

## 2020-01 : QOL 向上を目指した発酵食品の *in vivo* 評価と新規機能性成分の探索

木下 英樹<sup>1)</sup>、永井 竜児<sup>1)</sup>、平野 将司<sup>1)</sup>、外村 彩夏<sup>1)</sup>、小野 政輝<sup>1)</sup>、荒木 朋洋<sup>2)</sup> (分析 支援)

1) 農学部食生命科学科、2) 総合農学研究所

### 緒言

食生活の変化や高齢化等により糖尿病や高脂血症などの生活習慣病が増加している。そのため国民医療費は年々上昇している。健康長寿を達成し、高いQOLを維持しながら充実した生活を送るためには、病気はかかってから治療するのではなく、かかる前に予防する「予防医学」の概念が重要である。本概念から考えると、莫大な医療費が必要な長期の投薬に頼るより、日常的に摂取する食品で予防していくことが望ましい。そのため、「健康と病気の間」すなわち「未病」状態を検知する方法が必要である。未病マーカーの一つとして終末糖化産物 (AGEs) が挙げられ、AGEsの蓄積を検出することで未病状態をいち早く発見できる可能性がある。昨年までの研究で加齢に伴って脳内タンパク質がフマル酸による変性を受けて S-(2-succinyl)cysteine (2SC)が生成することを明らかにし、これが老化や疾病に関与している可能性が示唆された。

一方、現在、機能性乳酸菌や発酵食品の投与やそれに伴う腸内細菌叢の改善が健康に深く関与していることが次々と明らかにされている。総合農学研究所における1年目の研究において健常マウスへ豆乳ヨーグルトを投与したところ、*Pediococcus pentosaceus* TOKAI 759m (TK759m株)で発酵したサンプルにおいて顕著な抗炎症効果が見出された。2年目の研究では、1型糖尿病モデルマウスへの投与試験を行い、TK759m株作製豆乳ヨーグルト投与で、血中AGEsを有意に抑制できることを見出した。また、マクロファージ細胞を用いた *in vitro* 評価によりAGEs生成阻害にはイソフラボンのアグリコン化が寄与していることが示唆された。さらに菌叢解析を行ったところ、サンプル投与群とコントロール群では菌叢が大きく変わっていることが明らかになった。

また、動物実験においては3Rが重要視され、マウスなどを使った実験では使用する頭数をできるだけ減らすことが求められているほか、飼育管理の大変さ等の問題点もある。そこで代替試験としてメダカを使った系で試験し、マウスでの試験と比較することで代替可能かを試験する。昨年の研究により高脂肪食投与によりメダカの肝臓の顕著な肥大が見られ、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) モデルとして使用できる可能性が見出された。

以上のような背景から、本年度は①2SCによる炎症メカニズムの探索、②肥満モデルマウスにおける豆乳ヨーグルトの認知機能改善効果の検証、③NASHモデルメダカにおける豆乳ヨーグルトの機能性評価を行うことを目的とした。

# 1. 腎機能低下に伴う S-(2-succinyl)cysteine (2SC)の変動

厚生労働省の2019年の調査では平均寿命と健康寿命の間には男性で8.7年、女性で12年という差異があり、晩年の10年間はQOLの低下した生活を余儀なくされている。わが国において動脈硬化は死因の主要な原因の1つであり、平均寿命と健康寿命の乖離の原因ともなっている。最近、生活習慣病の原因となるメタボリックシンドロームの進展には脂肪細胞の機能異常が深く関与していることが確認されている。

以前われわれは、メタボリックシンドローム研究の要となる脂肪細胞において終末糖化産物(AGEs)を含む翻訳後修飾による生体タンパク質の変性を評価した所、*N*<sup>ε</sup>-(carboxymethyl)lysine (CML) や *N*<sup>ε</sup>-(carboxyethyl)lysine (CEL) の細胞内含量は変化しないものの、TCA回路中間体有機酸であるフマル酸がシステインのチオール基とミカエル付加反応がおこり、S-(2-succinyl)cysteine (2SC) が生成することを報告した。2SCは脂肪細胞内の様々なタンパク質を修飾するのみならず、例えば善玉ホルモンであるアディポネクチンの重合形成に必要なCys39を修飾し、重合の抑制および、細胞外への分泌を抑制することも確認されている(図1)。2SCは夾雑物質によるイオン化の抑制がかかり生体における測定が困難であるが、われわれのグループではその測定系を構築し、2SCがミトコンドリアストレスによって生成すること、さらにマウスの脳に加齢に伴って蓄積するなどが明らかとなっており<sup>2)</sup>、今後、ミトコンドリアストレスと脳機能についてさらなる進展が期待される。

