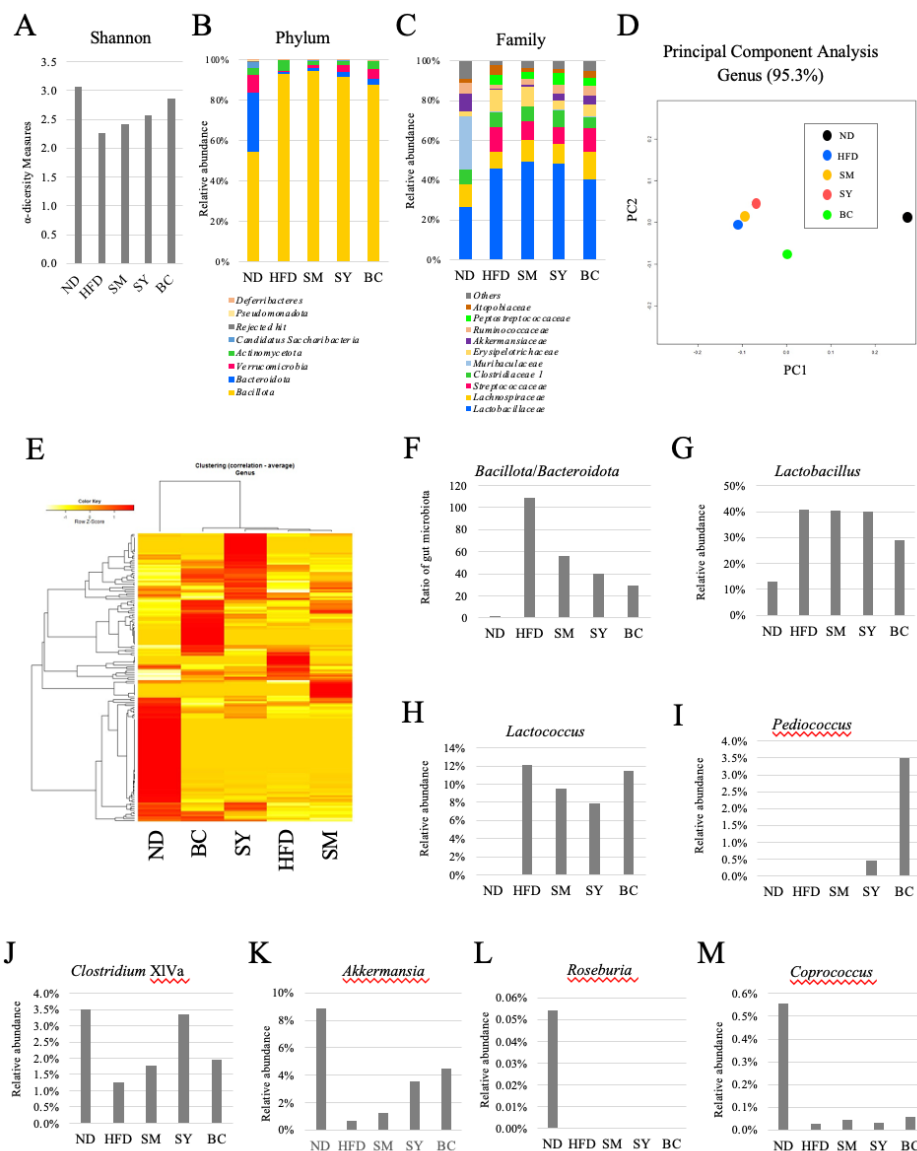


図 4. 16S rRNA 解析による腸内細菌叢の比較。

(A) α 多様性、(B) 門レベルでの比較、(C) 科レベルでの比較、(D) 属レベルにおける主成分分析、(E) 属レベルにおける系統樹のヒートマップ、(F) *Bacillota/Bacteroidota* の比率、(G-I) 乳酸菌、(J-M) 短鎖脂肪酸産生菌。

