

平成30年6月27日現在

機関番号：32658

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H01767

研究課題名(和文)植物性機能物質の炎症制御機構解析 - 慢性炎症を基盤とした生活習慣病対策 -

研究課題名(英文) Mechanisms of inflammation control in functional phytochemicals: Counterplans against lifestyle-related diseases based on chronic inflammation

研究代表者

上原 万里子 (UEHARA, Mariko)

東京農業大学・応用生物科学部・教授

研究者番号：20211071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では植物性機能物質の抗炎症作用に着目し、慢性炎症が原因となる生活習慣病、特にロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームの同時予防を目指した。まずは炎症制御により分化が抑制される破骨細胞を対象として、*in vitro*の系で植物性機能物質のスクリーニングを行い、イソフラボン代謝産物と含硫化合物の高い抗炎症作用を確認し、そのメカニズム解析と慢性炎症疾患モデルに対する影響も検討した。また、メタボへの影響については、黒・褐色米抽出物を用いた試験で、その生理活性物質としてアントシアニン類及びその他の成分の関与を推測し、モデル動物でのPPAR $\alpha$ の活性化を介した肝脂肪蓄積抑制効果を確認した。

研究成果の概要(英文)： In this study, we focused on the anti-inflammatory effects of functional phytochemicals, and aimed at simultaneous prevention of lifestyle-related diseases caused by chronic inflammation, especially locomotive/metabolic syndromes. First, we screened anti-inflammatory effects of phytochemicals by using osteoclasts (OC) *in vitro*, since OC is activated in inflammatory condition. Equol enantiomers, isoflavone metabolites, and suforaphane, a sulfur-containing compound, were found as effective compounds for anti-osteoclastogenesis. We determined the detailed mechanism in OC, and examined the anti-inflammatory effects of those phytochemicals in chronic inflammatory disease modeled animals. Regarding anti-metabolic syndrome, we used black/brown rice extracts, which involved anthocyanins and other ingredients as physiological active substances. The extracts inhibited hepatic fat accumulation via activation of PPAR $\alpha$  in obese and type II diabetes model mouse with high fat diet intake.

研究分野：食品機能学

キーワード：ファイトケミカル ポリフェノール 含硫化合物 炎症制御 ロコモティブシンドローム メタボリックシンドローム 破骨細胞 シグナル伝達

### 1. 研究開始当初の背景

平成 23 年厚生労働省国民生活基礎調査によると、要介護・要支援の第 1 位は運動器の障害、即ちロコモティブシンドローム(ロコモ)である(2 位:脳血管疾患、3 位:認知症)。ロコモの中で、骨粗鬆症による骨折、特に大腿骨頸部を折った場合には寝たきりになる確率が高く、長寿であっても QOL が著しく低下する。また、脳血管疾患は、メタボリックシンドローム(メタボ)から引き起こされる疾患であり、老後の健康寿命を長くするためには、この両シンドロームに共通した病態、即ち炎症の関与を理解し、制御することが重要と考えた。

### 2. 研究の目的

申請者らは、抗炎症作用を有する既知の食品因子である非栄養性機能物質のうち、大豆由来の植物エストロゲンであるイソフラボンおよびその代謝産物の equol、柑橘系フラボノイドの hesperidin および nobiletin の骨・脂質代謝に対する影響を、主として骨粗鬆症、リウマチおよび糖尿病モデル動物を用いて検討して来た<sup>1-3)</sup>。そこで、本研究では、非栄養性ではあるが、生体調節作用を有する食品因子である植物性機能物質の炎症制御機構を介した生活習慣病、特にロコモティブシンドローム(ロコモ)やメタボリックシンドローム(メタボ)予防・治療の可能性について検討するため、骨破壊を進める破骨細胞前駆細胞、脂肪前駆細胞分化に対する *in vitro* 試験および炎症に関わる疾病モデル動物に対する *in vivo* 試験を実施することを目的とした。更に、細胞内標的タンパク質の同定、細胞内伝達経路の解析を詳細に行い、効率的な抗炎症作用を有し、ロコモとメタボを同時に制御可能で安全性も高い成分の探索を試みた。

