

2.7.5 研究分野：食品分子機能学

構成員：	教授	河田 照雄
	准教授	裏出 令子
	助教	高橋 信之
	大学院博士後期課程	5 名
	大学院修士課程	15 名
	専攻 4 回生	4 名
	研究生	1 名
	博士研究員 (PD)	1 名

A. 研究活動 (2009. 4～2010. 3)

A-1. 研究概要

a) 脂質代謝と肥満のゲノム制御科学

肥満は、脂肪組織とそれを構成する脂肪細胞の過剰形成である。近年、多くの生活習慣病の主要因として脂肪細胞から分泌される因子が重要であることが指摘されてきている。脂肪細胞の増殖と分化、さらには病態発症と関係する諸因子の分泌は、摂取する食品成分によって日常的に強い影響を受けている。我々は、脂肪細胞の分化のマスターレギュレーターである核内レセプター、PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors：ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体) の標的遺伝子に対する転写調節機構を解析した結果、転写共役因子である CREB binding protein (CBP) が、脂肪細胞分化の必須因子であることを見いだした。さらに、この系を用いて糖質代謝および脂質代謝を促進する PPARs の活性化因子を天然物素材、特に薬用植物やハーブ類に見いだした。現在それらの食品開発への応用研究をすすめている。

b) 生活習慣病の予防を目指したエネルギー代謝、脂質代謝の基礎的・応用的研究

生活習慣病発症の病態発症に、消化管、肝臓や脂肪組織をはじめとした種々の組織でのエネルギー代謝および脂質代謝が密接に関わっている。そこで、これらの組織におけるエネルギー代謝および脂質代謝のメカニズムの基礎的な解析と、脂質代謝を適正に調節する食品成分に関する研究を推進している。基礎的な研究として、生体内での脂質転送系、生合成系、分解系調節機構の解明をテーマに、リポタンパク質分泌・代謝に関する研究、生体内エネルギー消費に関する研究、インスリン抵抗性や動脈硬

化症発症に関わる脂肪細胞機能に関する研究などを行っている。応用的研究としては、天然物素材による中性脂質代謝適正化能のメカニズム、リポタンパク質代謝を調節する食品成分の検索とその機能性食品化を目指した実用的研究などを行っている。また、エネルギー代謝や脂質代謝を研究するために有用な研究ツールや研究手法の開発などにも注力している。

c) 生体炎症反応の防御に関する分子食品学

動脈硬化やアレルギーは、食べ物や遺伝的背景により引き起こされる身近な生体炎症である。近年、生活習慣病発症における腫瘍壊死因子 (TNF)- α 、アディポネクチン、MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) などのサイトカイン・ケモカインの重要性が国内外において明らかにされ、栄養学・健康医学上極めて重要な位置づけとなってきた。ケモカインは、細胞遊走性のサイトカインのスーパーファミリーであり、炎症性メディエーターとして知られている。我々は、生活習慣病発症にはサイトカイン・ケモカインの生成の制御が極めて重要であり、それらの化学因子の主要な産生細胞は、食事脂肪の主要な標的細胞であるマクロファージおよび脂肪細胞であること、また各種サイトカイン・ケモカインの生成分泌に重要な肥満すなわち白色脂肪組織の過形成およびマクロファージの活性化には、長鎖脂肪酸がリガンドとなり核内受容体、PPARs が主因子として遺伝子発現を転写レベルで制御し、さらに種々の栄養素や食品成分によってその機能が修飾を受けることを見いだしてきた。本研究テーマは、これまで未解明であった生活習慣病を惹起・増悪化する化学因子の実態とその発現機構をサイトカイン・ケモカインの視点から明らかにするとともに、分子食品学・細胞生化学的アプローチにより食品成分を用いた機能亢進・不全の改善の方法論的基盤の確立へと展開するものである。

d) 多臓器間代謝情報ネットワークの解析と新たな食品科学研究への展開

生体の恒常性・健全性は、臓器間の制御バランスの上で成り立っている。例えば、食物として摂取した栄養成分は、腸管上皮組織で認識され、消化管ホルモンや神経系を介して肝臓など他の組織・臓器にその情報を伝達し、生体全体としての代謝が制御されている。このバランスが崩れると疾病の発症につながると考えられる。このテーマでは、脂質代謝に深く関連した腸管上皮・肝臓・脂肪組織に着目し、その脂質代謝情報に関わる神経・ホルモン情報のネットワークを解析し、食品摂取と疾病の関係について明らかにすることにより新たな食品科学研究への展開を試みる。

e) 細胞におけるタンパク質の高次構造形成及び品質管理に関する基礎および応用の研究

小胞体は、分泌タンパク質及び膜タンパク質の生合成部位であるとともに、タンパク質の高次構造形成と品質管理に中心的な役割を果たしている。すなわち、小胞体には分子シャペロンと糖鎖付加・修飾及びジスルフィド結合形成を担う酵素などの協同作業により正確かつ迅速にタンパク質のフォールディングを行うと同時に、タンパク

