

2011 Annual Report

研究年報

新潟薬科大学 応用生命科学部

目 次

動物・細胞生物工学研究室	1
応用微生物・遺伝子工学研究室	6
生物機能化学研究室	12
植物資源学・細胞工学研究室	16
環境安全科学研究室	21
生物分子科学研究室	27
食品機能科学・食品分析科学研究室	30
食品・栄養科学研究室	37
食品製造・食品工学研究室	41
食品微生物・安全学研究室	47
食品生物工学・分子科学研究室	52

動物・細胞生物工学研究室
Laboratory of Animal Cell Engineering

教授 市川 進一
Prof. Shinichi Ichikawa, Ph.D.

助教 伊藤 美千代
Assist. Prof. Michiyo Ito, Ph.D.

1. 研究概要

1) スフィンゴ糖脂質生理機能の解明

スフィンゴ糖脂質は、膜上に存在する脂質の 1 つで、様々な生理作用があると考えられているが、その詳細は明らかではない。本研究ではスフィンゴ糖脂質合成の第一段階を触媒するグルコシルセラミド合成酵素に焦点を合わせてその生理機能を解析する。

2) 細胞死を抑制する遺伝子の解析

活性酸素種は、酸化ストレスシグナル伝達経路を通して細胞死を引き起こすことにより、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患や様々な疾患の原因になっている。本研究においては、活性酸素種による細胞死を抑制する遺伝子の機能解析を行い、活性酸素種が引き起こす様々な疾患への治療の礎となることを目的とする。

3) 脂肪肝予防法の開発

脂肪肝は、過食などにより肝臓に中性脂質が蓄積する生活習慣病である。脂肪肝は悪化すると、肝炎を経て肝硬変へと移行し、最終的にがんを発症することがある。本研究では、脂肪肝抑制作用のある食品、植物、生薬、および化合物の探索を培養細胞脂肪肝モデルと動物実験モデルを用いて行う。最終的には脂肪肝を治療または予防する。

食品または医薬品の開発を目指す。

4) グルタミン酸の神経細胞に対する作用についての研究

グルタミン酸は神経伝達物質として働く他、神経細胞死や痛みなどにも関与している。本研究ではグルタミン酸の神経細胞に対する作用を調べ解析する。また、鎮痛剤の評価とスクリーニング系開発のために、1 種類のグルタミン酸受容体のみを発現する、非神経細胞を作製する。

2. 2011 年の研究成果

5) U937 細胞の分化に伴うグルコシルセラミド合成酵素の活性上昇

ヒト単球系前駆細胞株 U937 は TPA 処理によってマクロファージ様細胞に分化し、シャーレに接着する。この接着にはスフィンゴ糖脂質量の増加が必要だと考えられている。我々は、このスフィンゴ糖脂質量の増加が、グルコシルセラミド合成酵素 mRNA 量の増加に起因する酵素活性上昇によって引き起こされることを明らかにした。また、グルコシルセラミドをラクトシルセラミドに変換する 2 種類のラクトシルセラミド合成酵素では、逆に酵素活性が低下することを見出した。

2) 細胞死を抑制する遺伝子の解析

活性酸素種による細胞死を抑制する遺伝子の siRNA を導入した細胞においては細胞死が起きることを明らかにした。さらに、トランスジェニックマウスの作製を行い、交配により本遺伝子を高度に発現する系統の樹立に成功した。作製したトランスジェニックマウスの解析により、本遺伝子の動物個体における生物学的な役割の一部が明らかになった。

3) 肝臓細胞株の脂肪滴形成を抑制する植物の同定と解析

脂肪肝は、肝臓細胞にトリグリセリドから成る脂肪滴が過剰に貯まった状態で、肝炎を経て、肝硬変や肝臓がんの原因になることがある。そこで、脂肪肝を予防または治療に応用できる植物の探索を行った。脂肪肝培養細胞モデルを用いて、脂肪滴形成の抑制能を指標に 199 種類の植物抽出液を評価したところ、4 種類で脂肪滴の形成が抑性された。これらの植物は全て、細胞内のトリグリセリド量を低下させた。有望な植物については、動物実験モデルを用いさらに詳細な評価を行っている。

4) グルタミン酸による神経芽細胞腫細胞株 Neuro 2a の分化

マウス神経芽細胞腫細胞株 Neuro 2a 細胞は神経分化の研究において、*in vitro* でのモデルとして広範囲に利用されている。これまでに様々な物質が、Neuro 2a 細胞の分化を誘導することが報告されている。我々は Neuro 2a 細胞に対して毒性を示す高濃度のグルタミン酸が、低濃度血清状態においては細胞死をおこさず分化を誘導することを明らかにした。また、分化した細胞を様々な神経細胞のマーカーで調べたところ

GAD1、VGLUT1 および TH の mRNA が上昇することが明らかになった。このことは、Neuro 2a 細胞がグルタミン酸によって、GABA 作動性、グルタミン酸作動性、カテコールアミン作動性神経細胞に分化した事を示唆していた。

3. Research projects and annual reports

1) *Up-regulation of ceramide glucosyltransferase during the differentiation of leukemia cells to macrophages*

Phorbol ester tetradecanoylphorbol acetate (TPA) induces a leukemia cell line U937 to differentiate into macrophages. In the course of differentiation, the cells initiate adherence to the bottom of the culture dish. This process requires an increase of cell surface glycosphingolipids (GSLs) including glucosylceramide (GlcCer). We focused on GlcCer and examined mechanisms of its increase during the differentiation. In our studies of U937 cells, the increase in GlcCer was due to increased ceramide glucosyltransferase activity. We also found decreases in mRNA levels and activity in LacCer synthase during the differentiation. The decrease in LacCer synthase activity might also contribute to the increased GlcCer content in TPA-treated cells.

2) *Characterization of a gene that suppresses cell death*

We have previously isolated cDNAs that inhibit cell death induced by oxidative stress. In the present year, we showed that one of the isolated cDNAs inhibited cell death induced by hydrogen peroxide, and silencing by its siRNA

reduced the resistance of the cells against hydrogen peroxide. These results suggest that this gene has a protective function against hydrogen peroxide-induced oxidative stress. We also created transgenic mice expressing the protein coded by the cDNA and the role of this gene is now under examination.

3) Identification of plant extracts that inhibit lipid droplet formation in a liver cell

Fatty liver is a condition where lipid droplets accumulate in liver cells. Lipid droplets are intracellular storage sites of triglyceride. Fatty liver induces inflammation and may finally cause cancer. Thus, plants which inhibit the formation of lipid droplets are of great importance. In the present year, we screened extracts from 199 herbs and among them, 4 plant extracts showed inhibitory effect. The decrease of triglyceride content was observed in the cells treated with all the inhibitory extracts and chemicals. The mechanisms of the triglyceride decrease are now under examination.

4) Differentiation of neuroblastoma cells by glutamate

A neuroblastoma cell line Neuro 2a has been widely used as an *in vitro* model for studies of neuronal differentiation. So far, various substances have been reported to induce differentiation in Neuro 2a cells. We found that high concentration of glutamate toxic to Neuro 2a cells induced differentiation at low serum concentration. Although glutamate (20mM) induced cell death at 10% fetal bovine serum, it promoted neurite extension at 2% fetal bovine serum without

inducing cell death. To confirm the differentiation in glutamate-treated Neuro 2a cells, expression levels of various neuronal cell markers were examined. Among them, increased expression levels of glutamic acid decarboxylase 1 (GAD1), vesicular glutamate transporter 1 (VGLUT1), tyrosine hydroxylase (TH) were observed. These result suggest differentiation of Neuro 2a cells into GABAergic, glutaminergic and catecholaminergic neuronal cells.

4. 発表論文

Junya Aida, Syouta Higuchi, Yoshie Hasegawa, Michiyo Nagano-Ito, Yoshio Hirabayashi, Aoi Banba, Takamitsu Shimizu, Asako Kikuchi, Mayuko Saga and Shinichi Ichikawa: Up-regulation of ceramide glucosyltransferase during the differentiation of U937 cells. *The Journal of Biochemistry*, 150(3):303-310 (2011)

5. 著書および総説

菊池 透、松井 由美子、富崎 悅子、塙 佐敏、宮西 邦夫、太田 優子、本間 昭子、住吉 智子、佐藤 真治、伊藤 美千代、小松崎 明：新潟市児童・生徒の生活習慣病健診 事前事後指導参考資料集、新潟市発行、2011年

6. 学会発表

国際学会

Michiyo Nagano-Ito, Yusuke Nakazato and Shinichi Ichikawa : Characterization of a gene that suppresses oxidative stress-induced cell death. The 7th Asia Pacific IAP Congress, Taipei (Taiwan), 2011, May 20-24

国内学会

間 淳哉、長野一伊藤 美千代、平林 義雄、市川 進一：U937 細胞の分化に伴うグルコシルセラミド合成酵素の活性上昇とラクトシルセラミド合成酵素の活性低下、第 34 回 日本分子生物学会年会、横浜、2011 年 12 月 13 日～16 日

長野一伊藤 美千代、中里 優介、市川 進一：酸化ストレスが引き起こす細胞死を抑制する遺伝子の解析、第 34 回 日本分子生物学会年会、横浜、2011 年 12 月 13 日～16 日

竹内 雅俊、長野一伊藤 美千代、市川 進一：グルタミン酸は神経芽細胞腫細胞株 Neuro 2a の分化を誘導する、第 34 回 日本分子生物学会年会、横浜、2011 年 12 月 13 日～16 日

高橋 智裕、長野一伊藤 美千代、市川 進一：肝臓細胞株の脂肪滴形成を抑制する生薬抽出液と化合物の同定と解析、第 34 回 日本分子生物学会年会、横浜、2011 年 12 月 13 日～16 日

長野一伊藤 美千代、市川 進一：過酸化水素による細胞死を抑制する遺伝子の解析、第 131 年会 日本薬学会、静岡、2011 年 3 月 28 日～31 日

藤澤 裕樹、加藤 智啓、西道 隆臣、市川 進一、内木充：SART ストレス負荷ラットにおけるカルパイン活性化とノイロトロピン®投与の影響 第 32 回 日本疼痛学会 7 月 22 日～23 日、愛媛県松山市

7. その他特記事項

1) 外部資金

科研費

若手研究（B）

課題名：発現クローニング法により同定された細胞死抑制遺伝子の解析

研究代表者：伊藤 美千代

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（文部科学省）

「薬」「食」融合研究による次世代型機能性食品開発基盤の確立と、その医療・健康指導への応用のための実践拠点形成

研究代表者：小西 徹也

受託／共同研究（民間）

市川 進一 1 件

その他研究費

伊藤 美千代：平成 22 年度 新潟市-大学連携「食育・健康づくり」研究事業

小児生活習慣病予防対策プログラム開発業務

伊藤 美千代：平成 23 年度 新潟市-大学連携「超高齢化社会への対応」研究事業
安全と健康が確保された高齢者就労を可能とする社会づくり推進研究事業

2) 社会的活動

学会活動

市川 進一：日本生化学会、日本分子生物学会

伊藤 美千代：日本薬学会、日本生化学会、日本分子生物学会

公的活動

伊藤 美千代：秋葉区自治協議会委員

非常勤活動

市川 進一、伊藤 美千代：新発田高校 1 年

理数科理数特論 講師

市川 進一：万代高校 サイエンス パートナーシップ プログラム (SPP) 講師

伊藤 美千代：高田高校 高大連携事業・バイオテクノロジー実習講座 講師

伊藤 美千代：新津南高校 模擬講義 講師

応用微生物・遺伝子工学研究室
Laboratory of Applied Microbiology and
Genetic Engineering Laboratory

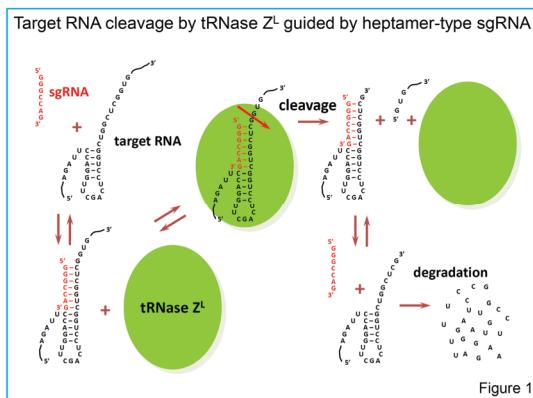
教授 梨本 正之
Prof. Masayuki Nashimoto, Ph.D.

准教授 高久 洋曉
Assoc. Prof. Hiroaki Takaku, Ph.D.

1. 研究概要

1) TRUE gene silencing

遺伝子発現抑制法 TRUE gene silencing を基盤とした、血液がん治療用の small guide RNA (sgRNA)薬の開発を行う (Fig. 1)。



2) 植物ディフェンシン蛋白質の作用メカニズム解析

稲いもち病菌 *Magnaporthe grisea*、カンジダ症原因菌 *Candida albicans* に抗菌作用を示す新規抗菌剤として付加価値の高いカラシナ由来ディフェンシン蛋白質の作用メカニズムの解析を行う。

3) 組換え大腸菌を利用した糖からの芳香族化合物前駆体 2-deoxy-scyllo-inosose (DOI)の高発酵生産

バイオマスを原料として生産するバルク化学品において、エチレン、プロピレン

類はバイオエタノール誘導品として生産可能であるが、芳香族類に関しては手がかずに近い状態であり、開発は急務である。そこで簡単に芳香族化合物 2 倍フェノールに変換することができる有用化学原料 DOI の微生物による高生産システムの構築を行う。

2. 2011 年の研究成果

1) TRUE gene silencing

160 種類からなる heptamer 型 sgRNA ライブラリーのスクリーニングを行った結果、その約 25%が血液がん細胞に対して増殖抑制効果を示した。また、その約 15%が標的 mRNA 量を 50%以上減少させることが示された。この効果と TRUE gene silencing との因果関係を解析した結果、1 部の heptamer 型 sgRNA に関して、実際に tRNase ZL をガイドしており、観察された効果が TRUE gene silencing に因るものであることが示された。また、マウスゼノグラフトモデルにおいても腫瘍増殖抑制効果を示す heptamer を 10 種類見出すことができた。

2) 植物ディフェンシン蛋白質の作用メカニズム解析

カラシナ由来の抗真菌蛋白質ディフェンシンは、酵母 *Pichia pastoris*, *Kluyveromyces lactis*, ヒト病原菌 *Candida albicans* の生育

をマイクログラムレベルで阻害する。しかしながら、その分子メカニズムは、未だ明らかになっていない。我々は、酵母の細胞膜上に存在するグルコシルセラミドとBJ-AFP1 感受性の関連性について調べた。*P. pastoris* と *C. albicans* のグルコシルセラミド欠失株 (Δgcs) を作製し、BJ-AFP1 感受性を調べたところ耐性を示した。また、BJ-AFP1 が *P. pastoris* と *C. albicans* に作用すると細胞膜の脱分極化が見られたが、BJ-AFP1 耐性を示した Δgcs では見られなかった。さらに BJ-AFP1 作用後、*P. pastoris* と *C. albicans* の細胞内には活性酸素種(ROS)の蓄積誘導が見られたが、BJ-AFP1 耐性を示した Δgcs では見られなかった。すなわち、グルコシルセラミドへの BJ-AFP1 の作用が、細胞膜の脱分極化と細胞死を誘導するROS生産を誘導することが示唆された。

3) 組換え大腸菌を利用した糖からの芳香族化合物前駆体 2-deoxy-scyllo-inosose (DOI)の高発酵生産

2-デオキシ-シロ-イノソース(DOI)は、*Bacillus circulans* のアミノグリコシド系抗生物質合成経路の鍵酵素である DOI 合成酵素により、グルコース-6-リン酸(G6P)から合成される炭素 6 員環構を持つ芳香族化合物前駆体である。DOI は簡単にカテコール、ハイドロキノンのような重要な工業原料の 2 価フェノールに化学合成変換することができる。我々は、ホスホグルコースイソメラーゼ、G6P デヒドロゲナーゼ、ホスホグルコムターゼをコードする遺伝子を破壊し、代謝工学的改変を施した大腸菌 $\Delta pgm\Delta zwf\Delta zwf$ を作製した。大腸菌 $\Delta pgm\Delta zwf\Delta zwf$ の細胞内 G6P レベルは大腸菌野生株と比較して非常に高かった。この

大腸菌に DOI 合成酵素遺伝子を導入し、DOI を生産されたところ、30g/L のグルコースから 26.9g/L の DOI を生産した。大腸菌野生株よりも飛躍的に生産性が上昇した。大量スケール培養のため、ジャーファーメンターを利用し、pH 調整などを行ながら培養したところ、50g/L グルコースから 45.1g/L DOI の生産に成功した。さらに流加培養を行うことにより、60-70g/L の DOI 生産システムの開発に成功した。これらの結果は、再生可能炭素源からの芳香族化合物の新たな効率のよい生産システムを提案するものである。

3. Research projects and annual reports

1) TRUE gene silencing: Finding blood cancer therapeutic sgRNAs

tRNase Z^L-utilizing efficacious gene silencing (TRUE gene silencing) is one of the RNA-mediated gene expression control technologies that have therapeutic potential. This technology is based on the properties of tRNase Z^L that it can cleave any target RNA at any desired site under the direction of an appropriate artificial small guide RNA (sgRNA) and that cytosolic tRNase Z^L can modulate gene expression by cleaving mRNA under the direction of cellular 5'-half-tRNA or microRNA as sgRNA.

We have shown that heptamer-type sgRNA with simple chemical modifications can be taken up by human cells without any transfection reagents and can exist in the cells stably. We have also demonstrated that a “naked” heptamer-type sgRNA targeting the human Bcl-2 mRNA can induce apoptosis of leukemia cells without inducing the interferon

response.