また、フードメタボロミクス解析により発酵豆乳の成分の比較を行った結果、SM と比較して SY でアグリコン型イソフラボンであるゲニステインとダイゼイン、核酸成分のアデニンおよび生理活性アミンの代謝産物である N1,N8-ジアセチルスペルミジンの増加が確認された (data not shown)。さらに、これらの成分を LPS で刺激したミクログリア細胞株 MG6 細胞に添加したところ、ゲニステイン、ダイゼインおよびアデニンで TNF- α および IL-6 の濃度依存的な抑制が確認された ($P<0.05$) (図 5)。以上のことから、*P. pentosaceus* TOKAI 759m で作製した発酵豆乳ではアグリコン型イソフラボンやアデニンが多く生成され、これらの成分の摂取により腸内菌叢の変化と脳の炎症抑制、神経活性化を介して認知機能の改善に寄与する可能性が推測された。

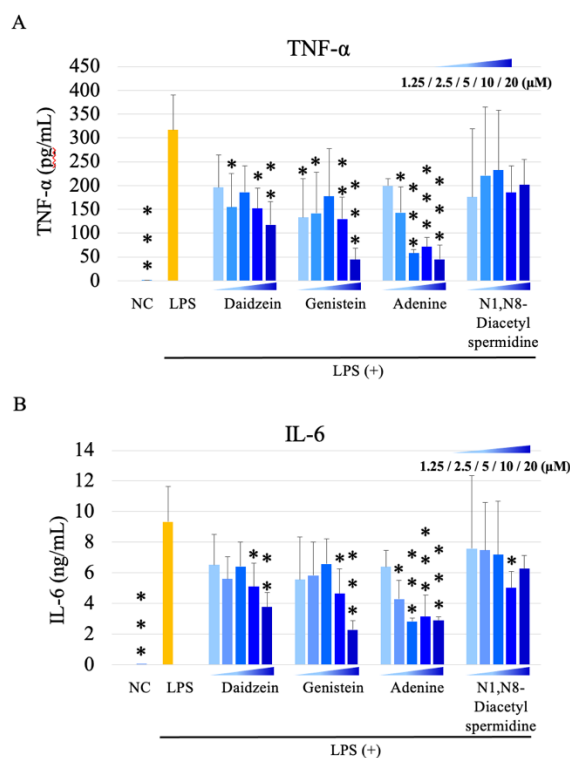


図 5.ミクログリア細胞を用いた発酵により増加した物質の炎症性サイトカイン抑制試験.
(A)TNF- α 、(B)IL-6.

3. 肥満モデルマウスへの発酵豆乳および菌体の投与が肝臓および精巣上体周囲脂肪組織の炎症性サイトカイン発現量に及ぼす影響

本試験では上記 2 の試験と同じ個体を用いた。解剖後、肝臓および精巣上体周囲脂肪組織を回収し、Total RNA を抽出後、リアルタイム PCR にて、TNF- α 、IL-6、IL-1 β の遺伝子発現量を調べた。解析は等分散を仮定しない Steel-Dwass 検定を行い、多重比較で有意水準 5% を有意と判定した。

肝臓サンプルの結果を図 6 に示した。HFD 群に対し、IL-6 が SY 群で、IL-1 β が BC 群で有意に高値を示した。また、SY 群に対し、BC 群で IL-1 β が高値、TNF- α が低値を示した。肝臓においては、高脂肪食マウスにおける発酵豆乳摂取によってサイトカイン遺伝子発現量の低下はみられなかった。

精巣上体周囲脂肪組織サンプルの結果を図 7 に示した。HFD 群に対し、IL-1 β が BC 群で低値、TNF- α が BC 群で高値を示した。また、HFD 群に対し、SM 群で IL-6 が低下傾向であった ($p=0.07$)。SM 群に対し、BC 群で IL-1 β が低下、SY 群および BC 群で TNF- α が増加した。脂肪組織においては、HFD 群に対し、SM 群で IL-6 が低下傾向にあり、炎症因子を低下させる可能性が考えられた。しかしながら、今回測定した遺伝子に関しては明確な結果が出ていないため、これらについてタンパク質レベルで検討する必要がある。また、血中と脳のサイトカイン発現と異なる傾向を示したため、こちらについてもさらなる検討が必要である。