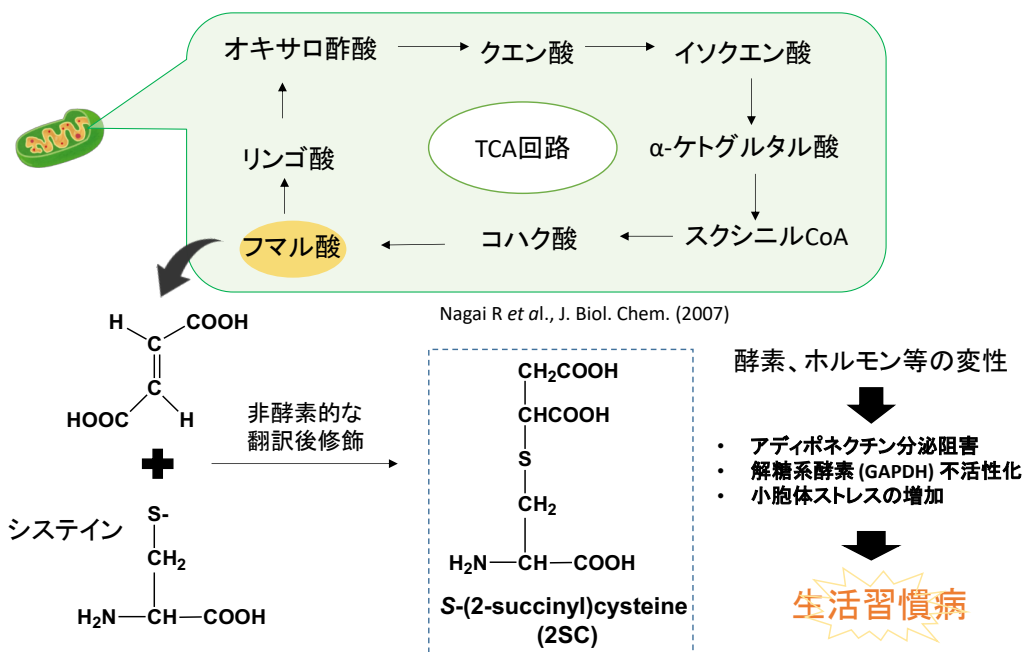


図1：TCA回路の異常に伴う2SCの生成

また、液体クロマトグラフィー質量分析装置にて生体組織中2SCの測定が可能となったため、次に血清試料中2SCの測定を検討した。その結果、脱脂操作および数種の前処理を併用することで血清2SCの測定が可能となった。その結果、腎移植によって2SCおよびCML値は顕著に低下することが確認された(図2)。

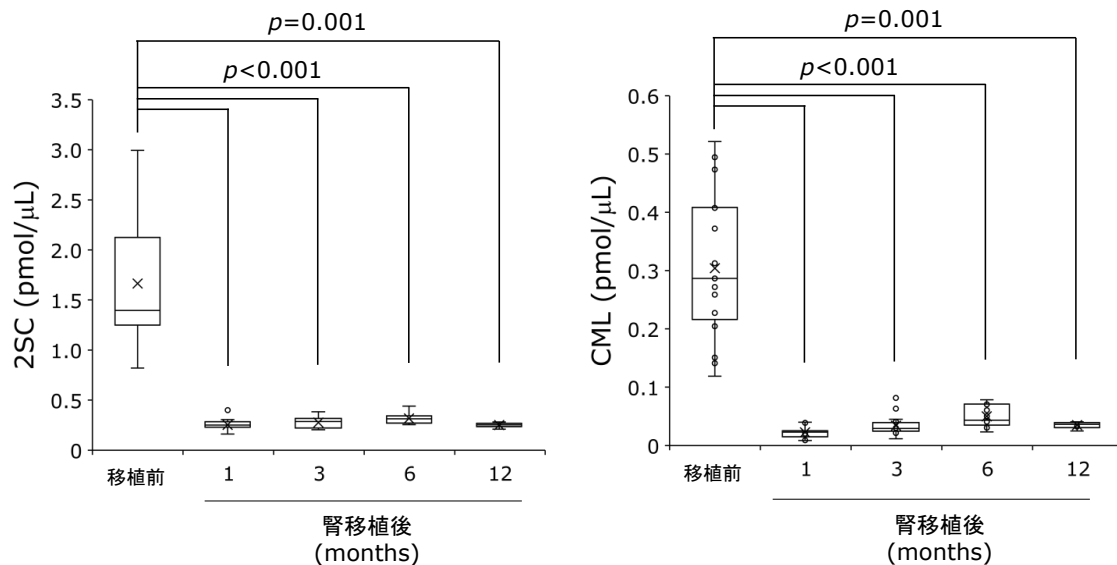


図2：腎移植前後の2SCおよびCMLの変動

本研究によって、(1) 腎機能低下にミトコンドリア代謝が関与することが示唆され、(2) 血中2SC 値の測定が慢性腎臓病における代謝の変化を低侵襲的に評価する指標となる可能性が示された (図3)。

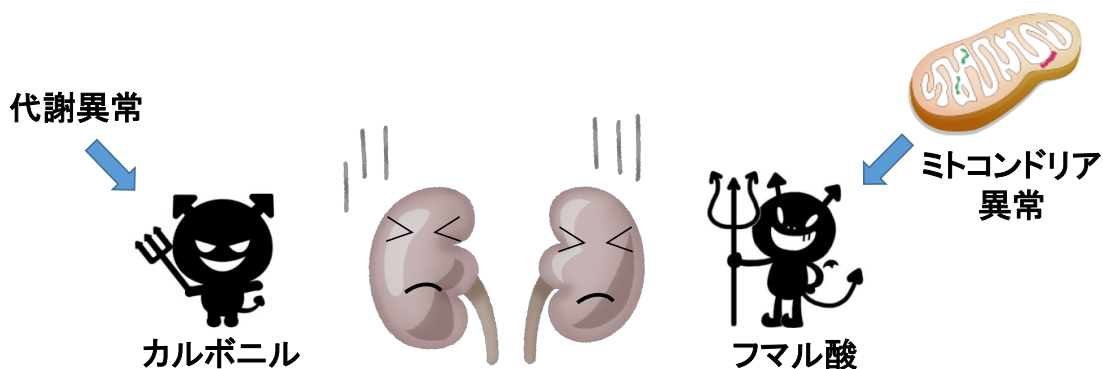


図3：代謝異常およびミトコンドリア異常による腎疾患の進展

## 2. 肥満モデルマウスへの豆乳ヨーグルトおよび菌体の投与が脳機能に及ぼす影響

豆乳を乳酸菌で発酵させた発酵豆乳（豆乳ヨーグルト）は植物代替ミルクを活用した新しい発酵食品として認知度が増している。そのような中、これらの機能性にいち早く注目し研究を進めてきた。本プロジェクトにおけるこれまでの研究で、選抜した乳酸菌およびそれらを用いて作製した豆乳ヨーグルトをマウスに投与しその機能性を解析してきた。1年目の研究において健常マウスへ豆乳ヨーグルトを投与したところ、*Pediococcus pentosaceus* TOKAI 759m (TK759m 株) で発酵したサンプルにおいて顕著な抗炎症効果が見出された。2年目の研究では、1型糖尿病モデルマウスへの投与試験を行い、TK759m 株作製豆乳ヨーグルト投与で、血中 AGEs を有意に抑制できることを見出した。また、マクロファージ細胞を用いた *in vitro* 評価により AGEs 生成阻害にはイソフラボンのアグリコン化が寄与していることが示唆された。さらに菌叢解析を行ったところ、サンプル投与群とコントロール群では菌叢が大きく変わっていることが明らかになった。そこで更なる豆乳ヨーグルトの可能性を探るため、本年度は肥満モデルマウスを用いて、豆乳ヨーグルト投与による認知機能改善効果を試験した。

