

2.7.4 研究分野：栄養化学

構成員：	教授	伏木 亨
	准教授	井上 和生
	助教	都築 巧
	助教	松村 成暢
	大学院博士後期課程	2名
	大学院修士課程	13名
	専攻4回生	3名
	博士研究員 (PD)	2名

A. 研究活動 (2009.4~2010.3)

A-1. 研究概要

a) 食品のおいしさに関わる基盤的研究

おいしさの解明は食品研究における最も重要課題の一つである。おいしさを構成する諸要因を明らかにするとともに、動物実験を中心として、舌での脂肪の受容に関わる機構を研究している。また、おいしさや満足感、執着、嫌悪感などを栄養生理学的側面や脳科学的側面から解析を進めている。また、個別の食材を対象としておいしさのメカニズム解明を進めている。特に、脂肪やダシ、酒類のおいしさについて、これらがどのようなメカニズムで受諾性を高めるのかを研究している。

b) 腸管上皮細胞の代謝制御と食物成分による調節

腸管粘膜表面を構成する一層の上皮細胞は栄養素の吸収あるいは生体防御にとって重要である。これらの機能を十全に発揮するためには古くなった細胞は速やかに除去され新しい細胞に置き換わる必要があるが、上皮細胞代謝のメカニズムはよくわかっていない。我々は新規膜結合性セリンプロテアーゼ membrane-type serine protease 1 (MT-SP1) を発見し、本酵素が生理的な腸管上皮の細胞代謝に深く関わっていることを示した。また MT-SP1 および異常な上皮細胞にアポトーシスを誘導していると考えられるセリンプロテアーゼ、グランザイム A (Granzyme A; GrA) の活性がいくつかの食品成分によって調節されることを見いだした。本研究により、食品成分が腸管上皮細胞の代謝を制御し得ることが示された。

c) 持久運動能力を増強する食品の開発に関する研究

持久運動能力は、マラソン競技の例でも良く知られているように筋肉に十分な酸素を供給して体内の脂肪を効率よく燃焼させることが極めて重要である。我々は、これまでに持久運動能力を簡便かつ再現性良く測定できる流水プールを用いた動物実験系を開発してきた。この系を用いて食品の中にマウスの持久運動能力を向上させる成分の存在することを明らかにした。さらに本研究においては、これら持久力を増加させる食品成分を対象として、そのメカニズムを解明するとともに、運動能力を高める食品の開発に関しての理論化・体系化を計ろうとしている。

d) 中枢性疲労発生機構に関する研究

運動により疲労させたラット脳脊髄液を採取し、これを安静状態のマウスの脳内に投与すると肉体的な消耗はないにも関わらず疲労したように動かなくなる。この現象は、疲労ラット脳脊髄液を投与されたマウスに疲労感が生じ、自発的に行動する意欲を失ったためと考えられた。

我々はこの現象に関与する物質が疲労感を引き起こす因子であると考え、種々の実験を駆使した結果その本体が Transforming growth factor-beta (TGF- β) である事を明らかにした。疲労させたラット脳脊髄液では活性型 TGF- β 濃度が有意に増大しており、また抗 TGF- β 抗体で処理した脳脊髄液では自発行動量を抑制する活性が消失していた。ラットに負荷する運動強度を高くするとそれだけ脳脊髄液中の活性型 TGF- β 濃度が増大し、マウスの自発行動を抑制する活性も強まった。精製した TGF- β は用量依存的にマウスの自発行動量を抑制した。これらの結果から脳内で活性化される TGF- β が疲労感を生成して行動する意欲を減退させている事が示唆された。

