

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：84420

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07617

研究課題名(和文) 糖尿病改善に有効な抗炎症性オメガ3脂肪酸代謝物の同定と作用機序の解明

研究課題名(英文) Identification of anti-inflammatory omega-3 lipid metabolites for the amelioration of diabetes

研究代表者

長竹 貴広 (Nagatake, Takahiro)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 ワクチン・アジュバント研究センター・主任  
研究員

研究者番号：80608737

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：植物性食用油の脂肪酸組成は用いられる植物原料により異なっている。リノレン酸に代表される $\omega$ -3脂肪酸は、哺乳類の体内で合成できない必須脂肪酸であり、食物中の脂肪酸組成が体内存在量に大きく影響する。リノレン酸を豊富に含む亜麻仁油を用いて $\omega$ -3脂肪酸の効果を検討した結果、高脂肪・高糖質餌を与えて作製した糖尿病モデルマウスにおいて、亜麻仁油を餌に配合することで糖尿病が改善することが分かった。そのメカニズムとして、腸内細菌によりリノレン酸から作られる KetoA (アルファケトエー) という代謝物がマクロファージに働きかけ、脂肪組織炎症を抑制することで糖尿病を改善することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般に健康に良いとして知られる $\omega$ -3脂肪酸であるが、近年の研究により、身体の中で高活性代謝物に変換されることで生体調節機能を発揮することが示されている。そのため、個々の遺伝的背景による代謝酵素の活性の違いが $\omega$ -3脂肪酸摂取後の効果を左右することが示唆されてきた。さらに本研究により、腸内細菌もまた機能性代謝物への変換に重要な役割を果たすことが明らかになった。腸内細菌叢は個人差が大きいことでも知られる。そのため、個々の遺伝的背景や腸内細菌叢の違いに基づいて最適な栄養指導や医療を提供する個別化/層別化栄養・医療に向け、「食事-腸内細菌叢-代謝物-免疫制御」といった複数の要因を捉えることが重要である。

研究成果の概要(英文)：Dietary  $\omega$ -3 fatty acids have important health benefits and exert their potent bioactivity through conversion to lipid mediators. Here, we demonstrate that microbiota play an essential role in the body's use of dietary lipids for the control of diabetic inflammation. We found that KetoA increased in the feces and serum of specific-pathogen-free, but not germ-free, mice when they were maintained on a linseed oil diet, which is high in  $\omega$ -3 linolenic acid. Administering KetoA improved diabetic glucose intolerance by inhibiting adipose tissue inflammation and fibrosis through decreased macrophage infiltration in adipose tissues and altering macrophage M1/M2 polarization in mice fed a high-fat diet. These results indicate that KetoA is a novel postbiotic derived from  $\omega$ -3 linolenic acid, which controls diabetes and may have potential for developing therapeutic drugs as well as probiotic food products.

研究分野：粘膜免疫学

キーワード： $\omega$ -3脂肪酸 代謝 糖尿病 腸内細菌 ポストバイオティクス マクロファージ 炎症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

免疫は遺伝的背景に加え、環境因子によっても制御を受けている。様々な環境因子が免疫制御に働くが、食事のもその一つであり、私はこれまで脂質に着目した研究を進めてきた。

私たちヒトを含む哺乳類は脂肪酸の $\omega 3$ 位と $\omega 6$ 位に二重結合を導入する不飽和化酵素をもっていないため、 $\omega 3$ 脂肪酸と $\omega 6$ 脂肪酸を体内で合成することができない。そのため、これらは食事により摂取する必要がある必須脂肪酸であり、これら脂肪酸の体内の存在量やバランスは食物に含まれる油の脂肪酸組成に大きく依存している。私たちが日常的に摂取する油に植物性食用油があるが、その脂肪酸組成は用いられる植物原料により異なっている。例えば、サラダ油の原料として用いられ、かつ多くの市販マウス飼料に使用されている大豆油は、 $\omega 6$ 脂肪酸のリノール酸を約50%、 $\omega 3$ 脂肪酸の $\alpha$ リノレン酸を約5%含んでいる。一方、亜麻仁油やエゴマ油は大豆油とは逆に $\alpha$ リノレン酸が約60%と多く、またリノール酸は約15%となっている。私はこうした脂肪酸組成の違いに着目し、マウス飼料に亜麻仁油を用いて調製した特殊飼料を与えた際の免疫制御活性について、様々なアレルギー・炎症性疾患モデルマウスを用いて研究を進めてきた。