マウス飼育中の実験概要の図 4A に示した。5週齢の雄 C57BL/6NJcl マウスを通常食にて4週間飼育した後、体重が均等になるよう5群に分けて投与試験(自由摂取)を実施した。群分けは、通常食のみの通常食群 (ND 群)、高脂肪食のみの高脂肪食群 (HFD 群)、高脂肪食に豆乳を混ぜた食餌を投与した豆乳群 (SM 群)、高脂肪食に豆乳ヨーグルトを混ぜた食餌を投与した豆乳ヨーグルト群 (SY 群)、高脂肪食に TK759 株を混ぜた食餌を投与した菌体群 (BC 群) で行った。サンプル投与開始から11~13週目に行動試験を実施し、15週目に血液および臓器の摘出、保存を行った。図 4B には、高脂肪食サンプル投与開始からの体重の推移(平均)を、図 4C には体重増加量を示した。15週後の平均体重は通常食では 32g (増加量 8g)、高脂肪投与マウスでは 47g (増加量 23g) であり群間差はなかった。白色脂肪組織の重量(図 4D) および肝臓の重量(図 4E) は、ND 群と比較して高脂肪食投与群では有意な増加が見られた。高脂肪食投与群間での有意差はなかったものの、SY 群では若干低下傾向が見られた。

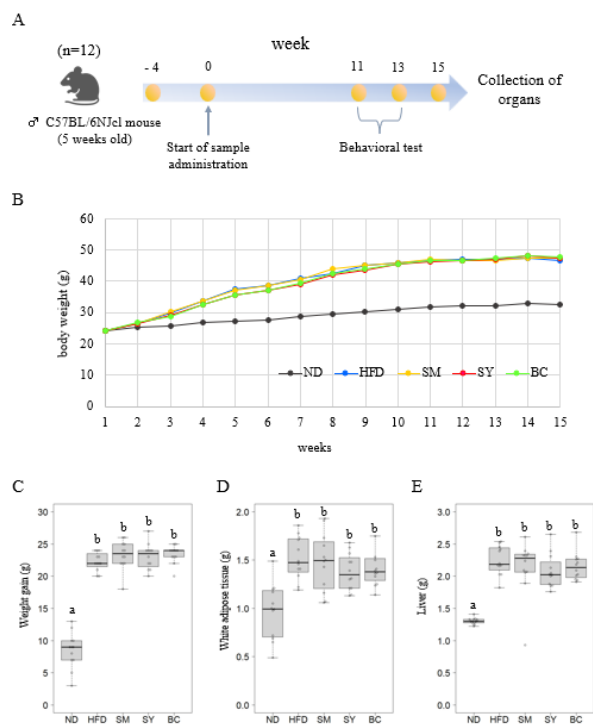


図 4：本実験のスキーム (A)、体重変化 (B)、増体量 (C)、白色脂肪組織重量 (D)、肝臓重量 (E)。

図5には行動試験の結果を示した。Y字迷路試験では、Y字迷路にマウスを置いた際の探索行動の交代行動率を空間認識記憶の指標として示したが、群間での差は見られなかった(図5A)。新規物体認識試験では、試験前日に2つの物体を置いて探索させ、翌日に1つだけ新しい物体に変えた時の新規物体への探索時間を認知機能として評価した。図5Bは新規の物体の探索時間(s)、図5Cは新規物体の探索時間の割合を Recognition Index として示した。図5Dは物体の探索行動の代表的なトラッキング図を示した(青:前日と同じ形状の物体、赤:形状の異なる新規の物体)。その結果、探索時間では、ND群と比較してHFD群では有意差はなかったものの減少傾向を示した(図5B)。Recognition IndexはND群と比較してHFD群で有意に減少したのに対し、SY群ではND群と同様の値であった(図5C)。このことから豆乳ヨーグルトは肥満による認知低下を抑制できる可能性が示された。