さらに脳内に投与された TGF- β は利用するエネルギー基質を脂肪酸に向ける事、および甘味に対する嗜好性を増大させる事を明らかにした。これらは、脳内の活性型 TGF- β が単に疲労感を形成するだけでなく、末梢組織に対しても（自律神経系を經由して）作用し、末梢の代謝状態を運動中／後の状態に変化させる機構に関与している事を示している。

e) 自律神経に影響を与える食品成分の探索

自律神経の活度や体温、血流などを指標として、人間の自律神経活動に影響を与える食品成分の探索を行っている。特に、トウガラシに含まれているカプサイシンや辛味のないカプシエイト類の人体に対する作用を研究するとともに、中国で用いられている薬膳素材に着目してスクリーニングを進めている。さらに、動物を使った実験系で、それらのメカニズムの解明を行っている。

f) 動物の高脂肪食品への執着にいたる機序の解明

脂肪を多く含む食品は我々を惹き付けてやまない。これは脂肪の美味しさと摂取した後には得られる高度な満足感によるものだと考えられるが、この満足感の発生メカニズムは明らかではない。摂取した脂肪は体内で消化、吸収される過程で様々な臓器で受容、代謝される。この過程において、摂取した脂肪の情報は最終的に脳へと伝達さ

れることが、脂肪による高度な満足感の発生に關与するものと考えられる。そこで動物がどの臓器（消化管、肝臓など）でどのような機序で脂肪を認識して、その情報を脳へと伝達することが脂肪の満足感、執着につながるのかを明らかにし、最終的には脂肪の持つ高度な嗜好性の形成機構、脂肪への執着行動の形成メカニズムの解明を行っている。

A-2. 研究業績（国内・国外含む）

a) 成果刊行

原著論文（査読付）

- Miyake Y, Tsuzuki S, Mochida S, Fushiki T, and Inouye K. The role of asparagine-linked glycosylation site on the catalytic domain of matriptase in its zymogen activation. *Biochim Biophys Acta* 1804: 156-165, 2010.
- Miyake Y, Tsuzuki S, Fushiki T, and Inouye K. Matriptase does not require hepatocyte growth factor activator inhibitor type-1 for activation in an epithelial cell expression model. *Biosci Biotechnol Biochem* 74: 848-850, 2010.
- Matsumura S, Yoneda T, Aki S, Eguchi A, Manabe Y, Tsuzuki S, Inoue K, and Fushiki T. Intragastric infusion of glucose enhances the rewarding effect of sorbitol fatty acid ester ingestion as measured by conditioned place preference in mice. *Physiol Behav* 99: 509-514, 2010.
- Matsumura S, Eguchi A, Kitabayashi N, Tanida M, Shen J, Horii Y, Nagai K, Tsuzuki S, Inoue K, and Fushiki T. Effect of an intraduodenal injection of fat on the activities of the adrenal efferent sympathetic nerve and the gastric efferent parasympathetic nerve in urethane-anesthetized rats. *Neurosci Res*, 2010.
- Inouye K, Yasumoto M, Tsuzuki S, Mochida S, and Fushiki T. The optimal activity of a pseudozymogen form of recombinant matriptase under the mildly acidic pH and low ionic strength conditions. *J Biochem* 147: 485-492, 2010.
- Yoneda T, Saitou K, Asano H, Mizushige T, Matsumura S, Eguchi A, Manabe Y, Tsuzuki S, Inoue K, and Fushiki T. Assessing palatability of long-chain fatty acids from the licking behavior of BALB/c mice. *Physiol Behav* 96: 735-741, 2009.
- Yoneda T, Saitou K, Asano H, Mizushige T, Matsumura S, Eguchi A, Manabe Y, Tsuzuki S, Inoue K, and Fushiki T. Assessing palatability of long-chain fatty acids from the licking behavior of BALB/c mice. *Physiol Behav*, 2009.
- Tsuzuki S, Miyake Y, Inouye K, and Fushiki T. The occurrence of matriptase C-terminal fragments on the apical and basolateral sides of Madin-Darby canine kidney epithelial cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 73: 2538-2540, 2009.