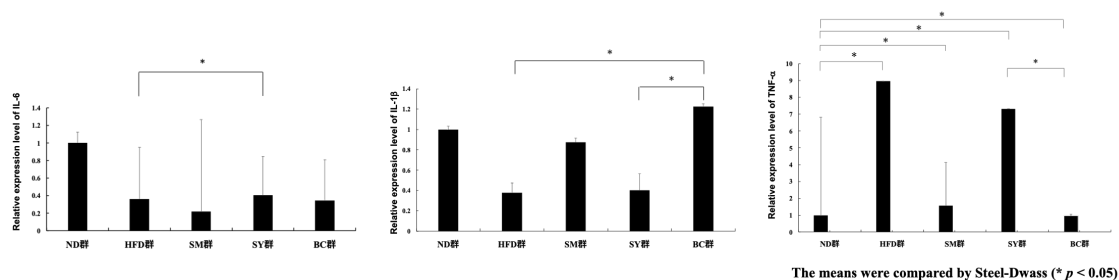


図 6. 肝臓サンプルにおける遺伝子発現量の相対比較。

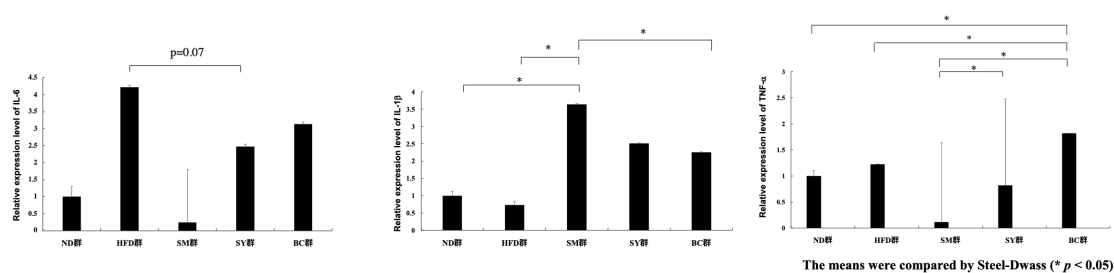


図 7. 精巣上体周囲脂肪組織サンプルにおける遺伝子発現量の相対比較。

4. メダカを使った発酵食品の機能性評価

本研究では、*Lactiplantibacillus plantarum* TOKAI 17 (TK17 株) を用いて作製した発酵豆乳を小型魚類のメダカ (*Oryzias latipes*) に摂取することで、脂肪肝の予防に寄与するのかを検証した。これまでの研究から、高脂肪食として 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 8 週間以上与えたメダカにおいて、肝重量の増加傾向、また肝臓の肥大化・白色化を呈する脂肪肝が確認された。また、HFD32 に加えて発酵豆乳を給餌することで、脂肪肝を抑制する可能性を示した。そこで本年度は、肝臓の脂質代謝に関係する遺伝子発現量を調査した。

実験には、生後 8 週齢のヒメダカの d-rR 系統を用いた。通常飼料は、ヒカリキョーリン (Hikari) を用いた。高脂肪食として HFD32 (HFD 群)、また TK17 株を使用して作製した発酵豆乳の凍結乾燥品を用い、投与量は 5 および 10% として HFD とともに混餌投与した (HFD+TK17_5% および HFD+TK17_10%)。これら各飼料は毎日給餌の際に電子天秤で量り取り、8 週間給餌した。4 週目および 8 週目に各投与群から 10 個体の解剖を行った。飼育条件はいずれも光周期 14 h:10 h (明:暗)、水温約 24°C、週 1 回の換水とした。給餌開始から 4 週目、8 週目に肝臓を摘出し、肝重量を測定した。また、採血前の 16 時間を絶食させたメダカから血液を採取し、グルコカードプライムを使用して血糖値を測定した。

HFD に加えて TK17 を使用して作製した発酵豆乳を給餌したメダカにおける血中グルコース濃度は、HFD+TK17_10% 群において HFD 投与群と比較して有意に低下した。また、肝臓重量では、統計学的有意差はみられなかったものの、HFD 群より HFD+TK17_10% 群において肝重量の減少が観察された (図 8)。

