

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：23201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02159

研究課題名(和文)食品中機能性成分における抱合・脱抱合過程を介した機能発現機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of molecular mechanism of functional foods for physiological role via conjugation-deconjugation process of dietary compounds

研究代表者

生城 真一 (Ikushiro, Shinichi)

富山県立大学・工学部・教授

研究者番号：50244679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：食品中機能性成分の多くは代謝物として生体に留まるが、その代謝物としての機能発現機構の詳細は明らかにされていない。本研究では、これら機能発現解明に必要な酵素合成フラボノイド抱合代謝物標準品の網羅的な合成システムを確立し、複数のポリフェノールについてグルクロン酸、硫酸基およびメチル基抱合代謝物ライブラリーを構築した。さらに、得られた抱合代謝物標準品を用いて、腸管において機能する腸内細菌由来加水分解酵素の網羅的探索と機能解析によるフラボノイド抱合代謝への関与を示唆する成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フラボノイドなどの食品中機能性成分が示す生理作用は医薬品の代替成分として注目されているが、これら化合物は生体にとっては異物であり生体利用率が低く体内への吸収は極めて低い。体内にとどまる形態としては抱合体であることが近年明らかとなり、抱合体における機能性成分の効果発現の科学的エビデンス確立が求められている。本研究成果は生体における低分子化合物に対する異物代謝の分子基盤の解明につながるるとともに、ヒトを含めた生物に対する食品中機能性成分の作用機序解明にも貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：Most of functional ingredients out of the food are confined to the living body as some metabolites, but the details of the onset of function mechanism as the metabolites are not clarified. In this study, enzyme-based synthetic platform of flavonoid conjugates were established using xenobiotic metabolizing enzymes-expressing budding yeast cell. Conjugates of several polyphenol were synthesized to glucuronides, sulfates, and methyl conjugates necessary for elucidation of molecular mechanism of functional foods for physiological role via conjugation-deconjugation process of dietary compounds.

研究分野：異物代謝生化学

キーワード：ポリフェノール 抱合代謝物 出芽酵母 UDP-グルクロン-酸転移酵素 硫酸転移酵素 腸内細菌 脱抱合 グルクロニダーゼ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

(1) 機能性解明における抱合代謝の重要性

これからの超高齢社会における疾病予防、健康維持は、生活の質の維持や医療費抑制の観点からも国家レベルでの急務であり、フラボノイドなどの食品中機能性成分が示す生理作用は医薬品の代替成分として注目されている。しかしながら、これら化合物は植物二次代謝産物として生体にとっては異物であり生体利用率が低く体内への吸収は極めて低いことが知られる。体内にとどまる形態としては抱合体であることが近年明らかとなり、抱合体における機能性成分の効果発現の科学的エビデンス確立が求められている。

(2) 体内動態を規定する腸内細菌の可能性

機能性成分の多くはポリフェノール化合物として複数の水酸基を有しており、異物代謝酵素によってグルクロン酸や硫酸基が転移された抱合体に変換され、胆汁や尿中に排泄される。胆汁中の抱合体は腸管に排出された後、腸内細菌由来の加水分解酵素によって脱抱合を受けて再吸収によって生体内へ移行する(腸肝循環)。機能性成分の代謝による構造変換は自身が有する機能性にも大きく影響を及ぼすことが明らかにされており、そのグルクロン酸抱合や硫酸抱合の位置によって抗酸化能が大きく変動することが知られており、異物代謝酵素による変換反応が機能性を評価する上でも重要であるとの認識が高まっている

