

所属	農学部 食品栄養学科	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	教授
	木戸 慎介	農学部 食品栄養学科	准教授
	竹森久美子	農学部 食品栄養学科	准教授

## 研究概要

人体の機能は年齢を重ねることによって変化するが、加齢による身体的変化は生理的な現象であり、年齢とともに老化は進行していく。老化の速度を抑えること、あるいは老化現象を最適に制御することが可能になれば、近い将来に直面する超高齢化社会において非常に有益な手段になると考えらる。これを実践するのが抗加齢（アンチエイジング）であり、アンチエイジングには日常の食生活が大きく関わっている。農学部では、人間生活の基本要素である食、栄養、健康に関する基礎から応用にまたがる問題を追及するとともに新しい生物資源の開発や生産技術の開発・研究を展開している。

本年度、米谷・竹森グループは、柿ポリフェノールの食後血糖値上昇抑制作用および美白作用、微量栄養素として注目されている葉酸の生理作用、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について検討した。

伊藤グループは、見た目のアンチエイジングにつながる女性の脱毛予防に着目し、その機序解明に取り組んだ。女性型脱毛症は非瘢痕型脱毛症であり、男性ホルモンの過剰による脱毛と違い、毛包周期の乱れが脱毛症を誘発すると考えられている。さらに、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考えられている。しかしながら未だ、女性型脱毛の機序は不明な点が多く残されている。そこで伊藤グループは、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パ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。

食後高血糖は血管の老化促進に加え、耐糖能障害の要因でもあることから、その対策は必要不可欠である。そこで、木戸グループは食後血糖変動を緩やかにする食事構成・栄養素について検討した。さらに、糖質に先んじてタンパク質を摂取することは、食後高血糖を抑制すると報告されている。そこで、木戸グループは、タンパク質や食物繊維を多く含むキヌア葉に着目し、その食後高血糖改善効果について検討した。

肥満は、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの様々な生活習慣病を誘発することから、加齢とともに引き起こされる健康障害の原因と考えられている。また、加齢により進展する動脈硬化病変部においては、血管内皮細胞由来細胞の線維芽様細胞への変化（内皮間葉移行； EndMT）が観察されるとの報告がある。そこで、上嶋グループは、脂肪細胞の肥大化が血管内皮細胞の EndMT に及ぼす影響を検討した。

## 研究成果

## 1. 米谷・竹森グループの研究成果

柿葉由来のポリフェノールに強いチロシナーゼ阻害活性があること（既存のβ-アルブチンに比べ、有意に高い阻害活性）を明らかにし、6つの成分を精製し、構造を確定した。また、これら化合物の組み合わせ効果についても検討し、特許（特願 2021-048922「チロシナーゼ阻害剤及び美白化粧品」）を出願した。

ヒトでは、葉酸摂取不足に基づく高ホモシステイン血症が、動脈硬化症発症の危険因子であることが報告されている。そこで、葉酸摂取環境が高血圧性臓器障害増悪化に及ぼす影響について SHRSP を用いて検討した。低葉酸群では 16 週齢時の血液中の各血球数が低値を示し、造血細胞の減少が確認された。肝臓では、中心静脈周囲肝細胞の脂肪変性と細胞質の淡明化が観察された。睾丸重量は、標準葉酸群に比べ低葉酸群では有意に低値を示すとともに(p<0.05)、細小動脈の血管肥厚、精子形成不全と間質結合組織の増生が観察された。今後は、この作用機序を明らかにする。

妊娠前から緩やかな栄養制限した雌ラット（対照群の 85%給餌の栄養制限群）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。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。その一方で、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の可能性が示された。

## 2. 伊藤グループの研究成果

女性型脱毛は、表皮への刺激による表皮の剥脱により、黄色ブドウ球菌などの表皮常在菌が皮膚内に侵入し炎症が惹起され、引き続いて皮下組織の結合組織が崩壊し、間隙が生じたと考えられた。さらに、生じた間隙に皮下脂肪が流入し、その結果、結合組織が肥厚したと考えられた。その肥厚した結合組織が毛根を圧迫し、毛根が皮下にて異常に発達した。その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. 木戸グループの研究成果

食事に含まれる蛋白質含有量を上げると食後血糖変動が緩やかになることが明らかとなった。ただし、極端に含有量を多くすると逆効果となることも判明した。食事構成が血糖変動に及ぼす影響については最適なバランス（PFCバランス）が存在するものと思われる。また、米飯（お握り）単独摂取でみられた食後血糖情報は、乳由来タンパク質精製物を同時摂取することで緩和されるとともに、その効果は用量依存的であることが示された。

白米単独に比べて、キヌア葉を同時に摂取することで食後血糖変動は緩やかになった。この効果は用量依存的であった。また、キヌア葉摂取による血糖上昇抑制効果の要因を調べるため、キャベツやほうれん草と比較したところ、キヌア葉に見られた効果はタンパク質に起因したものである可能性が示唆された。キヌア葉はタンパク質含有量が 6g/100g と、他の葉野菜と比べると非常に多いのが特徴である。他にも食物繊維を多く含むことやミネラル成分も多いことから、今後、耐糖能に及ぼす影響を中心にさらなる検討を進めていきたい。

## 4. 上嶋グループの研究成果

3T3-L1 細胞の分化誘導の日数が進むにつれて脂肪滴の肥大化が認められ、脂肪細胞への分化 4 日目および 8 日目の培養液で刺激した血管内皮細胞の遊走能はコントロールに比べて増強した。また血管内皮細胞での CD 発現減少と SM22 $\alpha$  の増加が認められた。さらに細胞内シグナルの変化を検討したところ、脂肪細胞の肥大化は血管内皮細胞の Erk1/2 のリン酸化を介して EndMT を引き起こす可能性が示唆された。

## 研究発表

### ① 学会発表

- 1) 竹森久美子、田村愛美留、藤井健志、米谷俊、還元型コエンザイム Q10 のインスリン非依存性糖代謝改善作用、第 20 回日本抗加齢医学会、(東京、2020.9.25)
- 2) 竹森久美子、松尾拓哉、渡邊涼子、榎原周平、渡邊敏明、米谷俊、葉酸摂取環境が高血圧性臓器障害増悪化に及ぼす影響、第 52 回日本動脈硬化学会、(名古屋、2020.7.17)
- 3) 竹森久美子、吉元魁人、肥後真由美、松尾拓哉、米谷俊、「糖代謝異常発症に対する緩やかな胎児期低栄養暴露の関与」、第 17 回日本小児栄養研究会、(東京、2020.6.14.)
- 4) 安澤俊紀、中村友美、美馬 晶、上嶋 繁 内皮間葉移行 (Endothelial to Mesenchymal Transition) に及ぼす脂肪細胞の影響 第 20 回日本抗加齢医学会 (東京、2020.9.25) 優秀演題賞 受賞

### ② その他

#### 著書

- 1) 米谷俊、たんぱく質の定量 (第 1 章-3)、液体クロマトグラフィー法 (第 2 章-7)、質量分析 (第 2 章-11)、「基礎から学ぶ食品分析学」(谷口亜樹子編)、建帛社 (2020)
- 2) 上嶋 繁、第 3 章 血液・造血器・リンパ系、p.83-108「解剖生理学、人体の構造と機能及び疾病の成り立ち」上嶋繁/濱田俊 編集、南江堂 (2020)

#### 特許出願

- 1) 入江圭、大野健剛、吉川公夫 (株式会社マックス)、米谷俊、竹森久美子 (近畿大学農学部)  
特願 2021-048922 「チロシナーゼ阻害剤及び美白化粧品」(2020)