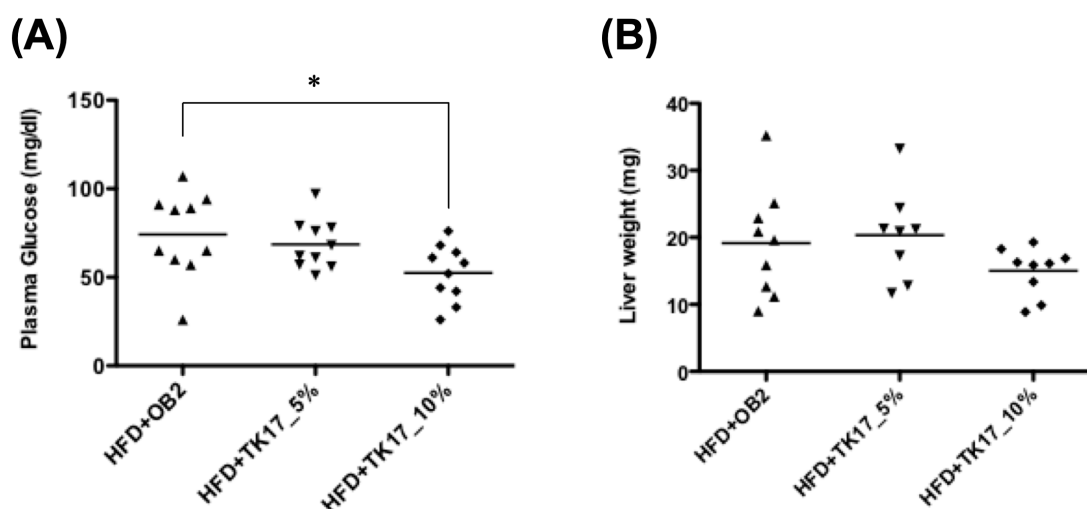


図 8. 各食餌投与メダカにおける血糖値 (A) および肝臓重量 (B)。

発酵豆乳を投与した群において血中グルコース濃度および肝重量の減少がみられたことから、肝臓における脂質代謝関連遺伝子群の発現量をリアルタイム PCR にて測定した。脂質代謝に関わる転写因子である PPAR γ (peroxisome proliferator-activating receptor gamma) および SREBP-1 (Sterol regulatory element-binding protein) を対象とした。PPAR γ は核内受容体スーパーファミリーに属し、脂肪細胞への分化に中心的な役割を担っており、SREBP は bHLH-Zip ファミリーに属し、脂質合成に関わる転写因子である。発現量を調べた結果、これら転写因子はいずれも有意差は認められなかった (図 9A, B)。

一方、脂肪酸合成酵素である FAS (Fatty acid synthase) は HFD 群において有意な増加が認められ、HFD+TK17_10%群ではその発現量を減少させることが明らかとなった (図 9C)。また、ミトコンドリアにおける β 酸化の律速酵素である CPT1 (Carnitine palmitoyltransferase 1) は、統計学的有意差は認められなかったものの、HFD 群において通常食群よりも発現量の低下がみられ、また HFD+TK17_10%群において増加する傾向がみられた (図 9D)。以上から、発酵豆乳を給餌することで肝臓における脂質代謝関連遺伝子の発現量が変化し、脂肪蓄積を抑制する可能性が示唆された。