2. 研究の目的

フラボノイドなどの食品中機能性成分が示す生理作用は医薬品の代替成分として注目されているが、これら化合物は生体にとっては異物であり生体利用率が低く体内への吸収は極めて低い。体内にとどまる形態としては抱合体であることが近年明らかとなり、抱合体における機能性成分の効果発現の科学的エビデンス確立が求められている。本申請者は科学研究費の助成を受けて平成20年度より継続的に食品中機能性成分であるポリフェノール代謝についての研究を通して、異物代謝酵素による代謝解析及び抱合体調製技術の開発をおこなってきている。本研究課題は生体における低分子化合物に対する異物代謝の分子基盤の解明につながるとともに、ヒトを含めた生物に対する食品中機能性成分の作用機序解明にも貢献してきた。特に、本申請課題で明らかにしようとする食品中機能性成分の体内動態に影響を及ぼす腸内細菌における脱抱合能の分子基盤は、個人差あるいは人種差における抱合代謝能を規定する因子であり、生理機能性発現に対する個体の感受性に影響を与える可能性を示唆するものとしてこれまでにない独創的な視点からのアプローチである。近年注目されているヒト自身と腸内細菌叢を含めた超生命体としての概念に、食品成分代謝の関与を新たに加えようとする学術的にも価値ある研究課題である。

(課題1) 酵素合成フラボノイド抱合代謝物標準品を用いた体内動態精密解析による機能性成分の機能発現への腸内細菌の寄与を明らかにする。(課題2) 腸管において機能する腸内細菌由来加水分解酵素の網羅的探索と機能解析によるフラボノイド抱合代謝への関与を明らかにする。ヒト腸内細菌叢由来メタゲノムを用いて抱合代謝物脱抱合に関与する -グルクロニダーゼの遺伝子クローニングを実施し、機能解析のためのタンパク発現系を構築する。課題1で合成したケルセチン抱合体などを基質として加水分解反応解析により腸内環境における脱抱合過程における関与の推定を行った。

3. 研究の方法

(1) 特異的および高効率抱合体産生を目指した様々な生物種由来異物抱合酵素発現酵母株の構築およびヘテロ抱合体の合成

出芽酵母にUDP-グルコース脱水素酵素を導入することによりグルクロン酸抱合に必要なコファクターであるUDP-グルクロン酸を供給する系を構築し、菌体による直接的なグルク

ロン酸抱合産生を可能にしてきた。これまでに主要なヒト及び哺乳動物由来 UGT 分子種を組み込んだ酵母株を構築してきたが、さらに広範囲にわたる化学構造を有するポリフェノール類の代謝変換可能な系を構築するためにさまざま生物種由来 UGT 発現分子種の充実を図った。加えて、ヒト硫酸転移酵素発現酵素との組み合わせによりヘテロ抱合体の合成についても検討した。

(2) 生体内における脱抱合過程に関与する炎症細胞由来および腸内細菌 グルクロニダーゼによるポリフェノール抱合体の加水分解反応の解析

マウス RAW264.7 およびヒト単球細胞 THP-1 を用いて LPS 惹起による抱合代謝物の加水分解反応と共に炎症マーカーである IL-6 の発現定量を行った。また、栗原ら(石川県立大学)の開発したヒト由来常在腸内細菌培養系を用いた腸内細菌ライブラリーにおけるケルセチンおよびピセアタンノール抱合体の加水分解反応の解析を行った。

(3) ヒト腸内細菌由来加水分解酵素の機能解析及び網羅的探索

腸内細菌由来加水分解酵素によるフラボノイド脱抱合能を分子レベルで解析するために、S-GAM 法を用いてヒト腸内細菌由来メタゲノムからの グルクロニダーゼ遺伝子取得を試みた。