### 3. 研究の方法

(1)平成 27 年度:炎症性骨破壊には、破骨細胞(OC)の分化・活性化が強く関連しており、植物性機能物質の抗炎症作用をスクリーニングするため、各物質の OC 分化抑制作用を指標とした。初代培養系骨髄細胞(BMC)、を用い、用量を変化させ、植物性機能物質(大豆イソフラボン代謝産物の鏡像異性体((S)-equol 及び(R)-equol)、柑橘系フラボノイド(hesperetin, naringenin)、オリブポリフェノール(oleuropein, hydroxytyrosol)、アントシアニン類(delphinidin, cyanidin)、含硫化合物(sulforaphane, sulforaphene, erucin)を添加した。各至適条件にて培養後、細胞毒性試験により毒性のない濃度での OC 分化抑制状態の確認を行った。OC は酒石酸抵抗性酸性 phosphatase(TRAP)染色により、OC の数と TRAP 活性により評価した。

各物質のスクリーニング後に抗炎症効果の高い植物性機能物質を添加した OC(BMC から分化)を用い、DNA マイクロアレイに供し、

網羅的な遺伝子発現変動解析を行った。また、各細胞の RNA を抽出後、real time PCR(qPCR)にて OC 分化誘導および炎症性応答遺伝子発現変動を定量し、western blotting 法にて関連タンパク質発現変動を解析し、各物質の抗炎症作用を比較検討した。

オリブポリフェノールの oleuropein については、標的分子同定のため、OC からタンパク質抽出後、銀染色に供し、濃度依存的に発現が上昇した特異的シグナルを LC-MS/MS で解析した。

(2)平成 28 年度:前年度の *in vitro* 試験により、低毒性・低用量で効果を発揮したイソフラボン代謝産物 equol の鏡像異性体間の効果の差異について、詳細な検討を行った。*in vitro* 試験では、初代培養系骨髄細胞(BMC)と破骨細胞前駆細胞(RAW264.7)における比較試験を行った。

また、*in vivo* 試験でも各 equol 鏡像異性体の投与量を変化させることによる骨代謝調節作用の差異について解析を行った。ddY 雌マウスに偽手術(Sham)または卵巣摘出術(OVX)を施し、OVX 単独群に加え(S)体、(R)体をそれぞれ 0.25、0.5、1.0、2.0 mg/day 投与した 8 群に分け、計 10 群で 4 週間の飼育観察を行い、大腿骨・骨密度(BMD)、子宮重量および血中甲状腺ホルモン( $T_4$ )濃度を測定し、大腿骨の骨代謝関連遺伝子発現変動を検討した。

また、sulforaphane 投与の OC 分化抑制の詳細なメカニズム解明のため、RAW264.7 細胞を DNA マイクロアレイ解析に供し、関連遺伝子の定量及びタンパク質発現解析も行った。さらに、非肥満型 2 型糖尿病(続発性骨粗鬆症発症)モデルである Goto-Kakizaki (GK)ラットに、sulforaphane 配糖体(グルコシノレート)を投与した。

(3)平成 29 年度:equol 鏡像異性体の *in vitro* と *in vivo* の効果の差異の解明の一端として、以前行った両鏡像異性体投与骨粗鬆症モデルマウスの大腿骨の DNA マイクロアレイ解析結果について、更に、遺伝子の機能別分類を行う Gene Ontology 解析に供した。

*in vivo* 試験での両鏡像異性体の生体利用率の差異について、構造の違いによる腸肝循環中の再吸収の差を推測し、その検討するため、各鏡像異性体のグルクロン酸抱合体を用い、小腸吸収モデルの Caco-2 細胞による脱抱合試験を行った。トランスウェルプレートを用いて、Caco-2 細胞をインサート中に培養した後、インサート内側(管腔側)に各 equol 鏡像異性体の 7 位グルクロン酸抱合体(S7G, R7G)を脱抱合酵素である  $\beta$ -glucuronidase と共に添加し、37 °C で 2 時間培養し、管腔側とインサート外側(基底膜側)の equol 濃度(アグリコンと抱合体)を ECD-HPLC により測定した。さらに、中心静脈カテーテル留置ラットへの各鏡像異性体のゾンデによる胃内単回

投与後、無麻酔・無拘束下で経時的な採血を行い(0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間後) その血中鏡像異性体の濃度変化も観察した。

また、両鏡像異性体の低用量投与による骨代謝への効果および安全性を検討するため、OVX マウスへの長期間飼育(5 ヶ月)を行った。

さらに、ロコモ予防の一環として抗加齢タンパク質である SMP30 を制御する植物性機能物質のスクリーニングも行った。その際、老化モデルである継代数 P-40 のラット肝臓由来の FAO 細胞を用いた。