In order to find candidate cancer therapeutic sgRNAs, we designed 160 heptamer-type sgRNAs targeting various human mRNAs, and examined them for inducing apoptosis in human leukemia and myeloma cell lines. We found that 40 of the 160 naked sgRNAs can efficiently induce apoptosis in at least one of the cancer cell lines. We also showed that a subset of the sgRNA library can significantly decrease levels of targeted cellular mRNAs. Furthermore, we demonstrated that 10 of the 40 effective sgRNAs can reduce tumor growth rates in mouse xenograft models. These results show that naked sgRNAs can induce apoptosis in leukemia and myeloma cells through targeting various mRNAs.

2) Analysis of molecular mechanism of the plant defensing BJ-AFP1

Antifungal defensins, BJ-AFP1, from *Brassica juncea*, inhibit the growth of yeast species *Pichia pastoris*, *Kluyveromyces lactis*, and human fungal pathogen *Candida albicans*, at microgram concentrations. However, molecular mechanisms by which BJ-AFP1 inhibit the growth of these yeast species are not known. We have characterized a functional role of the fungal sphingolipid glucosylceramide (GlcCer) in regulating sensitivity of the yeast species to BJ-AFP1. *gcs*-deletion mutants of both *C. albicans* and *P. pastoris* become resistant to BJ-AFP1. BJ-AFP1 induces plasma membrane permeabilization in *C. albicans* and *P. pastoris*. In contrast, no such BJ-AFP1-induced plasma membrane permeabilization was detected in *C. albicans*

and *P. pastoris* *gcs*-deletion mutants, which is resistant to BJ-AFP1. We also show that BJ-AFP1 induces reactive oxygen species (ROS) in *C. albicans* and *P. pastoris* in a dose-dependent manner, but not all in *gcs*-deletion mutants of both *C. albicans* and *P. pastoris*. These findings indicate that upstream binding BJ-AFP1 to glucosylceramide is needed for plasma membrane permeabilization and ROS production leading to yeast cell death.

3) Metabolic Engineering of *Escherichia coli* for Enhanced Production of 2-Deoxy-scylllo-inosose (a Precursor for Aromatic compounds) from Glucose

2-deoxy-scylllo-inosose (DOI) is a six-membered carbocycle formed by the multi-step direct cyclization of glucose-6-phosphate (G6P) catalyzed by 2-deoxy-scylllo-inosose synthase (DOIS), a key enzyme in the biosynthesis of aminocyclitol antibiotics in *Bacillus circulans* and is valuable as a precursor for aromatic compounds. DOI can also be conveniently converted by rather simple chemical reactions into benzenediols such as catechol and hydroquinone, which are important industrial chemicals. We constructed a metabolically engineered *Escherichia coli* strain ($\Delta pgi\Delta zwf\Delta pgm$) by disrupting genes for phosphoglucose isomerase, G6P dehydrogenase, and phosphoglucomutase (*pgi*, *zwf*, and *pgm*, respectively). Significant increases in the intracellular level of G6P were observed in *E. coli* mutant $\Delta pgi\Delta zwf\Delta pgm$ in the medium, compared with that achieved by *E. coli* wild-type. DOI production of this *E. coli* mutant into which the DOIS gene (*btrC*) had

been introduced showed strongly enhanced DOI productivity up to 26.9 g/L in the presence of 30 g/L glucose, plus 2% mannitol (less than in the case of wild type *E. coli*). The large scale fermentation of DOI by recombinant *E. coli* mutant $\Delta pgi\Delta zwf\Delta pgm$ was done using a jar fermenter. The DOI productivity became higher with increasing speed of agitation and successive pH adjusting. We were able to obtain DOI at 45.1 g/L from glucose 50 g/L under the optimum conditions. Furthermore, we developed a fed-batch-culture system in which 60-70 g/L of DOI was produced. These results demonstrated that DOI production by metabolically engineered recombinant *E. coli* may provide a novel efficient approach to produce aromatic compounds from renewable carbon sources (nearly 100% yield).

4. 発表論文

- 1) Muhs M, Yamamoto H, Ismer J, Takaku H, Nashimoto M, Uchiumi T, Nakashima N, Mielke T, Hildebrand PW, Nierhaus KH, Spahn CM. "Structural basis for the binding of IRES RNAs to the head of the ribosomal 40S subunit" *Nucleic Acids Res.* 39(12):5264-75 (2011)
- 2) Takako Sano, Masayuki Takahashi, Tadasuke Nozaki, Yoshiaki Takahashi, Masato Tamura, and Masayuki Nashimoto. (2011) Expanding the utility of heptamer-type sgRNA for TRUE gene silencing. *Biochem and Biophys Res Commun* 416, 427-432.

5. 著書および総説

- 1) 高久洋曉、梨本正之 「tRNase Z と TRUE gene silencing」

化学と生物 49(3)150-152(2011)

6. 招待講演、シンポジウム等

高久洋曉「芳香族バイオマスの微生物生産」、筑波大学革新的研究等支援プログラム「微生物バイオ資源の新領域の開拓と利用」、筑波大学、2011年12月3日

7. 学会発表

- 1) 脇坂直樹、石黒正路、梨本正之、高木正道、高久洋曉「進化工学的手法による芳香族化合物前駆体合成酵素の高活性変異体の取得とその前駆体生産の効率化」日本農芸化学会、京都、2011年3月26日
- 2) 小黒芳史、梨本正之、高木正道、高久洋曉「稲いもち病菌 *Magnaporthe grisea* における植物ディフェンシンの作用メカニズム解析」日本農芸化学会、京都、2011年3月26日
- 3) 提箸祥幸、高久洋曉、矢頭治「稻由来ディフェンシン様蛋白質の抗菌スペクトル解析及び抗菌活性領域の特定」日本農芸化学会、京都、2011年3月26日
- 4) 小黒芳史、山崎晴丈、梨本正之、高木正道、高久洋曉「稲いもち病菌 *Magnaporthe grisea* における植物ディフェンシンの作用メカニズム解析」糸状菌カンファレンス、東京、2011年11月16日
- 5) Masayuki Takahashi, Shiori Matsuda, Takako Sano, Norihiro Watanabe, Miwako Narita, Masuhiro Takahashi, Masato Tamura, Masayuki Nashimoto 「TRUE gene silencing : Finding blood cancer therapeutic sgRNAs」

2011 年国際 RNA 学会、Kyoto

6) Masayuki Takahashi, Shiori Matsuda, Yoshihiro Watabe, Atsushi Goto, Daichi Kamiya, Takako Sano, Norihiro Watanabe, Miwako Narita, Masuhiro Takahashi, Masato Tamura, Masayuki Nashimoto 「FINDING CANCER THERAPEUTIC sgRNAs BASED ON TRUE GENE SILENCING」 2011 年 9 月、国際核酸治療学会、Copenhagen

7) Mitsuoki Kawano, Masayuki Nashimoto, Masato Tamura 「マウス精子および大腸菌由来の sgRNA を用いた TRUE gene silencing」 2011 年 12 月、日本分子生物学会、Yokohama

8. その他特記事項

1) 外部資金

科研費

若手研究 (B)

課題名 : 酵母 tRNase ZL の細胞内機能の解明

研究代表者 : 高久 洋曉

挑戦的萌芽研究

課題名 : tRNase ZL の sgRNA となる新規 RNA の探索とそのがん病態との関係の解析

研究代表者 : 梨本 正之

基盤研究 (B)

課題名 : Wnt シグナルを介した骨と造血幹細胞制御の組織間ネットワークの分子機構
研究代表者 : 北海道大学・歯学研究科・教授 田村 正人

研究分担者 : 梨本 正之

基盤研究 (C)

課題名 : 全く新しい方法による標的 mRNA 切断を応用した腫瘍に対する新規核酸医薬の開発

研究代表者 : 新潟大学・医歯学系・准教授 成田 美和子

研究分担者 : 梨本 正之

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（文部科学省）

「薬」「食」融合研究による次世代型機能性食品開発基盤の確立と、その医療・健康指導への応用のための実践拠点形成

研究代表者 : 小西 徹也

共同／受託研究（民間）

高久 洋曉 2 件

その他研究費

JST 研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム（育成研究）

がん治療用 sgRNA 薬スクリーニングシステムの開発

研究代表者 : 梨本 正之

平成 23 年度 JST A-STEP

F Sステージ 探索タイプ

低炭素型社会に向けた酵母による糖からの化学工業原料前駆体の発酵生産

研究代表者 : 高久 洋曉

平成 22 年度 JST A-STEP

F Sステージ 探索タイプ

低炭素型社会に向けた組換え大腸菌による糖からの芳香族化合物前駆体の高発酵生産

研究代表者 : 高久 洋曉

公益財団法人内田エネルギー科学振興財団
試験研究費
酵母による糖からの化学工業原料前駆体の
非石油依存型発酵生産システムの開発
研究代表者：高久 洋暁

梨本 正之：新潟南高校 SSH 事業 運営指導
委員
高久 洋暁：SSI 臨地研修講師（新潟南高校）
高久 洋暁：SSH 課題講師（新潟南高校）
高久 洋暁：出張講義講師（新潟東高校）

2) 特許出願

特願 2011-88478

2種のヘプタマー型スモールガイド核酸を
含む組成物
発明者：梨本 正之

特願 2011-88479

LNA 修飾化ヘプタマー型ガイド核酸
発明者：梨本 正之

特願 2011-176322

ヒト血液がん細胞のアポトーシスを誘導す
るヘプタマー型スモールガイド核酸
発明者：梨本 正之

特願 2011-185594

ヒト白血病細胞のアポトーシスを誘導する
ヘプタマー型スモールガイド核酸
発明者：梨本 正之 ほか4名

3) 社会的活動

学会活動

高久 洋暁：新産業酵母研究会運営委員（会
計）
高久 洋暁：バイオマス利活用研究会委員
(幹事)

非常勤活動

梨本 正之：北海道大学大学院 生化学特別
講義 講師
梨本 正之：会津高校 出張講義 講師

生物機能化学研究室

Laboratory of Chemical Biology

教授 石黒 正路

Prof. Masaji Ishiguro, PhD

助教 田宮 実

Assist. Prof. Minoru Tamiya, PhD

1. 研究概要

生物機能化学研究室では、「小さな分子を使って、タンパク質の性質をとらえる」を大きな研究の枠として設定し、コンピュータシミュレーション・有機合成化学・分子生物学の3つをツールとして研究を進めている。

1) ペプチド核酸 (NAP) の合成研究

核酸を模倣した分子、いわゆる人工核酸は核酸分解酵素に耐性を有することからアンチセンス治療薬として注目されている。コンピュータシミュレーションと有機合成化学により、核酸とダブルストランドを形成し得る人工核酸を設計・合成し、その性質を確かめる。

2) ブラジキニン B1 受容体の作用機構

降圧、平滑筋収縮、発痛、血管透過性亢進など強力かつ多彩な生理活性を仲介するブラジキニン受容体 (B1R) は、注目されている G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の一つである。作用機構をコンピュータシミュレーションと有機合成化学をベースに明らかにする。

3) プロティンキナーゼ ATR の分子認識機構

五味子の実から単離されたリグナン類の

内、ゴミシン N に ATR の阻害作用があることが本学西田・小西らにより明らかにされたが、その結合部位や作用機構に関しては未だ不明である。ゴミシン N およびその放射線ラベル体、誘導体の合成を通じ、作用機構を明らかにする。

4) ネオクリンおよびミラクリンの甘味増強作用の機構

キンバイザサ科の植物とアカテツ科の植物からそれぞれ単離された、低分子量タンパク質であるネオクリンとミラクリンは、pH の値により甘味の強さが変化することが知られている。コンピュータシミュレーションにより、pH の違いによる両タンパク質の構造変化を予想する。

2. 2011年の研究成果

1) ペプチド核酸 (NAP) の合成研究

当研究室では既に、アミノ酸側鎖のβ位に核酸塩基を有するアラニン誘導体とグリシンがペプチド結合したジペプチドを1ユニットとする核酸ペプチド (NAP) が核酸と安定な二重螺旋を形成することをコンピュータシミュレーションにより予想した。そこで、実際に設計した NAP を合成しその物性を確かめることとした。その結果、GCGCGCGC の配列を有する NAP の合成に成功し、現在その物性を調べている。

2) ブラジキニン B1 受容体の作用機構

ブラジル原産の植物から単離されたセコステロイドの一種である velutinol A が非ペプチド性の天然物として唯一 B1R に対する拮抗作用があることが知られていた。この化合物を足掛かりとする構造活性相関を調べるため、まずは、当該化合物の全合成経路の開発を行なった。その結果、velutinol A の初の全合成に成功した。

3) プロテインキナーゼ ATR の分子認識機構

Gomisin N を合成するにあたり、問題となるのは、1) A 環と C 環を繋ぐビアリール結合にある軸不斉の制御と、2) B 環部 8 員環の構築である。1) に関しては、ビアリールラクトンのアミノアルコールによる不斉開環反応を、2) に関しては、オレフィンメタセシス反応を用いることにより解決することができ、gomisin N の不斉全合成を完了した。開発した合成経路を用いて、類縁体の合成および放射線ラベル化の検討を行なっている。

4) ネオクリンおよびミラクリンの甘味増強作用の機構

Wild Type のネオクリン二量体とその部位特異的変異体の水溶液中、各液性での分子動力学計算を行ない官能試験の結果と、pH の変化に伴う構造変化を比較した。その結果、中性では二量体を形成することにより甘味分子として働くが、酸性になると、この二量体形成が消失して一量体となり甘味分子となることが示唆された。

3. Research projects and annual reports

1) Synthesis of Nucleic Acid Peptide

During the course of the design of the artificial nucleic acid in our laboratory, the preliminary computer simulation suggested that the dipeptide consist of an alanyl glycine derivative having a nucleic acid base at β position, nucleic acid peptide (NAP), would form stable double helix with DNA or RNA. Thus, based on this result, NAPs having 8 units of the alanyl glycine derivative were synthesized.

2) Mechanistic Study on the Molecular Recognition of ATR

Gomisin N represent one of nearly forty dibenzocyclooctadiene lignans isolated from the fruit of *Schizandra chinesis*, a creeping vine native to northern China. The extracts from this lignan-rich plant have been used in Chinese and Japanese traditional medicine as an antitussive and a tonic. Recently, gomisin N found to specifically inhibit the ATR, a member of the phosphatidyl-inositol 3-kinase (PI3-kinase) like family of protein kinases (PIKKs). Although these lignans exhibit significant biological activity, the principal synthetic interest in this family of natural products lies within the unique structure. Enantioselective total synthesis of gomisin N was accomplished via diastereoselective biaryl lactone opening by using amino-alcohol for controlling the axial chirality and stereospecific ring closing metathesis (RCM) for the construction of 8-membered ring.

4. 発表論文

Tamiya, M.; Takada, F.; Isaka, N.; Iimura, N.; Ishiguro, M.: Modification of D-ring Moiety of Steroids—A Novel Palladium Catalyzed

Baeyer–Villiger type Rearrangement of Cyclic Silylenol Ether Derivatives, *Heterocycle* **2011**, 82, 1119–1125.

Hoshina, K.; Kawamura, H.; Tsuge, M.; Tamiya, M.; Ishiguro, M.: Metastable decomposition and hydrogen migration of ethane dication produced in an intense laser field. *J. Chem. Phys.* **2011**, 134, 064324–8.

Hosono Honda N, Kimura S, Tateda K, Horikawa M, Ueda C, Ishii Y, Ishiguro M, Miyairi S, Yamaguchi K.: Roles of *Pseudomonas aeruginosa* autoinducers and their degradation products, tetramic acids, in bacterial survival and behavior in ecological niches. *Microbes Environ.* **2011**, 26 160–164.