質の構造異常をチェックし分解除去する機構が備わっている。本研究室では、タンパク質の高次構造形成と品質管理におけるタンパク質間相互作用及びその制御機構を解明することを目指して研究を進めている。また、心臓病などの素因となる高脂血症と密接に関わる VLDL の量的調節にも小胞体のタンパク質品質管理が深く関わっており、その制御機構について複数の研究機関と協同で研究を行っている。さらに、生活習慣病予防効果をもつ生理機能タンパク質のダイズ種子での高生産化を目指し、ダイズ小胞体における種子貯蔵タンパク質の高次構造形成及び品質管理機構に関する研究を行っている。

f) 食用油脂と健康に関する基礎及び応用の研究

食用油脂を構成している種々の脂肪酸が生体膜の構造と機能にどのような影響を及ぼしているかという点に関して、大腸菌、植物培養細胞、動物培養細胞、ラット心臓、血小板などを用いて広く研究してきた。その結果、飽和脂肪酸、エルカ酸及びトランス型脂肪酸の細胞毒性、ミトコンドリアの呼吸におけるリノール酸の重要性、血小板凝集時における情報伝達の惹起因子としてのホスファチジルイノシトールのアラキドン酸側鎖の同定など数多くの成果を挙げてきた。このようにヒトの生体内での食用油脂の役割を分子レベルで解析することによって、ヒトの健康に対する食用油脂の適切な摂り方を考案している。

A-2. 研究業績（国内・国外含む）

a) 成果刊行

著 書

- ・後藤剛、李周容、寺南亜紀、高橋信之、河田照雄：肥満症：栄養素によるエネルギー代謝調節 『脂肪細胞での代謝調節』日本臨牀 増刊号
- ・高橋信之、大山夏奈、千田真里、西村加奈子、河田照雄：カロテノイドの科学と最新応用技術 第11章「カンキツ由来カロテノイドの機能性」シーエムシー出版 2009.
- ・Takahashi, N., Goto, T., Hirai, S., Uemura, T. and Kawada, T. Genome science of lipid metabolism and obesity. in "FOOD FACTORS for HEALTH PROMOTION" (Editor: Dr. T. Yoshikawa, Kyoto, Japan), Forum Nutri., 61, 25-38, 2009
- ・Teruo Kawada, Tsuyoshi Goto, Shizuka Hirai, Rina Yu, and Nobuyuki Takahashi. Obesity and Nuclear Receptors : Effective Genomic Strategies in Functional Foods. in : NUTRIGENOMICS AND PROTEOMICS IN HEALTH AND DISEASE (Yoshinori Mine, Kazuo Miyashita and Fereidoon Shahidi, Eds) , pp. 47-58. WILEY-BLACK WELL, 2009.
- ・Tsuyoshi Goto, Nobuyuki Takahashi, Shizuka Hirai, and Teruo Kawada. Isoprenols : Effective Genomic Strategies in Functional Foods. in : NUTRIGENOMICS AND PROTEOMICS IN HEALTH AND DISEASE (Yoshinori Mine, Kazuo

Miyashita and Fereidoon Shahidi,Eds) , pp. 301-310. WILEY-BLACK WELL, 2009.

・ Kamiya Y, Kamiya D, Urade R, Suzuki T, Kato K : Sophisticated Modes of Sugar Recognition by Intracellular Lectins Involved in Quality Control of Glycoproteins in Book “Glycobiology Research Trends” Edited by Powell G and McCabe O, 27-40, Nova Science Publishers, Inc. 2009.

原著論文 (査読付)

・ Takahashi, N.*, Goto, T.*, Taimatsu, A., Egawa, K., Katoh, S., Kusudo, T., Sakamoto, T., Ohyane, C., Lee, J.Y., Kim, Y.I., Uemura, T., Hirai, S. and Kawada, T. Bixin regulates gene expression involved in adipogenesis and enhances insulin sensitivity in 3T3-L1 adipocytes through PPAR-gamma activation. Biochem. Biophys. Res. Commun., 390:1372-1376, 2009 (* equal contributions) .

・ Ando, C.*, Takahashi, N.*, Hirai, S.*, Lee, J.Y., Goto, T., Yu, R. and Kawada, T. Luteolin, a food-derived flavonoid, inhibits adipocyte-dependent activation of macrophages in adipose tissues. FEBS Lett. 583:3649-3654, 2009 (* equal contributions) .

・ Kang, M.S., Hirai, S., Goto, T., Kuroyanagi, K., Kim, I.Y., Ohyama, K., Uemura, T., Lee, J.Y., Sakamoto, T., Ezaki, Y., Yu, R., Takahashi, N. and Kawada, T. Dehydroabietic acid, a phytochemical, acts as ligand for PPARs in macrophages and adipocytes to regulate inflammation of mouse adipose tissues. BioFactors, 35, 442-448, 2009.

