

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02914

研究課題名（和文）腸管-肝臓-血管系の機能連携に着目した新しい血栓制御メカニズムと食品機能の解明

研究課題名（英文）Studies on the novel regulation mechanism in thrombus formation focusing on functional coordination of intestinal-liver-vascular system

研究代表者

関 泰一郎（SEKI, Taiichiro）

日本大学・生物資源科学部・教授

研究者番号：20187834

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、肉類などに豊富に含まれているコリンの腸内細菌による代謝産物、トリメチルアミンN-オキシド（TMAO）が動脈硬化、血栓形成に及ぼす影響について明らかにしようとした。TMAOの測定法を確立し、*in vitro*、*in vivo*の試験系でTMAOが血小板機能、血管内皮の機能に及ぼす影響について検討した。さらに抗血栓作用を有する機能性食品成分の抗動脈硬化作用について検討し、複数の機能性成分を組み合わせることにより、これらの抗動脈硬化作用が顕著に増強されることを明らかにした。また、動脈硬化におけるマクロファージや血管内皮細胞の凝固・線溶系因子の発現について明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでにTMAOの動脈硬化への関与が報告され、注目されてきた。本研究では、TMAOの血小板や内皮細胞の機能に対する直接的な影響について評価し、TMAOは血液凝固・線溶にはほとんど影響を及ぼさないことを明らかにした。さらに、マクロファージや内皮における炎症反応と凝固・線溶系因子の発現について明らかにし、動脈硬化におけるこれらの因子の機能について考察することができた。また、これまで抗血栓作用、抗血小板作用を有することを明らかにした機能性食品成分が抗動脈硬化作用を示すこと、高不飽和脂肪酸と協調的に強力な作用を示すことを見出し、動脈硬化予防への応用の可能性を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：This study was aimed to clarify the effect of trimethylamine N-oxide (TMAO), a metabolite of choline that is abundant in meat, on arteriosclerosis and thrombosis. We established the assay system for measuring TMAO and investigated the effect of TMAO on platelet function and vascular endothelial function both in *in vitro* and *in vivo* experiment systems. In addition, we further investigated the anti-arteriosclerosis effect of functional food factor with antithrombotic activity in animal model. The combination of multiple functional ingredients such as poly unsaturated fatty acid significantly improved these anti-arteriosclerosis effects. We also clarified the expression and roles of coagulation and fibrinolytic factors in macrophages and vascular endothelial cells in arteriosclerosis using *in vitro* cell culture system.

研究分野：栄養生理学

キーワード：動脈硬化 機能性食品成分 血小板 血液凝固 線溶

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病の終末病態である心筋梗塞、脳梗塞などの血栓性疾患は、動脈硬化を基盤として血栓が形成されることにより発症する。これらの血栓症は、わが国でもがんと並ぶ重要な死亡原因である。認知機能の低下、半身不随などの血栓症の後遺症は、生命寿命と健康寿命の差を拡大する要因であり、その対策は急務である。血栓性疾患の予防には、動脈硬化の進展を抑制すること、血液凝固系の抑制、線溶系(血栓の溶解系)の促進が重要である。生活習慣病の発症要因として、食習慣の影響は大きい。生活習慣病の予防においては、食生活の改善に加えて、食品の機能に着目した戦略が注目され、トクホや機能性表示食品も活用されている。

生活習慣病の終末病状である血栓に焦点を当てた基礎研究は少なく、機能性食品成分による新しい血栓予防メカニズムの解明をはじめ、血栓の予防についてさまざまな角度からの議論が重要になってきた。特に、従来の機能性成分に見られるような、生体内(細胞内)の分子標的に直接アタックするメカニズムに加えて、腸内細菌によるメディエーターの産生や血流を介した他の臓器における代謝活性化作用を介した新しいメカニズムについても追究する必要がある。