5. 著書および総説

特になし

6. 招待講演、シンポジウム等

石黒正路: GPCR の構造と機能の多様性とリガンドデザイン、ゲノム創薬フォーラム
野口照久記念シンポジウム（東京、平成 23 年 9 月 11 日）

7. 学会発表

国内学会

井坂修久、長谷川篤志、田宮 実、石黒正路: velutinol A の合成研究（口頭発表）日本薬学会第 131 年会（静岡大学、平成 23 年 3 月 28–31 日）

堀川学、小埜栄一郎、福井祐子、本間裕、国
兼聰、今井晴菜、高橋征司、中山亨、石黒
正路、河合洋介: ブドウ由来フラボノイド
配糖化酵素 VvGT5 及び VvGT6 の機能解析
(ポスター発表) 第 53 回天然有機化合物討
論会（大阪、平成 23 年 9 月 27–29 日）

井坂修久、長谷川篤志、田宮 実、石黒正路: velutinol A の全合成（口頭発表）第 62 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新潟大学、平成 23 年 11 月 26–27 日）

北澤貴明、井坂修久、田宮 実、石黒正路: Argeloside 類の合成研究（口頭発表）第 62 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新潟大学、平成 23 年 11 月 26–27 日）

田宮 実、眞柄良平、土屋裕徳、熊倉美佳、五十嵐久未、石黒正路: Gomisin N の全合成（口頭発表）第 62 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新潟大学、平成 23 年 11 月 26–27 日）

尾崎一弘、田宮佳奈、田宮 実、雲然啓太、石
黒正路: 核酸ペプチド (NAP) の合成研究（口
頭発表）第 62 回有機合成化学協会関東支部シ
ンポジウム（新潟大学、平成 23 年 11 月 26–27
日）

大久保崇之、中島健一郎、伊藤啓祐、三坂 巧、
阿部啓子、田宮 実、石黒正路: 甘味修飾タ
ンパク質の構造と甘味発現機構（口頭発表）
第 39 回構造活性相関シンポジウム（東京理科
大学薬学部、平成 23 年 11 月 28–29 日）

国際学会

Hiroshi Nishida, Naoto Tatewaki, Minoru Tamiya, Masaji Ishiguro, Nobuo Ikekawa and Tetsuya Konishi: Inhibition and molecular modeling of ATR protein kinase by Schisandrin B during DNA damage response. (ポスター発表) *4th Symposium on Nutrition, Oxygen Biology & Medicine, Paris, France, June 15–17th, 2011*

Isaka N.; Tamiya M.; Hasegawa A.; Ishiguro M.: The Concise Total Synthesis of Bradykinin Angagonist Velutinol A (ポスター発表) 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11) (京王プラザホテル東

京、平成 23 年 11 月 29–12 月 2 日)
Tamiya M.; Magara R.; Tsuchiya H.; Kumakura M.;
Ikarashi K.; Ishiguro M.: Synthetic Study on
ATR-inhibitor γ -Shizandrin and its Derivatives
(ポスター発表) 8th AFMC International
Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11
(京王プラザホテル東京、平成 23 年 11 月
29–12 月 2 日)

8. その他特記事項

1) 外部資金

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（文部科学省）

「薬」「食」融合研究による次世代型機能性食品開発基盤の確立と、その医療・健康指導への応用のための実践拠点形成

研究代表者：小西 徹也

受託／共同研究（民間）

石黒 正路 1 件

その他研究費

(独) 農業・食品産業技術総合研究機構生物系特定産業技術研究支援センター
生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業

「味覚修飾蛋白質ネオクリンとそのバリアントの機能解析・用途開発」
研究課題：G 蛋白質共役型ヒト甘味受容体とネオクリンの複合体の構造解析（石黒正路）

产学共同シーズイノベーション化事業（育成ステージ）

研究課題：脂肪酸受容体選択的作動物質の新規医薬品開発
研究分担者：石黒 正路

第 43 回(2011 年度)内藤記念科学奨励金(研究助成)

研究課題：B1R の作用機構の解明と創薬研究

研究代表者：田宮 実

2) 社会的活動

学会活動

石黒正路：日本薬学会構造活性相関部会常任幹事

植物資源学・細胞工学研究室
Laboratory of Plant Biotechnology

教授 田中 翔司
Prof. Hiroshi Tanaka, Ph.D.

助教 相井 城太郎
Assist. Prof. Jotaro Aii, Ph.D.

1. 研究概要

植物資源学・細胞工学研究室では、イネやソバ等を研究材料として、植物に農業上有用な表現形質の探索とその形質が現れるメカニズムを分子レベルで解明し、品種改良に役立てようとする研究を進めている。

イネでは、食料としての不良成分であるフィチン酸含量を低下させ、無機リンの含量が高まった作物を作成するために、分子生物学的手法と逆遺伝学的手法を用いて、種子中におけるリン代謝に関する知見獲得を目指している。また、ソバでは、新規デンプン形質を有する健康・機能性を強化した食品素材開発を目指すと共に、生産性に大きく関わる生殖や草型の形質を順遺伝学的手法による分子レベルの研究に取り組んでいる。

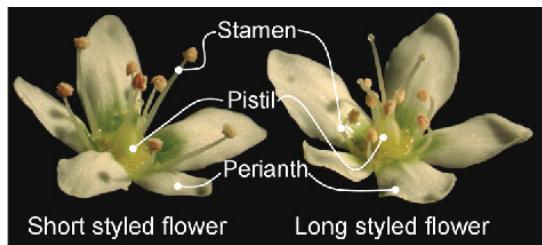
1) イネのリン代謝に関する研究

穀物の種子に含まれるリンの7~8割はフィチン酸として貯蔵されるが、非反芻家畜はフィチン酸を消化することができず多量のリンが排出され、湖沼の主な汚染源ともなっている。またフィチン酸は、様々な金属に強いキレート作用を示すため、食べると体内のミネラルの吸収を阻害することでも知られる。そこで、(独)農研機構 中央農研北陸研究センターとの共同研究で、無機リンの増加を指標として単離されたイ

ネ低フィチン酸突然変異体を用い、種子中におけるリン代謝に関する新知見の獲得を目指している。さらに、得られた成果を応用することによる低環境負荷ならびに高機能性植物を作出するための技術基盤構築を目指している。

2) ソバ属の生殖メカニズムに関する研究

植物は動物と違い動き回ることができないため、積極的な媚選びをすることができない。そのため多くの植物は、受粉時に自己の花粉と非自己の花粉を識別し、自己の花粉との受精を抑制する自他識別システムを有している。この自他識別システムは自家不和合性とも呼ばれ、花の形態が複数型あり、異なる型の花に由来する配偶子間で受精が行なわれる異型花型自家不和合性と花の形態には多型のない同型花型自家不和合性がある。C. Darwin の著書「Different forms of flowers」に掲載されているように、多くの植物において花の形態多型と自家不和合性が密接に関係した二花柱型自家不和合性が見られる。しかしながら、その分子



遺伝学的な機構は全く解明されていない。本研究の目的は、いまだに謎の多い異型花型自家不和合性の分子機構と進化を解明し、その成果を自殖性ソバ作出へ応用することにある。

3) ソバの有用形質に関する研究

国際的な穀物需給の逼迫と価格の高騰、輸入食品による食の安全を脅かす問題の発生をうけ、安心感が高い国産農産物を軸とした食と農の結びつき、いわゆる「地産地消」の強化が求められている。このような社会的要請をうけ、伝統的な健康食品として広く認識され、特に高齢者の嗜好に合致することからその需要が増加しているソバをモデルとして、有用性質に関わる遺伝子の機能解析とその応用により、健康・機能性を強化した食品素材開発を目指している。さらに、草型および生殖機構に関する知見を獲得することで、安定多収品種育種体系の構築を目指している。

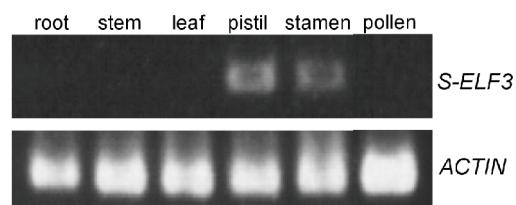
2. 2011年の研究成果

1)イネのリン代謝に関する研究

イネにおけるリン代謝に関する知見獲得を目的に、フィチン酸含量が低下し、無機リンの含量が高まったイネ突然変異体の原因遺伝子をポジショナルクローニング法による単離を試みた。まず、(独)農研機構 中央農研北陸研究センターにおいて「どんとこい」を原品種とする無機リン含量が高まった低フィチン酸変異体とカサラスとのF₂集団が育成された。DNAマーカーを用いた連鎖解析の結果、本変異体はこれまでに報告がない新規の遺伝子座に変異を有すことが明らかとなった。

2)ソバ属の生殖メカニズムに関する研究

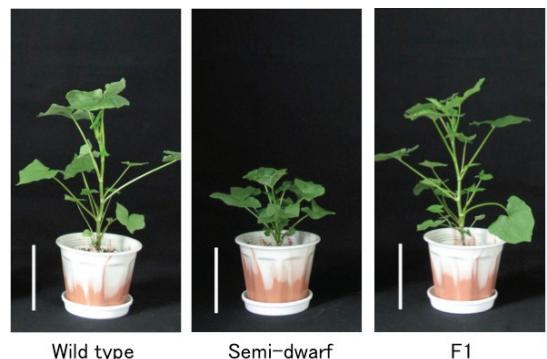
ソバの育種はその農業上の重要性にもかかわらずほとんど進んでいない。これはソバが他殖性であるため、収量が少なく、品種の維持が困難なためである。そこで、安定多収品種育種体系の構築を目指すため、ソバの自家不和合性に関わる遺伝子の解析を行なった。まず、短柱花と長柱花の花柱における転写産物を比較解析することで、短柱花特異的に発現する遺伝子を探索した。



さらに、集団遺伝学と逆遺伝学的手法により、短柱花の花器官特異的に発現する遺伝子を発見した。また、突然変異体を用いた順遺伝学的手法により、自家不和合性の雄性因子候補遺伝子を見出した。

3) ソバの有用形質に関する研究

多くの作物において、収量性向上に大きく貢献する半矮性形質に関する知見は蓄積しているが、ソバにおいてはマーカー選抜(MAS)育種に応用できる知見はない。そこでソバの半矮性形質に関わる遺伝子の単離を目的に、イオンビームの投射により得られた半矮性変異体の分子遺伝学的解析を実施した。植物の半矮性化の原因としては、



植物ホルモンの生合成・代謝系や情報伝達の異常が知られているため、ジベレリンとブラシノステロイドに対する生理応答試験を行なった。その結果、1つの変異体については、 10^{-4} M の GA₃ を投与すると草型が野生型に復帰することが認められた。したがって、本変異体はジベレリンの生合成・代謝系に関わる変異体として認定できると考えた。そこで、生合成・代謝系に関わる遺伝子の発現を調査したところ、代謝に関わる遺伝子が変異体において過剰に発現していることが明らかとなった。

3. Research projects and annual reports

Using rice and buckwheat as the main experimental materials, we are investigating the molecular mechanism of important agronomic characteristics, such as environmental stress, plant reproduction system and plant structure. Research activities also cover the improvement of agronomic and physiological characteristics and the development of crops adapted to low-input management and high-quality crops.

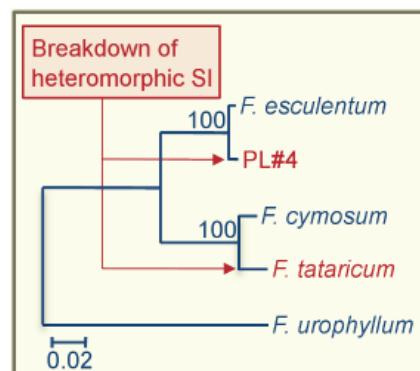
1) Genetic characterization of a low phytic acid mutant in rice.

Phytic acid is the most abundant form of phosphorus (P) in cereal grains. In addition to being essential for normal seedling growth and development, phytic acid plays an important role in human and animal nutrition. Previously, low phytic acid rice mutants were isolated by using a forward genetics approach. Those mutants are caused by single gene, recessive non-lethal mutations. DNA marker analysis revealed that one mutant was likely to be mapped in chromosome 12 as a novel locus in

phytic acid metabolism.

2) Molecular characterization of the S locus in buckwheat.

Self-incompatibility (SI) is an important reproductive system that prevents self-pollination in numerous flowering plants. In buckwheat (*Fagopyrum esculentum*), dimorphic flowers, (short-styled and long-styled flowers) are associated with a type of SI named heteromorphic SI, and two alleles (*S* and *s* alleles) at SELF-INCOMPATIBILITY complex locus (*S* locus) are thought to regulate the dimorphic flower morphs and intra-morph SI response. By in silico subtraction of the mRNA of long styles (*s/s*) from that of short styles (*S/s*), we identified an *S* allele-associated gene (*S-ELF*) that shows pistil- and stamen-specific expression. *S-ELF* was tightly linked to the *S* locus and disruption of *S-ELF* was associated with self-compatibility in *Fagopyrum* species.

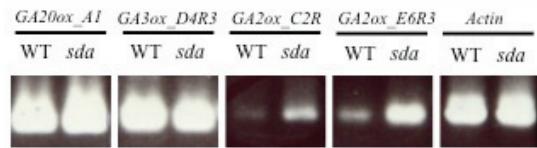


Our results suggest that *S-ELF* plays a significant role in heteromorphic SI system in *Fagopyrum* species.

3) Molecular characterization of semi-dwarf mutants in buckwheat.

Dwarf and semi-dwarf mutants offer gene resources for avoiding the excess application of

nitrogen fertilizer to support succulent growth. We obtained 7 semi-dwarf strains with lodging resistance by irradiating tartary buckwheat seeds (*Fagopyrum tataricum*) with gamma rays and various ion beams. The population of F₂ from crosses between semi-dwarf plants and their original varieties fitted a 3 : 1 segregated ratio of wild type to semi-dwarf type, suggesting that the semi-dwarf trait in these mutants were controlled by a nuclear single recessive gene. Judging from the plant type (wild versus semi-dwarf) in F₁ and F₂ of half diallel cross, it was estimated that three mutants had a common semi-dwarf gene (*sda*) and four mutants had another semi-dwarf gene (*sdb*). Exogenous GA treatment rescues the normal phenotype, suggesting that *sda* locus controls parts of GA biosynthesis.



Semi-quantitative RT-PCR analysis revealed that GA2ox was over expressed in semi-dwarf plant but not in wild plant.

4. 著書および総説

田中宥司「遺伝子組換え作物の生態系影響評価と共存のための管理手法の開発」環境研究叢書第18号（2011）p.124-134

5. 招待講演、シンポジウム等

地域交流講座 講師
長野県テクノ財長野県テクノ財団 講師

6. その他特記事項

1) 外部資金

科研費

基盤研究（C）

課題名：ソバにおける自家不和合性の遺伝的基盤の解明

研究代表者：京都大学・農学研究科・助教
安井 康夫

研究分担者：相井 城太郎

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（文部科学省）

「薬」「食」融合研究による次世代型機能性食品開発基盤の確立と、その医療・健康指導への応用のための実践拠点形成

研究代表者：小西 徹也

受託・共同研究（公設研究機関）

田中 宥司・相井 城太郎 1件

2) 社会的活動

学会活動

日本農芸化学会学術強化委員

公的活動

文部科学省 技術・学術審議会 生命倫理・安全部会 遺伝子組換え技術等専門委員会委員

非常勤活動

- ・お茶の水女子大学非常勤講師
- ・サイエンス・パートナーシップ・プロジェクト(SPP) 新潟市立万代高校 講師
- ・スーパー・サイエンス・ハイスクール(SSH) 臨地研修 新潟県立新潟南高校 講師
- ・新津高校総合学習 講師
- ・出張講義 新潟県 私立 北越高校

- ・FM 新津ラジオ番組
 - ・青少年のための科学の祭典
- 「4. その他」

植物育種セミナー世話人
新津中央ロータリークラブ会員

環境安全科学研究室
Laboratory of Environmental and
Safety Sciences

教授 川田 邦明
Prof. Kuniaki KAWATA, Ph.D.

助教 小瀬 知洋
Assist. Prof. Tomohiro Kose, Ph.D.

1. 研究概要

I . 鉄触媒を用いたペルフルオロオクタン酸の光分解の機構の検討

有機フッ素化合物は撥水・撥油性を有するという物性から消火剤、衣類、ワックスなど様々な用途に用いられている。しかし、その難分解性から環境中において幅広く検出され、水環境汚染への関心が高まっている。中でもペルフルオロオクタン酸(PFOA)は水溶性の高い残留性有機化合物であり、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)の第二種監視化学物質に指定された。その難分解性とペルフルオロオクタンスルホン酸と比較しても高い水溶性から、既存の水処理手法は水溶液中のヒドロキシルラジカルが PFOA とわずかにしか反応しないため適切ではない。したがって、近年、PFOA のより効率的な分解除去法が求められている。その分解除去法として紫外線と鉄(III)を用いた複合処理が用いられている。しかし、分解に及ぼす因子及び pH の影響についてはほとんど検討されておらず、その分解機構は解明されていない。本研究では PFOA の効率的な分解が報告されている鉄/紫外線複合処理を用い、処理水中の pH 及び共存イオンの影響について検討を行った。また、分解機構を解明するために、反応活性種の検出を行った。

II . 花卉に残留する農薬の分析前処理法及び室内放散性の検討

花卉の栽培において、花の美しさを保ち出荷す

るために、他の農作物と同様に農薬の散布が行われている。しかし、食品でない農作物である花卉類は、ポジティブリストの規制の対象外であり、残留農薬の基準値はなく、散布量についても野菜等の農作物ほど厳しく定められておらず、商品としての美しさを保つという観点から、過度に農薬を散布している危険性もある。このようなことから、農薬の花卉への残留及び室内環境中への揮発の可能性も考えられる。しかし、花卉について測定方法は確立されておらず、揮発性に関しても報告が少ない。そこで、三大花卉の一つであるキク (*Chrysanthemum morifolium*) を用い花卉に残留する農薬の分析前処理法及び室内放散性の検討を行った。

III. 縮合リン酸エステル類難燃剤の分解生成物の放散挙動とリスク評価

テレビ、パソコンなどの電気製品の難燃化には、多くの場合高い難燃化効果を持つ臭素系難燃剤(BFR)が使用してきた。しかしながら RoHS 指令によるポリ臭素化ジフェニルエーテルの規制に加え、ヘキサシクロプロモドデカンも POPs 条約における審議対象物質となっている。これらの規制により臭素などのハロゲンを用いない難燃剤への代替が進んでいる。従来より一部樹脂の難燃化に用いられてきた有機リン酸トリエステル類(OPEs)は、難燃化作用に加えて可塑化作用を有するため添加樹脂の機械特性が低下する。また OPEs は SVOC に準ずる揮発性を有するため長期的な難燃効果の維持

に不安が残るほか、室内空気の汚染源となることも懸念される。

近年これらの点を改良した有機リン系の難燃剤である縮合リン酸エステル類難燃剤(CPFR)の使用量が増加している。CPFRはリン酸トリエステルのエステル基部分に架橋構造を導入し、オリゴマー化した高分子量の難燃剤であり、分子量が大きいため揮発性が低く、樹脂を可塑化しない。しかしながら加水分解性を有することで知られるOPEsと同様のリン酸エステル結合を有するため、難燃化製品の使用時を想定した条件下においても同様の加水分解反応が起こることが確認されている。分解生成物にはフェノール類などのVOCに準ずる揮発性をもつ化合物も含まれていることから、難燃化製品使用時に室内環境の汚染源となることが懸念される。そこで本研究ではマイクロチャンバーを用いて2種のCPFR(ビスフェノールAビス-ジフェニルホスフェート(BDP)及びレゾルシノールビス-ジフェニルホスフェート(RDP))の分解生成物の室内放散挙動を解明し、リスク評価を行うことを目的とした。