・ Kang J-H, Goto T, Han I-S, Kim C-S, Kawada T, Kim Y-M, Yu R. Dietary Capsaicin reduces Obesity-induced Insulin Resistance and Hepatic Steatosis in Obese Mice fed a High-fat Diet. Obesity, in press, 2009

・ Iwasaki,K. ,Kamauchi, S., Wadahama, H., Ishimoto, M., Kawada, T. and Urade, R. Molecular cloning and characterization of soybean protein disulfide isomerases family proteins with nonclassic active center motifs. FEBS J. 276: 4130-4141, 2009.

・ Lee HS, Park JH, Kang JH, Kawada T, Yu R, Han IS Chemokine and chemokine receptor gene expression in the mesenteric adipose tissue of KKAY mice. Cytokine. 46: 160-165, 2009.

・ Mochizuki Y, Maebuchi M, Kohno M, Hirotsuka M, Wadahama H, Moriyama T, Kawada T, Urade R. Changes in lipid metabolism by soy beta-conglycinin-derived peptides in HepG2 cells. J Agric Food Chem. 57:1473-1480, 2009.

総説

・Urade R. The endoplasmic reticulum stress signaling pathways in plants. BioFactors 35: 326-331, 2009.

報告書等

・裏出令子：製パン時のグルテン形成過程におけるタンパク質間ジスルフィド結合の変化とプロテインジスルフィドイソメラーゼの役割. 財団法人エリザベス・アーノルド富士財団平成20年度研究助成報告書；165-171, 2009.

特許

・河田照雄、高橋信之、平井静、金英一、高橋春弥、柴田大輔、青木考、飯島陽子、津金胤昭、稲井秀、藤井崇、小西千秋「トマト抽出物を含有する生活習慣病改善剤」特願 2010-053886

b) 学会発表

- ・2010 年度日本農芸化学会大会（1 件）
- ・2009 年度日本栄養・食糧学会大会（7 件）
- ・2009 年度日本肥満学会大会（6 件）
- ・2009 年度第 82 回日本生化学会大会（1 件）
- ・The 34rd FEBS Congress（1 件）
- ・The 14th International Congress of Endocrinology（3 件）

A-3. 国内における学会活動など

所属学会等（役割）

- ・河田 照雄：日本農芸化学会（関西支部評議員）、日本肥満学会（常務理事、庶務・広報担当、評議員）、日本栄養・食糧学会（理事）、日本内分泌学会（代議員）、アディポサイエンス研究会（幹事）
- ・高橋 信之：日本肥満学会（評議員）、日本生理学会（評議員）、日本分子生物学会

競争的資金等獲得状況

①科学研究費補助金

- ・基盤研究B：河田 照雄：食事脂肪標的細胞における生活習慣病誘発性サイトカイン発現機構の分子的解明
- ・基盤研究B：裏出 令子：臓器特異的ジーンターゲティング法による小胞体 ER-60 の生理機能に関する研究

②その他の競争的資金

- ・生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業（異分野融合研究開発型）：河田照雄：トマト機能性成分を活用した花粉症・生活習慣病対策食品の開発
- ・財団法人不二たん白質研究振興財団 特定研究助成：裏出 令子：高純度ダイズタンパク質の食品生理機能
- ・財団法人飯島記念食品科学振興財団 学術研究助成：裏出 令子：酸化型及び還元型グルタチオンによる小麦粉生地及びパンローフの改質に関する研究

A-4. 国際交流・海外活動

国際共同研究・海外学術調査等

- ・脂肪組織・マクロファージ由来サイトカイン・ケモカインと病態発症に関する研究、河田照雄、韓国・ウルサン大学
- ・幹細胞および脂肪細胞の分化・増殖機構に関する研究、河田照雄、仏国・INSERM
- ・アポリポプロテイン B100 の分解における ER-60 の役割、裏出令子、カナダ国・トロント大学

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）

- ・学部： 食品分子機能学（河田照雄、裏出令子）、食品安全学Ⅱ（河田照雄）、食品生物科学入門及び実習（河田照雄、裏出令子）、食品生化学Ⅱ（河田照雄）、食品生化学Ⅰ（裏出令子）、酵素化学・生化学実験及び実験法（裏出令子、高橋信之）
- ・大学院： 食品分子機能学特論（河田照雄）、食品健康科学特論（河田照雄）、食品分子機能学専攻演習（河田照雄、裏出令子、高橋信之）、食品分子機能学専攻実験（河田照雄、裏出令子、高橋信之）

B-2. 学外における教育活動

学外非常勤講師

- ・河田 照雄：同志社女子大学生活科学部（酵素科学）、光産業創成大学院大学（光バイオ工学特論）

B-3. 国際的教育活動

留学生・外国人研修員の受入

・留学生：修士課程 2 名（台湾 1、中国 1）博士課程 1 名（韓国）研究生等 1 名（韓国）

C. その他

・河田 照雄：文部科学省科学技術・学術審議会専門委員、文部科学省科学技術政策研究所科学技術動向研究センター専門調査員、日本学術振興会植物分子デザイン第 178 委員会委員、NPO 法人近畿アグリハイテク食品部会部会長

・裏出 令子：National Science Foundation (USA) (referee)