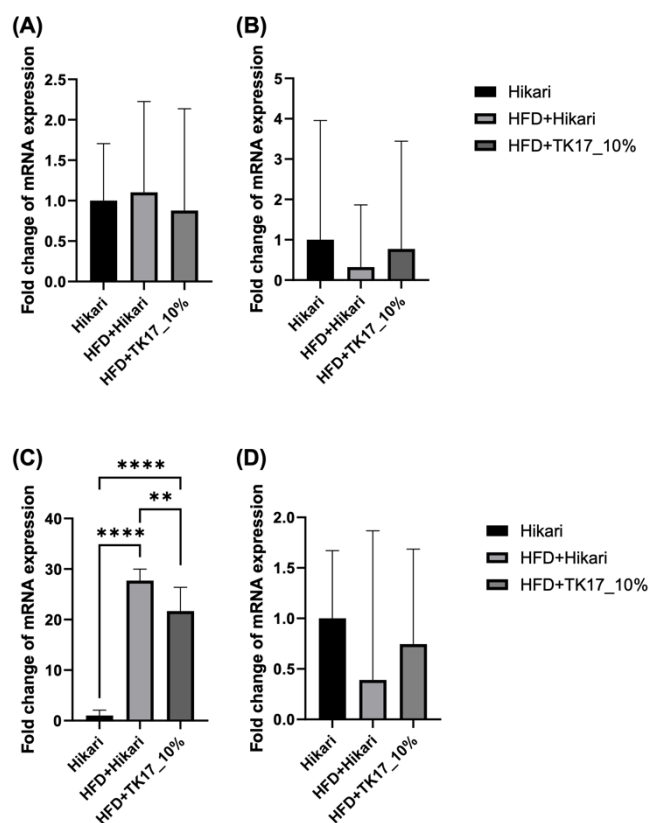


図 9. 各食餌投与メダカ肝臓における脂質代謝関連遺伝子群の発現量.

(A) PPAR γ , (B) SREBP-1, (C) FAS, (D) CPT1. **, $p < 0.01$, ****, $p < 0.0001$, $n = 3-5$.

5. 総括

本プロジェクトでは4年にわたり、「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」というテーマで生活習慣病予防やQOL向上を目指してチーム一丸となり取り組んできた。生活習慣病に関しては、病気になる一歩手前である「未病状態をいち早く検出する方法の確立」を目指し、AGEs等の物質の検出とそれらを抑える食品由来成分の探索を行った。また、発酵食品に着目し、*in vitro* で効果が期待された乳酸菌および発酵食品について、マウスを使った *in vivo* 試験を実施した。さらに、3Sの観点からマウス実験の代替となる手法の確立のためメダカを使用した *in vivo* 系での機能性評価を実施した。

まず、未病状態の検出については、一部のAGEsやS-(2-succinyl)cysteine (2SC)が未病状態の検出に有効である可能性が見出され、DTエキ스가高いAGEs生成抑制効果を示すことを見出した。また、発酵食品の機能性評価では発酵豆乳が、抗炎症、抗糖化、脳機能の改善効果を有する可能性を示した。さらにメダカを使った試験でも発酵豆乳が抗肥満効果を有している可能性が示され、メダカを使った系がマウス試験の代替となりうる可能性が見出された。

現在、本研究成果を基にさらなる発展を目指して「Tokai Agri One Health」をテーマとした新しい研究プロジェクトがスタートしている。本プロジェクトが人々のQOL向上に繋がれば幸いである。

東海大学総合農学研究所：

<https://www.u-tokai.ac.jp/education-research/research-centers/the-research-institute-of-agriculture/>

業績

<書籍等>

- (1) 日比友之, 中島勇貴, 木下英樹. 食品コロイド・ゲルの構造・物性とおいしさの科学, 第5節 乳酸菌・発酵食品の機能性とおいしさ, (株)エヌ・ティー・エス, 2023 (ISBN: 978-4-86043-856-2 C3058) .
- (2) 高橋姫乃, 永井竜児, 「グリケーション」、「診断と治療社 酸化ストレスの医学 改訂第3版」、2024.