メタボへの影響についてはフィリピン大学との国際共同研究を行った。フィリピン産 2 種の有色米(黒米(BL)・褐色米(BR))の抽出物(RPE)を肥満・型糖尿病モデルマウス(KKAY)に投与し、肝脂肪蓄積に対する作用を検討した。

#### 4. 研究成果

(1)平成 27 年度：炎症制御により、その分化が抑制される破骨細胞(OC)を主な試験対象とした。OC の分化抑制は骨粗鬆症を惹起する骨破壊の抑制に繋がることから、抗炎症作用を有する植物性機能物質のスクリーニングを行うツールとして適すると判断した。先ず、骨髄細胞を用いた植物性機能物質の細胞毒性試験と TRAP を指標とする OC 分化抑制について検討したところ、低毒性・低用量で OC 分化を強く抑制する物質は、sulforaphane = sulforaphane = erucin (含硫化合物) > equol (イソフラボン代謝産物) > 3-hydroxytyrosol (オリーブポリフェノール) > hesperetin = maringenin (柑橘系フラボノイド) > cyanidin > delphinidin (アントシアニン類) = oleuropein(オリーブポリフェノール)の順となった。アントシアニン類で OC に対する効果は delphinidin の方が強かったが、細胞毒性が低濃度(5 $\mu$ M)から認められたことから、cyanidin の方が、安全性が担保され(50 $\mu$ M まで細胞毒性無し)且つ有効性を発揮していると評価した(図 1)。

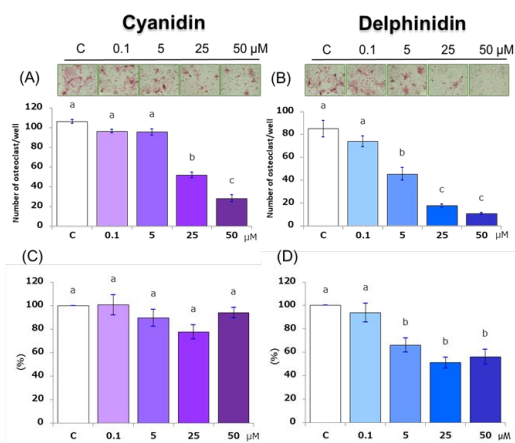


図 1. アントシアニン類の破骨細胞分化抑制作用(A, B)及び細胞毒性(C, D)

平均値 $\pm$ 標準誤差, 異なるアルファベット間では有意差あり( $p < 0.05$ ).

qPCR により解析した OC 分化関連遺伝子発現は、これら植物性機能物質により制御されることを確認した。

低毒性で OC 分化を強く抑制する物質の中で、イソフラボン代謝産物は既に確認済みであることから、含硫化合物である sulforaphane 投与 OC について、DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現変動解析を行った。その結果、OC 分化を正に制御する *Ctsk* と新分子として *Cldn5* が抽出された。*Ctsk* は骨基質分解酵素である cathepsin K の遺伝子であり、qPCR による結果と一致した。また、OC の細胞融合・多核化を負に制御する *Tal1* の発現上昇も確認された。

オリーブポリフェノールは、構造により OC 抑制結果が異なったが、骨代謝制御分子の探索に関しては新規性が高く、oleuropein の OC 分化・増殖分子群のタンパク質発現および標的分子・タンパク質の発現解析も行ったところ、MAPK シグナルの抑制が認められ、HSP70 が特異的分子であることを見出した。

実施した植物性機能物質が骨形成を担う骨芽細胞に与える影響も検討したが、OC の場合と異なり、殆ど影響が認められなかった。

(2)平成 28 年度：以前の動物試験により、equol 鏡像異性体では生体利用率が異なる為、(S)体の方が骨量減少抑制作用を強く発揮することを確認しているが、詳細は不明であった。そこで、初代培養系骨髄細胞(BMC)とマクロファージ系の RAW264.7 細胞を用いて(S)体と(R)体の破骨細胞(OC)分化抑制作用を比較したところ、BMC では(R)体の方が強く、RAW 細胞では(S)体と(R)体の差異は認められなかった。この一因として、BMC には骨芽細胞(OB)も含まれており、OC は OB 由来の RANKL により分化誘導が促進されることから、BMC を用いた系では、(R)体が(S)体よりも OB 由来の RANKL の作用を抑制し、OC 分化を阻害していることを推測した。実際、OB における RANKL の発現は(S)体添加では変わらず、(R)体添加で抑制されることを確認したが、詳細については今後の検討が必要である。