2. 研究の目的

動脈硬化は、脂質の摂取量の増加により促進されるが、近年、腸内細菌の関与が注目されている。赤身肉、乳製品などに豊富に含まれているコリンは、腸内細菌により代謝され、生成したトリメチルアミンが肝臓のフラビンモノオキシゲナーゼ(FMO)により Trimethylamine *N*-oxide (TMAO) に変換される。TMAO は動脈硬化を促進する可能性が示唆されているが、その詳細は不明である。本研究では、TMAO の生成を抑制する機能性食品成分を探索し、またこれまでに解明されていない TMAO の血栓形成促進機構を明らかにすることを最終目的として立案され、特に (1) TMAO が血栓形成に及ぼす影響 (2) 各種機能性食品成分による TMAO 産生の阻害と動脈硬化の抑制の 2 点について追究する。食品成分の中には、薬物代謝酵素を制御する機能性を有するもの、腸内細菌叢 (microbiome) に影響を与えるものがある。本研究では抗血栓作用を有する機能性食品成分の抗動脈硬化作用と、これまで未解明であった TMAO による血栓形成メカニズムについても追究することとした。

3. 研究の方法

(1) 血漿中の TMAO 濃度の測定法の確立

血漿中の TMA, TMAO 濃度の測定については、既報を参考に、非誘導体化定量法を当研究室で確立した。すなわち、血漿に内部標準を添加した後、ペンタフルオロフェニル (PFP) 基結合型カラムを装備した液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて MRM 法にて定量した。

(2) TMAO 飲水投与モデルの作製と血中 TMA (O) 濃度の測定

0.1%, 0.2%, 0.5% Trimethylamine *N*-oxide dihydrate (TMAO) 水溶液を調製し、C57BL/6J マウスに給水した。0.1% の TMAO を 1 週間給水し、順次 1 週間ごとに段階的に濃度を上げて給水した。1 週間毎に尾静脈から採血し、血漿を調製後、上記の測定方法により LC-MS/MS を用いて血中の Trimethylamine (TMA) および TMAO 濃度を測定した。

(3) マウス多血小板血漿、洗浄血小板の調製

C57BL/6J オスマウスを二酸化炭素で安楽死させ、抗凝固剤として 0.38% クエン酸ナトリウム (終濃度) を用い、心採血を行った。採取した血液は 22℃ で 160 × g, 10 min 遠心分離し、platelet rich plasma (PRP) を回収した。PRP を除去後の血液をさらに 22℃ で 2100 × g, 10 min 遠心分離し、上清を platelet poor plasma (PPP) として回収した。PRP を PPP で希釈して血小板数を調整したものを多血小板血漿として実験に使用した。一方、洗浄血小板は、22℃ で PRP を 640 × g, 10 min 遠心分離し、0.35% BSA, 0.1% D-glucose, HEPES Tyrode's buffer, pH 7.4 で洗浄後、同緩衝液に血小板を懸濁し、洗浄血小板とした。

(4) 血小板凝集能の測定

洗浄血小板あるいは PRP を 1.0 × 10⁶ platelets/mL になるようにそれぞれ希釈し、2 mM TMAO (Sigma) 溶液を 20 μL 加え、全量 200 μL とした。その後、血小板懸濁液を 22℃ でプレインキュベートした。血小板凝集の測定には、血小板凝集測定装置 (PA-20, Kowa) を用い、37℃, 3 min インキュベート後、血小板凝集惹起物質として 200 μM ADP (Sigma), 500 mU/mL Thrombin (Sigma) を 20 μL 加え、血小板凝集測定を 7 min 測定した。

(5) 長期の TMAO 給水投与が血小板機能に及ぼす影響

C57BL/6J オスマウス (8 週齢) に通常食 (CRF-1) と水道水を 1 週間与え予備飼育した。予備飼育後 2 週目から 1 週間 0.1% TMAO 水溶液を給水し、以後順次 3 週目は 0.2% TMAO,

4週目は0.5% TMAO, 5週目は1% TMAOを給水して飼育した。1% TMAOを1週間給水後、心臓採血を行って血小板を調製し、長期的な高濃度 TMAO 曝露が血小板凝集に及ぼす影響について検討した。

(6) 抗動脈硬化作用の検討

ApoE 遺伝子欠損マウス (B6.129P2-ApoE^{tm1Unc}/J, 6週齢, オス) に通常食 (CRF-1; オリエンタル酵母) を給餌し、被検試料あるいは vehicle を2日に1回腹腔内投与する群に群分けした。18週齢時に解剖し、心臓の三尖弁の薄切標本を作製してヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色、オイルレッド O (oil red O) 染色を行い、プラークの大きさや脂質蓄積について評価した。さらに上記の試験で抗動脈硬化作用が明らかになったジアリルトリスルフィド (DATS) については、その効果を増強させる食品成分として高不飽和脂肪酸 (PUFA) に着目し、DATS と PUFA の組み合わせが動脈硬化に及ぼす影響について検討した。ApoE^{-/-}マウスに高脂肪飼料である Western diet (WD, D12079B, Research Diets 社製) を8週間給餌した。その後、WD に DATS およびいくつかの脂肪酸をはじめとした被検試料を添加した飼料を給餌する試験群を設定し、抗動脈硬化作用を検討した。