4. 研究成果

(1) 特異的および高効率抱合体産生を目指した様々な生物種由来異物抱合酵素発現酵母株の構築およびヘテロ抱合体の合成

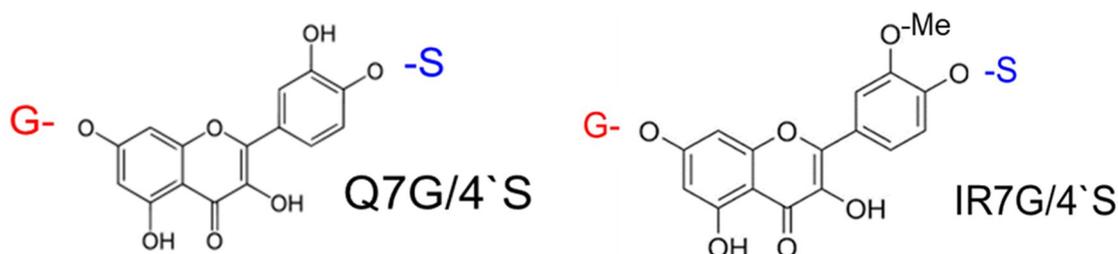
これまでに本技術を用いて調製したポリフェノール化合物及びその抱合代謝物を次の表に示した。これまでの代謝物としての抱合体定量においては標準物質としての抱合体が入手できないため、直接に濃度決定することが困難であり、加水分解酵素を用いた脱抱合処理による間接的な測定が主流である。本技術により調製した標準物質としての抱合体を用いることにより、血中などの代謝物濃度を直接定量することが可能となった。ケルセチン、イソラムネチンについてはヒト UGT 分子種を中心とした酵素群を用いることにより部位特異的なグルクロン酸抱合体を標準物質として調製し、ケルセチン配糖体投与後の体内動態について各代謝物の血中変動を詳細に解析した。また、セサミン代謝物であるモノカテコール体についてはヒト SULT 分子種を用いることにより、硫酸抱合体の同定および体内濃度を決定することによりセサミン代謝の動物種差について重要な知見が得られた。加えて、マヌマハニー中機能性成分の一つであるメチルシリング酸のグルクロン酸及び硫酸抱合体を調製し、個体における体内動態及び細胞内における代謝物変換について解析した。

異物代謝酵素発現酵母によるポリフェノール抱合体の合成

化合物	抱合体	抱合化部位	異物代謝酵素	
			生物種	分子種
ケルセチン	グルクロン酸抱合体	7	ヒト	UGT1A9
		3	ラット	UGT2B1
		4'	ヒト	UGT1A10
		3'	ヒト	UGT1A1
イソラムネチン	グルクロン酸抱合体	7	ヒト	UGT1A1
		3	ヒト	UGT1A9

		4'	ヒト	UGT1A1
セサミンモノカテコール	硫酸抱合体	3	ヒト	SULT1A3
		4	ヒト	SULT1E1
メチルシリング酸	グルクロン酸抱合体	フェノール性 水酸基	ヒト	UGT1A7
	硫酸抱合体	フェノール性 水酸基	ヒト	SULT1A3

複数の水酸基を有するポリフェノール化合物は、単一の抱合基を有するものだけでなく複数(主に2種)の抱合基をもつヘテロ抱合体として存在することが知られてきた。しかしながら、高極性であることからMS分析などの手法での解析が困難であり、また、複数の抱合基付加によって従来の加水分解酵素による脱抱合体への変換にも耐性を持つ場合があり、標準品としてのヘテロ抱合体が必要であった。そこで異物代謝発現酵素(UGT及びSULT発現菌体)を活用してヘテロ抱合体合成をおこなった。UGT発現酵母菌体によって合成したケルセチン(Q)あるいはイソラムネチン(IR)の7位グルクロン酸抱合体を基質として、SULT発現菌体による2段階の変換により、7位グルクロン酸、4'位硫酸に抱合基をもつ2種のヘテロ抱合体合成に成功した。



(2) 生体内における脱抱合過程に関与する炎症細胞由来および腸内細菌βグルクロナダーゼによるポリフェノール抱合体の加水分解反応の解析

マウスRAW264.7およびヒト単球細胞THP-1に、炎症誘導剤であるLPSと抱合代謝物を同時に投与したところ、Q-GおよびIR-Gはいずれも炎症マーカーであるIL-6の発現抑制作用を示した。いずれの細胞培養系においてもLPS刺激条件下ではQ-GおよびIR-Gからそれぞれケルセチン(Q)およびイソラムネチン(IR)への脱抱合代謝変換が亢進した。一方PMAでマクロファージに分化誘導したTHP-1においては、LPS刺激条件下においてもIR-GからIRへ脱抱合代謝変換は認められなかった。また抗炎症作用や脱抱合変換を含む代謝プロファイルは、Q-GおよびIR-Gの位置異性体間で異なり、B環のフェノール性水酸基がグルクロン酸に置換された抱合代謝物(Q-3'G, Q-4'G, IR-4'G)はLPS刺激細胞における脱抱合変換率が低かった。炎症誘導後のRAW264.7細胞では、脱抱合により生じた親化合物が抗炎症作用を発揮していると推察された一方、THP-1細胞においては抱合代謝物自体が抗炎症作用を示す可能性が考えられた。すなわち、抱合代謝物は局所的に脱抱合されて活性を示すための体内輸送形態としての機能性を有するとともに、抱合代謝物自体が活性本体として生理作用を示す可能性が示された。