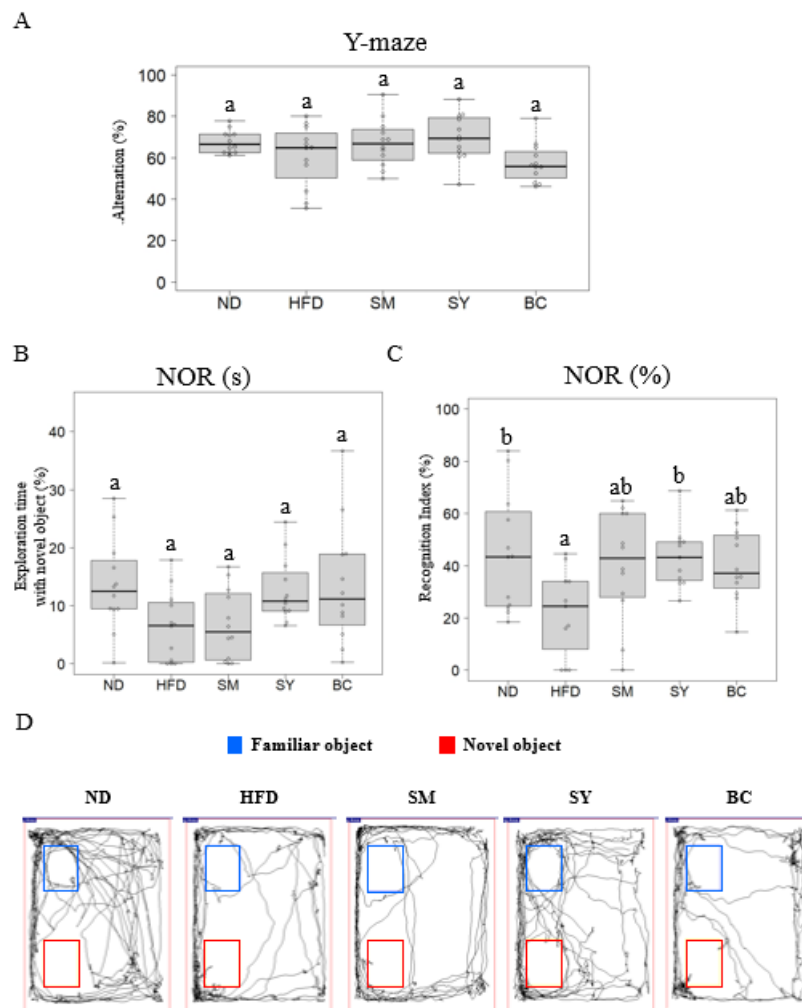


図5: 行動試験結果。

Y字迷路試験(A)、新規物体の滞在時間(B)、新規物体の滞在割合(C)、代表的なトラッキング画像(D)。

図6にはマウスの脳の海馬組織における炎症性サイトカイン量を示した。その結果、IL-6 (図6A) およびTNF- $\alpha$  (図6B) では、ND群と比較してHFD群で有意に増加したが、SY群ではHFD群と比較して有意に低い値を示した。一方、IL-1 $\beta$  (図6C) では群間差は見られなかった。

以上のことからTK759m株を用いて作製した豆乳ヨーグルトは肥満モデルマウスの脳の炎症を減少させ、認知機能を向上させた可能性が示唆された。今後は、腸内細菌叢の解析、腸内の炎症値などを調査し、更なるメカニズムの解明を行っていく予定である。

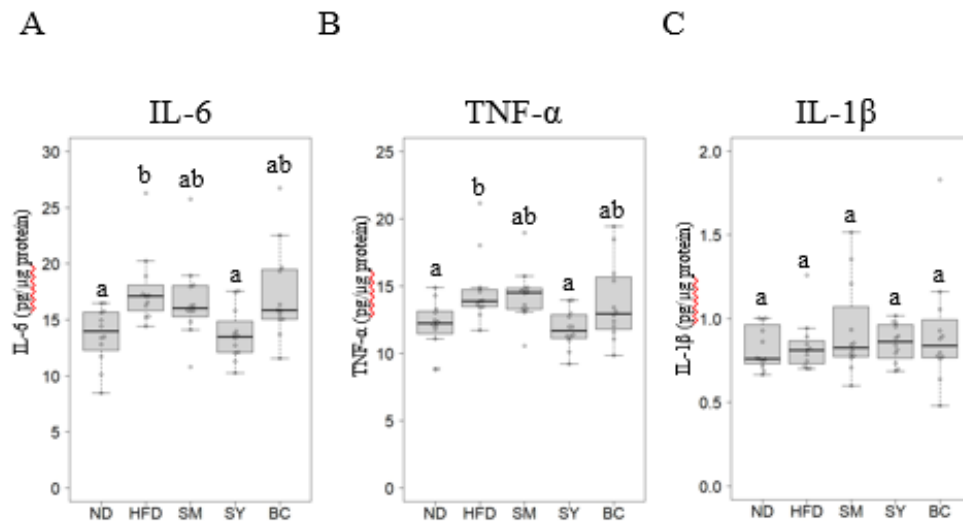


図6：海馬における炎症性サイトカイン量。  
IL-6 (A)、TNF- $\alpha$  (B)、IL-1 $\beta$  (C)。

### 3. メダカを使った発酵食品の機能性評価

昨年度、高脂肪食としてHFD32 <High Fat Diet32> (CLER JAPAN、INC、[脂質 56.7%、タンパク質 20.1%、炭水化物 23.2%]) を 10 mg/匹/日で 8 週間以上与えたメダカにおいて、肝重量の増加傾向、また肝臓の肥大化・白色化を呈する脂肪肝が確認された。そこで本研究では、乳酸菌 *Lactiplantibacillus plantarum* TOKAI17 (TK17) を用いて作製した発酵豆乳を摂取することで、脂肪肝の予防に寄与するのかを検証した。

実験には、生後 8 週齢のヒメダカ (*Oryzias latipes*) の d-rR 系統を用いた。通常飼料は、おとひめ B-2 (OB2 群) を用いた。高脂肪食として HFD32 (HFD 群)、また機能性食品として食品バイオ化学研究室より供与いただいた TK17 を使用して作成した発酵豆乳の凍結乾燥品を用い、投与量は 5 および 10% として HFD とともに混餌投与した (HFD+TK17\_5% および HFD+TK17\_10%)。これら各飼料は毎日給餌の際に電子天秤で量り取り、8 週間給餌した。4 週目および 8 週目に各投与群から 10 個体の解剖を行った。飼育条件はいずれも光周期 14 h:10 h (明:暗)、水温約 24°C、週 1 回の換水とした。給餌開始から 4 週目、8 週目に体長、体重の測定、肝臓の摘出、肝重量の測定を行い、hepatosomatic index (HSI) を算出した。また、採血前の 16 時間を絶食させたメダカから血液を採取し、グルコカードプライムを使用して血糖値を測定した。

通常飼料を投与した OB2 群では、肝臓は赤色を呈しており腫れた外観も観察されなかった。一方、HFD および HFD+OB2 群のメダカにおいて、白く腫れた肝臓を観察した。これは、既報のメダカ NASH モデル作出での肝臓と同様に、HFD を摂取したことにより、脂肪肝が誘発されたことを確認した (図 7)。

HFD に加えて TK17 を使用して作成した発酵豆乳を給餌した HFD+TK17\_5% および HFD+TK17\_10% 群の肝臓では、HFD および HFD+OB2 群と比較して赤みを帯びており、腫れも確認されなかった。HFD を摂取することで脂肪肝が誘発されることから、TK17 には肝臓への脂肪の蓄積を抑え、脂肪肝を抑制する効果を有する可能性が考えられた。