(7) 血管内皮細胞、マクロファージにおける凝固・線溶系因子の発現

マウス由来マクロファージ細胞株 RAW264.7 細胞、マウス大腿骨単球/マクロファージ、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に LPS, 各種炎症性サイトカインを添加・培養後、各種凝固・線溶系因子、細胞接着因子の発現を qPCR により定量した。また、線溶系酵素の活性は fibrinogen を基質とした Zymography により解析し、動脈硬化におけるこれらの因子の機能についても考察した。

4. 研究成果

(1) 血漿 TMAO 濃度測定法の確立

LC-MS/MS を用いて血漿 TMAO, TMA 濃度を測定する方法を確立することができた。血漿 20 μ L に、内部標準溶液 (2- (N-morpholino) ethanesulfonic acid を 50 μ M で超純水に溶解) を 10 μ L 添加、氷冷 0.1% ギ酸含有アセトニトリルを 30 μ L 添加し、激しく混和後、遠心分離して得られた上清を 3 倍希釈して分析溶液とした。検量線を作成するために、各 100 μ M 標準溶液 (超純水に溶解) について 0.5 μ M まで希釈系列を作成し、試料溶液と同様に抽出操作を行った。0.1% ギ酸含有超純水 (A) およびアセトニトリル (B) を移動相とし、Triart-PFP カラム (150 mm \times 2.1 mm ID, 3 μ m 粒子径, YMC 社) を装備した LC-MS/MS を用いて MRM 法によって測定した。分離条件は、0分から3.5分が 200 μ L/min (B: 0%), 3.51分から5分が 400 μ L/min (B: 100%), 5.01分から6.5分が 400 μ L/min (B: 0%) とし、カラム温度は 40°C、試料注入量は 2 μ L とした。クロマトグラフィーによる分離および質量分析による検出には、ACQUITY UPLC system および Quattro Premier XE 質量分析計 (Waters 社) を用いた。TMA の MRM トランジションは 60 > 45、TMAO は 76 > 59 とした (いずれも ESI+)。以下の研究において今回確立した方法により血漿 TMAO, TMA 濃度を測定した。

(2) TMAO 飲水投与モデルの血中 TMA, TMAO 濃度の測定

0.1%, 0.2%, 0.5% Trimethylamine N-oxide dihydrate 水溶液を調製し、C57BL/6J マウスに1週間ごとに段階的に濃度を上げて給水し、血漿の TMA および TMAO 濃度を測定した。その結果、水道水を給与したマウスの血漿 TMA 濃度は $7.58 \pm 1.62 \mu$ M (n=6), TMAO 濃度は $7.86 \pm 0.68 \mu$ M (n=6) であった。血漿中の TMA, TMAO 濃度は、給水した TMAO 濃度ならびに給水期間 (0.5% 群は段階的に3週間にわたり給水) に依存して上昇し、TMA は $31.97 \pm 6.27 \mu$ M, TMAO は $41.29 \pm 2.33 \mu$ M まで上昇した (図1)。