腸内細菌による抱合体脱抱合能を検証するために、栗原ら(石川県立大学)の開発したヒト由来常在腸内細菌培養系を用いた腸内細菌ライブラリーにおけるケルセチン抱合体の加水分解反応の解析を行った。ケルセチン抱合体はUDP-グルクロン酸転移酵素発現酵母を

用いて部位特異的な抱合化をうけた4種のケルセチン抱合体(7,3,4',3')を用いた。

63種の腸内細菌を用いてケルセチン加水分解反応を行ったところ、腸内細菌叢の違いによって加水分解能は異なることが明らかとなった。また、ケルセチングルクロン酸抱合体のグルクロン酸抱合を受けている部位によっても加水分解能が異なり、ケルセチン硫酸抱合体においては、酪酸生産菌及びビフィズス菌において高い加水分解能を示した。

(3) ヒト腸内細菌由来加水分解酵素の機能解析及び網羅的探索

S-GAM法を用いたヒト糞便メタゲノムサンプルからのβ-グルクロニダーゼ遺伝子の単離解析：腸内細菌群が有するβ-グルクロニダーゼ遺伝子を網羅的に取得・解析し、その機能特性を明らかにするとともに、基質特異性の異なる各種β-グルクロニダーゼ遺伝子をライブラリー化することで様々な化合物合成への応用が期待される。そこで、ヒト糞便サンプル由来メタゲノムDNAより様々なβ-グルクロニダーゼ遺伝子の取得を試みた。代表的な腸内細菌において、全ゲノム情報が公開されている *Lactobacillus brevis* RO1, *Lactobacillus gasseri*, *Ruminococcus gravus* よりβ-グルクロニダーゼ遺伝子配列を取得した。これらのアミノ酸配列を用いてアライメントを作成した結果、N-末端およびC-末端領域にそれぞれ保存性の高い領域が見いだされた。これらの保存領域のアミノ酸配列から縮重プライマーを作成し、ヒト糞便サンプルより抽出したメタゲノムDNAサンプルに対してPCRを行った結果、いくつかの糞便サンプルにおいてβ-グルクロニダーゼと思われる増幅断片が得られた。これらの増幅断片の塩基配列を決定した結果、*Faecalibacterium prausnitzii* 由来β-グルクロニダーゼ遺伝子と80~98%の高い相同性を示した。これらの増幅断片をS-GAM法(Screening of Gene Amplicons from Metagenome)によりクローニングし、N末端およびC末端に*L. gasseri* 由来β-グルクロニダーゼの配列を持つキメラ酵素配列を構築した。得られたキメラ酵素遺伝子を大腸菌により発現させた結果、有意なGUS活性を示すクローンを5つ得た。これらの組換えキメラ酵素を用いて各種フラボノイド、スチルベン誘導体、桂皮酸誘導体およびエストロジオールのグルクロン酸抱合体に対するGUS活性を検討した結果、すべての基質に対して広く活性を示すことが明らかとなった。