これまでに、食事で摂取した $\alpha$ リノレン酸が体内の脂肪酸代謝酵素により代謝を受けることで抗炎症作用を有する複数の機能性脂質代謝物に変換され、食物アレルギーやアレルギー性鼻炎、接触皮膚炎などの免疫・アレルギー・炎症性疾患に有効性を示すことを見出してきた。すなわち、食事で摂取した $\omega 3$ 脂肪酸は代謝されることで高機能性代謝物に変換され、免疫制御活性を発揮していることが明らかになった。

また近年、腸内細菌が健康に深く関与することが明らかになりつつある。腸内細菌による生体機能調節作用のメカニズムの一つとして、食事成分の代謝に関わり、その結果生じた代謝物に生理機能が見出されている。このような代謝物はポストバイオティクスと呼ばれ、メタボロミクスの発展とともに注目を集めている。しかしながら、腸内細菌による $\omega 3$ 脂肪酸の代謝と免疫制御活性の関係性については不明であった。

### 2. 研究の目的

近年、糖尿病の病態形成の背景に、肥大化脂肪細胞やマクロファージが起点となって生じる慢性的な炎症反応があることが知られるようになった。そのため、炎症反応を制御することができれば糖尿病の改善に繋がる可能性が高い。そこで本研究では、私がこれまでに見出した $\omega 3$ 脂肪酸の抗炎症作用に着目し、腸内細菌の関与を含め、実効代謝物の同定と、作用機序の解明を目標として研究を行った。

### 3. 研究の方法

野生型マウスを用いて糖尿病モデルを作製するため、ラードと牛脂を加えた高脂肪・高糖質餌を調製し4ヶ月間飼育した。この高脂肪・高糖質餌にはさらに大豆油あるいは亜麻仁油を配合し、亜麻仁油摂取による抗糖尿病作用について検討できるようにした。

糖尿病の指標として、グルコース負荷試験やインスリン抵抗性試験、脂肪組織のフローサイトメトリー解析、組織学的解析、マクロファージの遺伝子発現解析を行った。

ポストバイオティクス産生の可能性を検討するため、大豆油配合餌または亜麻仁油配合餌を与えた無菌マウスと SPF マウスから糞便サンプルと血清サンプルを調製し、液体クロマトグラフィー質量分析計を用いてメタボローム解析を実施した。ポストバイオティクス候補分子の機能性や作用機序を検討するため、糖尿病モデルマウスに候補分子を経口投与し、糖尿病の指標を評価した。さらに、*in vitro* で分化誘導したマクロファージを用い、炎症型 M1 マクロファージと抗炎症型 M2 マクロファージの偏向性における候補分子の作用を検討した。

### 4. 研究成果

まず、亜麻仁油を配合した高脂肪・高糖質餌で飼育したマウスは、大豆油を配合した場合に比べてグルコース負荷試験やインスリン抵抗性の改善が認められた。一方で、両マウスの体重増加率に差は認められなかった。

次に、亜麻仁油に多く含まれる $\alpha$ リノレン酸が乳酸菌酵素により $\alpha$ KetoA という機能未知の代謝物に変換されるという過去の知見に着目した。そこで SPF マウスと無菌マウスに亜麻仁油配合餌または大豆油配合餌を給餌しメタボローム解析を行ったところ、 $\alpha$ KetoA は亜麻仁油配合餌を与えた SPF マウスにおいて増加したが、無菌マウスにおいては増加が認められなかった。すなわち、 $\alpha$ KetoA は $\omega 3$ 脂肪酸である $\alpha$ リノレン酸を基質とし、腸内細菌によって代謝産生される代謝物であることが明らかになった。