- Saitou K, Yoneda T, Mizushige T, Asano H, Okamura M, Matsumura S, Eguchi A, Manabe Y, Tsuzuki S, Inoue K, and Fushiki T. Contribution of gustation to the palatability of linoleic acid. *Physiol Behav* 96: 142-148, 2009.
- Murai N, Miyake Y, Tsuzuki S, Inouye K, and Fushiki T. Involvement of the cytoplasmic juxtamembrane region of matriptase in its exclusive localization to the basolateral membrane domain of Madin-Darby canine kidney epithelial cells. *Cytotechnology* 59: 169-176, 2009.
- Mizushige T, Saitoh K, Manabe Y, Nishizuka T, Taka Y, Eguchi A, Yoneda T, Matsumura S, Tsuzuki S, Inoue K, and Fushiki T. Preference for dietary fat induced by release of beta-endorphin in rats. *Life Sci* 84: 760-765, 2009.
- Miyake Y, Yasumoto M, Tsuzuki S, Fushiki T, and Inouye K. Activation of a membrane-bound serine protease matriptase on the cell surface. *J Biochem* 146: 273-282, 2009.
- Miyake Y, Tsuzuki S, Yasumoto M, Fushiki T, and Inouye K. Requirement of the activity of hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 for the extracellular appearance of a transmembrane serine protease matriptase in monkey kidney COS-1 cells. *Cytotechnology*, 2009.
- Matsumura S, Eguchi A, Mizushige T, Kitabayashi N, Tsuzuki S, Inoue K, and Fushiki T. Colocalization of GPR120 with phospholipase-Cbeta2 and alpha-gustducin in the taste bud cells in mice. *Neurosci Lett* 450: 186-190, 2009.
- Masamoto Y, Kawabata F, and Fushiki T. Intragastric administration of TRPV1, TRPV3, TRPM8, and TRPA1 agonists modulates autonomic thermoregulation in different manners in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 73: 1021-1027, 2009.
- Kojima K, Tsuzuki S, Fushiki T, and Inouye K. The activity of a type II transmembrane serine protease, matriptase, is dependent solely on the catalytic domain. *Biosci Biotechnol Biochem* 73: 454-456, 2009.
- Kojima K, Tsuzuki S, Fushiki T, and Inouye K. Role of the stem domain of matriptase in the interaction with its physiological inhibitor, hepatocyte growth factor activator inhibitor type I. *J Biochem* 145: 783-790, 2009.
- Kawabata F, Inoue N, Masamoto Y, Matsumura S, Kimura W, Kadowaki M, Higashi T, Tominaga M, Inoue K, and Fushiki T. Non-pungent capsaicin analogs (capsinoids) increase metabolic rate and enhance thermogenesis via gastrointestinal TRPV1 in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 73: 2690-2697, 2009.
- Ishihara K, Yamada A, Mita Y, Goto A, Ishimi T, Mabuchi H, Inoue K, Fushiki T, and Yasumoto K. Improved swimming pool achieves higher reproducibility and sensitivity to effect of food components as ergogenic AIDS. *J Nutr Sci Vitaminol*

(Tokyo) 55: 301-308, 2009.

• Hotta Y, Nakamura H, Konishi M, Murata Y, Takagi H, Matsumura S, Inoue K, Fushiki T, and Itoh N. Fibroblast growth factor 21 regulates lipolysis in white adipose tissue but is not required for ketogenesis and triglyceride clearance in liver. *Endocrinology* 150: 4625-4633, 2009.

• Fukatsu Y, Noguchi T, Hosooka T, Ogura T, Kotani K, Abe T, Shibakusa T, Inoue K, Sakai M, Tobimatsu K, Inagaki K, Yoshioka T, Matsuo M, Nakae J, Matsuki Y, Hiramatsu R, Kaku K, Okamura H, Fushiki T, and Kasuga M. Muscle-specific overexpression of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor increases peripheral glucose disposal and insulin sensitivity. *Endocrinology* 150: 2683-2691, 2009.

• Mochida S, Tsuzuki S, Yasumoto M, Inouye K, Fushiki T: Secreted expression of pseudozymogen forms of recombinant matriptase in *Pichia pastoris*. *Enzyme Microb. Tech.* 45 (4) 288-294 (2009)

総説

• 井上和生. 運動・スポーツと脂質・各種脂肪酸の代謝. *臨床スポーツ医学* 26: 36-44, 2009.

