

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02933

研究課題名（和文）日本人特有の遺伝的背景が機能性食品成分の代謝・生理機能に与える影響

研究課題名（英文）Influence of genetic background unique to the Japanese on metabolism and physiological activities of functional food components

研究代表者

中村 宜督（Nakamura, Yoshimasa）

岡山大学・環境生命科学学域・教授

研究者番号：60324381

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,900,000円

研究成果の概要（和文）：ALDHノックアウト肝細胞の作成に成功し、ALDH1A1が総細胞質ALDH活性に重要な役割を果たすことを明らかにした。抗酸化作用を示さないケルセチン配糖体腸内細菌異化物の3-ヒドロキシフェニル酢酸がAhR依存のおよびNrf2非依存的に総ALDH活性を調節することにより、アセトアルデヒド誘導細胞毒性を緩和した。また、複数のケルセチン配糖体腸内細菌異化物の組み合わせが、グルタチオンに依存したALDH活性の上昇を介してアセトアルデヒドから細胞を保護した。さらに、ノックアウトマウスを用いた研究から、ALDH2の活性低下はケルセチンの小腸における代謝には大きな影響を与えないことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により明らかとなった、ケルセチン配糖体の主要な腸内細菌代謝物である3-ヒドロキシフェニル酢酸や腸内細菌代謝物の組み合わせ処理による肝細胞保護効果は、近年注目度が極めて高いポリフェノールの健康増進作用に関して、新たな科学的根拠を提供するものであり、食品成分のもつ機能性や安全性の科学的理解に大きく貢献することが期待される。また、本研究で明らかとなった腸内細菌代謝物の細胞保護作用に基づいた新規機能性食品やサプリメントの開発に貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：The ALDH isozyme-knockout hepatocytes were successfully established. Using these, we demonstrated that ALDH1A1 plays an important role in total cytosolic ALDH activity. 3-Hydroxyphenylacetic acid, a quercetin glycoside enterobacterial catabolite that does not exhibit antioxidant activity, alleviated the acetaldehyde-induced cytotoxicity by modulating total ALDH activity in an AhR-dependent and Nrf2-independent manner. A combination of quercetin glycoside enterobacterial catabolites cooperatively protected the hepatocytes from acetaldehyde by increasing resistance to oxidative stress through a glutathione-dependent increase in ALDH activity. Furthermore, studies with Aldh2 knockout mice showed that decreased ALDH2 activity did not significantly affect the metabolism of quercetin in the small intestine.

研究分野：食品機能化学

キーワード：食品 生化学 代謝 アルコール 遺伝子 ポリフェノール アセトアルデヒド イソチオシアネート

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食と健康への関心の高まりから、機能的食品成分に注目が集まって久しい。例えば、様々な健康維持・増進効果が報告されているフラボノイドをはじめとしたポリフェノールやイソチオシアネート (ITC) 類などの含硫化合物に注目が集まっているが、それらの生理活性発現には生体利用性、すなわち消化管からの吸収と代謝・排泄のプロセス、体内での蓄積が大きく影響する。例えば、玉ねぎや蕎麦に含まれるフラボノイドのケルセチンは食品中では配糖体として存在しており、調理過程でも糖の加水分解はほとんど進行しない。摂取されたケルセチン配糖体は、極一部が小腸から吸収されるが、多くはそのまま大腸に達し、腸内細菌叢などにより様々なフェノール酸異化物へと変換されてから吸収され、主要臓器での蓄積やヒトでの検出も報告されている。さらに第 2 相薬物代謝酵素群によりグルクロン酸や硫酸の抱合体へと代謝される場合もある [1]。一方、ITC 類は野菜中でグルコシノレート (配糖体) として貯蔵されており、野菜中や腸内細菌叢のミロシナーゼにより分解して生成する。ITC 類は腸管上皮細胞からの吸収時などに、第 2 相薬物代謝酵素によりグルタチオンと抱合される [2]。機能的食品成分の生体利用性はこれらの代謝物を分析化学的に検出・定量することで評価、考察が可能である。