IV. 河川における有機化合物並びに無機化合物の挙動と起源推定

河川には、大気降下物や流入排水などとともに、種々の有機化合物や無機化合物が供給される。これらの多くは、河川底質に移行して存在すると考えらえるが、分布や挙動については十分把握されておらず、起源についても解明されていない。そこで、特に市民生活に密接に結びついている中小河川を対象として、多環芳香族炭化水素類、トリテルパン類及び金属類の分布と挙動を明らかにするとともに、起源の推定を行うための手法の検討を行った。

V. 水田における農薬の挙動

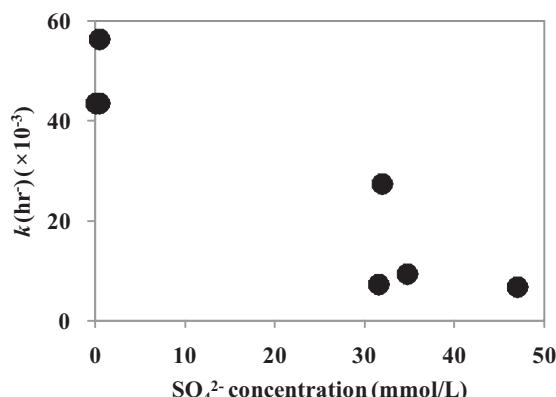
多種多様の農薬が生産、販売されており、病

害虫の駆除や除草等の目的で、主に農耕地で散布されている。特に水田に散布された農薬は、一部が排水とともに河川に流入する可能性があるため、河川の生態系への影響とともに、浄水処理における農薬対策などの問題が生じている。水田に散布された農薬は、水田土壤に移行するとともに、生物学的分解や化学的分解を受けて減少していくと考えられるが、その挙動については十分解明されていない。また、分解過程で生ずる分解生成物の挙動についても不明な点が多い。そこで、水田に散布された農薬やその分解生成物を対象として、田面水と水田土壤における減衰挙動を明らかにするとともに、排水に伴って河川に流出する農薬の割合を評価した。

2. 2011年の研究成果

I. 鉄触媒を用いたペルフルオロオクタン酸の光分解の機構の検討

ヒドロキシリラジカルによる Fe^{3+} の再生サイクルは連続的なPFOAの分解にとって重要であった。これらのことから、PFOAに対する光化学分解は SO_4^{2-} 濃度が低く、 Cl^- 濃度が高いpH 2の条件下でより効率的に引き起こされた。また、 SO_4^{2-} 濃度の増加は Fe^{3+} とPFOAの分解を妨害し、分解速度の減少を引き起こす可能性が考えられた。



II. 花卉に残留する農薬の分析前処理法及び室内放散性の検討

分析前処理では、一部を除き回収率が70%以上、RSDが20%以下と良好な結果が得られた。また、散布した5種の農薬のうち4種の農薬については放散が確認できた。しかし、指針値と比較したところ値が小さいことから人体への影響は少ないものと考えられる。

農薬の花卉試料からの回収率 (n=5)		
	回収率(%)	RSD(%)
Chlorothalonil	97	4.6
Hexaconazole	116	16
Carbaryl	126	5.0
Cypermethrin	82	14
Fenitrothion	109	2.1
Fenvalerate	75	9.2
Malathion	106	5.0

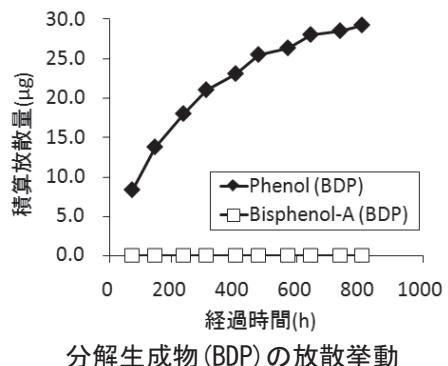
花卉1本当たりの農薬散布量、放散速度及び吸入曝露量(n=1)			
農薬散布量 ($\mu\text{g}/\text{unit}$)	放散速度 [$\mu\text{g}/(\text{unit} \cdot \text{h})$]	EFu	吸入曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg/day}$)
Chlorothalonil	2480	0.0089	0.00072
Hexaconazole	52	0.0012	0.00010
Cypermethrin	165	<0.00015	<0.000012
Fenitrothion	2725	0.059	0.0048
Malathion	1338	0.016	0.0013

III. 総合リン酸エステル類難燃剤の分解生成物の放散挙動とリスク評価

近年使用量が増加している2種のCPFR(BDP, RDP)において、分解生成物であるフェノール及びレゾルシノールの放散が確認された。フェノール放散量からリスク評価を行った結果、BDPは難燃化製品における使用時において、RDPと比較して相対的に高い安全性を有していると考えられる。

分解生成物の生成量および分配挙動 ($\mu\text{g/g}$)

	BDP添加PC/ABS		RDP添加PC/ABS	
	Phenol	Bisphenol-A	Phenol	Resorcinol
固相ディスク	29	<0.01	1100	0.35
チャンバー内壁	0.41	<0.01	0.21	0.0032
難燃化PC/ABS	330	360	9400	17



分解生成物(BDP)の放散挙動

IV. 河川における有機化合物並びに無機化合物の挙動と起源推定

新潟市秋葉区を流れる新津川は流域に明治後期から大正時代に産油が行われた新津油田を有し、現在でも新津川流域の随所で少量の原油が自噴している。その周辺には小学校や住宅地があり、身近な親水空間として住民に親しまれている。そこで、新津川の底質中における多環芳香族炭化水素類、トリテルパン類及び金属類の分布の特徴を明らかにした。また、これらうち、特に発がん性物質などを含む多環芳香族炭化水素類の起源を推定する手法として、chemical mass balance法と多変量解析法が有用であることを明らかにし、汚染源の推定を行った。

V. 水田における農薬の挙動

新潟市内の水田において散布された除草剤ピラゾレートとその分解生成物デトシリピラゾレートを対象として、田面水と水田土壤中における存在量の経時変動を明らかにした。また、その流出率を推定するとともに、ピラゾレートの半減期を推定できた。

3. Research projects and annual reports

I. Study on Photochemical Decomposition of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) by Iron Catalyst

Perfluorinated compounds including perfluoro-

octanoic acid (PFOA), which have been detected globally in the environment and in wildlife, have recently received a great deal of attention as environmental contaminants because of their specific characteristics. PFOA also has high water solubility compared to perfluorooctanesulfonic acid. In this study, the effect of pH and coexisting ion on the decomposition of PFOA was evaluated under a combined treatment of ferric ion and ultraviolet radiation. The defluorination ratio at pH 2 was 101% of the initial PFOA (48 μM) at 72 hr. The decomposition rate constant of PFOA during the initial 4 hr under pH 2 was 56×10^{-3} hr⁻¹. Furthermore, SO₄²⁻ ions might have interfered with the complexation of PFOA with Fe³⁺. Moreover, hydroxyl radical was detected in the treated water of pH 2, 3, and 3.5 using electron spin resonance spectroscopy. The hydroxyl radical oxidized Fe²⁺ to Fe³⁺, which was reduced by the PFOA decomposition. The strongest absorbance at 250 nm was observed at the treated water at pH 2. Consequently, the photochemical decomposition for PFOA was caused more efficiently under pH 2 by the strong UV absorbance and the relation of the hydroxyl radical.

II. Evaluation of pretreatment method and indoor diffusion for residual pesticides in cut flowers

Although a number of studies have been reported on determination and risk evaluation of pesticide residues in vegetables and flutes, little has been performed on those in cut flowers. In this study, a pretreatment method for determination of common seven pesticides in cut flowers was evaluated for gas chromatography-mass spectrometry. The overall recoveries were

75–126% and the relative standard deviations ranged from 2.1 to 16%. This method was successfully applied to cut flowers. Moreover, indoor diffusion was evaluated for five kinds of residual pesticides in cut flowers. The results showed that the four pesticides diffused form the flowers. However, the daily inhalation intakes of the pesticides were estimated at extremely low levels.

III. Study on emission behavior and risk assessment for breakdown products of condensed phosphoric ester flame retardants

Recently, the uses of condensed phosphoric ester flame retardants (CPFRs) have been increased. It is reported that parts of CPFRs were decomposed during the usage to their degradants including semivolatile phenols. In this study, two typical CPFRs, bisphenol-A bis(diphenyl phosphate) (BDP) and tetraphenyl resorcinol bis(diphenylphosphate) (RDP), were evaluated for their degradation in acrylonitrile butadiene styrene (ABS) resin, resulting that the retardants in the resin emitted phenol and resorcinol. Since the emitted amounts of phenols from RDP exceeded more than 30 times of those from BDR, BDR could have low risk compared to RDP.

IV. Distribution and behavior of organic and inorganic compounds in river and estimation of their origins

The characteristic distribution of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), triterpanes and was investigated in the surface sediments from the Niitsu River, a small river flowing in both urbanized and agricultural areas in Niigata Prefecture. To estimate the origins of PAHs, four methods were evaluated. The chemical mass

balance method and multivariate statistics methods were successfully applied to the source analysis of PAHs.

V. Behavior of pesticides in paddy water and soil after application

Behavior of the herbicide pyrazolate in paddy water and soil after application to paddy fields was measured, and the degradation of pyrazolate to detosyl-pyrazolate was evaluated. Then, the runoff ratios of the applied pyrazolate from the paddy fields were calculated. Furthermore, the respective mean values of the half-lives of pyrazolate in the paddy water and the soil were estimated.

4. 発表論文

M. Ohno, H. Hayashi, K. Suzuki, T. Kose, T. Asada and K. Kawata, Preparation and evaluation of magnetic carbonaceous materials for pesticide and metal removal, *Journal of Colloid & Interface Science*, **359**, 407–412 (2011).

大野正貴, 長沢俊輔, 田村崇晃, 鈴木和将, 小瀬知洋, 川田邦明: 水環境健全性指標の新しい表示法の試み, 用水と廃水, **53**, 734-739 (2011).

5. 著書および総説

川田邦明, 小瀬知洋: 農薬とその分解生成物質の環境動態, 化学物質と環境, **106**, 7-9 (2011).

6. 学会発表

M. Ohno, Y. Kubo, Esteban R Mino A, T. Kose, S. Nakai, W. Nishijima, and K. Kawata: Photochemical Decomposition of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) by Iron Catalyst The 4th IWA-ASPIRE Conference,

Tokyo, October 2 to 6, 2011.

大野正貴, 久保雄太, Esteban R Mino A, 小瀬知洋, 中井智司, 西嶋渉, 川田邦明: 鉄触媒を用いたペルフルオロオクタン酸の光分解の機構, 第 20 回環境化学討論会, 熊本市, 2011.7.16–18

黒瀬航, 小瀬知洋, 滝上英孝, 川田邦明: マイクロチャンバー法を用いた縮合リン酸エステル類難燃剤の分解生成物の室内放散挙動とリスク評価, 第 20 回環境化学討論会, 熊本市, 2011.7.16–18

田村崇晃, 鈴木和将, 小瀬知洋, 川田邦明: 新津川におけるトリテルパン類及び重金属を指標とした多環芳香族炭化水素類の起源推定, 第 20 回環境化学討論会, 熊本市, 2011.7.16–18

久保拓也, 長沢俊輔, 小瀬知洋, 川田邦明: 除草剤ピラゾレートの水田における消長, 第 20 回環境化学討論会, 熊本市, 2011.7.16–18

八巻巴, 高瀬 つぎ子, 川田 邦明, 浅田 隆志: 木質バイオマスの銅複合炭素化における生成物の特性, 化学工学会第 76 年会, 小金井市, 2011.3.22–24.

渡邊玲子, 高瀬 つぎ子, 川田 邦明, 浅田 隆志: カルシウム複合バイオマス炭素化物の水中リン除去特性に与える各種条件の影響, 化学工学会第 76 年会, 小金井市, 2011.3.22–24.

嶋準一, 高瀬 つぎ子, 川田 邦明, 浅田 隆志: 卵殻と炭素化物の併用による水中亜鉛除去特性, 化学工学会第 76 年会, 小金井市, 2011.3.22–24.

大倉遼一, 大野正貴, 小瀬知洋, 川田邦明, 浅田隆志, Esteban R Mino A, 中井智司, 西嶋渉: 強磁性体担持多孔性炭素材によるペルフルオロオクタン酸の分解, 第 45 回日本水環境学会年会, 札幌市,

2011.3.18-20.

塩谷奈美, 高井亜紗子, 小瀬知洋, 川田邦明, 鈴木和将 : 花卉に残留する農薬の分析前処理法及び室内放射性の検討, 第45回日本水環境学会年会, 札幌市, 2011.3.18-20.

長沢俊輔, 小瀬知洋, 川田邦明, 鈴木和将 : コンクリートスラッジ及びその再資源化における重金属の定量, 第45回日本水環境学会年会, 札幌市, 2011.3.18-20.

田村崇晃, 田村優喜, 猪狩友梨, 小瀬知洋, 川田邦明, 鈴木和将 : 新津川における多環芳香族炭化水素類等の起源推定, 第45回日本水環境学会年会, 札幌市, 2011.3.18-20.

大野正貴, 久保雄太, 大倉遼一, 小瀬知洋, 川田邦明, Esteban R Mino A, 中井智司, 西嶋渉 : 鉄触媒を用いたペルフルオロオクタン酸の光分解処理に関する研究, 第45回日本水環境学会年会, 札幌市, 2011.3.18-20.

7. その他特記事項

1) 外部資金

科研費

基盤研究（C）

課題名 : 輸入花き類中農薬の測定手法の確立及び室内中農薬の曝露・リスク評価

研究代表者 : 川田 邦明

若手研究（B）

課題名 : 室内環境におけるリン系新規難燃剤の放散・暴露リスク評価に関する研究

研究代表者 : 小瀬 知洋

その他研究費

環境研究総合推進費補助金（環境省）

循環過程を含む製品ライフサイクルにおける

BFR のリスクコントロールに関する研究

小瀬 知洋（共同研究者）

公益財団法人 鉄鋼業環境基金 研究助成
鉄担持活性炭を用いた有機ハロゲン化合物の吸着分解複合処理

研究代表者 : 川田 邦明

2) 社会的活動

学会活動

川田邦明: 日本環境化学会 理事, 評議員

川田邦明: 日本分析化学会関東支部新潟地区部会 幹事

小瀬知洋: 日本水環境学会関東支部 幹事

小瀬知洋: 第46回日本水環境学会年会 運営委員

公的活動

川田邦明: 環境省(事務局: 国立環境研究所), 化学物質暴露評価委員会, 検討委員.

川田邦明: 環境省(事務局: 環境計画研究所), 水質環境基準(健康項目)等検討委員会, 委員.

川田邦明: 国土交通省 北陸地方整備局北陸技術事務所, ダイオキシン類精度管理委員会, 座長.

川田邦明: 新潟県 都市計画審議会, 委員.

川田邦明: 新潟市, 亀田清掃センター運営協議会, 委員.

小瀬知洋: 国土交通省 北陸地方整備局北陸技術事務所, ダイオキシン類精度管理委員会, 委員.

非常勤活動

川田邦明: 社団法人日本環境測定分析協会 環境測定分析士試験・認定委員会, 委員.

川田邦明: 国立環境研究所 客員研究員

生物分子科学研究室

Laboratory of biomolecular Science

教授 武内 征司

Prof. Seiji Takeuchi, Ph.D.

准教授 中村 豊

Assoc. Prof. Yutaka Nakamura, Ph.D.

助手 小島 勝

Research Assoc. Masaru Kojima, Ph.D.

1. 研究概要

ポリフルオロアルキル化合物の特性を利用するフルオラスケミストリーは、有機化学の分野のみならず、その周辺領域へ応用されフルオラス科学という分野として認知されるようになってきた。有機合成化学の分野でフルオラスケミストリーは、主に分離手法を提供するものであり、目的化合物の迅速かつ効率的な合成、化合物ライブラリーの効率的な構築や触媒の回収・再利用に利用され、環境調和型の有機合成法を提供できるものと期待されている。このような観点から、生物分子科学研究室では、以下ののようなフルオラスケミストリーに関わる研究を2本柱とした研究を展開している。

1) フルオラスタグ法による生理活性化合物の迅速合成

フルオラス保護基を用いたフルオラスタグ法あるいはフルオラスマックスチャーハン合成法を利用して、微生物、海洋生物および植物から得られる生理活性物質およびその類似体の効率的な合成法の開発を行う。

2) フルオラス不斉有機触媒反応の開発

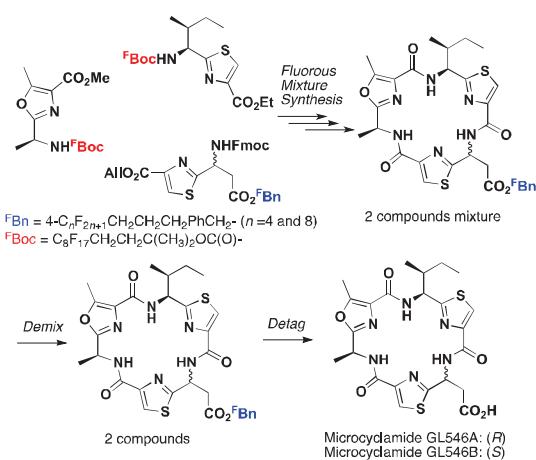
フルオラス化合物の特性である有機溶媒や水と親和性が低いこと、溶解性の温度依存性が高いことなどをを利用して簡単に回収ができ、再利用することができるリサイク

ル型の不斉有機触媒の開発を行う。

2. 2011年の研究成果

1) フルオラスタグ法による生理活性化合物の迅速合成

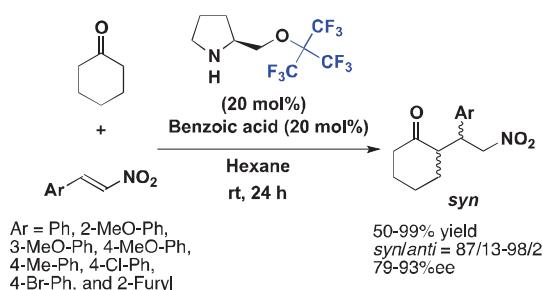
シアノバクテリアが産生するチアゾールやオキサゾール環などで修飾された環状ペプチド群は、抗腫瘍性などの生理活性を有し、「シアノバクチン」と総称される。これらの中で、互いにジアステレオマーの関係にあるミクロシクラミド GL546A と GL546B の提出構造の合成をフルオラスマックスチャーハン合成で行った。しかし、合成した化合物の NMR データは報告されているものと一致せず、提出構造の訂正が必要であることを明らかにした。



2) フルオラス不斉有機触媒反応の開発

プロリノールのパーフルオロ *tert*-ブチル

エーテル誘導体を合成し、これを触媒としてシクロヘキサンと *trans*- β -ニトロアルケンとの不斉マイケル付加反応を行ったところ、高収率、高エナンチオ選択性に付加体を与える、高い触媒活性を有していることを明らかにした。



3. Research projects and annual reports

1) Expedited syntheses of bioactive compounds by fluorous tag method.