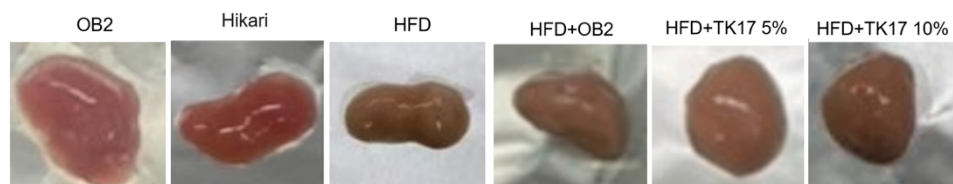


図 7 : HFD および TK17 を 8 週間給餌したメダカ肝臓の肉眼的所見。

図8に投与4週目および8週目における血糖値および肝臓重量の変化を示す。血糖値では、4週目では有意差はないものの、HFD群と比較して発酵豆乳給餌群で低値を示した(図8A)。また、8週目では、HFD+TK17\_5%群において血糖値の有意な減少が認められた(図8B)。また、本研究で用いたOB2群において血糖値が高い傾向がみられた。

肝重量の変化では、投与4週目では肝重量に差は認められなかったものの(図8C)、8週目ではHFD+OB2群で肝臓の肥大が認められた(図8D)。また、HFD+TK17\_10%群では減少傾向がみられた。以上から、発酵豆乳を給餌することで肝臓への脂肪蓄積を抑制する可能性が示唆された。

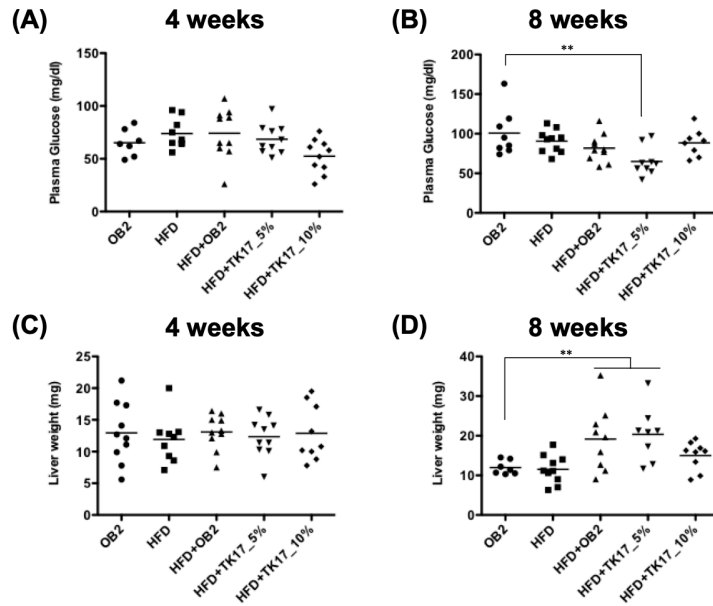


図8:各食餌投与メダカにおける血糖値および肝臓重量. 各投与群における4週目 (n=10) (A) および8週間 (n=10) (B) における血糖値、投与4週目 (C) および8週目 (D) の肝臓重量を示す.



本研究では、対照群として通常飼料のおとひめ B-2 を用いた。しかしながら、血糖値において HFD と比較して有意な差が認められたことから、おとひめ B-2 は血糖値に影響する可能性が考えられた。そこで、メダカ脂肪肝モデル作出するための基礎的知見を得るために、通常飼料として使用されるヒカリキョーリン (Hikari) を用いて同様の 8 週間投与実験を実施し、血糖値および HSI を比較した。OB2 およびヒカリキョーリンを 8 週間投与後の血糖値および HSI を比較したところ、ヒカリキョーリンでは OB2 よりも血糖値、HSI とともに低値を示し、血糖値では個体差も安定した傾向がみられた (図 9)。以上から、今後は OB2 よりもヒカリキョーリンを対照群の通常飼料として使用することが望ましいと考えられた。

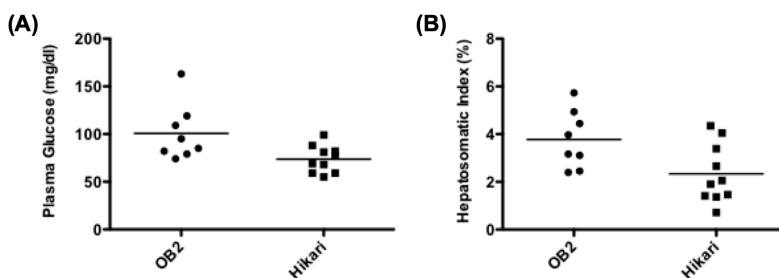


図 9 : おとひめ B2 およびヒカリキョーリンを 8 週間投与したメダカの血糖値および HSI.