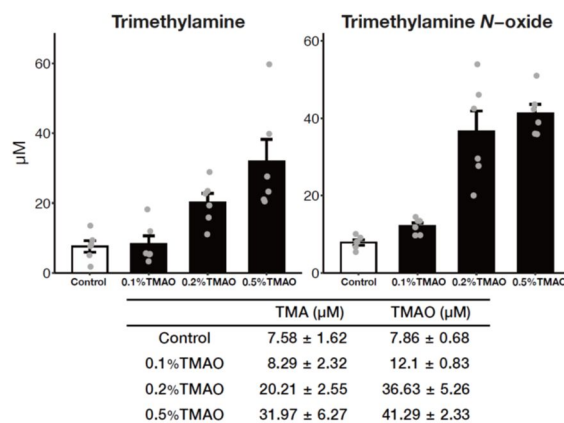


図1 TMAO 水溶液給与マウスの血漿 TMA, TMAO 濃度

(3) マウスの洗浄血小板凝集測定

TMAO は血小板機能を亢進する可能性が報告されている (Cell. 2016; 165(1): 111-124)。C57BL/6J マウスから採血した血液を用いて洗浄血小板を調製し、TMAO 処理が血小板凝集に及ぼす影響について検討した。まずマウスの洗浄血小板に対する凝集惹起物質の影響について詳細な検討を行い、実験条件を確立した。ADP を 1~20 μ M で処理して凝集を惹起した結果、10 μ M において最大凝集率はプラトーに達したため TMAO 処理時間、処理濃度検討実験では ADP 濃度を

1 μM , 5 μM に設定した。TMAO 処理時間依存性実験では TMAO 処理時間を 5, 15 min に設定し、血小板凝集測定を行った。これらの実験条件において、終濃度 50 ~ 200 μM TMAO で洗浄血小板を処理して血小板凝集を測定したところ、血小板凝集に関連するパラメータに変化はなかった。

これらの結果から、マウス洗浄血小板の ADP 凝集に対して、TMAO は亢進作用を示さないことが明らかとなった。さらに、Thrombin によるマウス洗浄血小板の凝集、マウス多血小板血漿を用いた解析、ヒト洗浄血小板、ヒト多血小板血漿を用いた実験系においても TMAO は血小板凝集に影響を及ぼさなかった。これらの短時間の TMAO 暴露での *in vitro* 試験系において、TMAO は従来の報告とは異なり血小板機能に影響を示さないことから、長期にわたるマウスへの TMAO 給水投与の影響について検討した。

(4) TMAO 長期給水投与マウスの血小板機能

C57BL/6J オスマウス (8 週齢) に通常食 (CRF-1) と水道水を 1 週間与えて予備飼育後、2 週目から 0.1% TMAO, 3 週目 0.2% TMAO, 4 週目 0.5% TMAO, 5 週目には 1% TMAO を給水し、合計 4 週間 TMAO 水溶液を給与後、これらのマウスより洗浄血小板を調製し、血小板凝集能を測定した。その結果、TMAO 長期給水投与マウスと対照群の水道水給与マウスの ADP, thrombin による凝集能に差はなく、TMAO 投与群では、血小板凝集はむしろ抑制される傾向を示した (図 2)。

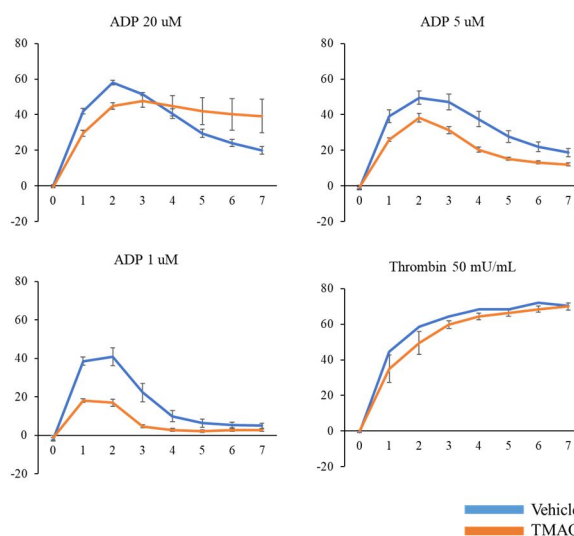


図 2 TMAO 長期給水投与マウスの血小板機能

0.1-0.5% TMAO 水溶液を 5 週間給水したマウスから洗浄血小板を調製し、ADP, thrombin 惹起血小板凝集を測定した。横軸は凝集惹起物質添加後の時間 (分)、縦軸は凝集率を示す。Mean \pm S.E., n = 4-6

(5) 機能性食品成分の抗動脈硬化作用とそのメカニズムの解析

抗血小板作用、抗血栓性作用を有する機能性食品成分について、その抗動脈硬化作用を検討した。抗血栓作用を有する機能性成分に抗動脈硬化作用を見出すことができれば、冠動脈疾患をはじめとした血管合併症予防の強力なツールになることが期待される。これまでに我々が抗血栓作用を見出した DATS の抗動脈硬化作用について、ApoE ノックアウトマウスに 2 日に 1 回 DATS (75 $\mu\text{mol/kg}$ b.w., *i.p.*) を投与して 12 週間飼育した。その後、心臓の三尖弁の組織化学的解析 (H&E 染色、oil red O 染色) を実施し、プラークのサイズと脂質蓄積について検討したところプラークの形成が抑制される傾向を示した (*Food Funct.* 2022;13(3):1246-1255)。また、血行動態を改善し血小板機能を抑制する多価不飽和脂肪酸をはじめとしたいくつかの機能性成分の効果についても検討したところ、DATS の動脈硬化抑制作用を顕著に増強する成分を発見した。