Microcyclamides are cyclic peptides bearing thiazole and methyloxazole rings isolated from cyanobacteria. Total synthesis of microcyclamides GL546A and GL546B has been achieved using a fluorous mixture synthesis method. The NMR data of the products were not identical with those reported for natural microcyclamides. Thus, the proposed structure for natural microcyclamides must be revised.

2) Development of novel fluorous organocatalytic reactions.

Prolinol nonafluoro *tert*-butyl ether was synthesized. The prolinol fluoroalkyl ether catalyst demonstrated good reactivity and enantioselectivity in enantioselective Michael addition of cyclohexanone to *trans*- β -nitroalkenes (up to 99% yield, syn/anti=95/5, 93% ee).

4. 発表論文

M. Kojima, Y. Nakamura, Y. Ito, and S. Takeuchi, Ring Cleavage Reactions of Methyl α -D-Allopyranoside Derivatives with Phenylboron Dichloride and Triethylsilane, *Molecules*, 16 • 12, (2011), 10303-10313.

M. Kojima, Y. Nakamura, S. Akai, K. Sato, and S. Takeuchi, Total syntheses of (+)- and (-)-1,3,4,5-tetragalloylapiitol and revision of absolute configuration of naturally occurring (-)-1,3,4,5-tetragalloylapiitol, *Tetrahedron*, 67 • 43 (2011), 8293-8299.

M. Kojima, Y. Nakamura, K. Komori, S. Akai, K. Sato, and S. Takeuchi, Total synthesis of cucurbitoside-like phenolic glycosides by double fluorous and acyl mixture synthesis, *Tetrahedron*, 67 • 43, (2011), 8276-8292.

5. 招待講演、シンポジウム等

中村 豊、フルオラスタグ法を用いた生物活性天然物の合成研究、フルオラス科学研究会第4回シンポジウム、堺市、2010.10.7

6. 学会発表

国際学会

Y. Nakamura, M. Watanabe, M. Kojima, S. Takeuchi, Highly enantioselective Michael addition of cyclohexanone to nitroolefins catalyzed by perfluoro *tert*-butoxy pyrrolidine, International Symposium on Fluorous Technologies (ISoFT'11), Hong Kong, 2011. 12.1

国内学会

小島 勝、安野喜明、中村 豊、武内征司、3,6-ジデオキシ-3,6-イミノ糖誘導体を有機触媒とした不斉マイケル付加反応(その2)、

第 62 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新潟シンポジウム）、新潟市、
2011.11.27

小島 勝、安野喜明、中村 豊、武内征司、
3,6-ジデオキシ-3,6-イミノ糖誘導体を有機
触媒とした不斉マイケル付加反応（その 1）、
第 62 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新潟シンポジウム），新潟市、
2011.11.27

小島 勝、伊藤祐介、中川祐樹、中村 豊、
武内征司、メチル α -D-アロピラノシド誘導
体のエンド開裂を利用した炭素-炭素結合
構築法の開発、第 62 回有機合成化学協会関
東支部シンポジウム（新潟シンポジウム），
新潟市、2011.11.26

小島 勝、伊藤祐介、中村 豊、武内征司
メチル α -D-アロピラノシド誘導体のエンド
開裂を利用した炭素-炭素結合の構築、第
30 回 日本糖質学会年会、長岡市、2011.7.13
小島 勝、安野喜明、中村 豊、武内征司、
3,6-ジデオキシ-3,6-イミノ誘導体の有機触
媒としての機能評価、第 30 回 日本糖質学
会年会、長岡市、2011.11.12（平成 23 年 7
月 11 日～13 日、長岡）

中村 豊、渡辺未希、小島 勝、武内征司、
パーカルオロ *tert*-ブチル基を有するピロリ
ジン誘導体を有機触媒とした不斉マイケル
付加反応、第 61 回有機合成化学協会関東支
部シンポジウム（千葉大シンポジウム），千
葉市、2011.5.22

導への応用のための実践拠点形成
研究代表者：小西 徹也

2) 社会的活動

学会活動

中村 豊：公益社団法人有機合成化学協会
関東支部幹事

7. その他特記事項

1) 外部資金

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（文
部科学省）

「薬」「食」融合研究による次世代型機能性
食品開発基盤の確立と、その医療・健康指

食品機能科学・食品分析科学研究室
Laboratory of Functional and Analytical
Food Sciences

教授 小西 徹也
Prof. Tetsuya KONISHI, Ph.D.

准教授 佐藤 真治
Assoc. Prof. Shinji SATO, Ph.D.

1. 研究課題・概要

食養・食療機能をベースとした食品機能研究の展開

Food is medicine (食薬同源) は洋の東西を問わず古代から広く認識されていた概念であるが、現在では基本となる栄養機能に加えて、食素材や食品因子の薬理、生理的作用が注目されている。疾病予防を中心とした食養機能と疾病の治療改善に関わる食療機能という基本概念をもとに食素材、および食品因子の機能性を、ヒト、動物、細胞、分子のレベルで評価、実証し、作用機構を明らかにすることで疾病予防や改善、補完医療分野への食機能の合理的な応用を図るために戦略の確立、そのための用量管理などの問題解決を図る。

1) 疾病予防の基本戦略としての抗加齢食品機能の研究

三大死亡要因であるガン、循環器系疾患に加えて認知症が長寿社会の QOL 阻害要因として大きな比重を占めており、その予防や改善が食品機能研究の大きな課題となっている。それらの病態は加齢疾患の側面があり、また、共通項として酸化ストレスが直接、間接に関わる。生体ホメオスタシスに中心的な役割を持つ脳は基本的に酸化ストレスに脆弱な組織である。本研究では加齢疾患と脳という観点から、抗酸化をベ

ースに脳老化を抑え、認知症などの発症を抑制、改善する食品素材、食品因子の作用解明を薬理学的認知症モデル、遺伝的老化促進モデルマウスなどを用いて進め、医薬品と食品機能因子の作用特性の異同を明らかにすることで食機能による疾病予防、改善の基本戦略を探る。

2) 食素材、食品機能因子の補完医療への応用研究

補完代替医療は食療機能の応用分野の一つである。医療的応用を図るために解明されなければならない問題は dose/response と作用機構の分子レベルでの解明である。生薬五味子の主要リグナン、シサンドリン B ががん細胞の DNA 損傷チェックポイントシグナルの特異的阻害剤であるという先の我々の発見をもとに、細胞の DNA 損傷応答反応に対する食品因子の作用の分子メカニズムの解明を進め、食品機能因子の作用特性の医薬品との相違を明らかにすることで補完医療用機能性食品という新たな概念で食品機能分子を抗がん治療増感や副作用防御へ応用する方途を確立する。

3) メタボリック症候群予防・改善機能を持つ食品素材、因子の研究

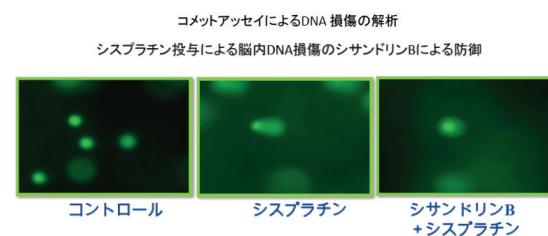
糖尿病、高血圧、高脂血症などのメタボリック症候群(生活習慣病)を予防するために

は、内臓脂肪蓄積型の「肥満症」の発症を予防し、インスリン抵抗性の惹起を阻止することが非常に重要である。本研究では血糖値調整および脂質代謝異常改善に作用する食品因子、素材の動物、細胞レベルの機能評価を通してメタボリック症候群予防機能食品の開発に繋げる。インスリン抵抗性は高血糖状態が長期間持続することによって惹起されるため、食後の血糖値の変動をより厳密に管理することが必要となる。摂食後の急激な血糖値の上昇を抑制し、インスリン抵抗性の惹起を阻止する食品の開発を企業連携で進め、機能評価を行うと共に、セカンドミール効果など食育にも資する現象の機構解明を進める。

2. 2011 年の研究成果

脳酸化ストレスを防御する薬用キノコや漢方生薬から単離した抗酸化低分子が複合処方と同じように酸化ストレス発症、脳機能低下などを効果的に防御すること、その背景として RAGE など細胞内標的分子の発現調整機能を持つことなどを明らかにし、抗酸化多機能性分子としての特性が食品機能因子の特徴の一つであることを示唆した。

また、シサンドリン B および抗酸化食品 AOB などの DNA 損傷チェックポイントシグナルへの作用を解析、中心的な役割を果たしているキナーゼを阻害する機構を明らかにした。スクアレン、シサンドリン B は一方でシスプラチンの引き起こす DNA 損傷や遺伝子毒性を抑制し、損傷修復を促進するなど抗がん剤によるガン治療に伴う副作用軽減と治療増感への応用の可能性を明らかにできた。



マイタケ、短梗五加、プチヴェールなどの機能性食材が血糖値コントロール作用や脂質代謝調整作用を有することを動物実験で明らかにした。また、マイタケの免疫調整作用を明らかにすることができた。

メタボリック症候群予防食品開発を目的に、アミロース含量が高く低 GI 食品であるインディカ米と玄米を用いて製造したライスパスタと在庫過剰状態である日本米と食物繊維が豊富に含まれているマイタケ熱風乾燥粉末を混合した試料を作成し、アミラーゼによる *in vitro* でんぶん消化性試験とセカンドミール効果を含むラットを用いた基礎検討と健常ボランティアによる機能評価を行った。その結果、玄米やマイタケ粉末を混合することによってアミラーゼによる消化性が抑制されることとセカンドミール効果を含む食品摂食後の血糖値の上昇が有意に抑制されることが明らかとなった。

3. Research projects and annual reports

Multifunctional property of low molecular antioxidant isolated from mushroom and oriental herb

Low molecular polyphenolic compounds were found to have same potential as antioxidant herbal formula in preventing functional deficit and oxidative stress in the pharmacological and physiological dementia animal models.

Complimentary role of food functions in cancer therapy

Several antioxidant food factors such as squalene and Schisnadrin B were shown to have bifacial functions in the cells damaged by anticancer drugs or radiation, that is, oxidative stress protection and enhanced anticancer drug action through inhibiting DNA damage checkpoint signaling. Further these antioxidant molecules have high potentiality in preventing DNA damage production and genotoxicity induced by cis-platin.

Second meal effect of functional foods in healthy subjects

Reduction of postprandial hyperglycemia is important in the prevention and treatment of type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. Consumption of low glycemic index (GI) breakfast diminished the glucose response after lunch, and the ability of this breakfast is known as the second meal effect (SME). The aim of this study was to examine the SME of functional foods using white rice. Nineteen healthy subjects participated in this study. The subjects ate the reference (glucose 0, 25, 50, 75 g) and the test functional foods (50gavailable carbohydrate) breakfast. Three hours later, the subjects were fed the same standard (white rice containing 65.8 g available carbohydrate) lunch. Finger prick capillary blood samples were taken for measurement of glucose, insulin, non-esterified fatty acids (NEFA), and triglyceride (TG). The values of the post-lunch incremental area under the curve of plasma glucose levels ($PLAUC_{GLU}$) in glucose 75 g, white rice and rice cracker ingestion groups

were significantly lower than that in glucose 50 g breakfast group. The value of $PLAUC_{GLU}$ decreased in accordance with the decrease of the post-lunch area under the curve of plasma NEFA levels ($PLAUC_{NEFA}$) in all breakfast groups except the chocolate breakfast group and there was a significantly positive correlation between $PLAUC_{NEFA}$ and $PLAUC_{GLU}$ ($\gamma^2 = 0.663$, $P<0.05$). It was clarified that white rice and rice cracker have the potential to regulate postprandial responses to a second meal by reducing NEFA competition for glucose disposal.

4. 発表論文

- 1) Vijayasree V. Giridharan, Rajarajan A. Thandavarayan, BhilwadeHari Narayan, Kam Ming Ko, Kenichi Watanabe and **Tetsuya Konishi**, 「Schisandrin B, attenuates cisplatin - induces oxidative stress genotoxicity and neurotoxicity through modulating NF - kappaB pathway in mice.」 Free Radic Res. 2011 Nov 7.[Epub ahead of print]
- 2) RouhollahMotafakkerazad, Man-yuan Wang, Naoki Wada, Seiichi Matsugo and **Tetsuya Konishi**, 「Simple HPLC Evaluation of Lipoamidase Activity in Tissue Using a Newly Synthesized Fluorescent Substrate, Dansyl- α -lipoyllysine」, J NutrSciVitaminol, 57, 377-382, 2011
- 3) RajarajanAmirthalingamThandavarayan, VijayasreeVayalanelloreGridharan, Kenichi Watanabe and **Tetsuya Konishi**, 「Diabetic Cardiomyopathy and Oxidative Stress: Role of Antioxidants.」 CardiovascHematol

- Agents Med Chem. 2011 Sep 9.[Epub ahead of print]
- 4) VijayasreeVayalanelloreGridharan, RajarajanAmirthalingamThandavarayan, Vasudevan Mani, Taranalli Ashok Dundapa, Kenichi Watanabe and **Tetsuya Konishi**, 「*Ocimum sanctum* Linn. Leaf Extracts Inhibit Acetylcholinesterase and Improve Cognition in Rats with Experimentally Induced Dementia」 J Med Food. 14(9):912-9, 2011
 - 5) VijayasreeVayalanelloreGiridharan, RajarajanAmirthalingamThandavarayan and **Tetsuya Konishi**, 「Amelioration of scopolamine induced cognitive dysfunction and oxidative stress by *Inonotus obliquus* – a medicinal mushroom」 Food & Function 2(6):320-7, 2011
 - 6) BhilwadeHari Narayan, Naoto Tatewaki, VijayasreeVayalanelloreGiridharan, Hiroshi Nishida and **Tetsuya Konishi**, 「Modulation of doxorubicin-induced genotoxicity by squalene in Balb/c mice」 Food & Function 1(2):174-9, 2011
 - 7) **Tetsuya Konishi**, 「From herb to kitchen and bedside : food factors are pharmacological molecules with antioxidant activity」, Free Radical Research, 45(8):863, 2011
 - 8) Seiichi Matsugo, ToshinoriBito, and **Tetsuya Konishi**, 「Photochemical stability of lipoic acid and its impact on skin aging」 Free Radical Research, 45(8):918-24, 2011
 - 9) 井上裕、佐藤遙香、金本郁男、**佐藤眞治**、岩瀬晴信、中村和男、岩瀬礼子、大下正晃、「療養病床入院中の高齢者における半固体栄養食を用いた長期栄養管理に関する検討」、機能性食品と薬理栄養、6、255-263 (2011)
 - 10) 西田浩志、栗山由加、川上賀代子、武井裕輔、千葉貴裕、増田秀美、風間克寿、大塚彰、**佐藤眞治**、**小西徹也**、「高脂肪食給与マウスにおける新野菜チヂミの抗肥満作用」、日本栄養・食糧学会誌、64、169-175、(2011)
 - 11) Giridharan VV、Thandavarayan RA、**佐藤眞治**、Ko KM、**小西徹也**、「Prevention of scopolamine-induced memory deficits by schisandrin B, an antioxidant lignan from Schisandrachinensis in mice.」、Free Radic Res., 45、950-8、(2011)
 - 12) Vijayasree V. Giridharan, Rajarajan A. Thandavarayan, and **Tetsuya Konishi**, 「Effect of shengmai-san on cognitive performance and cerebral oxidative damage in balb c mice」 Journal of Medicinal food, 9(9):1-9, 2011
 - 13) Kayoko Kawakami, Hiroshi Nishida, Naoto Tatewaki, Yuki Nakajima, **Tetsuya Konishi** and Masao Hirayama,「Persimmon leaf extract inhibits the ATM activity during DNA damage response induced by doxorubicin in A549 lung adenocarcinoma cells」 Biosci. Biotechnol. Biochem. 75(4), 100738- 1-6, 2011
- ### 5. 著書および総説
- 1) **佐藤眞治**、「日本米を利用した高機能性ライスパスタの開発と機能評価」、財団法人飯島記念食品科学振興財団平成 21 年度年報、54-59、(2011)
 - 2) 菊池透、松井由美子、富崎悦子、塙佐敏、宮西邦夫、太田優子、本間昭子、住吉智

子、佐藤眞治、伊藤美千代、小松崎明、「食育・健康づくり」、新潟市8大学連携研究事業 小児生活習慣病予防プログラム開発業務報告書新潟市児童・生徒の生活習慣病健診 事前事後指導参考資料集、(2011)