次に、 $\alpha$ KetoA の糖尿病に対する機能性を検討するため、大豆油を配合した高脂肪・高糖質餌で飼育したマウスに $\alpha$ KetoA を経口投与した。その結果、グルコース負荷試験やインスリン抵抗性の改善が認められた。さらに、亜麻仁油を配合した高脂肪・高糖質餌で飼育したマウスは大豆油の場合に比べて、脂肪組織に浸潤したマクロファージの数が少ないことがフローサイトメトリー解析により示された。この結果と一致し、脂肪組織の代表的な炎症像である王冠様構造の形

成が亜麻仁油摂取により抑制されることも組織学的解析により判明した。さらには、in vitro で骨髄由来マクロファージを分化誘導し、炎症型 M1 マクロファージと抗炎症型 M2 マクロファージの偏向性に与える $\alpha$ KetoA の作用を検討したところ、 $\alpha$ KetoA は炎症型 M1 マクロファージの分化抑制作用と抗炎症型 M2 マクロファージの分化促進作用があることが分かった。さらには、M1 マクロファージの分化に重要な転写因子 NF- $\kappa$ B の核内移行が、ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 PPAR  $\gamma$  依存的に $\alpha$ KetoA により阻害されることが分かった。

以上より、亜麻仁油に豊富に含まれる $\omega$ 3 脂肪酸である $\alpha$ リノレン酸は、腸内細菌により $\alpha$ KetoA に変換され、マクロファージに高発現する PPAR  $\gamma$  に作用することで NF- $\kappa$ B の核内移行を阻害し、脂肪組織炎症を抑制することで糖尿病を改善することが明らかになった。すなわち、 $\omega$ 3 脂肪酸に由来するポストバイオティクスとして世界に先駆けて $\alpha$ KetoA を同定した。 $\alpha$ KetoA はヒト糞便中에서도検出され、 $\alpha$ リノレン酸の存在量と正の相関を示したが、個人差も大きく、その要因として腸内細菌叢の個人差が推測される。今後ヒト腸内細菌叢の研究をメタボローム解析と合わせさらに進めることで、 $\alpha$ KetoA 産生菌の同定含め、 $\omega$ 3 脂肪酸を起点にした個別化/層別化栄養・医療に向けた取り組みを推進したい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nagatake T, Kishino S, Urano E, et al	4. 巻 15
2. 論文標題 Intestinal microbe-dependent 3 lipid metabolite KetoA prevents inflammatory diseases in mice and cynomolgus macaques	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 289-300
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41385-021-00477-5	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 Nagatake T, Shibata Y, Morimoto S, Node E, Sawane K, Hirata SI, Adachi J, Abe Y, Isoyama J, Saika A, Hosomi K, Tomonaga T, and Kunisawa J.	4. 巻 11
2. 論文標題 12-Hydroxyeicosapentaenoic acid inhibits foam cell formation and ameliorates high-fat diet-induced pathology of atherosclerosis in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10426
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-89707-1	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 Saika A, Nagatake T, Hirata SI, Sawane K, Adachi J, Abe Y, Isoyama J, Morimoto S, Node E, Tiwari P, Hosomi K, Matsunaga A, Honda T, Tomonaga T, Arita M, Kabashima K, and Kunisawa J.	4. 巻 35
2. 論文標題 3 fatty acid metabolite, 12-hydroxyeicosapentaenoic acid, alleviates contact hypersensitivity by downregulation of CXCL1 and CXCL2 gene expression in keratinocytes via retinoid X receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e21354
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202001687R	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 Nagatake T, Zhao YC, Ito T, Itoh M, Kometani K, Furuse M, Saika A, Node E, Kunisawa J, Minato N, and Hamazaki Y.	4. 巻 33
2. 論文標題 Selective expression of claudin-5 in thymic endothelial cells regulates the blood-thymus barrier and T-cell export.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 171-182
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/intimm/dxaa069	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 Hirata SI, Sawane K, Adachi J, Ioyama J, Sugiura Y, Matsunaga A, Hosomi K, Tomonaga T, Suematsu M, Nagatake T, and Kunisawa J.	4. 巻 23