Nanoporeシーケンスを用いたメタゲノム由来β-グルクロニダーゼ遺伝子の網羅的解析：ヒト糞便メタゲノムを含む143サンプルのメタゲノム(土壌、堆肥、活性汚泥等)を鋳型として、
で用いた縮重PCRプライマーを用いてβ-グルクロニダーゼ遺伝子の増幅を試みた。その結果、8サンプルにおいて有意な約1.6 kbpのバンドが増幅された。これらの増幅断片を精製し、Oxford Nanopore Technologies社のMiniOn Nanoporeシーケンサーを用いたアンプリコン解析を行った。その結果、約20万リードの増幅断片の配列が解析され、うち3万リードがβ-グルクロニダーゼ遺伝子をコードしていた。これらの配列のクラスター解析を行った結果、リード数が多い代表的な配列として *Faecalibacterium prausnitzii*, *Neobacillus bataviensis* および *Chlorobacterium* 由来β-グルクロニダーゼと高い相同性を有する配列が多く含まれることが明らかとなった。そこでこれらの塩基配列をもとに新たにPCRプライマーを設計し、再度メタゲノムサンプルを鋳型としてPCRを行いβ-グルクロニダーゼ遺伝子の増幅を行った。得られた遺伝子を大腸菌用発現ベクターpET21bにクローニングし、*E. coli* BL21 (DE3)株による異宿主発現を試みた結果、β-グルクロニダーゼと思われるタンパク質の発現が確認され、また4-メチルウンベリフェリル-グルクロン酸抱合体に対する活性を示した。現在これらの遺伝子について、基質特性をはじめとする詳細な酵素特性解析を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yamaga Masayuki, Tani Hiroko, Nishikawa Miyu, Fukaya Keisuke, Ikushiro Shin-ichi, Murota Kaeko	4. 巻 12
2. 論文標題 Pharmacokinetics and metabolism of cinnamic acid derivatives and flavonoids after oral administration of Brazilian green propolis in humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Food & Function	6. 最初と最後の頁 2520 ~ 2530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0fo02541k	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 Miyaochi Yuu, Kurita Ayumi, Yamashita Ryohei, Takamatsu Tomoyuki, Ikushiro Shin'ichi, Mackenzie Peter I., Tanaka Yoshitaka, Ishii Yuji	4. 巻 525
2. 論文標題 Hetero-oligomer formation of mouse UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2b1 and 1a1 results in the gain of glucuronidation activity towards morphine, an activity which is absent in homo-oligomers of either UGT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 348 ~ 353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.075	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 Edamatsu Hiroaki, Yagawa Masataka, Ikushiro Shinichi, Sakaki Toshiyuki, Nakagawa Yoshiaki, Miyagawa Hisashi, Akamatsu Miki	4. 巻 28
2. 論文標題 Identification and in silico prediction of metabolites of tebufenozide derivatives by major human cytochrome P450 isoforms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115429 ~ 115429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2020.115429	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 Nishikawa Miyu, Yasuda Kaori, Takamatsu Masashi, Abe Keisuke, Okamoto Kairi, Horibe Kyohei, Mano Hiroki, Nakagawa Kimie, Tsugawa Naoko, Hirota Yoshihisa, Horie Tetsuhiro, Hinoi Eiichi, Okano Toshio, Ikushiro Shinichi, Sakaki Toshiyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Generation of novel genetically modified rats to reveal the molecular mechanisms of vitamin D actions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62048-1	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 Masuyama Yuuka, Nishikawa Miyu, Yasuda Kaori, Sakaki Toshiyuki, Ikushiro Shinichi	4. 巻 35
2. 論文標題 Whole-cell dependent biosynthesis of N- and S-oxides using human flavin containing monooxygenases expressing budding yeast	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 274 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2020.01.007	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 Uno Yasuhiro, Mikami Takahiro, Tsukazaki Yasuko, Nakanishi Yasuharu, Murayama Norie, Ikushiro Shinichi, Tsusaki Hideshi, Yamazaki Hiroshi	4. 巻 51
2. 論文標題 Genetic variants of UDP-glucuronosyltransferases 1A1, 1A6, and 1A9 in cynomolgus and rhesus macaques	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 115 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2020.1810367	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 生城真一、増山優香、西川美宇、安田佳織、榊利之	4. 巻 9
2. 論文標題 異物代謝酵素発現酵母を用いたポリフェノール抱合代謝物調製技術の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本ポリフェノール学会誌	6. 最初と最後の頁 13 ~ 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 西川美宇・生城真一 榊利之	4. 巻 59
2. 論文標題 異物代謝酵素発現酵母を用いた代謝物合成法の開発：医薬品および機能性食品開発における代謝研究への活用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 化学と生物	6. 最初と最後の頁 84 ~ 90
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 Kato Yoji, Kawai Masaki, Kawai Shota, Okano Yayako, Rokkaku Natsumi, Ishisaka Akari, Murota Kaeko, Nakamura Toshiyuki, Nakamura Yoshimasa, Ikushiro Shinichi	4. 巻 67