(6) 血管内皮細胞、マクロファージにおける凝固・線溶系因子の発現

DATS は、LPS により誘導される RAW264.7 細胞の tumor necrosis factor (TNF) α , monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) をはじめとするサイトカインの mRNA 発現と産生、NF κ B の DNA 結合活性を抑制し、抗炎症作用を示した。一方、DATS の単独添加は RAW264.7 における血液凝固第 1 因子 (tissue factor, TF), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), uPA receptor (uPAR) 発現を増加させ、urokinase type-PA (uPA) 発現・活性を減少させる傾向を示した。

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた研究では、TNF α の単独添加は HUVEC における血液凝固因子 TF, 線溶阻害因子 PAI-1, 細胞接着因子 VCAM-1 ならびに ICAM-1 の発現を増加させた。一方、TNF α は血液凝固阻害因子 TF pathway inhibitor (TFPI) の発現を減少させ、線溶因子 tissue type-plasminogen activator (tPA) の発現には影響を及ぼさなかった。DATS の前処理は TNF α による PAI-1, VCAM-1, ICAM-1 発現の上昇を抑制した。また、IL-1 β の単独添加は HUVEC における TF, PAI-1, tPA, VCAM-1, ICAM-1 発現を増加させ、TFPI 発現を減少させた。DATS の前処理は IL-1 β による TF, PAI-1, tPA, VCAM-1, ICAM-1 発現の上昇を抑制した。これらの結果から、DATS は炎症性サイトカインによる血液凝固因子・細胞接着因子の遺伝子発現の上昇を抑制し、抗動脈硬化作用を示す可能性が明らかとなった。また、TMAO はこれ