*in vivo* 試験の OVX マウスに対して(S)体、(R)体投与群とも濃度依存的な子宮重量の増加傾向を示した。(S)体投与では 0.5 mg/day 以上の投与群から有意に増加し、(R)体投与群では 2 mg/day 投与群のみが有意に高値を示し、子宮への影響は(S)体の方が強くあらわれた。しかし、最も高い子宮重量を示した 2 mg/day の(S)体投与群でも Sham 群に対して、明らかに低値であった。また、イソフラボン高用量投与で変動するとの報告<sup>4)</sup>がある血中  $T_4$  濃度では、全群間において差は認められなかった。加えて、大腿骨・骨密度(BMD)は OVX 群に対して 0.5 mg/day 以上の(S)体投与群で有意に高値を示し改善作用が認められたが、(R)体投与群は濃度を変化させても改善作用を示さなかった。これらのことから、子宮重量への影響も(S)体の方が強いが、用量を変

化させても大腿骨の骨量減少抑制効果は(S)体のみで示されることが明らかとなった。*in vivo* 試験での効果の差異は鏡像異性体の生体利用率の違い、特に再吸収時の脱抱合の違いを推測した。

含硫化合物の sulforaphane は細胞融合分子(DC-STAMP, OC-STAMP), RANK, OSCAR の遺伝子発現を低下させ(図 2)、STAT1 のリン酸化を抑制した(図 3)。これは、STAT1 とその上流の OSCAR との相互作用により、OC の細胞融合が阻害され、OC 分化・活性化の抑制に繋がることを示唆した新規性の高い結果である。

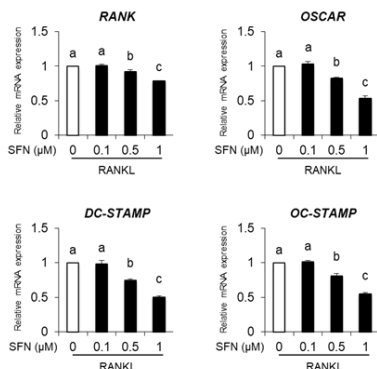


図 2. Sulforaphane は破骨細胞分化関連遺伝子発現を抑制する。平均値±標準誤差, 異なるアルファベット間で有意差あり( $p < 0.05$ )。

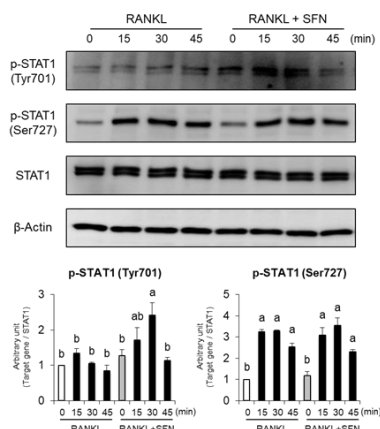


図 3. Sulforaphane は STAT1 のリン酸化を促進する。平均値±標準誤差, 異なるアルファベット間で有意差あり( $p < 0.05$ )。

さらに sulforaphane 配糖体投与の 型糖尿病・続発性骨粗鬆症モデルである GK ラットの大腿骨・海綿骨領域の骨量減少が抑制されることも確認した。

(3)平成 29 年度: equol 鏡像異性体投与マウスの大腿骨を用いた DNA マイクロアレイについて、遺伝子の機能別分類を行う Gene Ontology 解析を行った結果、骨代謝関連遺伝子として、Biological Process から *SCN2A1*, *FGFBP1* を、Cellular Component から *CAMK1G*, *CD2* を、Molecular Function から *SLC10A6*, *SLC16A12* が変動し、qPCR で確認したところ、同様な結果となり、遺伝子発現の面からも(S)体の強い骨代謝調節作用が示唆された。