2. 論文標題 Dynamics of the Cellular Metabolism of Leptosperin Found in Manuka Honey	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 10853 ~ 10862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.9b03894	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 Yasuhiro, Takahira Rika, Murayama Norie, Onozeki Shunsuke, Kawamura Shu, Uehara Shotaro, Ikenaka Yoshinori, Ishizuka Mayumi, Ikushiro Shinichi, Yamazaki Hiroshi	4. 巻 163
2. 論文標題 Functional and molecular characterization of UDP-glucuronosyltransferase 2 family in cynomolgus macaques	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 335 ~ 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2019.03.002	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 Yasuda Kaori, Okamoto Kairi, Ueno Sera, Itoh Kasumi, Nishikawa Miyu, Ikushiro Shinichi, Sakaki Toshiyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 Sulfate conjugates are the major metabolites in rats administrated with sesamin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 134 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2018.12.004	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 Tanaka Seiya, Trakooncharoenvit Aphichat, Nishikawa Miyu, Ikushiro Shinichi, Hara Hiroshi	4. 巻 67
2. 論文標題 Comprehensive Analyses of Quercetin Conjugates by LC/MS/MS Revealed That Isorhamnetin-7-O-glucuronide-4-O-sulfate Is a Major Metabolite in Plasma of Rats Fed with Quercetin Glucosides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 4240 ~ 4249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.8b06929	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 Yasuhiro, Uehara Shotaro, Inoue Takashi, Kawamura Shu, Murayama Norie, Nishikawa Miyu, Ikushiro Shinichi, Sasaki Erika, Yamazaki Hiroshi	4. 巻 172
2. 論文標題 Molecular characterization of functional UDP-glucuronosyltransferases 1A and 2B in common marmosets	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 113748 ~ 113748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2019.113748	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 Nakamura Toshiyuki, Kinjo Chinatsu, Nakamura Yoshimasa, Kato Yoji, Nishikawa Miyu, Hamada Masahiro, Nakajima Noriyuki, Ikushiro Shinichi, Murota Kaeko	4. 巻 645
2. 論文標題 Lymphatic metabolites of quercetin after intestinal administration of quercetin-3-glucoside and its aglycone in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 126 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2018.03.024	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 Matsumura Eitaro, Nakagawa Akira, Tomabechi Yusuke, Ikushiro Shinichi, Sakaki Toshiyuki, Katayama Takane, Yamamoto Kenji, Kumagai Hidehiko, Sato Fumihiko, Minami Hiromichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Microbial production of novel sulphated alkaloids for drug discovery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26306-7	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 Ono Yuka, Sugiyama Souta, Matsushita Mayu, Kitazawa Takio, Amano Tomoko, Uno Yasuhiro, Ikushiro Shinichi, Teraoka Hiroki	4. 巻 49
2. 論文標題 Limited expression of functional cytochrome p450 2c subtypes in the liver and small intestine of domestic cats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 627 ~ 635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2018.1483543	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 Tanaka Seiya, Oyama Manami, Nishikawa Miyu, Ikushiro Shinichi, Hara Hiroshi	4. 巻 82
2. 論文標題 Simultaneous collection of the portal and superior vena cava blood in conscious rats defined that intestinal epithelium is the major site of glucuronidation, but not sulfation and methylation, of quercetin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2118 ~ 2129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1515615	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 Yasuhiro, Takahira Rika, Murayama Norie, Ishii Yu, Ikenaka Yoshinori, Ishizuka Mayumi, Yamazaki Hiroshi, Ikushiro Shinichi	4. 巻 155
2. 論文標題 Molecular and functional characterization of UDP-glucuronosyltransferase 1A in cynomolgus macaques	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 172 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2018.06.027	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 -