<学術論文>

- (1) Toriumi K, Iino K, Ozawa A, Miyashita M, Yamasaki S, Suzuki K, Sugawa H, Tabata K, Yamaguchi S, Usami S, Itokawa M, Nishida A, Nagai R, Kamiguchi H, Arai M. Glucuronic acid is a novel source of pentosidine, associated with schizophrenia., *Redox Biol* 67: 102876, 2023.
- (2) Tominaga Y, Katogi T, Hoshi Y, Nagai R. Light-emitting diode-induced ellagic acid production in *Drosera tokaiensis* inhibits advanced glycation end-product formation. *Biocatal Agric Biotechnol*. 53:10284453:102844, 2023.
- (3) Tominaga Y, Katogi T, Funakoshi S, Mimura A, Nakano S, Nagai R, Hoshi Y, Effects of genome composition on phenotypic plasticity and secondary metabolites in the amphidiploid species *Drosera tokaiensis* and its parent species under different monochromatic lighting. *Cytologia* volume 88 issue 4 Pages 353-363, 2023.
- (4) Kubota A, Hirano M, Yoshinouchi Y, Chen X, Nakamura M, Wakayama Y, Lee JS, Nakata H, Iwata H, Kawai YK. In vivo and in silico assessments of estrogenic potencies of bisphenol A and its analogs in zebrafish (*Danio rerio*): Validity of in silico approaches to predict in vivo effects. *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology & pharmacology : CBP* 269 109619, 2023.
- (5) Uchida M, Mizukawa H, Hirano M, Tominaga N, Arizono K, Ishibashi H. Adverse effects of contamination by fipronil and its derivatives on growth, molting, and gene expression in the mysid crustacean, *Americamysis bahia*, in Japanese estuaries. *The Science of the Total Environment*. 164595, 2023.
- (6) Maeda K, Hirano M, Hayashi T, Iida M, Kurata H, Ishibashi H. Elucidating key characteristics of PFAS binding to human peroxisome proliferator-activated receptor alpha: An explainable machine learning approach. *Environmental Science and Technology*, 58, 488-497, 2024.
- (7) 唐渡龍平, 森上佳衣子, 橘弘一郎, 本田正義, 阿部英喜, 下田誠也, 外村彩夏. 生分解性ポリアミド4 分解菌の単離とその分解性評価, 東海大学農学部紀要, 2024.
- (8) 菊地優子, 外村彩夏, 宮崎守, 唐渡龍平, 古田美咲, 吉村亮二, 熊井まどか. 食物アレルギーモデルラット作製におけるアレルギー感作条件の検討, 長崎国際大学叢, 2024.
- (9) Takahashi H, Tominaga Y, Nagai R. Rapid measurement of fumaric acid in culture medium as an evaluation of metabolic abnormality of adipocytes, *Glycative Stress Research*, 2024.

<学会発表>

- (1) 日比友之, 中島勇貴, 福地雄大, 大貫琴音, 浦上雅史, 森井大貴, 生井楓, 下里剛士, 安田伸, 米田一成, 木下英樹, 乳酸菌由来のムーンライティングプロテインがマクロファージの免疫応答に及ぼす影響, 第60回化学関連支部合同九州大会, 2023.
- (2) 木下英樹, 衛藤優希, 中島勇貴, 日比友之, 福地雄大, 大貫琴音, 浦上雅史, 森井大貴, 安田伸, 乳酸菌を用いた植物性ミルクの発酵と機能性評価, 第60回化学関連支部合同九州大会, 2023.
- (3) 福地雄大, 中島勇貴, 日比友之, 大貫琴音, 森井大貴, 浦上雅史, 安田伸, 木下英樹, 不飽和

脂肪酸代謝酵素を有する乳酸菌の探索, 日本農芸化学会 中四国・西日本支部合同大会, 2023.