• 伏木亨: 食嗜好とエネルギー消費を基盤とした食品健康科学研究、*日本栄養学会誌* 63, (2) 61-68 (2010)

• Manabe Y, Matsumura S, and Fushiki T. Preference for High-fat food in Animals in *Animals Fat detection ;taste texture postingestive effects*, (eds Montmayeur & Coutre) CRC Press 243-264 (2009)

• 松村成暢、伏木亨: 口腔内における脂肪酸受容 *化学と生物*、48 (2)114-120 (2010)

b) 学会発表

• 日本農芸化学会 2009 年度大会 (7 件)

• 日本栄養食糧学会 2009 年度大会 (5 件)

• 日本味と匂い学会 2009 年度大会 (5 件)

• 日本香辛料研究会 2009 年度大会 (2 件)

• AChemS 2009 Annual Meeting XXXI : 1 件

• The 3rd international symposium on physiology and pharmacology of thermoregulation, : 1 件

• 11th annual meeting of Australasian Association for Chemosensory Science: 1

件

- ・19th International congress of nutrition: 1件

A-3. 国内における学会活動など

所属学会等（役割）

- ・伏木 亨：日本栄養・食糧学会（理事、JNSV 誌編集委員長）、日本味と匂学会（運営委員）、日本食品科学工学会（支部評議員）、日本生化学会（評議員）、日本動物細胞工学会（評議員）、香辛料研究会（会長）
- ・井上 和生：日本農芸化学会（支部評議員）

競争的資金等獲得状況

①科学研究費補助金

- ・基盤研究(B)（一般）：井上 和生：中枢性疲労評価システムと疲労制御を指向した食品開発基盤の整備
- ・基盤研究(C)(2)：都築 巧：腸管由来セリンプロテアーゼの細胞死における意義と食品成分による調節機構の解明

②その他の競争的資金

- ・生研機構 新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業：伏木 亨：油脂の口腔内化学受容および脳内情報処理機構解明による高嗜好性低エネルギー油脂開発の基盤構築
- ・糧食研究会研究助成金：伏木 亨：高齢者にとっての美味しさを評価するための Profile Palate Element 法の確立と乳製品の美味しさ評価への応用

A-4. 国際交流・海外活動

所属学会等（役割）

- ・伏木 亨：米国栄養学会（正会員）、米国脾臓学会（正会員）
- ・井上和生：米国神経科学会（正会員）

国際会議・研究集会等（国、役割）

- ・伏木 亨：国際栄養学会議（タイ、ポスター発表）、韓国・国際栄養食品学会（韓国、基調講演）

B. 教育活動（2009.4～2010.3）

B-1. 学内活動

a) 開講授業科目 (担当教員)

- ・ 全学共通科目： 味覚と嗜好の科学 (伏木)、基礎情報処理演習 (井上)
- ・ 学部： 栄養化学 (伏木)、食品生理学 (伏木)、卒業論文 (I) 味覚と嗜好の科学 (伏木)、食品・栄養学実験及び実験法 (井上、都築、松村)、専門外国書購読Ⅱ (井上、橋本)
- ・ 大学院： 栄養化学特論 (伏木、井上)、栄養化学専攻実験 (伏木、井上)

B-2. 学外における教育活動

学外非常勤講師

- ・ 井上 和生：奈良女子大学生活環境学部分子食品学特論

公開講座等

- ・ 伏木 亨：全国学校給食研究協議会大会特別講演、全国学校給食研究協議会、講師
- ・ 伏木 亨：くらしき作陽大学食文化公開講座、くらしき作陽大学、講師

B-3. 国際的教育活動

海外での講義・講演

- ・ 伏木 亨

Importance of the Traditional Umami Taste in Asian Foods (講義):カセサート大学(タイ)

Importance of the Traditional Umami Taste in Asian Foods (講演):韓国食品栄養学会(韓国)

C. その他

・ 伏木 亨：リサイクル飼料 (エコフィード) の利用促進を図るための畜産物評価部会、日本学術振興会 科学研究費委員会 (専門委員)、日本学術振興会 グローバル COE プログラム委員会 (委員)、財団法人味の素奨学会 (理事)、浦上食品・食文化振興財団 (選考委員)、日本料理アカデミー (理事)、財団法人杉山産業化学研究所 (理事)、日本応用酵素協会 (評議員)、不二タンパク質研究振興委員会 (評議員)、日本食肉消費総合センター食味官能評価分科会 (委員)、京都市中央卸売市場第一市場「食の拠点充実戦略委員会」(委員)