その一方で最近、日本人の過去数千年間の環境に適応した遺伝的進化に寄与する 4 つの遺伝子領域として、*ADH1B* 遺伝子 (アルコール脱水素酵素)、MHC 領域 (免疫に関する主要組織適合遺伝子複合体)、*SERHL2* 遺伝子 (機能未知) とともに、*ALDH2* 遺伝子が同定された [3]。この結果は、欧米やアフリカなどの人類集団とは全く異なることから、アルコール代謝や免疫系の遺伝的変異が日本人に特有の遺伝的適応進化であることを示唆している。特に、*ALDH2* はエタノール代謝の責任酵素であり、様々な臓器に広く分布するだけでなく、発現量も多い [4]。しかし、他の多くの *ALDH* アイソザイムの欠損は明らかな先天的異常をきたすのに対して、*ALDH2* 変異では飲酒に対する感受性や一部の疾患リスクの上昇に寄与するものの、顕著な表現型は観察されない。その理由として最も説得力があるものと受け入れられているのが、内因性アルデヒドによって誘導されるストレス防御応答仮説であり、この仮説を支持するような研究結果が複数報告されている。

一方、申請者のグループは、フラボノイド代謝物や含硫化合物がストレス防御応答と同様の応答を誘導することを見出している。これらの成分が肝細胞で第 2 相薬物代謝酵素の遺伝子発現を増強し、酸化ストレスを防御することを見出している [5]。この結果は、フラボノイドの酸化物や含硫化合物はアルデヒドと同様の求電子反応性を有するため、共通の分子認識を介して、同様の細胞応答が誘発されることを示唆している。これらの応答には臓器特異性があるものの、*ALDH2* は機能的食品成分と相互作用することで、様々な化学物質代謝や生理機能発現に大きく影響するものと考えられる。

2. 研究の目的

フラボノイドなどの機能的食品成分の生理活性発現には生体利用性が大きく影響することは明白である。しかし、機能的食品成分の代謝や生理機能に日本人特有の遺伝的背景が影響を与えるかどうかは検討されていない。さらに、機能的食品成分がアルデヒド代謝に影響を及ぼしうる実験結果が得られつつあるが、*ALDH* アイソザイムの発現が低下した個体や細胞にアルデヒドを曝露した場合に、機能的食品成分がどのような影響を与えるかも明らかにされていない。そこで本研究では、代表的な機能的食品成分であるケルセチンとイソチオシアネート (ITC) に注目して、日本人特有の遺伝的背景である *ALDH2* の活性低下が機能的食品成分の代謝・生理機能に与える影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

培養細胞モデルについて、フラボノイドや ITC 類は吸収された後、速やかに第 2 相薬物代謝酵素により抱合化を受けるため、薬物代謝酵素活性が高い培養細胞肝臓モデル (マウス Hepa1c1c7、ヒト HepG2) を用いた。*ALDH2* および *ALDH1A1* の発現抑制による影響は CRISPR-Cas9 法によるノックアウト株作成を行った。

ALDH 活性低下による機能的表現型の変化は、培養細胞肝臓モデルだけでなく、近年アセトアルデヒド標的臓器として注目されている皮膚モデル (ヒト HaCaT) も併せて評価した。評価の対象についてはアセトアルデヒドが誘導する第 2 相薬物代謝酵素と *ALDH* アイソザイムの発現誘導作用に絞り、RT-PCR、ウエスタンブロッティング、各酵素活性などにより評価した。また、薬物代謝酵素の発現に主要な役割を果たす転写因子 Nrf2 及び AhR の寄与については、すでに構築したトゲオキヒオドシエビ由来小型ルシフェラーゼ安定発現株 (ARE-NanoLuc、XRE-NanoLuc) のレポーターアッセーを活用した。表現型としては、エタノール、アセトアルデヒド、過酸化水素に対する耐性を MTT 法にて評価した。

ALDH2 活性低下による機能的食品成分の生体利用性への影響は、*Aldh2* ノックアウトマウスを用いて評価した。また、機能的食品成分としてはケルセチンに着目し、その代謝物プロファイリング (同定・定量) は LC-MS/MS を用いて行った。