らの因子の発現に対しては影響を及ぼさなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Okue Sachiko, Yaguchi Manami, Miura Atsushi, Ozaki-Masuzawa Yori, Hosono Takashi, Seki Taiichiro	4. 巻 19
2. 論文標題 The garlic-derived organosulfur compound diallyl trisulphide suppresses tissue factor function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Food & Function	6. 最初と最後の頁 1246-1255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1fo02206g	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miura Atsushi, Ikeda Ayana, Abe Marina, Seo Kiki, Watanabe Takahiro, Ozaki Masuzawa Yori, Hosono Takashi, Seki Taiichiro	4. 巻 65
2. 論文標題 Diallyl Trisulfide Prevents Obesity and Decreases miRNA 335 Expression in Adipose Tissue in a Diet Induced Obesity Rat Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Nutrition & Food Research	6. 最初と最後の頁 2001199 ~ 2001199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mnfr.202001199	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miura Atsushi, Hosono Takashi, Seki Taiichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Macrophage potentiates the recovery of liver zonation and metabolic function after acute liver injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88989-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ozaki-Masuzawa Yori, Kosaka Hiroki, Abiru Rino, Toda Yumiko, Kawabata Kota, Nagata Mari, Hara Shohei, Konishi Morichika, Itoh Nobuyuki, Hosono Takashi, Takenaka Asako, Seki Taiichiro	4. 巻 85
2. 論文標題 The role of increased FGF21 in VLDL-TAG secretion and thermogenic gene expression in mice under protein malnutrition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okue Sachiko, Ishikawa Eimi, Nakahara Ren, Ito Tsubasa, Okura Takumi, Sakae Mana, Miura Atsushi, Ozaki-Masuzawa Yori, Hosono Takashi, Seki Taiichiro	4. 巻 85
2. 論文標題 Fish oil suppresses obesity more potently in lean mice than in diet-induced obese mice but ameliorates steatosis in such obese mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 421 ~ 429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbaa038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 関 泰一郎、細野 崇	4. 巻 37(4)
2. 論文標題 栄養学におけるマイクロ RNA の役割	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 New Diet Therapy	6. 最初と最後の頁 7-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda Michiko T., Watanabe Yuto, Hosono Takashi, Seki Taiichiro, Suzuki Taka-aki, Sakakibara Hiroyuki, Shimoï Kayoko	4. 巻 188
2. 論文標題 Nocturnal light exposure stimulates the cardiac fibrinolysis system and stress responses in C3H/He mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 79 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2020.02.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uno S, Sakai M, Fujinari Y, Hosono T, Seki T, Makishima M.	4. 巻 39(5)
2. 論文標題 Diallyl trisulfide enhances benzo[a]pyrene-induced CYP1A1 expression and metabolic activation in hepatic HepG2 cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 2369-2375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13354	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hosono T, Sato A, Nakaguchi N, Ozaki-Masuzawa Y, Seki T.	4. 巻 68(6)
2. 論文標題 Diallyl trisulfide inhibits platelet aggregation through the modification of sulfhydryl groups.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Agric Food Chem.	6. 最初と最後の頁 1571-1578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.9b05557	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kagawa Y, Ozaki-Masuzawa Y, Hosono T, Seki T.	4. 巻 19(2)
2. 論文標題 Garlic oil suppresses high-fat diet induced obesity in rats through the upregulation of UCP-1 and the enhancement of energy expenditure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Exp Ther Med.	6. 最初と最後の頁 1536-1540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2019.8386	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計45件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 AN NI、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 ガーリック由来香気成分の抗動脈硬化作用に関する研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒井 孝志、青木 勇樹、阿部 真理奈、奥江 紗知子、三浦 徳、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 Turmeric oilが高脂肪食負荷マウスの脂質代謝におよぼす影響について
3. 学会等名 第35回 日本香辛料研究会－ 学術講演会 －
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川手啓吾, 三浦 徳, 増澤 (尾崎) 依, 細野 崇, 関 泰一郎
2. 発表標題 コリン欠乏メチオニン低減高脂肪食給餌マウスでは VLDL 形成異常により肝臓に脂肪が蓄積する (JSoFF2021 YIA授賞)
3. 学会等名 第 26 回 日本フードファクター学会 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 AN NI, 三浦 徳, 増澤 (尾崎) 依, 細野 崇, 関 泰一郎
2. 発表標題 ガーリック由来香気成分の薬物誘導性肝障害抑制作用に関する研究
3. 学会等名 第 26 回 日本フードファクター学会 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細野 崇, 増澤 (尾崎) 依, 関 泰一郎