2. 論文標題 Vitamin B1 Supports the Differentiation of T Cells through TGF- Superfamily Production in Thymic Stromal Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101426	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 Hirata SI, Nagatake T, Sawane K, Hosomi K, Honda T, Ono S, Shibuya N, Saito E, Adachi J, Abe Y, Ioyama J, Suzuki H, Matsunaga A, Tomonaga T, Kiyono H, Kabashima K, Arita M, and Kunisawa J.	4. 巻 75
2. 論文標題 Maternal 3 docosapentaenoic acid inhibits infant allergic dermatitis through TRAIL-expressing plasmacytoid dendritic cells in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1935-1951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14217	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 Saika A, Nagatake T, Kishino S, Park S, Honda T, Matsumoto N, Shimojou M, Morimoto S, Tiwari P, Node E, Hirata SI, Hosomi K, Kabashima K, Ogawa J, and Kunisawa J	4. 巻 2
2. 論文標題 17(S),18(R)-epoxyeicosatetraenoic acid generated by cytochrome P450 BM-3 from Bacillus megaterium inhibits the development of contact hypersensitivity via G-protein-coupled receptor 40-mediated neutrophil suppression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB BioAdvances	6. 最初と最後の頁 59-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fba.2019-00061	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 Hirata SI, Nagatake T, Sawane K, Hosomi K, Honda T, Ono S, Shibuya N, Saito E, Adachi J, Abe Y, Ioyama J, Suzuki H, Matsunaga A, Tomonaga T, Kiyono H, Kabashima K, Arita M, and Kunisawa J	4. 巻 75
2. 論文標題 Maternal omega-3 docosapentaenoic acid inhibits infant allergic dermatitis through TRAIL-expressing plasmacytoid dendritic cells in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1939-1955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14217	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 Sawane K, Nagatake T, Hosomi K, Hirata SI, Adachi J, Abe Y, Isoyama J, Suzuki H, Matsunaga A, Fukumitsu S, Aida K, Tomonaga T, Arita M, and Kunisawa J	4. 巻 11
2. 論文標題 Dietary omega-3 fatty acid dampens allergic rhinitis via eosinophilic production of the anti-allergic lipid mediator 15-hydroxyeicosapentaenoic acid in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11122868	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18件(うち招待講演 5件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 長竹貴広, 國澤純
2. 発表標題 免疫・アレルギー・炎症を制御する高活性必須脂肪酸代謝物の新機能
3. 学会等名 第63回脂質生化学会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長竹貴広
2. 発表標題 免疫制御における必須脂肪酸代謝物の機能解明と腸内細菌の関与
3. 学会等名 第25回腸内細菌学会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahiro Nagatake
2. 発表標題 Emerging roles of 3 and 6 essential fatty acid metabolites in the control of immunity, allergic and inflammatory diseases
3. 学会等名 Chiba University-IMSUT Joint Seminar(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋田真悠子、齋藤雄太郎、雑賀あずさ、長竹貴広、國澤純、山東伸介
2. 発表標題 生体安定性を有する多価不飽和脂肪酸代謝物17,18-EpETE類縁体の合成と評価
3. 学会等名 日本化学会秋季事業 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋田真悠子、齋藤雄太郎、雑賀あずさ、長竹貴広、國澤純、山東伸介
2. 発表標題 抗炎症性脂肪酸代謝物17,18-EpETEの生体安定性向上を志向した類縁体合成
3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saika A, Nagatake T, Hosomi K, Matsunaga A, Honda T, Arita M, Kabashima K, Kunisawa J
2. 発表標題 Omega-3 fatty acid metabolite, 12-hydroxyeicosapentaenoic acid, inhibits allergic contact dermatitis through retinoid X receptor in keratinocytes
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagatake T, Urano E, Honda T, Saika A, Hosomi K, Matsunaga A, Arita M, Kabashima K, Yasutomi Y, and Kunisawa J