6. 招待講演、シンポジウム等

Tetsuya Konishi, (Symposist) Brain is the primary target of antioxidant lignan, Schisandrin B, from *Schisandrachinensis* “The 6th CCTCNM-KSP-JSP Joint Symposium on Pharmacognosy” Shenyang, China, Oct 20-22
Tetsuya Konishi, (Symposist) Schisandrin B, a major lignan of *Fructus Schisandraeis* a multifunctional antioxidant, LPI Diet and Optimum health, Corvalis, Oregon Sept 13-15, 2011

Tetsuya Konishi, (Symposist) Antioxidant small phenolics from Charga Mushroom prevents age-dependent decline of brain functions in senescence accelerated mice (SAM), NAPA 2011, Gionji, Korea Feb 15-19

Tetsuya Konishi, (plenary Lecture) Functional property of Food Factor: Is it the same as Drug?, International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods (ISNFF2011) (札幌、2011)

7. 学会発表

- 1) 館脇直人、西田浩志、小西徹也、「抗酸化食品AOBの食養、食療的機能の解明」第11回AOB研究会（北海道、2011）
- 2) 館脇直人、新保友宏、Hari N. Bhilwade, 早川陽喜、本間隆、小西徹也、「ガン細胞移植モデルマウスの腫瘍成長に対する継続的サウナ入浴の影響」第64回日

本酸化ストレス学会（北海道、2011）

- 3) Hironori Sugiyama, Seiichi Matsugo, Tetsuya Konishi, Toshinari Takamura, Shuichi Kaneko, Kiyoko Tanaka, Kan Kanamori, “Biological effect of vanadium complexes of α -lipoic acid derivatives”, Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation (ADHOC) (沖縄、2011)
- 4) 小西徹也、ラジャラジャン・タンダバラヤン、松郷誠一、モタファッカーザド・ルーフォラ、「老化促進モデルマウス(SAMP8)による薬用キノコチャガの低分子フェノール化合物の脳老化促進防御の検証」、第26回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会（岐阜、2011）
- 5) Naoto Tatewaki, Bhilwade Hari Narayan, Hiroshi Nishida and Tetsuya Konishi, Potentiation of Tumor Growth Inhibition by Doxorubicin by Squalene in BALB/c Mice, International Conference on Food Factors (ICoFF2011), (Taipei, Taiwan, 2011)
- 6) 川面香奈、佐藤眞治、田中昭弘、鈴木蘭、山崎春佳、小西徹也、「ラットの糞便排泄と盲腸内容物に及ぼすマイタケ熱水抽出物質の影響」、第16回日本食物纖維学会学術集会、2011年11月26~27日、独立行政法人国立健康・栄養研究所講堂、東京
- 7) 笹川克己、峰尾茂、佐藤眞治、小西徹也、「ラット骨格筋内糖質代謝に及ぼすイソマルチロースの影響」、第66回日本体力医学会大会、2011年9月16~18日、海峡メッセ下関・下関市生涯学習プラザ、山口
- 8) 川面香奈、佐藤眞治、田中昭弘、吉野史

- 彦、鈴木蘭、小西徹也、「マイタケの血糖値上昇抑制効果とインスリン抵抗性改善効果」、第 10 回日本 Glycemic Index 研究会、2011 年 7 月 10 日、東京慈恵会医科大学、東京
- 9) 北村香織、曾根保子、大野友莉子、田口麻里、山王丸靖子、佐藤眞治、三宅紀子、倉田忠男、鈴木恵美子、「週齢の異なるラットにおけるアスコルビン酸の体内動態について」、第 65 回日本栄養・食糧学会大会、2011 年 5 月 13~15 日、お茶の水女子大学、東京
- 10) 川面香奈、西田浩志、佐藤浩二、川上賀代子、平山匡男、佐藤眞治、田中昭弘、小西徹也、「脂質代謝に及ぼすマイタケ抽出物摂取の影響」、第 65 回日本栄養・食糧学会大会、2011 年 5 月 13~15 日、お茶の水女子大学、東京
- 11) 笹川克己、金子祐己、峰尾茂、佐藤眞治、小西徹也、「イソマルチロースのグルコーススパイク抑制効果」、第 65 回日本栄養・食糧学会大会、2011 年 5 月 13~15 日、お茶の水女子大学、東京
- 12) 笹川克己、金子祐己、峰尾茂、佐藤眞治、小西徹也、「イソマルチロースの血糖上昇抑制とグリコーゲン合成との関連」、日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月 28 ~31 日、静岡
- 13) 川面香奈、佐藤眞治、田中昭弘、西田浩志、小西徹也、「2 型糖尿病ラットにおけるマイタケ抽出物質の抗糖尿病効果」、日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月 28 ~31 日、静岡

8. その他特記事項

1) 外部資金

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（文

部科学省）

「薬」「食」融合研究による次世代型機能性食品開発基盤の確立と、その医療・健康指導への応用のための実践拠点形成
研究代表者：小西 徹也

受託／共同研究（民間）

小西 徹也 5 件

その他研究費

新潟県地域結集型研究開発プログラム（独立行政法人科学技術振興機構）

「食の高付加価値化に資する基盤技術の開発」

中核機関：財団法人にいがた産業創造機構
研究テーマ：高圧食品の毒性評価による安全性確保（小西 徹也）

平成 23 年度新たな農林水産政策を推進する実用技術開発事業（農林水産省）

「圧力感受性酵母の作出とその酵母を利用した機能性を有する発酵食品群の開発」

中核機関：越後製菓株式会社

研究テーマ：圧力感受性酵母を利用した発酵食品の機能性成分の消長、探索（小西 徹也）

生物系特定産業技術研究支援センター 民間実用化研究促進事業「まいたけ免疫制御成分の特定と機能性食品としての開発研究」（小西徹也、佐藤眞治）

佐藤 真治：平成 22 年度 新潟市-大学連携「食育・健康づくり」研究事業

小児生活習慣病予防対策プログラム開発業務

佐藤 真治：平成 23 年度 新潟市-大学連携
「超高齢化社会への対応」研究事業：安全
と健康が確保された高齢者就労を可能とす
る社会づくり推進研究事業

食品・栄養科学研究室

Laboratory of Nutrition and Food Science

准教授 西田 浩志

Assoc. Prof. Hiroshi Nishida, Ph.D.

助教 永塚 貴弘

Assist. Prof. Takahiro Eitsuka, Ph.D.

1. 研究概要

人の健康における“食”的役割は大きい。なかでも栄養については、その重要性が極めて大きく、これまで生体内で生合成できない化合物をいかに効率よく摂るかというクラシックな観点で研究が進められてきた。しかし近年では、食品およびその成分の新たな「機能性」を見出し健康維持や疾病予防に寄与するという新しい観点に移行して来ていることは周知である。本研究室では、既知および未知の食品成分による生理作用を生化学的な解析や遺伝子発現解析（ニュートリゲノミクス）を応用することで、人の健康維持および疾病予防につなげるための情報集積や健康戦略の構築に寄与することを目的とする研究を行ってきた。また、脂質・糖質・タンパク質代謝制御に加えて、機能成分による抗ガン作用や高血圧作用についても研究を行っている。

2. 2011年の研究成果

1) 高脂肪食給与マウスにおける新野菜プチヴェールの抗肥満作用

芽キャベツとケールの交配から生まれた新しい野菜であるプチヴェールはカルシウムなどをはじめとしたミネラルやビタミン・βカロテンなどの栄養素に富んだ野菜であることから、その機能性に関する研究成果が待たれている。研究では高脂肪高シ

ヨ糖高コレステロールの肥満誘導食（ウエスタン飼料）を与えたマウスに対してプチヴェールがどのような影響を及ぼすかを検討した。通常食群(CT)、通常食+5%プチヴェール群(PV)、ウエスタン飼料群(W)、ウエスタン飼料+5%プチヴェール群(WPV)の4群を設定した。ウエスタン飼料給餌による体重および内臓脂肪重量の増加をプチヴェールが抑制した。トリグリセリド(TG)およびコレステロール値を測定したところ、血中および肝臓ではプチヴェールの明確な作用が確認されなかったものの、糞中への排泄量をプチヴェールが有意に促進することが分かった。また、ウエスタン飼料による肝臓中の脂肪酸合成酵素(FAS)の活性上昇をプチヴェールが抑制することも明らかになった。プチヴェールは脂肪酸代謝や糞中への脂質排泄を制御することでマウスの肥満を抑制することが示唆された。

2) A549 肺ガン細胞のドキソルビシン誘導性DNA損傷において柿葉抽出物はATM活性を阻害する

柿葉(PLE)は2'位にガロイル基をもつフラボノール(PLEg)を含有し、ガロイル基による生理機能の増強が期待できる。研究ではDNA損傷チェックポイントに着目してPLEの抗がん剤の増感作用を調べた。PLEは顕著にDOXによって誘導したA549

肺ガン細胞の致死効果を増感した。PLE と PLEg は SMC1、Chk1、p53 などのチェックポイント分子とその上流の ATM のリン酸化を抑制した。さらに、PLE と PLEg が G2/M チェックポイントを無効にしていることもわかった。この結果は、PLE 中でも PLEg が ATM 依存のチェックポイントシグナルを破綻させることにより、抗ガン剤の増感作用を示すことを示している。

3. Research projects and annual reports

1) Anti-obesitic Effect of Petit Vert on Mice Fed a High-fat Diet

Petit vert is a hybrid of Brussels sprout and kale, and was newly developed in Japan in 1991. The health benefits of Petit vert are attracting much attention because of its high vitamin and mineral contents compared with other vegetables. We examined the anti-obesitic effect of Petit vert on mice fed a high-fat/glucose/cholesterol diet (Western diet; W). The mice were divided into 4 groups: CT (standard diet), PV (standard diet including 5% Petit vert), W and W + 5% Petit vert (WPV). Petit vert significantly prevented the increase of body weight and abdominal fat tissue. In addition, the triglyceride (TG) and cholesterol levels in blood and liver were not changed by addition of Petit vert to a western diet. Moreover, Petit vert significantly increased the excretion of TG and cholesterol, and inhibited the hepatic activity of fatty acid synthase (FAS). These data indicate that Petit vert has the anti-obesitic effect through modulation of lipid metabolism in liver, and the excretion of lipids to feces.

2) Persimmon Leaf Extract Inhibits the ATM Activity during DNA Damage Response Induced by Doxorubicin in A549 Lung Adenocarcinoma Cells

Persimmon leaf has been commonly recognized by its wide variety of health benefits. The previous study reported that Persimmon leaf extract (PLE) contains flavonols with 2"-galloyl moiety (PLEg). Galloylated homologues generically showed stronger activity in their biological function, thus enhanced function is expected for PLEg. Here, we investigated the effect of PLEg on the cellular DNA damage checkpoint signaling to sensitize the cancer chemotherapy. The treatment of PLE and PLEg significantly increased the cytotoxicity of Doxorubicin (DOX) in A549 adenocarcinoma cells. PLE and PLEg reduced the phosphorylation of checkpoint proteins such as SMC1, Chk1, and p53 in DOX treated cells. Moreover, PLE decreased the phosphorylation of ATM (Ataxia telangiectasia mutated) with dose-dependent manner. PLE, especially PLEg abrogated the G2/M checkpoint during DOX-induced DNA damage. These results suggested that PLEg specifically inhibits ATM-dependent checkpoint activation by DOX, and PLEg might be a useful candidate as a sensitizer in cancer chemotherapy.

4. 発表論文

- (1) Antihypertensive and vasorelaxant effects of water-soluble proanthocyanidins from persimmon leaf tea in spontaneously hypertensive rats.

Kawakami K, Aketa S, Sakai H, Watanabe Y,

Nishida H, Hirayama M.
Biosci. Biotechnol. Biochem.
2011;75(8):1435-9.

(2) Persimmon leaf extract inhibits the ATM activity during DNA damage response induced by Doxorubicin in A549 lung adenocarcinoma cells.

Kawakami K, Nishida H, Tatewaki N,
Nakajima Y, Konishi T, Hirayama M.
Biosci Biotechnol Biochem. 2011;75(4):650-5.

(3) 高脂肪食給与マウスにおける新野菜ブチヴェールの抗肥満作用

西田浩志、栗山由加、川上賀代子、武井裕輔、千葉貴裕、増田秀美、風間克寿、大塚彰、佐藤真治、小西徹也

日本栄養・食糧学会、2011年、64巻（第3号）、169-175

5. 招待講演、シンポジウム等

トコトリエノールによる細胞分裂寿命の延長～酸化ストレスとテロメアの関わり～、
永塚貴弘：第6回先端農学シンポジウム、
仙台市、2011年11月24日

6. 学会発表

(1) The modulation checkpoint signaling by natural products during the DNA damage response.

Nishida H, Kawakami K, Tatewaki N,
Hirayama M, Ikekawa N, Konishi T.
AACR 102th Annual Meeting
(Apr. 2-6th, 2011 Orland, FL)

(2) 脂質代謝に及ぼすマイタケ抽出物摂取の影響

川面香奈、西田浩志、佐藤浩二、川上賀代子、平山匡男、佐藤真治、田中昭弘、小西徹也

日本栄養・食糧学会年会
(2011.5.13 お茶の水大学)

(3) Inhibition and Molecular Modeling of ATR protein kinase by Schisandrin B during DNA damage response

Nishida H, Tatewaki N, Tamiya M, Ishiguro M,
Kawakami K, Ikekawa N, Konishi T.
4th Symposium of Nutrition, Oxygen Biology & Medicine,
(2011.6.13-16, Paris, France)

(4) 凍結乾燥マイタケ粉末熱水抽出物のアトピー性皮膚炎様症状抑制効果

山崎春佳、川上賀代子、西田浩志、田中昭弘、平山匡男、小西徹也
日本食品免疫学会

(2011.10.17, 東京大学)

(5) Anti-obesitic effect of Petite Vert on Lipid Metabolism of Mice Fed High Fat Diet

Nishida H, Kuriyama Y, Kawakami K, Takei Y,
Chiba T, Masuda H, Kazama K, Ohtsuka A,
Sato S, Konishi T.
International Conference of Food Factors
(2011.10.25, Taipei, Taiwan)

(6) トコトリエノールによるテロメア短縮抑制、永塚貴弘、仲川清隆、三宅紀子、倉田忠男、宮澤陽夫：日本農芸化学会2011年度大会、京都市、2011年3月26-28日

(7) アマドリ型糖化リン脂質による癌細胞テロメラーゼの活性化、小野祐一、永塚貴

弘、仲川清隆、三宅紀子、倉田忠男、宮澤陽夫：日本農芸化学会 2011 年度大会、京都
市、2011 年 3 月 26-28 日

(8) トコトリエノールによるテロメア短縮抑制と分裂寿命の延長、永塚貴弘、仲川清
隆、三宅紀子、倉田忠男、宮澤陽夫：日本
ビタミン学会第 63 回大会、広島市、2011
年 6 月 4-5 日

7. その他特記事項

1) 外部資金

科研費

若手研究（B）

課題名：カロテノイドによるテロメラーゼ
阻害と食品成分間相乗効果の解明

研究代表者：永塚 貴弘

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（文 部科学省）

「薬」「食」融合研究による次世代型機能性
食品開発基盤の確立と、その医療・健康指
導への応用のための実践拠点形成

研究代表者：小西 徹也

受託／共同研究（民間）

西田 浩志 1 件

その他研究費

新潟県地域結集型研究開発プログラム（独
立行政法人科学技術振興機構）

「食の高付加価値化に資する基盤技術の開
発」

中核機関：財団法人にいがた産業創造機構
研究テーマ：高圧食品の毒性評価による安
全性確保（西田 浩志）

生物系特定産業技術研究支援センター 民
間実用化研究促進事業「まいたけ免疫制御
成分の特定と機能性食品としての開発研
究」（西田浩志）

(財)飯島記念食品科学振興財団学術研究助
成金

米糠成分によるガン治療増感作用に関する
基礎的研究

研究代表者：西田 浩志

学会活動

西田浩志：日本メイラー学会評議員（プ
ログラム編集委員）

西田浩志：食と健康に関する新潟国際シン
ポジウム実行委員長

西田浩志：日本畜産学会第 117 回大会実行
委員

「4. その他」

西田浩志：優秀発表賞

4th Symposium of Nutrition, Oxygen Biology
and Medicine. (2011.6.15-17, Paris)

食品製造・食品工学研究室
Laboratory of Food Manufacturing and
Food Engineering

准教授 重松 亨
Assoc. Prof. Toru Shigematsu Ph.D.

助教 井口 晃徳
Assist. Prof. Akinori Iguchi Ph.D.