## 業績

### <学術論文>

1. Katsuta N, Takahashi H, Nagai M, *et al.* Changes in S-(2-succinyl)cysteine and advanced glycation end-products levels in mouse tissues associated with aging, *Amino Acids*, 54, 653-661, 2022
2. Katsuta N, Nagai M, Saruwatari K, Nakamura M, Nagai R. Mitochondrial stress and glycooxidation increase with decreased kidney function, *J Clin Biochem Nutr*, 72(2):147-156, 2022.
3. Itakura M, Yamaguchi K, Kitazawa R, Lim SY, Anan Y, Yoshitake J, Shibata T, Negishi L, Sugawa H, Nagai R, Uchida K. Histone functions as a cell-surface receptor for AGEs, *Nat Commun*, 13(1):2974, 2022
4. Nakashima Y, Yamamoto Y, Tsukioka R, Sugawa H, Ohshima R, Aoki K, Hibi T, Onuki K, Fukuchi Y, Yasuda S, Nagai R, Kinoshita H. *In vitro* evaluation of the anti-diabetic potential of soymilk yogurt and identification of inhibitory compounds on the formation of advanced glycation end-products, *Food Bioscience*, 50(Part A):102051, 2022
5. Morita C, Tokunaga Y, Ueda Y, Ono, M, Kinoshita H, Kurogi K, Sakakibara Y, Suiko M, Liu M-C, Yasuda S. Investigation of radical scavenging effects of acetaminophen, p-aminophenol and their O-sulfated conjugates, *J Toxicol Sci*, 47(10):421-428, 2022
6. Hiraoka Y, Sugawa H, Nagai R. Determination of AGEs in mice femur by LC-MS/MS, *Glycative Stress Research*, 10(1):1-5, 2023
7. Kubota A, Hirano M, Yoshinouchi Y, Chen X, Nakamura M, Wakayama Y, Lee JS, Nakata H, Iwata H, Kawai YK. *In vivo* and *in silico* assessments of estrogenic potencies of bisphenol A and its analogs in zebrafish (*Danio rerio*): Validity of *in silico* approaches to predict *in vivo* effects, *Comparative biochemistry and physiology, Toxicology & pharmacology*, CBP 269 109619, 2023
8. Uchida M, Addai-Arhin S, Ishibashi H, Hirano M, Fukushima S, Ishibashi Y, Tominaga N, Arizono K. Developmental toxicity and transcriptome analysis of equine estrogens in developing medaka (*Oryzias latipes*) using nanosecond pulsed electric field incorporation, *Comparative biochemistry and physiology, Toxicology & pharmacology*, CBP 266 109547, 2023
9. Chen X, Hirano M, Ishibashi H, Lee JS, Kawai YK, Kubota A. Efficient *in vivo* and *in silico* assessments of antiandrogenic potential in zebrafish, *Comparative biochemistry and physiology, Toxicology & pharmacology*, CBP 264 109513, 2023
10. 森田千紘, 元山優作, 谷口玲央真, 上田裕人, 木下英樹, 小野政輝, 黒木勝久, 榊原陽一, 水光正仁, 安田伸. 高速液体クロマトグラフィーを用いたアセトアミノフェン O-硫酸体とチロシン O-硫酸体の UV 検出による測定法, 東海大学農学部紀要, 2023
11. 福地雄大, 原口梨花, 山中猛, 中島勇貴, 日比友之. 大貫琴音, 神鷹孝至, 森川充実, 金子博, 中野佑志, 石井直行, 伊藤正規, 浦部一浩, 安田伸, 石川潤一, 石田光晴, 木下英樹. バクテリオシン産生乳酸菌で作製したヨーグルト投与による豚糞便中の多剤耐性菌殺菌効果の検証と豚肉の食味変化, 東海大学農学部紀要, 2023

### <学会発表>

1. 勝田奈那, 猿渡海史, 永井美芽, 中村道郎, 永井竜児. ミトコンドリアストレスに伴い生成する 2SC と腎機能の関連性, 第 5 回日本 Uremic Toxin 研究会学術集会, LIVE 配信, 2022 年 4 月 (優秀賞受賞)
2. 加藤紗優里, 須川日加里, 永井美芽, 伊藤建二, 中島衡, 永井竜児. 多検体 AGEs 測定を目的とした前処理法の検討, 第 75 回酸化ストレス学会, 2022 年 5 月
3. 勝田奈那, 高橋姫乃, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. S-(2-succinyl)cysteine: 加齢に伴いマウス脳に蓄積する新規翻訳後修飾産物. 第 22 回日本抗加齢医学会総会, 大阪・WEB 併用ハイブリッド開催, 2022 年 6 月

4. 石橋弘志, 平野将司, 岩田久人. 新興およびレガシーPFAS のバイカルアザラシ PPAR $\alpha$  結合親和性の *in silico* 予測, 環境化学物質 3 学会合同大会, 2022 年 6 月
5. Hirano M, Uchida M, Tominaga N, Arizono K, Ishibashi H. Transcriptome analysis of ecdysteroid signaling pathway in the estuarine mysid *Americamysis bahia*, 環境化学物質 3 学会合同大会, 2022 年 6 月
6. 内田雅也, 石橋弘志, 平野将司, 水川葉月, 松尾楓, 富永伸明, 有菌幸司. 汽水域における農薬類の汚染実態と甲殻類を用いた環境リスク評価, 環境化学物質 3 学会合同大会, 2022 年 6 月
7. 平川周作, 宮脇崇, 堀就英, 香月進, 平野将司, 岩田久人, 辻学. 油症患者におけるダイオキシン類の蓄積特性と *in silico* ドッキングシミュレーションによるチトクローム P450 を介した代謝予測, 環境化学物質 3 学会合同大会, 2022 年 6 月
8. 永井竜児, 山口広子, 勝田奈那, 富永悠幹, 加藤紗優里, 平岡良隆, 佐藤優, 高橋姫乃, 栗林慎太郎, 須川日加里. 生体における AGEs の役割と眼疾患とのかかわり、AGEs と全身疾患の最前線, 抗加齢医学会, 2022 年 6 月
9. 中島勇貴, 山本尚輝, 槻岡諒介, 大嶋里菜, 青木楓, 須川日加里, 日比友之, 大貫琴音, 福地雄大, 安田伸, 永井竜児, 木下英樹. 豆乳ヨーグルトによる終末糖化産物 (AGEs) の生成抑制と作用分子の探索, 第 59 回化学関連支部合同九州大会, 北九州, 2022 年 7 月
10. 日比友之, 中島勇貴, 福地雄大, 大貫琴音, 生井楓, 下里剛士, 安田伸, 米田一成, 木下英樹. 乳酸菌の培養上清成分がマクロファージの NO 産生に及ぼす影響, 第 59 回化学関連支部合同九州大会, 北九州, 2022 年 7 月
11. 森田千紘, 徳永祐希, 上田裕人, 木下英樹, 小野政輝, 黒木勝久, 榊原陽一, 水光正仁, 安田伸. Acetaminophen, p-Aminophenol とそれら硫酸体の抗酸化活性の比較評価, 第 59 回化学関連支部合同九州大会, 北九州, 2022 年 7 月
12. 上田裕人, 松田靖, 村田達郎, 星良和, 椛田聖孝, 小野政輝, 木下英樹, 井越敬司, 安田伸. 日本における 4 つの栽培品種とペルー系統のヤーコン葉を用いたポリフェノール含量、抗酸化作用および糖類分解酵素阻害作用の 4 年にわたる調査, 第 59 回化学関連支部合同九州大会, 北九州, 2022 年 7 月
13. 安田伸, 堤秀平, 森田千紘, 岩本若菜, 上田裕人, 木下英樹, 小野政輝, 黒木勝久, 榊原陽一, 水光正仁. ヒトマクロファージ細胞モデルを用いた食食作用に及ぼす尿毒素インドキシル硫酸の影響, 第 59 回化学関連支部合同九州大会, 北九州, 2022 年 7 月
14. 日比友之, 中島勇貴, 福地雄大, 大貫琴音, 生井楓, 下里剛士, 安田伸, 米田一成, 木下英樹. 乳酸菌が放出する GAPDH がマクロファージの NO 産生に及ぼす影響, 酪農科学シンポジウム 2022, 東京, 2022 年 9 月
15. 大貫琴音, 中島勇貴, 日比友之, 福地雄大, 安田伸, 木下英樹. マクロファージ細胞を用いた抗炎症作用を有する乳酸菌のスクリーニング, 東京, 2022 年 9 月
16. 中島勇貴, 大貫琴音, 福地雄大, 日比友之, 安田伸, 木下英樹. 乳酸菌の small RNA ffs の断片配列は JAK-STAT 経路抑制を介してマクロファージのサイトカイン産生を抑制する, 日本畜産学会第 130 回大会, オンライン, 2022 年 9 月 (優秀発表賞受賞)
17. 大貫琴音, 中島勇貴, 日比友之, 福地雄大, 安田伸, 木下英樹. 乳酸菌の菌体と培養上清の刺激がマウスマクロファージのサイトカイン産生に及ぼす影響, 日本畜産学会第 130 回大会, オンライン, 2022 年 9 月
18. 松村悠平, Chowdhury Zahura, 今井大和, 寺田一美, 木下英樹. 乳酸菌を用いた硝酸態窒素除去法に関する基礎的研究, 令和 4 年度土木学会全国大会, 京都, 2022 年 9 月