2. 発表標題 Intestinal microbe-dependent 3 lipid metabolite KetoA prevents inflammatory diseases
3. 学会等名 第50回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長竹貴広、國澤純
2. 発表標題 オメガ3/6必須脂肪酸代謝物の多彩な免疫制御機能
3. 学会等名 第20回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長竹貴広
2. 発表標題 オメガ3/6必須脂肪酸の代謝による免疫・アレルギー・炎症反応の制御機構
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋田真悠子、齋藤雄太郎、雑賀あずさ、長竹貴広、國澤純、山東伸介
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸代謝物17,18-EpETEの抗炎症作用機構解明を目指した類縁体合成
3. 学会等名 日本化学会第101春期年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 雑賀あずさ、長竹貴広、平田宗一郎、澤根健人、足立淳、阿部雄一、磯山純子、森本紗貴子、野出絵里、Prabha Tiwari、細見晃司、松永安由、本田哲也、朝長毅、有田誠、椛島健治、國澤純
2. 発表標題 3脂肪酸由来代謝物12-ヒドロキシエイコサペンタエン酸によるアレルギー性皮膚炎抑制効果と作用メカニズム
3. 学会等名 第19回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2020
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 澤根健人、長竹貴広、細見晃司、平田宗一郎、足立淳、阿部雄一、磯山純子、鈴木英彦、松永安由、福光聡、間和彦、朝長毅、有田誠、國澤純
2. 発表標題 アレルギー性鼻炎に予防・改善効果を発揮するオメガ3脂肪酸代謝物15-ヒドロキシエイコサペンタエン酸の同定と作用機序の解明
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 Saika A, Nagatake T, Kishino S, Park S-B, Honda T, Matsumoto N, Shimojou M, Morimoto S, Tiwari P, Node E, Hirata SI, Hosomi K, Kabashima K, Ogawa J, and Kunisawa J.
2. 発表標題 Microbial enzyme stereoselectively converts EPA into 17(S),18(R)-epoxyeicosatetraenoic acid useful for the amelioration of contact hypersensitivity. Evaluation of anti-inflammatory activity of enantiometric 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid in contact hypersensitivity
3. 学会等名 The 107th Annual Meeting of The American Association of Immunologists (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nagatake T, Honda T, Saika A, Hosomi K, Matsunaga A, Kabashima K, and Kunisawa J
2. 発表標題 Microbe-dependent metabolite of $\alpha$ -linolenic acid alleviates contact hypersensitivity by inhibiting the development of inducible skin-associated lymphoid tissue
3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagatake T, Hirata SI, Koga T, Kuroda E, Kobari S, Suzuki H, Hosomi K, Matsumoto N, Yanrismet Y, Shimojou M, Morimoto S, Sasaki F, Ishii K, Yokomizo T, and Kunisawa J
2. 発表標題 BLT1 enhances gut IgA production against oral vaccine by inducing commensal bacteria-dependent proliferation of plasma cells
3. 学会等名 The 19th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagatake T, Hirata SI, Koga T, Kuroda E, Kobari S, Suzuki H, Hosomi K, Matsumoto N, Yanrismet Y, Shimojou M, Morimoto S, Sasaki F, Ishii K, Yokomizo T, and Kunisawa J
2. 発表標題 BLT1 promotes intestinal IgA production against oral vaccine by mediating commensal bacteria-dependent innate immune signals for plasma cell proliferation
3. 学会等名 The 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長竹貴広、國澤純
2. 発表標題 免疫・アレルギー・炎症反応を制御するオメガ3/6必須脂肪酸代謝と腸内細菌を介した作用機序
3. 学会等名 第24回先端科学技術シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saika A, Nagatake T, Kishino S, Park S-B, Honda T, Hosomi K, Kabashima K, Ogawa J, and Kunisawa J
2. 発表標題 Evaluation of anti-inflammatory activity of enantiometric 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid in contact hypersensitivity
3. 学会等名 第48回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計15件