- (4) 森井大貴, 角替健斗, 東野虎太郎, 菊川文音, 中島勇貴, 日比友之, 大貫琴音, 福地雄大, 浦上雅史, 安田伸, 木下英樹, 乳酸菌との共培養における *Geotrichum candidum* の生育促進因子の探索, 日本農芸化学会 中四国・西日本支部合同大会, 2023.
- (5) 小澤優香, 須川日加里, 永井竜児, Investigation of foaming conditions in THP-1 cell with LDL, 第 96 回日本生化学会大会, 2023.
- (6) 高橋姫乃, 勝田奈那, 須川日加里, 永井竜児, 炎症反応促進に関与するフマル酸の蓄積メカニズム解明, 第 96 回日本生化学会大会, 2023.
- (7) 須川日加里, 栗林慎太郎, 佐藤優, 高橋姫乃, 加藤沙優里, 富永悠幹, 永井竜児, CMA の酸処理によって変化した構造の同定と検出, 第 33 回日本メイラード学会年会, 2023.
- (8) 高橋姫乃, 佐藤優, 栗林慎太郎, 須川日加里, 永井竜児, TNF- α による脂肪細胞培地中のフマル酸産生の変化, 第 33 回日本メイラード学会年会, 2023.
- (9) 佐藤優, 高橋姫乃, 栗林慎太郎, 清水奏那, 須川日加里, 永井竜児, ヒト頭髮における AGEs 定量条件の検討, 第 33 回日本メイラード学会年会, 2023.
- (10) 石橋弘志, 内田雅也, 富永伸明, 有菌幸司, 平野将司, 海産甲殻類アミにおける脱皮ホルモン応答遺伝子の時系列発現解析, 環境化学物質 3 学会合同大会, 2023.
- (11) 平野将司, 内田雅也, 小林淳, 石橋弘志, 甲殻類アミおよびイガイにおける 1,3,7-TriBDD の毒性影響, 環境化学物質 3 学会合同大会, 2023.
- (12) 内田雅也, 平野将司, 水川葉月, 富永伸明, 有菌幸司, 石橋弘志, 海産甲殻類アミを用いたフェニルピラゾール系殺虫剤エチプロールの生態影響評価, 環境化学物質 3 学会合同大会, 2023.
- (13) Hoa NT, Yoshinouchi Y, Hirano M, Nomiyama K, Nakata H, Kim EY, Iwata H. *In silico* analyses to predict *in vitro* transactivation potencies of Baikal seal estrogen receptors by environmental contaminants, 環境化学物質 3 学会合同大会, 2023.
- (14) 森山響, 宮坂雄暉, 平野将司, Caco-2 細胞を用いた食品の抽出物による遊走性能評価, 日本食品保蔵科学会第 72 回大会, 2023.
- (15) 菊地優子, 吉村亮二, 外村彩夏, 辻菜花, 宮崎守, 熊井まどか, 南久則, オボアルブミン感作モデルラットにおける食物アレルギーの腸管透過性の変動, 第 77 回 日本栄養・食糧学会大会, 北海道, 2023.
- (16) 唐渡龍平, 久留主理人, 本田正義, 阿部英喜, 外村彩夏, 白土英樹, カンキツ由来ペクチンからのポリヒドロキシアルカン酸性合成, 第 72 回日本食品保蔵科学会大会, 熊本, 2023.
- (17) Nakashima Y, Hibi T, Urakami M, Hoshino M, Onuki K, Fukuchi Y, Morii T, Sugawa H, Katsuta N, Tominaga T, Yasuda S, Nagai R, Otomo A, Hadano S, Imai S, Kinoshita H, Improvement of cognitive function by soymilk yogurt using *Pediococcus pentosaceus* TOKAI 759m in high-fat diet mice, 3rd Food Chemistry Conference, 2023.
- (18) Kinoshita H, Eto Y, Nakashima Y, Hibi T, Fukuchi Y, Onuki K, Urakami M, Morii T, Yasuda S, Functional analysis of plant-based milk fermented by lactic acid bacteria, 3rd Food Chemistry Conference, 2023.
- (19) Takahashi H, Tominaga Y, Kuribayashi S, Sugawa H, Nagai R, Detection of fumarate for elucidation of inflammatory reactions, The 19th Asian Agricultural Symposium, 2023
- (20) Moriyama H, Miyasaka T, Hirano M. Evaluation of cell migration inhibitory effect of food extracts in mutant KIT overexpressed Caco-2 cells, The 19th Asian Agricultural Symposium, 2023.
- (21) Miyasaka T, Moriyama H, Hirano M. *In vitro*・*in silico* analysis of the interaction between polyfluoroalkyl substances and nuclear receptor PPAR γ , The 19th Asian Agricultural Symposium, 2023.
- (22) Hibi T, Nakashima Y, Fukuchi Y, Onuki K, Urakami M, Morii T, Yasuda S, Yoneda K, Namai F, Shimosato T, Kinoshita H, Immunomodulatory effect of moonlighting proteins of lactic acid bacteria on

macrophage cells, The 19th Asian Agricultural Symposium, 2023.