4. 研究成果

(1) 機能的食品成分によるアセトアルデヒド耐性向上作用と *ALDH* の寄与

ヒト肝がん由来 HepG2 細胞の *ALDH* 分子種ノックアウト株の作成は、それぞれの遺伝子内の

特異的配列を標的化するガイド RNA と Cas9、ピューロマイシン耐性遺伝子を発現するレンチウイルスベクターを用いてレンチウイルス粒子を調製した。このウイルス粒子を HepG2 細胞に感染させ、ピューロマイシン耐性細胞を薬剤選択し、抗 ALDH2 抗体および抗 ALDH1A1 抗体を用いたウエスタンブロッティングによりそれぞれの発現量を確認した。ALDH1A1 ノックダウン (ALDH1A1 KO) 細胞株はこの方法で得られたが、ALDH2 についてはクローニングが不十分であったため、ALDH2 発現が低下した細胞プールの限界希釈によるシングルセルクローニング法により ALDH KO 細胞株を得た。

次に、それぞれの KO 細胞の総細胞質 ALDH 活性を評価したところ、ミトコンドリア酵素である ALDH2 の KO 細胞では野生株とほぼ同等の活性を示した一方で、ALDH1A1 の KO 細胞の総細胞質 ALDH 活性は有意に低下することが確認された。また、アセトアルデヒド毒性に対する感受性にも野生株と異なる傾向を示した。

イソチオシアネートのひとつであるベンジルイソチオシアネート (BITC) の前培養は HepG2 野生株において、アセトアルデヒド耐性を有意に向上させた。一方、BITC は ALDH1A1 KO 株及び ALDH2 KO 株においても、アセトアルデヒド耐性を向上させたことから、BITC のアセトアルデヒドに対する細胞保護効果にはこれらの ALDH 分子種が寄与しないことが示唆された。また、BITC は ALDH2 遺伝子変異によりアセトアルデヒド代謝能が低下したヒトにおいても、アセトアルデヒド毒性に対する抵抗性を向上できる可能性を見出した。

一方、ヒト表皮角化細胞 HaCaT を皮膚培養細胞モデルとして用い、アセトアルデヒド毒性に対するケルセチンの影響について検討した。その結果、ケルセチンの前処理は濃度依存的にアセトアルデヒドによる細胞毒性を緩和したが、ALDH 分子種の遺伝子発現に有意な影響を及ぼさないことを明らかにした。一方、ケルセチンはヘムオキシゲナーゼなどの抗酸化酵素を含む第 2 相薬物代謝酵素群や細胞内グルタチオン量を上方調節すること、ケルセチンは過酸化水素誘導細胞死も有意に抑制することを観察した。以上の結果から、ケルセチンは皮膚細胞に直接的に作用して細胞内抗酸化物質であるグルタチオンや抗酸化酵素活性を増強し、アセトアルデヒド誘導酸化ストレスを軽減することで、細胞保護作用を示すことが示唆された。

(2) ケルセチン配糖体腸内細菌異化物 OPAC のアセトアルデヒド耐性増強作用

玉ねぎに含まれる主要なケルセチン配糖体のケルセチン 4'-グルコシド (Q4'G) は大腸の腸内細菌叢の作用により、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) や 3-ヒドロキシフェニル酢酸 (OPAC) などに異化される。また、代謝研究において、Q4'G を摂取したラットの肝臓や尿、糞便から OPAC が検出されている [6]。そこで、OPAC の ALDH 活性増強作用の有無を検討した結果、マウス肝細胞 Hepa1c1c7 細胞だけでなく、ヒト肝細胞 HepG2 細胞においても、総 ALDH 活性の OPAC による増強効果を観察した。また、OPAC はアセトアルデヒド誘導細胞毒性に対して有意な保護作用を示した。OPAC は、ALDH アイソザイムの mRNA およびタンパク質の発現も有意に増強したことから、OPAC はこれらの転写調節を介して全 ALDH 活性を増強することが示唆された。さらに OPAC は芳香族炭化水素受容体 (AhR) のタンパク質発現および核内移行を増加させるだけでなく、ルシフェラーゼアッセイでも AhR の転写活性を有意に増加させたが、Nrf2 には影響を与えなかった。さらに、AhR の下方調節は OPAC で増強された ALDH 活性を低下させるだけでなく、OPAC の細胞保護作用を完全に打ち消したが、Nrf2 の下方制御は全く影響を与えなかった。以上の結果から、OPAC が AhR 依存的および Nrf2 非依存的に総 ALDH 活性を調節することにより、アセトアルデヒド誘導細胞毒性を緩和することが強く示唆された。