2. 発表標題 高脂肪食給餌はマウスの明期の摂餌行動を誘導するが、活動時間帯には影響を及ぼさない
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤 啓吾, ピエトラシキエヴィチ カタジーナ, 増澤 (尾崎) 依, 細野 崇, 関 泰一郎
2. 発表標題 精製飼料中のセルロースに代わる発酵性の高い食物繊維の探索 - イヌリン添加が精製飼料給餌マウスの発酵性に及ぼす影響 -
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 NI AN, 森下 裕菜, 奥江紗知子, 三浦 徳, 増澤 (尾崎) 依, 細野 崇, 関 泰一郎
2. 発表標題 ガーリック由来香気成分の抗炎症, 抗動脈硬化作用に関する研究
3. 学会等名 第43回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taiichiro Seki
2. 発表標題 Functional food factors as regulators of coagulation and fibrinolytic systems; A new concept for the prevention of thrombotic diseases
3. 学会等名 第43回日本血栓止血学会学術集会: 日本血栓止血学会学術推進委員会 (SPC) シンポジウム3 「Developing the next strategy of anti-thrombotic therapy with novel concept - 」 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦 徳、川手啓吾、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 コリン欠乏メチオニン減量高脂肪食誘導NASHモデルマウスにおいて炭水化物代謝およびメチオニン代謝は肝線維化に関連する
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒井孝志、青木勇樹、奥江紗知子、三浦 徳、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 ターメリックオイルが高脂肪食給餌マウスの脂質代謝並びに肥満に及ぼす影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川手啓吾、小坂浩輝、三浦 徳、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 メチオニン低減、コリンの欠乏が非アルコール性脂肪性肝疾患モデルマウスのリボプロテインプロファイルに及ぼす影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中原 蓮、和田健司、石川瑛未、川手啓吾、奥江紗知子、三浦 徳、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 魚油の抗肥満作用メカニズムにおけるUCP1の役割について
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 健之、AN Ni、佐々木翼、松下七海、三浦 徳、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 マクロファージによる凝固・線溶系因子の発現と血小板凝集に及ぼすトリメチルアミン N-オキシド（TMAO）の影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部真理奈、渡辺高大、三浦 徳、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 ガーリック由来香気成分が高脂肪食給餌ラットの脂肪酸合成に及ぼす影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小西菜々星、三浦 徳、奥江紗知子、増澤（尾崎） 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 摂食時間制限が体重増加、脂質代謝、摂食パターンに及ぼす影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 呉 伝麒、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 フラクオリゴ糖、イヌリンがマウスの高脂肪食誘導性肥満に及ぼす影響
3. 学会等名 2020年度日本フードファクター学会・日本農芸化学会西日本支部 合同大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥江紗知子、高橋 舞、折原 陸、齊藤貴志、西道隆臣、三浦 徳、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 魚油はアルツハイマー病モデルマウスの認知機能の低下を抑制する
3. 学会等名 2020年度日本フードファクター学会・日本農芸化学会西日本支部 合同大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥江 紗知子、高橋 舞、齊藤貴志、西道隆臣、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 Fish oilは抗肥満作用を介してAD病態を予防する
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三浦 徳、池田 志織、河野 勇気、渡辺 高大、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 メタボロミクスを用いた非アルコール性脂肪肝炎の発症機構の解析
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥江 紗知子、高橋 舞、石川 瑛未、折原 陸、齊藤 貴志、西道 隆臣、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 魚油は抗肥満作用を介してアルツハイマー病モデルマウスの脳内炎症と認知機能を改善する
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細野 崇、和田 健司、三浦 徳、増澤（尾崎）依、関 泰一郎
2. 発表標題 脂質の量や質がマウスの摂餌行動に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 An Ni、森下 裕菜、三浦 徳、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 システイン残基の修飾に着目したガーリック由来香気成分の抗炎症メカニズムの解明
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部 真理奈、渡辺 高大、三浦 徳、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 ガーリック由来香気成分の抗肥満作用と白色脂肪細胞の脂質代謝関連酵素に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川 瑛未、奥江 紗知子、河野 勇氣、三浦 徳、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 Fish Oilの肥満予防・改善に関する研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 LI WEITONG、三浦 徳、北田 祐也、石倉 菜奈、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝炎、急性肝障害モデルマウスにおける尿素回路関連酵素に関する研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥江 紗知子、矢口 真実、三浦 徳、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 ガーリック由来有機硫黄化合物がtissue factorならびにプラーク形成に及ぼす影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三浦 徳、池田 志織、増澤（尾崎）依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 四塩化炭素誘導急性肝障害の再生過程におけるマクロファージ除去の影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細野 崇、折原 陸、三浦 徳、増澤（尾崎）依、関 泰一郎
2. 発表標題 ガーリック由来diallyl trisulfide によるアセトアミノフェン誘導性肝障害抑制機構の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細野 崇、中口 夏美、佐藤 明日香、増澤（尾崎）依、関 泰一郎
2. 発表標題 ガーリック香気化合物とその類似体の血小板凝集抑制活性の評価
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会（静岡）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小坂 浩輝、川端 航太、我蛭 莉乃、増澤（尾崎）依、小西 守周、伊藤 信行、細野 崇、竹中 麻子、関 泰一郎
2. 発表標題 タンパク質低栄養により誘導される肝臓脂質蓄積メカニズムの解明
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会（静岡）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有馬 悠、加藤 万侑、川合 眞子、平田 悠人、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 水溶性食物繊維イヌリンがマウスの腸内環境に及ぼす影響
