

所属	農学部食品栄養学科生体機能学研究室	氏名	上嶋 繁
----	-------------------	----	------

課題名	食を通してのアンチエイジング		
研究分担者	氏名	所属	職位
	米谷 俊	農学部食品栄養学科	教授
	伊藤 龍生	農学部食品栄養学科公衆栄養学研究室	教授
	木戸 慎介	農学部食品栄養学科臨床栄養学研究室	准教授
	竹森 久美子	農学部食品栄養学科	准教授

研究概要

日本は世界でもトップレベルの長寿国であるが、単に長寿であれば良いという訳ではなく、国民の誰もが願っているのは、身体機能が正常で健康的な生活を長く続けること、すなわち健康寿命を延ばすことである。平成 28 年版厚生労働白書によると健康寿命と平均寿命との差は男性で 9 年、女性で 12 年の開きがあるとされている。この健康寿命と平均寿命の差を縮めることが、高齢者の QOL を維持し、加齢の質を高めることに繋がると考えられる。健康寿命を縮める要因には、生活習慣病をはじめとする多くの疾患の発症がある。また、加齢に伴う QOL の変化に関しては容姿の変化も重要で、加齢による容姿の変化が大きなストレスになると考えられる。そこで、エイジングの質を損なうこれら因子の影響を弱め、排除していく方策を探索した。特に、食生活に着目し、食を通じて人々の健康の維持、増進に貢献するため、食事そのものや食品および食品成分のアンチエイジング効果について、検討した。

研究成果

1. 米谷教授と竹森准教授のグループは、①微量栄養素として注目されている葉酸の認知向上と摂取促進、②妊娠前からの低栄養が出生してくる児の健康に及ぼす影響、③魚類由来エラスチンペプチドの生理作用、④還元型 CoenzymeQ10 の糖代謝改善作用など、について検討した。

①の研究成果：葉酸摂取が神経管閉鎖障害を低減することは、まだ十分広く知られていないため、健康・栄養分野で働くことを目指す管理栄養士養成課程の学生 244 人に、葉酸の認知向上と摂取促進を目的とした調査を実施した。その結果、葉酸の認知度は学習経験に依存するが、その摂取には影響を及ぼさないこと、食事を「欠食する」学生の葉酸摂取量は、「欠食しない」学生に比べて低く、欠食により葉酸摂取が不足すること、食事状況に「問題がある」学生の葉酸摂取量は、「良い」学生に比べて低く、葉酸を多く含む緑黄色野菜、海藻類、果実類の摂取不足が関係していること、を明らかにした。

②の研究成果：胎生期の環境と生後の発達・疾病発症の関連性 (DOHaD 説) が注目されている。近年、日本の全出生児数に対する低出生体重児の占める割合は 10% を超え、その要因の一つとして、妊孕世代の痩せが挙げられている。そこで、妊娠前から緩やかな栄養制限した雌ラットに出産させた児の発達ならびに成熟後の糖代謝異常発症に及ぼす影響を検討した。その結果、母体の緩やかな栄養制限下で出生した児は、一部の形態発達に遅延が見られるものの、神経系に優先的に栄養供給され、正常な神経細胞形成と記憶・学習能を獲得することが推測された。一方で、これらの児はオートファジーを介する骨格筋重量の低下、糖の取り込み不良に基づく糖代謝異常を発症するリスクを有する可能性が示された。

③の研究成果：動脈や皮膚などの生体組織の弾性保持に重要な役割を果たすエラスチンは、加齢や種々の疾患により変性や減少し、重大な機能障害を生じる。本研究では、高血圧性腎血管障害に対する魚類由来のエラスチンペプチド (EP) の効果について検討した。その結果、EP の摂取は、白血球と内皮細胞の接着を抑制し、高血圧性腎血管障害を抑制することが示唆された。

④の研究成果：還元型コエンザイム Q10 (QH) は強い抗酸化作用を有するが、加齢や疾患の進行により、その含量は減少する。本研究では、加齢にともない血圧上昇と糖代謝異常を併発する脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) に QH を投与し、QH の血圧や糖代謝に及ぼす影響を検討した。その結果、QH の継続的摂取により血圧上昇抑制をとともなう糖代謝改善が見られた。その背景にはインスリン非依存性シグナル経路の活性化と、エネルギー代謝の高い肝臓・腎臓での QH 蓄積による酸化ストレス軽減の関与が推測された。

2. 伊藤教授は、女性型脱毛症発症におけるメカニズムを解明した。女性型脱毛症は非瘢痕型脱毛症であり、毛包周期の乱れが脱毛症を誘発すると考えられている。また、女性型脱毛は、ヘアドライヤー、パーマー、毛染めなどや老化による女性ホルモンの減少による脱毛が原因とされている。しかしながら、女性型脱毛の機序については未だ不明な点が多い。本研究では、メスの個体のみが自然発症の非瘢痕性脱毛を繰り返すアルペシアラットを用い

て、脱毛の機序解明の一環として、脱毛部位の組織学的変化を検討した。女性型脱毛では、表皮への刺激による表皮の剥脱により炎症が惹起され、皮下組織の結合組織が崩壊し、間隙が生じると考えられた。さらに、生じた間隙に皮下脂肪が流入し、その結果、結合組織が肥厚し、その肥厚した結合組織が毛根を圧迫して、毛根が皮下にて異常に発達していた。そして、毛根の異常発達により脱毛が引き起こされることが示唆された。