1. 研究概要

本研究室では、超高压(静水圧)技術および発酵技術を2つの軸として、新しい食品製造技術をはじめとする様々な“地球に優しい”グリーンプロセスの開発を目指して研究を行っている。

圧力の利用：100 MPa 以上の超高压を食品素材に施すことで、細胞構造や生体成分の変化が生じる。こうした現象を解明し利用することで、機能性成分の富化を伴う、省エネルギー型の新しい食品製造技術の開発を進めている。

発酵の利用：発酵は微生物の機能を利用した省エネルギー型の食品製造技術と位置付けられる。発酵制御のための微生物の圧力死滅機構に関する研究、微生物間相互作用に関する研究、さらに未知の微生物の探索等を通じて、知られざる微生物の機能を引き出し、食品製造技術にとどまらず様々なフィールドへの応用を目指す。

2. 2011年の研究成果

本年度の主な研究成果は以下の通りである。

1) 超高压技術を用いた食品加工

超高压技術を用いた食品加工を目的として、食品中に内在する酵素あるいは食品加工用の酵素に及ぼす圧力の効果を解析した。得られた知見に基づき、平均粒径 20 μm、

デンプン損傷度 5%未満の超微細米粉を製造する技術を開発した。また、豆類・穀類の改質のために内在アミラーゼ酵素に及ぼす圧力効果を解析した。

2) 圧力による発酵制御技術の開発

圧力による微生物死滅効果を応用し、非加熱で発酵制御を行う技術の開発を目的として研究を行った。圧力感受性酵母変異株の表現形質および遺伝子の発現プロファイルの解析から微生物の圧力耐性と好気呼吸機能の関連を示唆する結果を得た。また、圧力感受性微生物変異株の大規模探索と死滅挙動の解析のために、マイクロプレート培養を軸としたハイスループット圧力死滅挙動解析法を確立した。

3) 未培養微生物の探索・解析

メタン発酵プロセスに生息する未培養微生物の探索および解析を目的とし研究を行った。下水を処理する UASB 型メタン発酵プロセスに優占する未培養微生物を、分子生物学的手法を駆使して検出した。単離培養された微生物種から遠く離れた系統的位置を占め、機能未知ながら下水を処理するメタン発酵プロセスにおいて重要な役割を示す可能性を明らかにした。また、微生物共生系を含めた未培養微生物を分離培養する目的で、マイクロプレート培養を軸とし

た新しい嫌気微生物のハイスループット分離培養法を確立した。

3. Research projects and annual reports

In our laboratory, we have carried out research projects for the novel uses of high hydrostatic pressure over 100 MPa on food processing and fermentation control technologies. Moreover, we have investigated on detection, separation and analysis of the uncultured microorganisms related to methane fermentation processes. The summarized result of each project was as follows:

1) Food processing technologies using high hydrostatic pressure

The effect of pressure on enzymatic reactions in food materials was analyzed. As a result, novel rice flour with a low average size under 20 µm and with a low starch damage ratio under 20% was developed.

2) Fermentation control using high hydrostatic pressure

For the novel use of pressure on fermentation control, a pressure-sensitive mutant strain of budding yeast *Saccharomyces cerevisiae* was generated and analyzed. The results obtained by phenotypic and gene expression profiles analyses suggested the relationship between pressure resistance and aerobic respiration function.

3) Analysis on uncultured microorganisms related to methane fermentation processes

We analyzed the microbial community

structures in methane fermentation processes treating municipal waste water. The microorganism, which was dominant in population, was detected using molecular biological techniques. Moreover, a new method for high-throughput separation and cultivation of anaerobic microorganisms related to methane fermentation was developed.

4. 発表論文

- 1) Tomoyuki Hori, Daisuke Sasaki, Shin Haruta1, Toru Shigematsu, Yoshiyuki Ueno, Masaharu Ishii and Yasuo Igarashi “Detection of active, potentially acetate-oxidizing syntrophs in an anaerobic digester by flux measurement and FTHFS expression profiling” *Microbiology*, 157 (7), 1980-1989 (July 2011)
- 2) Shigeaki Ueno, Toru Shigematsu, Toshimi Hasegawa, Jun Higashi, Mayumi Anzai, Mayumi Hayashi, and Tomoyuki Fujii “Kinetic analysis of *E. coli* inactivation by high hydrostatic pressure with salts” *Journal of Food Science* 76(1)M47-M53 (Jan.-Feb. 2011)

5. 招待講演、シンポジウム等

- 1) 重松亨「メタン発酵プロセスにおいて酢酸を分解する微生物群集の構造および機能」長岡技術科学大学 第3回メタン高度利用技術シンポジウム 長岡商工會議所（2011年12月5日）
- 2) 井口晃徳、重松亨、大久保努、大矢明子、高橋優信、久保田健吾、関口勇地、荒木信夫、山口隆司、原田秀樹「無加温実下水処理 UASB リアクターの微生物群集構造と高頻度に検出される未培養微生物

物群の検出」 長岡技術科学大学 第 3 回メタン高度利用技術シンポジウム
長岡商工会議所(2011年12月5日) ポスター発表

- 3) 重松亨 「超高圧を利用した食品の機能性富化」平成23年度 食養・食療機能性食品開発研究会長野県工業技術総合センター(2011.11.9)
- 4) 重松亨 「高圧処理による食品素材の機能修飾」平成23年度第2回「信州機能性食品開発研究会」伊那技術形成センター(2011年10月21日)
- 5) 重松亨 「食品の機能性を高める加工技術としての高圧処理の利用」高等教育コンソーシアムにいがた公開講座 2011, 長岡造形大学(2010年9月17日)
- 6) 井口晃徳 「ファージディスプレイ法を利用した特定微生物群の新規検出・分離技術の開発」第52回新潟生化学懇話会 新潟薬科大学(2011年6月25日)
- 7) 重松亨 「紫外線変異法による圧力感受性酵母の作出とその表現形質について」平成23年度 関東甲信越地区食品醸造研究会, 新潟県工業技術総合研究所(2011年6月23日)

7. 学会発表

国際学会

- 1) Shigeaki Ueno, Takumi Katayama, Takaue Watanabe, Kanako Nakajima, Mayumi Hayashi, Toru Shigematsu, Tomoyuki Fujii "Bioconversion of glutamic acid to γ -aminobutyric acid in soybean by high pressure with precursor feeding" ICEF11, Athens, Greece, 23 May, 2011

国内学会

- 2) 井口晃徳、大久保努、大矢明子、高橋優

信、久保田健吾、重松亨、関口勇地、荒木信夫、山口隆司、原田秀樹「下水処理UASB プロセスの汚泥内微生物群集構造解析と高頻度に検出される未培養微生物群の検出」第27回日本微生物生態学会大会 p. 74 京都大学(2011年10月8~10日) ポスター発表

- 3) 重松亨、中島美沙子、林真由美、上野茂昭、藤井智幸、正木春彦、井口晃徳、平山匡男「マイクロプレートを用いた嫌気性酢酸利用メタン生成微生物群の分離培養系の構築」第63回日本生物工学会大会講演要旨集 p. 34 東京農工大学(2011年9月26日)
- 4) 野村一樹、林真名歩、林真由美、木戸みゆ紀、上野茂昭、岩橋均、井口晃徳、重松亨、平山匡男、藤井智幸「*Saccharomyces cerevisiae* 圧力感受性変異株の trehalose 含量および変異形質の優性劣性の解析」第63回日本生物工学会大会講演要旨集 p. 55 東京農工大学(2011年9月26日)
- 5) 木戸みゆ紀、小林兼人、知野秀次、西脇俊和、本間紀之、山本和貴、重松亨「高圧処理を利用した超微細米粉の製造」第17回生物関連高圧研究会シンポジウム講演要旨集 p. 3 新潟大学駅南キャンパス「ときめいと」(2011年9月21日)
- 6) 重松亨、木戸みゆ紀、吉田謙志、渡邊和希、林真由美、熊倉眞之助、井口晃徳、平山匡男「超微細米粉製造工程における高圧酵素処理の効果」第17回生物関連高圧研究会シンポジウム講演要旨集 p. 8 新潟大学駅南キャンパス「ときめいと」(2011年9月21日)ポスター発表
- 7) 葛西慶明、金娟廷、小林兼人、西海理之、西田浩志、重松亨、浦上弘、小西徹也

- 「umu test を利用した高圧処理豚肉および米粉の変異原性」第 17 回生物関連高圧研究会シンポジウム講演要旨集 p. 15 新潟大学駅南キャンパス「ときめいと」(2011 年 9 月 21 日)ポスター発表
- 8) 葛西慶明、金娟廷、小林兼人、西海理之、西田浩志、重松亨、浦上弘、小西徹也「高圧処理食品の変異原性試験における抽出法等の比較検討」第 17 回生物関連高圧研究会シンポジウム講演要旨集 p. 40 新潟大学駅南キャンパス「ときめいと」(2011 年 9 月 22 日)ポスター発表
- 9) 重松亨、野村一樹、林真名歩、南波優、長谷川敏美、木戸みゆ紀、林真由美、井口晃徳、平山匡男、岩橋均、上野茂昭、藤井智幸「高圧発酵制御を目的とした圧力感受性酵母変異株の作製および表現形質の解析」第 17 回生物関連高圧研究会シンポジウム講演要旨集 p. 45 新潟大学駅南キャンパス「ときめいと」(2011 年 9 月 22 日)ポスター発表
- 10) 長谷川敏美、林真名歩、野村一樹、林真由美、木戸みゆ紀、大森恒男、福田雅夫、井口晃徳、重松亨、平山匡男、上野茂昭、藤井智幸「ハイスループット型微生物高圧死滅挙動解析法を用いた死滅反応に影響する諸因子の解析」第 17 回生物関連高圧研究会シンポジウム講演要旨集 p. 46 新潟大学駅南キャンパス「ときめいと」(2011 年 9 月 22 日)ポスター発表
- 11) 中島加奈子、中島裕希、林真由美、木戸みゆ紀、井口晃徳、重松亨、平山匡男、上野茂昭、藤井智幸「高圧処理に依存した抗酸化活性の増加とパセリポリフェノールの *in situ* 変換反応」第 17 回生物関連高圧研究会シンポジウム講演要旨集 p. 50 新潟大学駅南キャンパス「ときめいと」(2011 年 9 月 22 日)ポスター発表
- 12) 山本和貴、古屋愛珠、本間紀之、小林兼人、重松亨「米粉製造に及ぼす中高圧酵素処理の影響」日本食品科学工学会(2011 年 9 月 10 日)
- 13) 重松亨、中島加奈子、中島裕希、林真由美、木戸みゆ紀、上野茂昭、平山匡男、藤井智幸「高圧処理により誘引されるパセリのアピゲニン配糖体の変換反応」日本食品工学会第 12 回(2011 年度)年次大会講演要旨集 p. 69 京都テルサ(2011 年 8 月 6 日)
- 14) 上野茂昭、片山拓己、渡邊貴恵、中島加奈子、村上美奈、林真由美、重松亨、藤井智幸「高圧処理を施した大豆および玄米における GABA 生成挙動の速度論的解析」日本食品工学会第 12 回(2011 年度)年次大会講演要旨集 p. 70 京都テルサ(2011 年 8 月 6 日)
- 15) 長谷川敏美、林真名歩、野村一樹、林真由美、木戸みゆ紀、大森恒男、福田雅夫、上野茂昭、重松亨、平山匡男、藤井智幸「Microplate を用いた大腸菌および酵母の高圧死滅挙動解析システムの開発」日本食品工学会第 12 回(2011 年度)年次大会講演要旨集 p. 71 京都テルサ(2011 年 8 月 6 日)
- 16) 上野茂昭、新井祥生、小柳梓、宮崎達雄、鰯坂勝美、林真由美、重松亨、中島裕希、小西徹也、山田てい子、清田洋正、藤井智幸「Brassica rapa における高圧誘導生合成」日本農芸化学会 2011 年度大会講演要旨集 p. 73 京都女子大学(2011 年 3 月 25~28 日)
- 17) 中島加奈子、中島裕希、林真由美、木戸みゆ紀、上野茂昭、重松亨、平山匡男、

- 藤井智幸「パセリ中のアピゲニン類の変換反応に及ぼす高圧効果」日本農芸化学会 2011 年度大会講演要旨集 p. 73 京都女子大学 (2011 年 3 月 25~28 日)
- 18) 長谷川敏美、林真名歩、野村一樹、林真由美、木戸みゆ紀、大森恒男、福田雅夫、上野茂昭、重松亨、平山匡男、藤井智幸「マイクロプレートを用いた微生物高圧死滅挙動解析システムの開発」日本農芸化学会 2011 年度大会講演要旨集 p. 73 京都女子大学 (2011 年 3 月 25~28 日)
- 19) 野村一樹、林真名歩、林真由美、木戸みゆ紀、上野茂昭、岩橋均、重松亨、平山匡男、藤井智幸「*Saccharomyces cerevisiae* 圧力感受性変異株の温度感受性および trehalose 含量の解析」日本農芸化学会 2011 年度大会講演要旨集 p. 267 京都女子大学 (2011 年 3 月 25~28 日)
- 20) 中島美沙子、林真由美、上野茂昭、藤井智幸、正木春彦、重松亨、平山匡男「マイクロプレートを用いた嫌気性酢酸代謝微生物共生系の分離培養」日本農芸化学会 2011 年度大会講演要旨集 p. 259 京都女子大学 (2011 年 3 月 25~28 日)
- 21) 渋倉由貴、重松亨、益田寛子、野村一樹、古内亮、横山忠幸、平山匡男「Boysenberry 果汁から boysenberry 酢調製のモデル発酵試験と含有ポリフェノール成分の消長および in vitro 血管拡張作用」日本農芸化学会 2011 年度大会講演要旨集 p. 226 京都女子大学 (2011 年 3 月 25~28 日)

8. その他特記事項

1) 外部資金

科研費

基盤研究 (C)

課題名：液体分離培養法による嫌気性酢酸代謝微生物共生系の多様性および機能の解明

研究代表者：重松 亨

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（文部科学省）

「薬」「食」融合研究による次世代型機能性食品開発基盤の確立と、その医療・健康指導への応用のための実践拠点形成

研究代表者：小西 徹也

その他研究費

新潟県地域結集型研究開発プログラム（独立行政法人科学技術振興機構）

「食の高付加価値化に資する基盤技術の開発」

中核機関：財団法人にいがた産業創造機構

研究テーマ：米・米粉の生化学的特性に及ぼす圧力効果の解明、超高压を利用した醸酵漬物の開発（共同研究者：重松 亨）

科学技術戦略推進費補助金（文部科学省）

途上国におけるイノベーションを促進する国際協力の戦略的推進 「乾燥地域における灌漑再利用のための革新的下水処理技術の開発」

代表機関：国立大学法人東北大学

（共同研究者：井口 晃徳）

公益財団法人 鉄鋼業環境基金 研究助成
ファージディスプレイペプチド法を利用した特定微生物集積化による新規有用資源回

収技術の開発

研究代表者：井口 晃徳

2) 特許出願

特願 2011-196071

米粉の製造方法並びに米粉並びに米粉加工

品

発明者：重松 亨 ほか5名

3) 社会的活動

公的活動

- 1) 青少年のための科学の祭典 新潟県・上越大会 演示実験 講師(重松・井口)
- 2) 農林水産省 新たな農林水産政策を推進する実用開発事業 アドバイザー(重松)
- 3) H.P 未来産業創造研究会 顧問(重松)

非常勤活動

- 1) 出前授業 (長野県須坂園芸高等学校)
講師(重松)
- 2) 東京大学大学院農学生命科学研究科講義「分子育種学」 非常勤講師(重松)
- 3) 平成 23 年度 関東甲信越地区食品醸造研究会 講師(重松)
- 4) 高等教育コンソーシアムにいがた 公開講座 2011 講師(重松)
- 5) 平成 23 年度 信州機能性食品開発研究会 講師(重松)
- 6) 平成 23 年度 食養・食療機能性食品開発研究会 講師(重松)
- 7) 進路相談会 大学・短大系統別分科会
(農学系) (福島県立田島高校) 講師(重松)
- 8) 新潟南高校 (SSH) SSH 臨地研修 講師
(井口)

食品微生物・安全学研究室
Laboratory of Food Microbiology and
Food Safety

教授 浦上 弘
Prof. Hiroshi URAKAMI, Ph.D.