我々のグループは、OPAC が化学的抗酸化作用も、生物学的活性抗酸化作用も示さないことを報告している [5]。OPAC による細胞保護作用の分子機構は、抗酸化剤として作用せず Nrf2 経路を活性化しないため、ポリフェノールの中で非常にユニークなものであった。また、OPAC はその他ケルセチン代謝物よりも安定で代謝されにくいことから、末梢に循環したり、多くの臓器に分布したりできるケルセチン代謝物として作用することが期待される。このように、本研究はケルセチン配糖体の生体内での細胞保護メカニズムの一部を明らかにすることで、ケルセチン配糖体の健康増進作用に関して、新たな科学的根拠を提供するものであると考えている。

(3) ケルセチン配糖体腸内細菌異化物の組み合わせによるアセトアルデヒド耐性増強作用

主要なケルセチン配糖体腸内細菌異化物である DOPAC と OPAC が、ヒト培養肝細胞モデル HepG2 細胞でのアセトアルデヒド毒性に対して保護作用を示した。しかし、DOPAC は過酸化水素毒性も抑制したが、OPAC は抑制できなかった。DOPAC と OPAC は、ALDH2 の遺伝子発現を変化させなかったが、ALDH の総酵素活性を増強させたことから、DOPAC と OPAC が ALDH2 以外のアイソザイムの転写制御を介して、ALDH の総活性を調節することが示唆された。DOPAC はケルセチンと同様に HO-1、GCLC、xCT の mRNA 量を有意に増加させたが、OPAC は GCLC のみを増加させた。続いて、DOPAC と OPAC の組み合わせ処理による影響を調査したところ、マウス肝がん細胞株 Hepa1c1c7 細胞をアセトアルデヒドおよび過酸化水素による細胞毒性から保護することを実証した。この組み合わせに用いた化合物濃度は、それぞれの単独処理では有意な効果を示さない濃度であった。また、DOPAC と OPAC の組み合わせは、細胞内活性酸素レベルを抑制し、細胞保護作用に抗酸化機構が関与していることが示唆された。DOPAC と OPAC の組み合わせは ALDH1A1 および ALDH3A1 だけでなく、GSH 合成の第一律速酵素である GCLC の遺伝子発現を増強し、実際に細胞内グルタチオンレベルおよび総 ALDH 活性も増強した。さ

らに、グルタチオン合成阻害剤 BSO を用いた実験でも、細胞内グルタチオンは細胞保護作用と ALDH 活性増強の両方に関与していることが確認された。以上の結果から、ケルセチン腸内代謝産物は、GSH に依存した ALDH 活性の上昇により、酸化ストレスに対する抵抗性を高め、アセトアルデヒドから細胞を協調的に保護することが示唆された。