3. 木戸准教授は、タンパク質源の異なる食事におけるリン、カリウムの調理損失に着目し、植物性タンパク質の多い食事（植物食）と動物性タンパク質の多い食事（動物食）に含まれるリン並びにカリウム含量を調理前後で比較検討した。また、加熱調理法の一つである「ゆでる」に着目し、動物性食品に含まれるリンをさらに低減するための調理学的工夫についても検討した。植物食では、調理前に比べ調理後でリンは 3%、カリウムは 53%の損失を示した。一方、動物食では、調理前後でリンは 5%、カリウムは 11%の損失を示した。本成績は、植物性タンパク質を多く含む食事がリンのみならずカリウム制限も実施できる可能性を示唆するものであり、CKD 患者に向けた食事療法としての有効性（食事性リン・カリウム管理）が期待される。また、「ゆでる」単独の調理に比べ、「切る」、「刺す」、「たたく」の順でリンの損失率が高くなり、さらに「酵素処理」を施すことでリンの調理損失率がさらに上昇することを明らかにした。リンが多く含まれるために CKD 患者に対して制限が必要な動物性食品を、健康者と同様に普通の食事に取り入れる可能性が示唆された。

4. 上嶋は、生活習慣病の一つである糖尿病の予後を悪化させる糖尿病性腎症の発症機序について、糸球体に存在するポドサイトのアポトーシスに着目して、解析した。培養ポドサイトを高血糖に暴露させると、ポドサイトの細胞内でのインスリンシグナルが減弱し、アポトーシスが引き起こされることを明らかにした。さらに、DPP-4 阻害剤であるリナグリプチンはインスリンによるインスリンレセプター基質 1 のリン酸化を改善し、ポドサイトのアポトーシスを抑制した。この結果から、リナグリプチンが糖尿病性腎症の発症や増悪を予防する可能性が示唆された。また、動脈硬化の進展に血管内皮細胞の内皮間葉移行が関わっていることが知られている。そこで、肥満の内皮間葉移行に及ぼす影響を検討した。脂肪細胞から分泌される生理活性物質が血管内皮細胞の内皮間葉移行を促進したが、エイコサペンタエン酸（EPA）が肥満に伴う血管内皮細胞の内皮間葉移行を抑制した。本研究により、肥満に伴う動脈硬化の進展を阻止する EPA の作用メカニズムの一端が明らかにされた。

研究発表

① 原著論文

- 1) Mima, A., Yasuzawa, T., Nakamura, T., Ueshima, S. Linagliptin affects IRS1/Akt signaling and prevents high glucose-induced apoptosis in podocytes. *Sci Rep.* (in press).
- 2) 松尾拓哉、竹森久美子、田岡晃子、渡邊敏明 管理栄養士養成課程女子学生の健康的な食生活リテラシー尺度が葉酸摂取におよぼす影響 微量栄養素研究 (in press).
- 3) 安澤俊紀、中村友美、黄 禾甯、美馬 晶、上嶋 繁 脂肪細胞の内皮間葉移行 (EndMT) 誘導作用とエイコサペンタエン酸 (EPA) の効果 日本病態生理学会雑誌 28 巻 3 号 17-20 2019.

② 学会発表

- 1) 吉元魁人、竹森久美子、松尾拓哉、谷間志帆、米谷俊 妊娠前から栄養制限を受けた母体から出生した児の発達・代謝 異常に及ぼす影響 第 16 回日本小児栄養研究会 (大阪、2019. 3. 9.) ; 優秀演題賞 受賞
- 2) 竹森久美子 魚類由来エラスチンペプチドの組織傷害抑制作用: 新規機能性ペプチドとしての有用性 第 51 回日本結合組織学会学術大会 (シンポジウム) (東京、2019. 6. 1.)
- 3) 米谷俊 地域の特産品を用いた機能性食品の研究開発 ~ 柿果実ポリフェノールを中心に ~ 第 29 回日本病態生理学会大会 (病態生理企画シンポジウム「食を通しての健康維持」) (大阪、2019. 8. 3.)
- 4) 竹森久美子、藤井健志、田村愛美留、米谷俊 還元型コエンザイム Q10 の血圧上昇ならびに糖代謝異常発症に対する抑制効果 第 69 回日本体質医学会総会 (2019. 9. 1.)
- 5) 辻ひかり、池上侑希、蒲尚子、森島真幸、伊藤龍生 女性型脱毛症発症におけるメカニズム解明 第 29 回日本病態生理学会大会 (大阪、2019. 8. 3.) ; 学生優秀発表賞 受賞
- 6) 辻ひかり、豊田啓士、池上侑希、蒲尚子、松田邦子、井上敬夫、水口信行、佐藤隆夫、伊藤龍生 自然な脱毛が見られるメスラットを用いた、女性型脱毛の組織学的検討について 第 73 回日本栄養・食糧学会大会 (静岡、2019. 5. 17-19)
- 7) 上西梢、安岡美穂、富田圭子、木戸慎介 動物性食品に含まれるリンの低減化に有効な調理方法の開発 第 66 回日本栄養改善学会学術総会 (富山、2019. 9. 5-7)
- 8) 上西梢、木戸慎介 動物性食品に含まれるタンパク質並びにリンの低減化に有効な調理方法の開発 第 18 回日本栄養改善学会近畿支部学術総会 (奈良、2020. 3. 15)
- 9) 中村友美、安澤俊紀、美馬 晶、上嶋 繁 エイコサペンタエン酸は脂肪細胞の肥大化に伴い分泌される物質による血管内皮細胞の内皮間葉移行を抑制する 第 97 回日本生理学会大会 (大分、2020. 3. 17-19)

③ その他

- 1) アンチエイジングセンター第 25 回市民公開講座 (しなやかで健康な体を求めて一見直される食品成分一) を担当 講師: 農学部准教授 竹森 久美子、農学部教授 森山 達哉 (近畿大学東大阪キャンパス、2019. 6. 29)