19. 森田千紘, 徳永祐希, 谷口玲央真, 元山優作, 岩本若菜, 上田裕人, 小野政輝, 木下英樹, 黒木勝久, 榊原陽一, 水光正仁, 安田伸. Acetaminophen, p-Aminophenol とそれらの O-硫酸体の抗酸化活性の比較, 日本農芸化学会 2022 年度西日本支部大会, 長崎, 2022 年 9 月
20. 岩本若菜, 森田千紘, 瀬尾優太, 後藤優貴, 上田裕人, 平野将司, 小野政輝, 木下英樹, 黒木勝久, 榊原陽一, 水光正仁, 安田伸. U937 ヒト分化マクロファージの細胞内酸化レベルと貪食能に及ぼす硫酸化代謝物 Indoxyl Sulfate の影響, 日本農芸化学会 2022 年度西日本支部大会, 長崎, 2022 年 9 月
21. 新名健, 小佐井颯大, 上田裕人, 下西悦斗, 森田千紘, 岩本若菜, 松田靖, 村田達郎, 小野政輝, 木下英樹, 安田伸. 系統の異なるヤーコン葉の抗酸化活性、糖類分解酵素阻害活性と多変量解析, 日本農芸化学会 2022 年度西日本支部大会, 長崎, 2022 年 9 月
22. 西川大貴, 松原颯汰, 森田千紘, 岩本若菜, 天満屋醒希, 小野政輝, 木下英樹, 安田伸. ハリアサガオ樹脂配糖体が HL-60 ヒト白血病細胞に及ぼす増殖抑制作用, 日本農芸化学会 2022 年度西日本支部大会, 長崎, 2022 年 9 月
23. 永井竜児, 山口広子, 勝田奈那, 富永悠幹, 加藤紗優里, 平岡良隆, 佐藤優, 高橋姫乃, 栗林慎太郎, 須川日加里. 糖化の基礎から眼疾患とのかかわりまで、深掘！眼疾患における酸化と糖化, 第 42 回日本眼薬理学会, 奈良春日野国際フォーラム, 2022 年 10 月
24. 勝田奈那, 猿渡海史, 永井美芽, 中村道郎, 永井竜児. 腎機能の変化とカルボニルおよびミトコンドリアストレスとの関連性評価, 第 33 回腎とフリーラジカル研究会, 茨城・Web 配信, 2022 年 11 月
25. Nagai R, Sugawa H, Yamaguchi H, Katsuta N, Tominaga Y, Kato S, Hiraoka Y, Kuribayashi S, Sato Y, Takahashi H, Nagai M, Detection of several AGEs for evaluation of oxidative stress and metabolic disorders in vivo, The Society for Redox Biology and Medicine's 29th Annual Conference (SfRBM 2022), Ohland, November, 2022
26. Katsuta N, Saruwatari K, Nagai M, Nakamura M, Nagai R, The evaluation of S-(2-succinyl)cysteine, a marker for mitochondrial dysfunction, in chronic kidney disease, The Society for Redox Biology and Medicine's 29th Annual Conference, November, 2022
27. Sugawa H, Nagai R, Elucidation of the pathway for CML formation from ribose, The Society for Redox Biology and Medicine's 29th Annual Conference, November, 2022
28. 平野将司, 小林淳, 内田雅也, 有菌幸司, 石橋弘志. 有明海の魚介類における臭素化ダイオキシン類の分析とイガイへの影響評価, 第 118 回日本食品衛生学会学術講演会, 2022 年 11 月
29. 栗林慎太郎, 須川日加里, 永井竜児. トレッドミルを用いた運動によるマウス血漿中 AGEs 変動の評価, 第 95 回日本生化学会大会, 愛知, 2022 年 11 月
30. 高橋姫乃, 勝田奈那, 須川日加里, 永井竜児. 炎症反応モデルにおける 2SC 生成メカニズムの解明, 第 95 回日本生化学会大会, 愛知, 2022 年 11 月
31. 佐藤優, 須川日加里, 永井竜児. 非侵襲に採取可能な組織の AGEs 定量法の検討, 第 95 回日本生化学会大会, 愛知, 2022 年 11 月
32. 栗林慎太郎, 佐藤優, 高橋姫乃, 須川日加里, 永井竜児. OP-lysine 単離法の検討, 第 32 回日本メイラード学会年会, 愛知, 2022 年 11 月
33. 高橋姫乃, 猿渡海史, 佐藤優, 栗林慎太郎, 勝田奈那, 須川日加里, 永井竜児. 炎症因子による脂肪細胞中のフマル酸産生の変化, 第 32 回日本メイラード学会年会, 愛知, 2022 年 11 月
34. 佐藤優, 高橋姫乃, 栗林慎太郎, 須川日加里, 永井竜児. 質量分析装置による角質中 AGEs 検出条件の検討, 第 32 回日本メイラード学会年会, 愛知, 2022 年 11 月