(4) 玄米の細胞保護作用を担う主要成分の同定

玄米中の主要脂溶性成分を定量化し、試験管内ラジカル消去作用だけでなく、過酸化水素に対する細胞保護作用を比較した。玄米 1g あたりの主要な疎水性抗酸化物質の含有量は、フェルラ酸シクロアルテニル (CAF) が最も多く、次いで α -トコフェロール (α T)、 γ -トコトリエノール (γ T3)、 α -トコトリエノール (α T3)、 β -トコフェロール (γ T) の順に多いことが明らかとなった。次に、単位重量当たりの活性および含量から算出した貢献度を計算した結果、CAF 自体のラジカル消去作用がそれほど強力でなく、 α T、 α T3、 γ T3 と同程度であった。一方、CAF は過酸化水素毒性に対して有意な細胞保護作用を示し、CAF の有効最小濃度は α T や γ T よりも低く、細胞保護作用においては CAF の方がビタミン E 類よりも優れていることが示唆された。また、CAF は抗酸化物質合成酵素であるヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の発現レベルを上昇させるだけでなく、抗酸化酵素遺伝子群の発現を正に制御する Nrf2 の核内移行も促進した。さらに、HO-1 活性阻害剤であるスズプロトポルフィリン IX (SnPP) は CAF の細胞保護作用を著しく低下させたことから、CAF の保護作用に抗酸化物質合成酵素 HO-1 の酵素活性が重要な役割を果たしていることが示唆された。また、CAF の作用に重要な構造要因として、ポリフェノールのフェルラ酸に由来する構造ではなく、植物ステロールに由来するシクロアルテニル構造が重要であることも明らかとなった。

(5) ALDH2 活性低下による機能性食品成分の生体利用性への影響

野生型 (C57BL/6 マウス、雄、10 週齢) および *Aldh2* KO マウスにケルセチン (5 mg/kg BW) を胃内強制投与し、投与後 30 分、1 時間、3 時間、6 時間に採取した各血液から血漿を得た。血漿を脱脂処理して、総ケルセチン代謝物量の変化を LC-MS/MS 分析により評価した。その結果、野生型マウスではケルセチン投与後 30 分で最高濃度に達し、経時的に低下した。*Aldh2* KO マウスにおいても、同様の経時変化が観察され、最高濃度も野生株マウスとほぼ同じ値を示した。以上の結果から、ALDH2 活性低下はケルセチンの小腸における代謝には大きな影響を与えないことが示唆された。

< 引用文献 >

- [1] Murota, K., Nakamura, Y., Uehara, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **82**, 600-610 (2018).
- [2] Nakamura, T., Abe-Kanoh, N., Nakamura, Y. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **62**, 11-19 (2018).
- [3] Okada, Y., *et al.*, *Nature Commun.*, **9**, 1631 (2018).
- [4] 松本明子, 日本衛生学雑誌, **71**, 55-68 (2016).
- [5] Tang, Y., *et al.*, *Food Res. Int.*, **89**, 716-723 (2016).
- [6] Mullen, W., *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, **56**, 12127-12137 (2008).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 LI Kexin, NAKAMURA Toshiyuki, NAKAMURA Yoshimasa	4. 巻 11
2. 論文標題 RING FISSION CATABOLITES OF QUERCETIN GLYCOSIDES	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Environmental Science for Sustainable Society	6. 最初と最後の頁 5~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3107/jesss.11.MR02	査読の有無 無
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 XU Yuhang, NAKAMURA Toshiyuki, NAKAMURA Yoshimasa	4. 巻 12
2. 論文標題 ALDEHYDE DEHYDROGENASES AS POTENTIAL TARGETS FOR ETHANOL-RELATED DISEASES	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Environmental Science for Sustainable Society	6. 最初と最後の頁 9~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3107/jesss.12.MR03	査読の有無 無
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 Tsunenaga Makoto, Xu Wensi, Myojin Takumi, Nakamura Toshiyuki, Kon Tatsuya, Nakamura Yoshimasa, Ueda Osamu	4. 巻 17
2. 論文標題 Modulating effects of oral administration of Lycii Fructus extracts on UVB-induced skin erythema: A Randomized, placebo-controlled study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedical Reports	6. 最初と最後の頁 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2022.1545	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 該当する
1. 著者名 Nakamura Toshiyuki, Tsutsui Chiharu, Okuda Yu, Abe Kanoh Naomi, Okazawa Saori, Munemasa Shintaro, Murata Yoshiyuki, Kato Yoji, Nakamura Yoshimasa	4. 巻 36
2. 論文標題 Benzyl isothiocyanate and its metabolites inhibit cell proliferation through protein modification in mouse preosteoclast RAW264.7 cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biochemical and Molecular Toxicology	6. 最初と最後の頁 e23184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbt.23184	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 Li Kexin, Wu Hongyan, Kidawara Minori, Lin Yun, Satoh Ayano, Zhang Gongliang, Munemasa Shintaro, Murata Yoshiyuki, Nakamura Toshiyuki, Nakamura Yoshimasa	4. 巻 56
2. 論文標題 The microbiota catabolites of quercetin glycosides concertedly enhance the resistance against acetaldehyde-induced oxidative stress	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 607 ~ 616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2022.2159820	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 該当する