- (23) Nakashima Y, Hibi T, Urakami M, Hoshino M, Onuki K, Fukuchi Y, Morii T, Sugawa H, Katsuta N, Tominaga Y, Hokamura A, Yasuda S, Nagai R, Otomo A, Hadano S, Imai S, Kinoshita H, Improvement of cognitive function and gut microbiota by soymilk yogurt using *Pediococcus pentosaceus* TOKAI 759m in high-fat diet mice, The 19th Asian Agricultural Symposium, 2023.
- (24) Fukuchi Y, Nakashima Y, Hibi T, Onuki K, Morii T, Urakami M, Yasuda S, Kinoshita H, Search for lactic acid bacteria with fatty acid hydratase/dehydratase enzyme, The 19th Asian Agricultural Symposium, 2023.
- (25) Urakami M, Nakashima Y, Hibi T, Onuki K, Fukuchi Y, Morii T, Yasuda S, Kinoshita H, Development of fermentation method of Wakame seaweed using lactic acid bacteria, The 19th Asian Agricultural Symposium, 2023.
- (26) Morii T, Tsunogae K, Higashino K, Kikukawa A, Nakashima Y, Hibi T, Onuki K, Fukuchi Y, Urakami M, Yasuda S, Kinoshita H, Search for growth-promoting factors of *Geotrichum candidum* in co-culture with lactic acid bacteria, The 19th Asian Agricultural Symposium, 2023.
- (27) Nakatake M, Nakashima Y, Maeda R, Onuki K, Hibi T, Fukuchi Y, Urakami M, Morii T, Yasuda S, Hirano M, Kinoshita H, Effects of small RNA of *Pediococcus pentosaceus* TOKAI 10m on immune responses of mouse macrophage cells, The 19th Asian Agricultural Symposium, 2023.
- (28) Sugawa H, Ikeda T, Tominaga Y, Katsuta N, Nagai R, Rapid cml formation from ribose-modified protein via production of glyoxal and its inhibition by eucommia ulmoides. The 30th FAOBMB & 8th BMB Conference, 2023.
- (29) Tominaga Y, Katogi T, Hoshi Y, Nagai R, Changes in the yield of secondary metabolites and anti-glycation activity of *Drosera tokaiensis* by light conditions, The 30th Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists (FAOBMB) Conference, 2023.
- (30) 小林淳, 平野将司, 櫻井達郎, タンパク結合を指標としたイオン性有機化学物質に対する生物濃縮係数の予測手法の検討, 第58回日本水環境学会年会, 2024.
- (31) 唐渡龍平, 久留主理人, 戸田匠紀, 本田正義, 阿部英喜, 外村彩夏, 白土英樹, ペクチンからのポリヒドロキシアルカン酸性合成と合成菌の単離, 日本農芸化学会2024年度大会, 2024.

<招待講演>

- (1) 永井竜児, 山口広子, 富永悠幹, 加藤紗優里, 高橋姫乃, 佐藤優, 栗林慎太郎, 永井美芽, 勝田奈那, 須川日加里, AGEs の正確な多検体分析に向けて, 第 27 回糖化ストレス研究会, 2023.
- (2) 永井竜児, 山口広子, 富永悠幹, 加藤紗優里, 高橋姫乃, 佐藤優, 栗林慎太郎, 須川日加里, 勝田奈那, 永井美芽, 生体におけるグリケーションの役割: 骨粗鬆症とのつながり, 第 96 回日本生化学会, 2023.
- (3) 永井竜児, 山口広子, 富永悠幹, 加藤紗優里, 佐藤優, 高橋姫乃, 栗林慎太郎, 勝田奈那, 須川日加里, 生体 AGEs の定量に基づいた AGEs 生成抑制・分解促進の戦略について, ifia/HFE JAPAN, 2023.
- (4) 木下英樹, 大学発機能性食品の開発と産学官連携によるブランド化, 日本食品保蔵科学会第 72 回 (熊本) 大会, 2023.