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会 (静岡)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下 裕菜、倉石 優也、中山 満月、奥江 紗知子、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 ガーリック由来香気成分diallyl trisulfideの抗炎症メカニズムの解明
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会 (静岡)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥江 紗知子、榮 まな、伊藤 翼、大倉 匠海、三浦 徳、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 魚油の抗肥満作用メカニズムの解明
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会 (静岡)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiichiro Seki, Natsumi Nakaguchi, Mami Yaguchi, Yori Masuzawa-Ozaki, Takashi Hosono
2. 発表標題 Prevention of cardiovascular diseases by garlic-derived sulfur compounds - Inhibition of platelet function and coagulation pathway by allyl sulfide -
3. 学会等名 2019 International Garlic Symposium (Hiroshima)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Hosono, Natsumi Nakaguchi, Asuka Sato, Yori Ozaki-Masuzawa, Taiichiro Seki
2. 発表標題 Evaluation of platelet aggregation inhibitory activity of garlic flavor compounds and their analogues
3. 学会等名 2019 International Garlic Symposium (Hiroshima)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirona Morishita, Yuya Kuraishi, Mizuki Nakayama, Sachiko Okue, Yori Ozaki-Masuzawa, Takashi Hosono, Taiichiro Seki
2. 発表標題 Anti-inflammation mechanism of diallyl trisulfide derived from garlic
3. 学会等名 2019 International Garlic Symposium (Hiroshima)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北田祐也、三浦 徳、池田志織、増澤(尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 CDAHFD 給餌 NASH モデルマウスに対する自発運動の影響
3. 学会等名 日本農芸化学会関東支部 2019年度 支部大会(筑波)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥江 紗知子、高橋 舞、石川瑛未、植野絢子、折原 陸、齊藤貴志、西道隆臣、増澤(尾崎)依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 Fish oil は AD モデルマウスの認知機能低下を予防する
3. 学会等名 第 38 回日本認知症学会学術集会(新宿)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺高大、阿部 真理奈、三浦 徳、増澤 (尾崎) 依、細野 崇、関 泰一郎
2. 発表標題 Diallyl trisulfideの抗肥満作用と脂質代謝関連遺伝子の発現について
3. 学会等名 第34回 日本香辛料研究会 (福岡) 2019年11月8日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Watanabe, Ayana Ikeda, Kiki Seo, Atsushi Miura, Yori Ozaki-Masuzawa, Takashi Hosono, Taiichiro Seki
2. 発表標題 A novel antiobesity effect of garlic compound mediated through miRNA
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (Kobe)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yu Arima, Kenjiro Shiozawa, Masayuki Noguchi, Yori Ozaki-Masuzawa, Takashi Hosono, Taiichiro Seki
2. 発表標題 The host immunoresponsiveness influences probiotic functions of inulin
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (Kobe)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Kosaka, Yori Ozaki-Masuzawa, Rino Abiru, Keigo Kawate, Yuki Kohno, Atsushi Miura, Morichika Konishi, Nobuyuki Itoh, Asako Takenaka, Takashi Hosono, Taiichiro Seki
2. 発表標題 The mechanism of FGF21-induced suppression of liver lipid accumulation during protein malnutrition
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (Kobe)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirona Morishita, Sachiko Okue, Yori Ozaki-Masuzawa, Takashi Hosono, Taiichiro Seki
2. 発表標題 The effects of diallyl trisulfide derived from garlic on NF- B signaling in macrophage
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (Kobe)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sachiko Okue, Mai Takahashi, Riku Orihara, Eimi Ishikawa, Ayako Ueno, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Yori Ozaki-Masuzawa, Takashi Hosono, Taiichiro Seki
2. 発表標題 Fish oil ameliorates cognitive impairment by suppressing hippocampal inflammation and amyloid-beta deposition
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (Kobe)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuya Kitada, Shiori Ikeda, Atsushi Miura, Yori Ozaki-Masuzawa, Takashi Hosono, Taiichiro Seki
2. 発表標題 Effects of spontaneous exercise on NASH pathology in the CDAHFD-fed mouse model
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (Kobe)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>日本大学栄養生理化学研究室 ホームページ 研究概要 https://hp.brs.nihon-u.ac.jp/~eiyo/about/index.html</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	細野 崇 (HOSONO Takashi) (80445741)	日本大学・生物資源科学部・准教授 (32665)	
研究分担者	増澤・尾崎 依 (OZAKI-MASUZAWA Yori) (70614717)	日本大学・生物資源科学部・助手 (32665)	
研究分担者	三浦 徳 (MIURA Atsushi) (90826281)	日本大学・生物資源科学部・ポスト・ドクトラル・フェロー (32665)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	奥江 紗知子 (OKUE Sachiko)	日本大学・生物資源科学部・ポスト・ドクトラル・フェロー (32665)	
研究協力者	鈴木 健之 (SUZUKI Takeyuki)	日本大学・生物資源科学部・大学院生 (32665)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関