破骨細胞(OC)と骨芽細胞(OB)が共存する

BMC では、OB の影響を受けた(R)体での作用が強く、OC のみの RAW264.7 では(S) = (R) となり、H27 年度の *in vivo* 試験から(S)体の血中濃度が高いことを鑑みると、効果の差異は鏡像異性体の生体利用率の違い、特に再吸収時の脱抱合の違いにあることを推測した。そこで、Caco-2 細胞を用いた小腸モデルでの吸収実験を行った。両鏡像異性体の 7 位グルクロン酸抱合体(S7G, R7G)の脱抱合試験では、(S)体の方で、Caco-2 細胞の基底膜側のアグリコン型が多く、抱合型が少なく、(R)体では逆の結果を示したことから、腸肝循環時の(S)体の抱合化が促進されることが示唆された。その裏付として、ラットへの両鏡像異性体の胃内単回投与では、生体利用率(血中濃度の経時変化の曲線下面積: AUC)が(S)体で高値を示す結果となり、(R)体よりも骨代謝改善効果が強くなるというメカニズムの一端が明らかとなり、equol の直接摂取に際しては、(S)体の有効性が示唆された。

また、両構造異性体の低用量投与による長期間飼育(5 ヶ月)を行い、安全性を確認しつつ骨代謝への効果の検討を行ったところ、(S)体で子宮肥大を起こすことなく、骨量減少が抑制される傾向が確認された。(R)体でも子宮肥大は起こらなかったが、(S)体よりも血中濃度が明らかに低く、骨量減少抑制効果は認められなかった。

有色米(黒米(BL)・褐色米(BR))の抽出物(RPE)を肥満・型糖尿病モデルの KKAY マウスに投与したところ、肝臓の中性脂肪蓄積を抑制し、ペルオキシソーム脂肪酸酸化の律速酵素である acyl-CoA oxidase の遺伝子発現が上昇し、ルシフェラーゼアッセイにより、肝臓脂肪蓄積抑制にはたらく PPAR $\alpha$  も活性化されていることを確認した。これらの結果は、有色米に含有されるアントシアニン類量によるものと推測したが、BL の RPE は、BR より高いアントシアニン含量であったが、2 種の有色米間で改善効果に差異はなく、同様の PPAR $\alpha$  アゴニスト活性を示したことから、アントシアニン類以外の責任成分の存在も示唆された(図 4)。

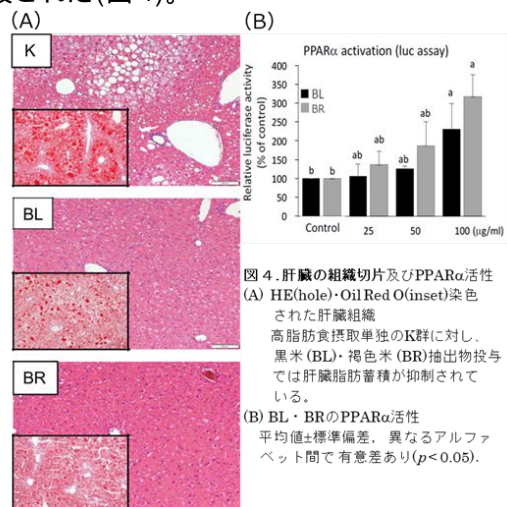


図 4. 肝臓の組織切片及び PPAR $\alpha$  活性  
(A) HE(hole)-Oil Red O(inset)染色された肝臓組織  
高脂肪食摂取単独のK群に対し、黒米(BL)・褐色米(BR)抽出物投与では肝臓脂肪蓄積が抑制されている。  
(B) BL・BRの PPAR $\alpha$  活性  
平均値±標準偏差, 異なるアルファベット間で有意差あり( $p < 0.05$ )。

FAO 細胞に植物性機能物質を添加したところ、equol、カテキン類(EGCG, EGC)、apigeninで、抗加齢タンパク質のSMP30の発現が上昇することが明らかとなった。特にEGCG, EGCはカルシウムシグナルを介してSMP30を正に制御している可能性が示唆された。

さらに申請者らは簡便に抗炎症作用をスクリーニングする実験系を新たに構築した。炎症時に活性化される転写因子NF- $\kappa$ Bにより発現調節されるように組換えを行ったルシフェラーゼ遺伝子を、RAW264.7細胞にレポーターとして導入することで、ルシフェラーゼ活性により炎症状態を定量化可能なレポーター細胞を作製した。この細胞を使用し、リポ多糖(LPS)添加など炎症を惹起する条件下でルシフェラーゼ活性が増加することを確認した。また、このRAW264.7細胞は、前述のように破骨細胞(OC)にも分化するので、NF- $\kappa$ Bではなく、OC分化のマスターレギュレーターであるNFATc1により発現量が調節されるルシフェラーゼ遺伝子を導入したRAW264.7細胞も構築したため、抗炎症作用と同様に、この系でOC分化抑制作用もスクリーニングすることができ、これらのレポーター細胞を用いることで、更に簡便に食品成分の抗炎症作用をスクリーニングすることが可能となった。