1. 著者名 長竹貴広、國澤純	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 45-55 (全214ページ)
3. 書名 加齢による免疫フレイル・炎症・脂質代謝「フレイル予防と予防医学 (監修: 矢澤一良)」	

1. 著者名 石田溪, 長竹貴広, 國澤純	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 52-60 (全200ページ)
3. 書名 3脂肪酸代謝物に見出された新たな抗炎症・抗アレルギー作用「オメガ3脂肪酸の技術と市場(監修:小川順)」	

1. 著者名 長竹貴広, 國澤純	4. 発行年 2021年
2. 出版社 インフォーママーケットジャパン	5. 総ページ数 18-20
3. 書名 免疫バランス制御におけるオメガ3脂肪酸代謝物の働きとメカニズム解明「食品と開発」	

1. 著者名 石田溪, 長竹貴広, 國澤純	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本リンパ学会	5. 総ページ数 77-81
3. 書名 腸内環境を介した免疫制御とアレルギー・炎症との関わり「リンパ学」	

1. 著者名 長竹貴広, 國澤純	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本化粧品学会	5. 総ページ数 348-352
3. 書名 皮膚に及ぼす食の免疫学的影響の理解と応用「日本化粧品学会誌」	

1. 著者名 長竹貴広	4. 発行年 2021年
2. 出版社 腸内細菌学会	5. 総ページ数 223-229
3. 書名 免疫制御における必須脂肪酸代謝物の機能解明と腸内細菌の関与「腸内細菌学雑誌」	

1. 著者名 長竹貴広、國澤純	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 41-51
3. 書名 加齢による免疫フレイル・炎症・脂質代謝「BIO INDUSTRY：抗フレイルと予防医学」	

1. 著者名 長竹貴広、國澤純	4. 発行年 2020年
2. 出版社 フレグランスジャーナル社	5. 総ページ数 45-50
3. 書名 アレルギー性皮膚炎を改善する 3脂肪酸代謝物の作用機構「フレグランスジャーナル：肌が持つ力を考究する」	

1. 著者名 長竹貴広、國澤純	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本生物工学会誌	5. 総ページ数 544-548
3. 書名 オメガ3, オメガ6必須脂肪酸代謝物による免疫制御「生物工学会誌：脂質がつなぐもの：生物工学的脂質研究が導く新しい学際研究と産業（後編）」	

1. 著者名 石田溪、長竹貴広、國澤純	4. 発行年 2020年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 53-62
3. 書名 3脂肪酸代謝物に見出された新たな抗炎症・抗アレルギー作用「BIO INDUSTRY： 3脂肪酸」	

1. 著者名 長竹貴広、國澤純	4. 発行年 2020年
2. 出版社 テクノシステム	5. 総ページ数 239-246 (全592ページ)
3. 書名 免疫・アレルギー・炎症を制御する必須脂肪酸代謝物の新機能「脂質・脂肪酸関連物質の使いこなし方ー素材開発・機能創生・応用技術ー(監修：石井淑夫)」	

1. 著者名 長竹貴広、國澤純	4. 発行年 2020年
2. 出版社 食品化学新聞社	5. 総ページ数 31-34
3. 書名 必須脂肪酸代謝物による免疫制御の実態解明「FOOD STYLE 21: 腸内環境の改善から全身の健康へ/オーラルケア最新情報」	

1. 著者名 長竹貴広、國澤純	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本農芸化学会会誌	5. 総ページ数 97-104
3. 書名 3, 6, 9脂肪酸の代謝による新たな免疫・アレルギー・炎症の制御機構「化学と生物」	

1. 著者名 長竹貴広、國澤純	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 16-18
3. 書名 プロバイオティクス、プレバイオティクス、シンバイオティクスとは「糖尿病ケア：スルスルわかる糖尿病と腸内細菌の関係」	

1. 著者名 長竹貴広、國澤純	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 113-120
3. 書名 食用油の脂肪酸組成のユニーク性を利用した多臓器アレルギー・炎症疾患の制御「実験医学増刊号：新時代が始まったアレルギー疾患研究」	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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