1. 著者名 Wu Hongyan, Nakamura Toshiyuki, Guo Yingnan, Matsumoto Riho, Munemasa Shintaro, Murata Yoshiyuki, Nakamura Yoshimasa	4. 巻 24
2. 論文標題 Cycloartenyl Ferulate Is the Predominant Compound in Brown Rice Conferring Cytoprotective Potential against Oxidative Stress-Induced Cytotoxicity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 822 ~ 822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24010822	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 該当する

1. 著者名 Wu Hongyan, Nakamura Toshiyuki, Guo Yingnan, Hirooka Miho, Zhang Gongliang, Munemasa Shintaro, Murata Yoshiyuki, Fujita Akiko, Nakamura Yoshimasa	4. 巻 85
2. 論文標題 White rice ethanol extract is qualitatively, but not quantitatively, equivalent to that of brown rice as an antioxidant source	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2161 ~ 2168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab133	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 該当する

1. 著者名 Liu Yujia, Myojin Takumi, Li Kexin, Kurita Ayuki, Seto Masayuki, Motoyama Ayano, Liu Xiaoyang, Satoh Ayano, Munemasa Shintaro, Murata Yoshiyuki, Nakamura Toshiyuki, Nakamura Yoshimasa	4. 巻 23
2. 論文標題 A Major Intestinal Catabolite of Quercetin Glycosides, 3-Hydroxyphenylacetic Acid, Protects the Hepatocytes from the Acetaldehyde-Induced Cytotoxicity through the Enhancement of the Total Aldehyde Dehydrogenase Activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1762 ~ 1762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23031762	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 該当する

1. 著者名 WU Hongyan、NAKAMURA Toshiyuki、NAKAMURA Yoshimasa	4. 巻 10
2. 論文標題 PREDOMINANT RICE PHYTOCHEMICALS AND THEIR DISEASE-PREVENTIVE EFFECTS	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Environmental Science for Sustainable Society	6. 最初と最後の頁 MR01_p1 ~ MR01_p4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3107/jesss.10.MR01	査読の有無 無
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 Yang Qifu、Nakamura Toshiyuki、Seto Masayuki、Miyagawa Miku、Xu Wensi、Zhu Beiwei、Munemasa Shintaro、Murata Yoshiyuki、Nakamura Yoshimasa	4. 巻 35
2. 論文標題 A multidrug resistance associated protein inhibitor is a potential enhancer of the benzyl isothiocyanate induced apoptosis induction in human colorectal cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biochemical and Molecular Toxicology	6. 最初と最後の頁 e22791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbt.22791	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 該当する

1. 著者名 Liu Xiaoyang、Yang Qifu、Nakamura Yoshimasa	4. 巻 6
2. 論文標題 Inhibition of Drug Resistance Mechanisms Improves the Benzyl Isothiocyanate?Induced Anti-Proliferation in Human Colorectal Cancer Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Pharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 306 ~ 314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40495-020-00227-4	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 該当する