#### (4)まとめ

生活習慣病予防(特にロコモとメタボの同時予防)を目指して植物性機能物質の炎症制御機構について検討するため、抗炎症作用を有する可能性のある植物由来のポリフェノール類及び含硫化合物を、安全性に配慮しつつ*in vitro*系(炎症性骨破壊を引き起こす破骨細胞(OC))でスクリーニングしたところ、sulforaphaneとequol鏡像異性体の効果が強いことを確認した。これらの物質を中心に慢性炎症疾患である骨粗鬆症および2型糖尿病モデル(肥満・非肥満)を用いて*in vivo*試験も行い、*in vitro*と*in vivo*の効果の差異についても検討しつつ、当該植物性機能物質の炎症制御機構についてその一端を明らかにした。特にequol鏡像異性体では、OCに対する効果は同等だが、生体内利用率は(S)体の方が高く(脱抱合の差異)、低用量・長期投与でも安全性に問題なく有効性を発揮し、脱抱合酵素の作用が類似するヒトでのequol非(低)産生者は、(S)-equolサプリメントを摂取した方が効果的である可能性を示した。

メタボに対する植物性機能物質の抗炎症効果については検討が不十分ではあったが、ロコモに対して、抗炎症作用を介してその機能性を発揮する植物性機能物質は、以前の研究結果も併せると、メタボに対する効果も期待でき、ロコモとメタボの同時予防は可能であると推測する。今後は新規に開発した簡便な抗炎症作用のスクリーニング系を用いて従来法で試験済みのものを確認して妥当性を検討し、新規の機能性物質及び微生物によ

る代謝産物等についても試験予定である。

#### <引用文献>

- Uehara M. Isoflavone metabolism and bone-sparing effects of daidzein-metabolites. *J Clin Biochem Nutr.* 52:193-201, 2013.
- Akiyama S, Katsumata S, Suzuki K, Ishimi Y, Wu J, Uehara M. Dietary hesperidin exerts hypoglycemic and hypolipidemic effects in streptozotocin-induced marginal type 1 diabetic rats. *J Clin Biochem Nutr.* 46: 87-92, 2010.
- Murakami A, Song M, Katsumata S, Uehara M, Suzuki K, Ohigashi H. Citrus nobiletin suppresses bone loss in ovariectomized ddY mice and collagen-induced arthritis in DBA/1J mice: possible involvement of receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL)-induced osteoclastogenesis regulation. *Biofactors.* 30: 179-192, 2007.
- Xiao CW, L'Abbé MR, Gilani GS, Cooke GM, Curran IH, Papademetriou SA. Dietary soy protein isolate and isoflavones modulate hepatic thyroid hormone receptors in rats. *J Nutr.* 34:743-749, 2004.

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計11件)

- Murota K, Nakamura Y, Uehara M. Flavonoid metabolism: the interaction of metabolites and gut microbiota. *Biosci Biotechnol Biochem.* 82: 600-610, 2018 [査読有]  
doi: 10.1080/09168451.2018.1444467.
- Felix AD, Takahashi N, Takahashi M, Katsumata-Tsuboi R, Satoh R, Soon Hui T, Miyajima K, Nakae D, Inoue H, Uehara M. Extracts of black and brown rice powders improve hepatic lipid accumulation via the activation of PPAR in obese and diabetic model mice. *Biosci Biotechnol Biochem.* 81: 2209-2211, 2017 [査読有]  
doi: 10.1080/09168451.2017.1372178.
- Takagi T, Inoue H, Takahashi N, Katsumata-Tsuboi R, Uehara M. Sulforaphane attenuates multi-nucleation of pre-osteoclasts by suppressing expression of cell-cell fusion-associated genes DC-STAMP, OC-STAMP, and Atp6v0d2. *Biosci Biotechnol Biochem.* 81: 1220-1223, 2017 [査読有]