35. 永井竜児, 山口広子, 勝田奈那, 富永悠幹, 加藤紗優里, 平岡良隆, 高橋姫乃, 佐藤優, 栗林慎太郎, 須川日加里, 永井美芽. メイラード反応を少しずつ紐解いて分かってきたこと, 第32回日本メイラード学会, 2022年11月
36. 加藤紗優里, 田部晃大, 須川日加里, 松村剛, 荒木栄一, 永井竜児. 糖尿病患者 血清中の遊離および全 AGEs の変動について, 第32回日本メイラード学会年会, 2022年11月
37. 平岡良隆, 山口広子, 勝田奈那, 富永悠幹, 加藤紗優里, 佐藤優, 高橋姫乃, 栗林慎太郎, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. GO-Arg に対するモノクローナル抗体のエピトープ解析・その2, 第32回日本メイラード学会, 名古屋, 2022年11月
38. 山口広子, 須川日加里, 永井美芽, 永井竜児. ヒト血清中におけるフルクトース由来 AGE である GL の測定系の確立, 第95回日本生化学会大会, 愛知, 2022年11月
39. 加藤紗優里, 松村剛, 荒木栄一, 須川日加里, 永井竜児. 糖尿病患者の多検体血清 AGEs の分析と代謝異常との関連, 第95回日本生化学会大会, 2022年11月
40. Yamaguchi H, Sugawa H, Nagai M, Nagai R, Development of measurement system for fructose-derived AGE, GL glucoselysine, in human serum, 22<sup>nd</sup> IUNS-ICN International congress of nutrition in Tokyo, December, 2022
41. 内田雅也, 河野碧颯, 富永伸明, 平野将司, 有菌幸司, 水川葉月, 石橋弘志. ジノテフランの海産甲殻類アミに対する慢性影響, 第57回日本水環境学会年会, 2023年3月
42. 中島勇貴, 木下英樹. 大学発ベンチャー企業の立ち上げと乳酸菌を活用した地域貢献, 超異分野学会 東京大会 2023, 東京, 2022年3月

#### <招待講演>

1. 永井竜児, 山口広子, 勝田奈那, 富永悠幹, 加藤紗優里, 平岡良隆, 佐藤優, 高橋姫乃, 栗林慎太郎, 須川日加里. 生体におけるAGEsの役割と眼疾患とのかかわり、AGEsと全身疾患の最前線, 抗加齢医学会, 2022年6月
2. 永井竜児, 山口広子, 勝田奈那, 富永悠幹, 加藤紗優里, 平岡良隆, 高橋姫乃, 佐藤優, 栗林慎太郎, 須川日加里. AGEsを指標とした代謝の評価および生活習慣病の予防について, 日本食品科学工学会, オンライン, 2022年8月
3. 永井竜児, 山口広子, 勝田奈那, 富永悠幹, 加藤紗優里, 平岡良隆, 佐藤優, 高橋姫乃, 栗林慎太郎, 須川日加里. 糖化の基礎から眼疾患とのかかわりまで、深掘！眼疾患における酸化と糖化, 第42回日本眼薬理学会, 奈良春日野国際フォーラム, 2022年10月
4. 永井竜児, 山口広子, 勝田奈那, 富永悠幹, 加藤紗優里, 平岡良隆, 高橋姫乃, 佐藤優, 栗林慎太郎, 須川日加里, 永井美芽. メイラード反応を少しずつ紐解いて分かってきたこと, 第32回日本メイラード学会, 2022年11月
5. Nagai R, Sugawa H, Yamaguchi H, Katsuta N, Tominaga Y, Kato S, Hiraoka Y, Sato Y, Takahashi H, Kuribayashi S, Nagai M. Protein modification by non-enzymatic glycation and its relevance to lifestyle-related diseases, 22<sup>nd</sup> IUNS-ICN International congress of nutrition in Tokyo, December, 2022
6. 永井竜児. 糖化による生体タンパク質の変性とその抑制について, 第406回熊本県眼科医会研修会, 2023年1月

#### <和文総説>

1. 勝田奈那, 永井竜児. TCA 回路を介した新たな炎症反応経路, アンチ・エイジング医学—日本抗加齢医学会雑誌, Vol.18 No.2, P25-30, 2022年4月
2. 平岡良隆, 永井竜児. 非酵素的糖化反応 (メイラード反応) の疾患における役割と今後の展望  
(1) メイラード反応とその生成物測定の意義, BIO Clinica, Vol.37, No.6, pp.31-35, 2022年6月

3. 日比友之, 木下英樹. 病原細菌および乳酸菌におけるムーンライティングプロテインの多機能性, *New Food Industry*. 64(8), 522-530, 2022 年 8 月
4. 勝田奈那, 平岡良隆, 永井竜児. 非酵素的糖化反応の疾患における役割と今後の展望について, *Japan Maillard Reaction Society (JMARS) News Letter*, Vo. 22, 2023 年 3 月