1. 著者名 中村宜督	4. 巻 601
2. 論文標題 二日酔いを改善する食べ物は？ 求電子性物質による生体防御の増強作用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 現代化学	6. 最初と最後の頁 19-21
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 Pub. Rel. Div., Okayama Univ., Yoshimasa Nakamura.	4. 巻 77
2. 論文標題 Green leafy vegetables contain a compound which can fight cancer cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Okayama Univ. Med. Res. Upd.	6. 最初と最後の頁 1
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計10件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中村宜督
2. 発表標題 ポリフェノールの機能性とその分子メカニズム ~ ポリフェノールはどのようにして機能性を発揮するのか ~
3. 学会等名 日本食生活学会第65回大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大久保礼子, 光實利貴人, 生城真一, 宗正晋太郎, 村田芳行, 中村宜督, 中村俊之
2. 発表標題 ケルセチングルクロン酸抱合体は位置異性体によって抗酸化活性が異なる
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部 第64回講演会 (岡山)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 矢野愛奈, 宗正晋太郎, 村田芳行, 中村俊之, 中村宜督
2. 発表標題 グルタチオン S-トランスフェラーゼ阻害剤がイソチオシアネートの抗がん作用に与える影響
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部 第64回講演会 (岡山)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石倉亜季, 中村俊之, 佐藤あやの, 宗政晋太郎, 村田芳行, 中村宜督
2. 発表標題 クロロゲン酸とカフェ酸のアセトアルデヒドに対する細胞保護効果
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部 第64回講演会(岡山)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 青山翔祐, 宗正晋太郎, 村田芳行, 中村宜督, 中村俊之
2. 発表標題 -tocopherol代謝物はheme oxygenase-1の発現を誘導する
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部 第64回講演会(岡山)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木俣美乃里, 明神 匠, 中村俊之, 宗正晋太郎, 村田芳行, 中村宜督
2. 発表標題 エタノール毒性に対する枸杞子ポリフェノールの細胞保護作用とその作用機構
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部会第61回講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 郭穎楠, Wu Hongyan, 藤田明子, 中村俊之, 宗正晋太郎, 村田芳行, 中村宜督
2. 発表標題 米の抗酸化活性に寄与する成分の評価
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部会第61回講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬戸将之、中村俊之、宗正晋太郎、村田芳行、中村宜督
2. 発表標題 ベンジルイソチオシアネートの細胞増殖抑制作用におけるグルタチオン S-トランスフェラーゼの役割
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部会第61回講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本莉歩、Wu Hongyan、郭穎楠、藤田明子、宗正晋太郎、村田芳行、中村俊之、中村宜督
2. 発表標題 玄米抽出物の細胞保護作用へのフェルラ酸の寄与
3. 学会等名 日本農芸化学会中四国支部会第61回講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshimasa Nakamura、Yoshiyuki Murata、Toshiyuki Nakamura
2. 発表標題 Preparation of benzyl isothiocyanate-rich aqueous solution from mashed green papaya by distillation. Symposium on Application of Advanced Technologies In Agriculture.
3. 学会等名 Symposium on Application of Advanced Technologies In Agriculture. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 中村宜督	4. 発行年 2022年
2. 出版社 女子栄養大学出版部	5. 総ページ数 344
3. 書名 食品でひく機能性成分の事典	

1. 著者名 中村 宜督	4. 発行年 2022年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 333
3. 書名 ポリフェノールの機能と多角的応用：第 編、第7章「ケルセチン配糖体の腸内細菌異化物による細胞保護作用」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究代表者の研究内容 / 成果に関するHP https://yossan24okayama.jimdoofree.com/ プレスリリース：玉ねぎに含まれるケルセチン配糖体の腸内細菌代謝物の肝細胞保護効果とその分子機構を解明 https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id920.html プレスリリース：玄米の健康機能を担う主要成分としてフェルラ酸シクロアルテニルを同定 https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id1038.html プレスリリース：What makes brown rice healthy? Decoding the chemistry of its nutritional wealth. EurekaAlert!, 977079 (2023). https://www.eurekaalert.org/news-releases/977079</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	松本 明子 (Matsumoto Akiko) (10330979)	佐賀大学・医学部・准教授 (17201)	
研究分担者	佐藤 あやの (Satoh Ayano) (40303002)	岡山大学・ヘルスシステム統合科学学域・准教授 (15301)	
研究分担者	中村 俊之 (Nakamura Toshiyuki) (90706988)	岡山大学・環境生命科学学域・助教 (15301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	増田 潤子 (Masuda Junko) (20424674)	東京女子医科大学・医学部・准講師 (32653)	削除：2021年10月29日

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		
中国	Dalian Polytechnic University		