doi: 10.1080/09168451.2017.1281729.  
Takagi T, Inoue H, Takahashi N,  
Katsumata-Tsuboi R, Uehara M.  
Sulforaphane inhibits osteoclast  
differentiation by suppressing the  
cell-cell fusion molecules DC-STAMP  
and OC-STAMP. *Biochem Biophys Res  
Commun.* 483: 718-724, 2017 [査読有]  
doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.075.  
Katsumata S, Fujioka M, Fujii S, Takeda  
K, Ishimi Y, Uehara M.  
Kanamycin inhibits daidzein  
metabolism and abilities of the  
metabolites to prevent bone loss in  
ovariectomized mice. *BMC Res Notes.*  
9:334, 2016 [査読有]  
doi: 10.1186/s13104-016-2139-7.  
Fujii S, Takahashi N, Inoue H,  
Katsumata S, Kikkawa Y, Machida M,  
Ishimi Y, Uehara M. A combination of  
soy isoflavones and cellooligo-  
saccharides changes equol/  
O-desmethylangolensin production  
ratio and attenuates bone fragility in  
ovariectomized mice. *Biosci  
Biotechnol Biochem.* 80:1632-1635,  
2016 [査読有]  
doi: 10.1080/09168451.2016.1184559.

[学会発表](計18件)

Uehara M. Prebiotics and antibiotics  
affect soy isoflavone metabolism and  
bone health. 2017 KosFost  
International Symposium & Annual  
Meeting, Jeju, Korea, 2017.  
高橋 信之, 上原 万里子. 動脈硬化性疾  
患発症リスクとしての食後高脂血症の食  
品成分による改善. 第35回日本骨代謝  
学会学術集会. 福岡. 2017年  
井上 博之. 骨粗鬆症予防におけるフィ  
トケミカルの有効性. 第15回日本機能  
性食品医用学会総会. 東京. 2017年  
上原 万里子. 高齢化する女性の健康を  
考える. 第19回脂質栄養シンポジウム.  
東京. 2017年  
Uehara M. Food Diversification in  
Japan. 第12回日韓学術シンポジウム,  
Daeg, Korea, 2016年  
Uehara M, Inoue H, Takahashi N. Beyond  
anti-oxidative and anti-inflammatory  
activities of phytochemicals inhibit  
osteoclastogenesis. 環太平洋化学会議  
2015. (Pacifichem2015), Honolulu,  
Hawaii, USA, 2015.  
Uehara M, Inoue H, Takahashi N.  
Comparative activities of isoflavone  
metabolites on osteoclastogenesis *in  
vitro* and bone loss *in vivo*. 第6回国  
際フードファクター学会(ICoFF2015),  
Seoul, Korea, 2015.

Uehara M, Inoue H, Takahashi N.  
Bone-sparing effects of  
phytochemicals *in vitro* and *in rodent  
models* of osteoporosis. 第12回アジア  
栄養会議(ACN2015), Yokohama, Japan,  
2015年

[図書](計1件)

上原万里子(芦田均, 立花宏文, 原博責  
任編集) 建帛社: 食品因子による栄養機  
能制御(「第14章 骨・脂質・糖代謝を制  
御するポリフェノール」p209-226担当)  
2015年、全276頁.

[その他]

ホームページ等

[http://www.nodai.ac.jp/academics/teacher\\_search/](http://www.nodai.ac.jp/academics/teacher_search/)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上原 万里子 (UEHARA, Mariko)  
東京農業大学・応用生物科学部・教授  
研究者番号: 20211071

(2) 研究分担者

高橋 信之 (TAKAHASHI, Nobuyuki)  
東京農業大学・応用生物科学部・教授  
研究者番号: 50370135

井上 博文 (INOUE, Hirohumi)  
東京農業大学・応用生物科学部・助教  
研究者番号: 10639305

(3) 連携研究者

勝間田 真一 (KATSUMATA, Shin-ichi)  
東京農業大学・応用生物科学部・准教授  
研究者番号: 10424681

(4) 研究協力者

Angelina DR. Felix  
Institute of Human Nutrition and Food,  
College of Human Ecology, University of  
the Philippines Los Baños・Associate  
Professor

生城 真一 (IKUSHIRO, Shin-ichi)  
富山県立大学・工学研究科・教授

室田 佳恵子 (MUROTA, Kaeko)  
島根大学・生物資源科学部・教授

勝間田(坪井) 理恵 (KATSUMATA-TSUBOI,  
Rie)  
東京農業大学・応用生物科学部・助手