助教 小長谷 幸史
Assist. Prof. Yukifumi KONAGAYA, Ph.D

1. 研究概要

食の安全・安心という標語をよく見かけるが、安心は心理的なものであるのに対して安全は客観的、科学的なものである。食品の安全を脅かす最大の脅威は、一般に恐れられているような残留農薬でも放射性物質でもましてや食品添加物ではなく、微生物である。私たちは食品安全の最大の脅威である有害な微生物から食品を守ることを目標に研究を行っている。

1) 胞子形成菌の制御

細菌の中には、栄養がなくなると胞子と呼ばれる種のような耐久型の細胞をつくるものがある。その中でもっとも恐れられているのが、食品中で猛毒をつくるボツリヌス菌であり、その殺滅には調理加熱では不十分で、120°Cで数分の加熱を要する。私たちは、このような細菌胞子の熱耐性を下げる成分をいくつかの食品中で見つけた。例えば、ボツリヌス菌の胞子を炊飯中に加えると、水の中で加熱するよりも 1000 倍も速く死滅する。米に含まれる成分の探索とその作用のメカニズムがひとつの研究テーマである。

また、ある条件下で数千気圧の圧力をかけると、胞子が発芽する。発芽して増殖を始めた細胞は胞子と違って熱に弱く、70～80°Cで殺すことができる。おそらく、胞

子は環境に栄養があると勘違いしたのだろう。どのような条件を揃えれば、胞子をだまして発芽を促せるか。その条件が食品加工に利用できれば、缶詰のように 120°Cまで加熱することなく、おいしさを保ったまま安全性を確保できる。これまでに、食品に含まれている栄養素などが発芽の促進に有効であることを明らかにすることができた。



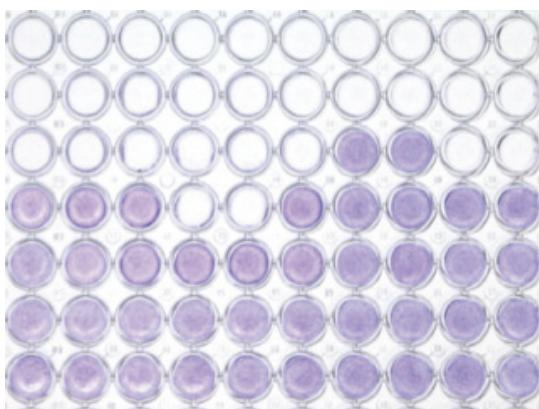
ボツリヌス菌の胞子

2) ウィルスに有効な消毒剤の開発

日本で最も多い食中毒はノロウイルスによるものである。年間 370 万もの日本人が感染する理由のひとつに、よい消毒剤がないことが挙げられる。ノロウイルスは構造が単純なだけ、消毒剤の標的が少ないものである。かつてノロウイルスを殺すには、数 100ppm の次亜塩素酸（ハイター）が必要とされていた。私たちは、視点を変えて

実験をやり直すことで、数 ppm で十分であることを明らかにした。

現在は消毒剤メーカーと協同で、様々な消毒成分を配合することで、ノロウイルスに有効な消毒剤の開発を行っている。キッチンでも安心して使える組成であること、皮膚に使えること、それに加えて一般の細菌にも有効であることが目標である。



培養細胞を使った消毒力の測定
生き残った細胞が紫に染まっている

3) 高圧技術の安全性の検証

高圧技術の食品加工への応用を目標にした新潟県のプロジェクトに、新潟薬科大学から我々を含む 3 研究室が参画している。1)で述べた高圧による発芽促進もその一環であるが、もうひとつの大きな研究課題は、高圧加工の安全性の検証である。高圧をかけることにより発癌物質のようなものが新たに生成される可能性はほとんどない、というのが世界的な認識である。しかし一般消費者の「安心」への疑念に応える必要がある。そこで、製品化を予定している高圧加工食品をマウスに食べさせ、細菌や動物細胞に与えてその安全性を検証している。



超高圧装置 円筒の中心の空間を 6000 気圧まで加圧するとことができる

4) HACCP の研究と普及

HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point、危害要因分析と必須管理点) は、食品を安全に製造する手法である。近年、国際的な食品安全への関心の高まりから義務化する国が増え、様々な国際機関が認証を行っている。それに伴い、HACCP 自体が変容してきている。我々はその動向を注視するとともに、遅れている日本での普及を促進したいと考えている。

2. 2011 年の研究成果

1) 米に含まれる胞子形成菌の制御因子

有効成分は複数あり、タンパク質とタンパク質以外のものがあると考えられた。蛋白については、米からの抽出を進めた結果、電気泳動ゲル上で数個の分子に絞り込むまでになった。

発芽誘発では、これまで圧力は効果がないとされていた *Clostridium* 属の菌の発芽を促進する条件を見出した。これにより、多

くの胞子形成菌の制御の道がひらけ、食品で日持ち向上が可能になった。

2) ウィルスに有効な消毒剤の開発

ノロウイルスは培養できないため、近縁のネコカリシウイルス（FCV）がその代替として、広く用いられてきた。我々もそれを用いて多くのデータを得てきたが、近年、ヒトノロウイルスにより近縁なネズミノロウイルス（MNV）が発見された。我々もこれを入手し、FCVとの比較を行っている。また、消毒薬の中には有機性の夾雑物によってその作用がなくすものが多いいため、ウイルス標品の純度も問題になる。11年には、純度による消毒剤の効力の違いも含めて実験を行い。ノロウイルスへの有効性を謳っている市販の消毒剤を比較した。

3) 高圧技術の安全性の検証

我々の研究室では主にサルモネラを使った変異原性試験を行った。高圧処理をして柔らかくした豚肉、高圧下で酵素処理することで微細化した米粉を対象に試験を行った。水、メタノール、ジメチルスルフォキシドのいずれで抽出した場合にも、突然変異率の有意な上昇はなかった。

4) HACCP の研究と普及

HACCP は全米食品微生物諮問委員会と国連機関の Codex がガイドラインを定めているが、実際の運用には様々な方法がある。その中で影響力の大きい米国での実施方法が変化し始めている。これは米国が想定している、国内での HACCP の全食品への義務化と国際化に合わせたものではないかと思われる。このような変化も踏まえて、食品企業への啓蒙活動を行った。

3. Research projects and annual reports

The most serious threat in food safety is not pesticide residue, radioactive substances nor food additives, but pathogenic microorganisms. Our studies therefore focus on protection of foods from the microorganisms.

1) Controlling the heat-resistance of bacterial spores.

Some bacteria produce a resistant form of the cells called “spores.” The spores are highly resistant to heat. *Clostridium botulinum* produces toxins in foods, one gram of which kills millions of humans and their spores are the most heat-resistant among the pathogenic bacteria. Temperature as high as 120°C is needed to kill the spores. We, however, found some factors in foods to reduce the heat-resistance. The spores are killed 1,000 times faster when cooked with rice than when heated in water. We are seeking the factor(s) in rice to know the mechanism reducing the heat-resistance.

The spores germinate when pressurized at several hundred mega Pascals in some conditions. The germinated spores lose their heat-resistance and are easily killed at cooking temperature. We found that nutrient conditions are important for germination under the pressure. Controlling the germination of the spores, we could prepare long shelf life foods without harsh heating.

2) Development of sanitizers effective against norovirus.

Approximately one out of 40 Japanese are

infected with norovirus every year. One of the reasons for this serious number of infections is a lack of effective sanitizers. We already found the effectiveness of sodium hypochlorite at a concentration lower than 5 ppm. It used to be thought that hypochlorite was effective only when the concentrations are higher than 100 ppm.

We are developing effective sanitizers by dispensing several ingredients in a cooperative study with a company. Our goal is sanitizers that can be used in safety in a kitchen and used for human skins.

3) Validation of safety of high pressure treatment of foods.

We are involved in a grant-in-aid project for utilization of the high pressure technology of food industries. Our participation is a validation of safety of pressurized foods. Though toxic substances such as carcinogens are not likely to occur if foods are pressurized, it will be required to confirm the safety when the pressurized foods will be on the market. We are feeding the foods to mice and cultivating bacteria and animal cells with extracts of the foods.

4) Research and education of HACCP

HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) is known as the most useful tool to produce safe foods. The number of the countries is increasing that mandate food industries to adopt HACCP, and several international organizations require safety control by HACCP for international food trade. We keep a research of HACCP that appears to

change.

4. 著書および総説

科学的根拠に基づく安全性の説明 放射線による風評被害に対処するために。月刊 HACCP (2011) 7 (6) . 41-49

5. 招待講演、シンポジウム等

浦上弘：「食品安全の考え方」、伊那テクノバレー地域センター、信州機能性食品開発研究会、伊那市、11/3/3

浦上弘：第 25 回 HACCP コーディネーター・ワークショップ、日本 HACCP トレーニングセンター、東京、11/3/9-11

浦上弘：「科学的根拠に基づく安全性の説明 ～放射線による風評被害に対処するため～」中越・柏崎・南魚沼・小出各食品衛生協会・(社)新潟県環境衛生中央研究所、食品衛生セミナー、長岡市、11/8/25

浦上弘：基調講演「科学的根拠に基づく安全性の説明 ～ 放射線の風評被害に惑わされないために～」、ならコーポ講演会、奈良市、11/10/5

浦上弘：第 26 回 HACCP コーディネーター・ワークショップ 主催:日本 HACCP トレーニングセンター、東京、11/10/28-30

浦上弘：「放射線と食品安全」、新潟県長岡地域農業振興協議会畜産振興部、畜産物品質向上研修会、長岡市、11/12/20

6. 学会発表

岩橋均,大淵薰,川村麻梨子,小林篤,山崎彬,馬鳥裕史,葛西慶明,浦上弘：高圧処理を用いた微生物の不活化に関する標準手法の確立、第 17 回生物関連高圧研究会シンポジウム、新潟市、11/9/21-23

浦上弘,葛西慶明,小長谷幸史,石森崇晃 : 高

圧処理食品の HACCP 計画、第 17 回生物
関連高圧研究会シンポジウム、新潟市、
11/9/21-23

葛西慶明, 金娟廷, 小林兼人, 西海理之, 西田浩
志, 重松亨, 浦上弘, 小西徹也 : umu test を利
用した高圧処理豚肉及び米粉の変異原性、
第 17 回生物関連高圧研究会シンポジウム、
新潟市、11/9/21-23

斎藤雅史, 桑原裕里依, 西田美也子, 金娟廷, 西
海理之, 浦上弘, 小西徹也 : マウスによる高
圧処理豚肉の亜急性、亜慢性毒性試験、第
17 回生物関連高圧研究会シンポジウム、
新潟市、11/9/21-23

斎藤雅史, 桑原裕里依, 西田美也子, 金娟廷, 西
海理之, 浦上弘, 小西徹也 : 培養細胞による
高圧処理豚肉の安全性評価、第 17 回生物
関連高圧研究会シンポジウム、新潟市、
11/9/21-23

葛西慶明, 金娟廷, 小林兼人, 西海理之, 西田浩
志, 重松亨, 浦上弘, 小西徹也 : 高圧処理食品
の変異原性試験における抽出法等の比較
検討、第 17 回生物関連高圧研究会シンポ
ジウム、新潟市、11/9/21-23

石森崇晃, 高橋勝利, 長沼伸弥, 中川雄哉, 葛西
慶明, 小長谷幸史, 浦上弘 : 超高圧-低温加熱
処理か・食品中の *Clostridium* 胞子の不活
化に及ぼす影響、第 17 回生物関連高圧
研究会シンポジウム、新潟市、11/9/21-23

7. その他特記事項

1) 外部資金

受託／共同研究（民間）

浦上 弘 2 件
小長谷 幸史 1 件

その他研究費

新潟県地域結集型研究開発プログラム（独
立行政法人科学技術振興機構）

「食の高付加価値化に資する基盤技術の開
発」

中核機関：財団法人にいがた産業創造機構
研究テーマ：高圧食品の毒性評価による安
全性確保高圧技術を用いた新規な食肉製品
の開発、高圧処理による食肉の食感改良と
滅菌条件の確立、高圧食品の微生物安全性
確保（共同研究者：浦上 弘）

（財）飯島記念食品科学振興財団学術研究
助成金

米抽出物によるボツリヌス菌の制御
研究代表者：小長谷 幸史

3) 社会的活動

公的活動

浦上弘：にいがた食の安全・安心審議会(新
潟県) 委員

浦上弘：新潟市食の安全意見交換会 議長

浦上弘：日本 HACCP トレーニングセンタ
ー 理事長

小長谷 幸史：日本 HACCP トレーニングセ
ンター 理事

非常勤活動

小長谷 幸史：新潟医療福祉大学非常勤講師
(科目：生物学の基礎)

食品生物工学・分子科学研究室
Laboratory of Food Biotechnology and
Molecular Science

教授 館坂 勝美
Prof. Katsumi AJISAKA, Ph.D.
准教授 新井 祥生
Assoc. Prof. Yoshifusa ARAI, Ph.D.
助教 宮崎 達雄
Assist. Prof. Tatsuo MIYAZAKI, Ph.D.

1. 研究概要

1. 酵素を利用したオリゴ糖・糖鎖の合成
2. 模似糖の化学合成
3. 糖質の機能解析
4. 自然界からの有用物質の単離

2. 2011 年の研究成果

1) 酸を触媒としたマンノオリゴ糖の合成

これまで酵素の α -マンノシダーゼを触媒としてマンノオリゴ糖の合成を行っていたが、塩酸を触媒とした脱水縮合反応でも効率的に α -結合のマンノオリゴ糖を出来ることを見出した。

2) DOI を原料とした各種カルバ糖の合成

発酵生産物である 2-デオキシ-*scyllo*-イノソース (DOI) を原料として模似糖であるカルバ- β -D-ガラクトースとカルバ- β -D-マノースを合成する手法を確立した。

3) 由来の異なるフコイダンの抗酸化活性の比較

4種類の褐藻類からフコイダンを単離精製してその抗酸化活性を比較した。しかしながら、褐藻類の種類によっては大きな違いは見られなかった。

3. Research projects and annual reports

1) Enzymatic syntheses of sugar chains.

We have developed a new method for the synthesis of alpha-linked manno-oligosaccharides by a condensation with the aid of acid catalyst.

2) Chemical synthesis of carba sugars.

Using DOI (2-deoxy-*scyllo*-inosose) as a starting material, we have developed an efficient process for the syntheses of carba- β -D-galactose and carba- β -D-mannose.

3) Antioxidative activity of fucoidans of different origins.

We compared an antioxidative activity of various fucoidans obtained from seven kinds of brown seaweed by DPPH method, SOD assay, deoxyribose method, and ORAC method. However, all the fucoidans showed no significant differences in antioxidative activity.

4) Isolation of bioactive substances from natural sources.

4. 発表論文

A CMP-*N*-acetylneuraminic acid synthetase purified from a marine bacterium, *Photobacterium leiognathi* JT-SHIZ-145:

Hitomi Kajiwara, Toshiki Mine, Tatsuo Miyazaki, and Takeshi Yamamoto: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2011, 75, 47-53

5. 著書および総説

微生物より大量生産される
2-deoxy-*scyllo*-inosose を原料としたカルバ糖
の系統的合成法の開発に向けて: 宮崎達雄、
横浜市立大学論叢自然科学系列 2011;
Vol.61 No.1・2・3: 137-150

6. 学会発表

1. 浅野健太郎、菱田貴宏、橋本賢一、宮崎達雄、川崎寿、鰯坂勝美、中松亘、
Acinetobacter 属細菌の
endo- α -N-acetylgalactosaminidase を用いた
糖ペプチド合成。日本農芸化学会
2011 年度大会（京都）2011 年 3 月 26
日～3 月 28 日
2. 上野茂樹、新井祥生、小柳梓、宮崎達雄、
鰯坂勝美、林真由美、重松亮、中島祐希、
小西徹也、山田てい子、清田洋正、藤井
智幸、*Brassiva rapa* における高圧誘導生
合成。日本農芸化学会 2011 年度大会（京
都）2011 年 3 月 26 日～3 月 28 日
3. 内籐研太、中村友治、宮崎達雄、佐藤武
史、古川清、北岡本光、鰯坂勝美、ヘリ
コバクター・ピロリ菌に結合能を有する
ラクト- N -ジフコヘキサオース
I (LNDFH I) の化学-酵素法による合
成研究。日本農芸化学会 2011 年度大会
（京都）2011 年 3 月 26 日～3 月 28 日
4. 鰯坂勝美、矢倉美里、宮崎達雄、化学合
成法と酵素反応を組み合わせたマンノ
オリゴ糖の効率的合成研究。日本農芸化
学会 2011 年度大会（京都）2011 年 3 月
26 日～3 月 28 日
5. 佐藤佳織、佐藤まゆみ、鰯坂勝美、宮崎
達雄、古川清、パン酵母を用いた大腸菌
の選択的補足、日本農芸化学会 2011 年
度大会（京都）2011 年 3 月 26 日～3 月
28 日
6. 館田尚家、狩野達也、清水雄太、宮崎達
雄、鰯坂勝美、2-デオキシ-*scyllo*-イノソ
ース (DOI) を原料としたカルバ- β -D-
ガラクトースとカルバ- β -D-マンノース
の合成。
7. 鰯坂勝美、矢倉美里、宮崎達雄、酸を触
媒とした脱水縮合反応によるマンノオ
リゴ糖の効率的合成研究。第 30 回日本
糖質学会年会。（長岡）平成 23 年 7 月
11～13 日。
8. 館田尚家、宮崎達雄、狩野達也、有坂和
也、鰯坂勝美、DOI を原料としたカル
バ- β -D-ガラクトースとカルバ- β -D-マン
ノースの合成。第 30 回日本糖質学会年
会。（長岡）平成 23 年 7 月 11～13 日。
9. 宮崎達雄、館田尚家、狩野達也、仙田俊
彦、鰯坂勝美、2-deoxy-*scyllo*-inosose を
原料としたカルバ糖の系統的合成法の
研究。第 5 回東北糖鎖研究会。（仙台）、
平成 23 年 12 月 9、10 日
10. Toshiki Mine, Tatsuo Miyazaki,
Hitomi Kajiwara, Naoya Tateda,
Naofumi Kaneko, Katsumi Ajisaka
and Takeshi Yamamoto; Marine
bacterial sialyltransferase: a powerful
tool for enzymatic synthesis of
various sialyl compounds; 16th
European Carbohydrate Symposium,
July, 2011(Sorrento-Naples, Italy)

6. その他特記事項

1) 外部資金

科研費

若手研究(B)「カルバ糖を基盤としたヒト型擬似糖鎖の系統的合成法の開発」課題番号
23750199、研究代表者：宮崎 達雄

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（文部科学省）

「薬」「食」融合研究による次世代型機能性食品開発基盤の確立と、その医療・健康指導への応用のための実践拠点形成
研究代表者：小西 徹也

その他研究費

生物系特定産業技術研究支援センター 民間実用化研究促進事業「まいたけ免疫制御成分の特定と機能性食品としての開発研究」研究分担者：宮崎 達雄

公益財団法人内田エネルギー科学振興財団
試験研究費
マイクロ波反応器を利用したマンノオリゴ糖の省エネルギー的合成法の開発
研究代表者：鯉坂 勝美

公益財団法人内田エネルギー科学振興財団
試験研究費
アルキルコバロキシム錯体の固相 - 気相反応 - 無溶媒キラル酸素化反応 -
研究代表者：新井 祥生

2) 特許出願

特願2011-17448

マンノオリゴ糖の製造法

発明者：鯉坂 勝美、宮崎 達雄

特願2011-180642

マイタケ由来の高分子 α -グルカン

発明者：宮崎 達雄 ほか3名

3) 社会的活動

学会活動

- ・日本農芸化学会・評議員（鯉坂勝美）
- ・第30回日本糖質学会年会。（長岡）の世話人（鯉坂勝美、宮崎達雄）



■研究に関するご相談・お申し込み

新潟薬科大学 産官学連携推進センター

〒956-8603 新潟市秋葉区東島字山居265番地1 E-mail:liaison@nupals.ac.jp 事務局

<http://www.nupals.ac.jp/liaison/>

TEL 0250-25-5402 FAX 0250-25-5021

業務時間 平日9:00～17:00(土日祝日は休業)