〔学会発表〕 計15件(うち招待講演 1件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 戸田 弘、稲垣椋太、伊藤伸哉
2. 発表標題 土壌メタゲノム由来新規グルクロニダーゼ遺伝子の単離解析
3. 学会等名 生物工学若手研究者の集い 第三回オンラインセミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中山舞、西川美宇、深谷圭介、占部大介、榊利之、生城真一
2. 発表標題 抱合酵素発現酵母菌体を用いた食品中機能性成分抱合代謝物の網羅的合成
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 西川美宇、加田 ゆり子、木全未来、松村美咲、榊利之、生城真一
2. 発表標題 活性化マクロファージにおけるケルセチン抱合代謝物の機能性
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 中山舞、西川美宇、深谷圭介、占部大介、榊利之、生城真一
2. 発表標題 異物代謝酵素発現酵母を用いたスチルベノイド抱合代謝物の網羅的合成
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 加藤陽二、焼本千里、伊藤美紀子、辻一徳、丹羽利夫、西川 美宇、生城真一
2. 発表標題 植物フィトケミカル及びその代謝物による コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 4)中山舞、西川美宇、安田佳織、鎌倉昌樹、深谷圭介、占部大介、榊利之、生城真一
2. 発表標題 異物抱合酵素発現酵母を用いたスチルベン化合物の抱合反応解析及び抱合体調製
3. 学会等名 日本ビタミン学会第71回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 誠也, 西川 美宇, 生城 真一, 原 博
2. 発表標題 LC/MS/MSを用いた血中ケルセチン抱合体の網羅的分析
3. 学会等名 日本食品科学工学会第66回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 11)S. Ikushiro, M. Nishikawa, K. Yasuda, T. Sakaki
2. 発表標題 Biosynthesis of hetro-conjugates of quercetin using xenobiotic enzymes expressing yeast
3. 学会等名 ICoFF2019/ISNFF2019/ICPH2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 12)M. Kitami, R. Mukai, M. Nishikawa, K. Fukaya, D. Urabe, T. Sakaki, S. Ikushiro
2. 発表標題 Whole cell-dependent preparation of 8-prenylnaringenin glucuronides using UDP-glucuronosyltransferase expressing yeast
3. 学会等名 ICoFF2019/ISNFF2019/ICPH2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋朋花、西川美宇、安田佳織、榊利之、生城真一
2. 発表標題 出芽酵母発現系を用いた植物由来グルクロン酸転移酵素による抱合体合成技術の開発
3. 学会等名 第13回日本ポリフェノール学会・第16回日本カテキン学会合同学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山之内祐香・加田ゆり子・西川美宇・古澤之裕・榊利之・生城真一
2. 発表標題 Bone marrow-derived macrophage (BMDM)におけるケルセチングルクロン酸抱合体による抗炎症効果の検証
3. 学会等名 日本生化学会北陸支部第36回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西川美宇, 増山優香, 安田佳織, 濱田昌弘, 中島範行, 榊利之, 生城真
2. 発表標題 薬物代謝酵素発現酵母を用いた医薬品および食品成分の代謝予測と代謝物調製法の確立
3. 学会等名 日本毒性学会医薬品毒性機序研究部会 第1回医薬品毒性機序研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西川美宇, 加田ゆり子, 山之内祐香, 榊利之, 生城真一.
2. 発表標題 マウスマクロファージ由来RAW264.7細胞におけるケルセチングルクロン酸抱合体の代謝解析および活性評価.
3. 学会等名 日本フードファクター学会第23回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山舞・西川美宇・安田佳織・鎌倉昌樹・榊利之・生城真一
2. 発表標題 異物抱合酵素発現酵母菌体を用いたスチルベン化合物の抱合反応の解析
3. 学会等名 日本フードファクター学会第23回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyu Nishikawa, Yuuka Masuyama, Kaori Yasuda, Toshiyuki Sakaki, Shinichi Ikushiro.
2. 発表標題 Construction of yeast expression system for drug-metabolizing enzymes and its application to preparative production of drug metabolites.
3. 学会等名 2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX. (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	戸田 弘 (Toda Hiroshi) (60608321)	富山県立大学・工学部・講師 (23201)	
研究分担者	伊藤 伸哉 (Ito Nobuya) (90213066)	富山県立大学・工学部・教授 (23201)	
研究分担者	西川 美宇 (Nishikawa Miyu) (90749805)	富山県立大学・工学部・助教 (23201)	

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
---------	---------