

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K05924

研究課題名（和文）糖尿病性認知症に寄与する食品成分の時空間的制御機構の解明

研究課題名（英文）The preventive effects of functional ingredients on diabetic cognitive decline and its mechanisms.

研究代表者

山下 陽子（Yamashita, Yoko）

神戸大学・農学研究科・准教授

研究者番号：10543796

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）：本研究では、糖尿病性認知症に対する予防効果を発揮する食品成分の探索とその作用機構解明を行なった。その結果、黒大豆種皮ポリフェノールは、認知機能低下を予防・改善させることが期待できる成分であることを見出した。その作用機構には、脳における抗炎症効果によってミクログリアやアストロサイトの活性化を予防し、アミロイドの蓄積を抑制することで神経炎症を抑制することが関与していることが分かった。また、黒大豆種皮ポリフェノール中の化合物のうち、アントシアニンとその代謝物であるプロトカテキ酸がミクログリアにおける炎症抑制に高い効果を示していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、認知機能低下に黒大豆種皮ポリフェノールが予防・改善する効果を持つことを明らかにしたものである。得られた成果は、未だ、十分な治療薬も開発されていない認知機能低下に対して、食経験の長い伝統的な日本の食材である黒大豆が予防だけでなく改善効果を持つということを見出したものであり、現代の日本の抱える健康課題の上位を占める疾病予防に貢献できるという意味で、社会的意義の高い成果であると考えている。また、認知症の病態マーカーであるアミロイドの蓄積を炎症予防というアプローチから切り込んだというメカニズムの解明は学術的にも意義がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research was to search for food ingredients that have a preventive effect on diabetic dementia and to elucidate their mechanisms. As a result, it was found that polyphenols in black soybean seed coat can prevent and improve cognitive decline. The mechanism involved preventing the activation of microglia and astrocytes through anti-inflammatory effects in the brain. Along with this, suppressing neuroinflammation by suppressing amyloid accumulation was involved. Among the compounds in black soybean seed coat polyphenols, anthocyanins and its metabolite of protocatechuic acid were found to be highly effective in suppressing inflammation in microglia.

研究分野：食品機能学

キーワード：認知機能予防 黒大豆ポリフェノール アントシアニン プロトカテキ酸 抗肥満 抗糖尿病 抗炎症

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。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国では、超高齢化社会の時代に突入し高齢者が増加したことに伴い、生活習慣や認知症患者の増加が深刻な課題となっている。最近の研究から、糖尿病と認知症の両疾病の間に密接な病理病態学的関連が認められ、糖尿病が認知症やアルツハイマーの発症リスクを高めることが明らかになってきた。しかし糖尿病性認知症の成因や病態に関しては不明な点が多く、アルツハイマー病や血管性認知症とは異なり、糖代謝異常が認知症の発症に深く関与していると考えられている「糖尿病性認知症」という概念で区別され、3型糖尿病とも呼ばれるようになってきているが、詳細は十分に明らかにされていない。また、糖尿病がアルツハイマー病や血管性認知症のリスクを高めるとの報告もなされつつあるが、いずれも機序は不明なままであった。

また、高血糖や認知症に対し、サーカディアンリズム (体内時計) の乱れが発症要因の一端となることが示唆されている。サーカディアンリズムは、生体内に存在する時計遺伝子の発現調節を介して、その下流でさまざまな生活の日内変動を制御することで恒常性維持や健康維持に必要な役割を果たしており、サーカディアンリズムつまり時計遺伝子の発現が乱れると、疾病の発症と進行につながるということが報告されてきている。しかし、糖尿病や認知症に対する時計遺伝子の関与とその詳細な作用機構は明らかになっていない。このように、不明な点が多く残されている状況から、有効な治療法や治療薬も確立されていない。

2. 研究の目的

本研究では、①糖尿病性認知症の発症機序解明について、サーカディアンリズム (時計遺伝子) の観点から解明すること、また、②糖尿病性認知症の治療に有効な食品成分として、消化管ホルモンの GLP-1 分泌促進効果を持つ化合物を候補物質にして、腸から脳へのアプローチから、そのクロストークの制御機構を解明することを目的とした。これらの詳細を分子レベルで網羅的に解析し、糖尿病性認知症に寄与する食品成分の時空間的制御機構解明を試みた。

3. 研究の方法

本研究では、(1) 糖尿病性認知症に寄与する食品成分の探索とその作用機構の解明 (2) 脳内炎症を抑制する食品成分とその作用機構解明について実験を行い目的の達成を試みた。なお、認知症予防に寄与する候補食品因子として、黒大豆種皮ポリフェノールを用いた。黒大豆種皮ポリフェノールの組成は、以下の通りである。

Table.1 黒大豆種皮ポリフェノールの組成

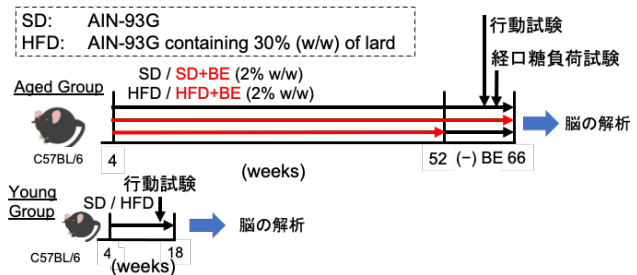
Polyphenol composition of BE (%)	
cyanidin-3-O-glucoside	9.2
(-)-epicatechin	6.2
procyanidin B2	6.1
procyanidin C1	3.4
cinnamtannin A2	0.5
total procyanidins	39.7
total polyphenols	67.0

(1)糖尿病性認知症に寄与する食品成分の探索とその作用機構の解明

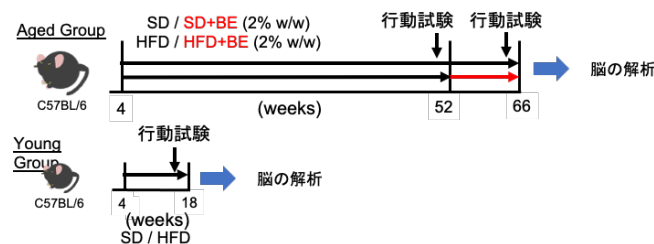
以下に述べる2種類の動物実験を実施した。

実験(1)-① C57BL/6J 雄性マウスに ANI-93G ベースの標準食、あるいは 30%ラード添加の高脂肪食、ならびにこれらに2%BEを混餌した飼料を自由摂取させて16ヶ月間飼育した。BEの摂食期間は、試験開始から試験終了までを通して接触させた群と、13ヶ月齢から16ヶ月齢までの試験終了前3ヶ月間だけ摂取を中止する群を設定した。飼

育終了1週間前に、認知機能を評価する行動試験として、新規物体認識試験、バーンズ迷路試験を行うとともに、経口糖負荷試験を実施した。飼育終了時には、脳の海馬を摘出して組織染色を用いた病理学的解析および生化学的解析により認知症に関わる病理学的変化を評価した。



実験(1)-② C57BL/6J 雄性マウスに ANI-93G ベースの標準食、あるいは 30%ラード添加の高脂肪食、ならびにこれらに2%BEを混餌した飼料を自由摂取させて16ヶ月間飼育した。BEの摂食期間は、13ヶ月齢から16ヶ月齢までの試験終了前3ヶ月間だけ摂取させた。飼育終了1週間前



に、認知機能を評価する行動試験として、新規物体認識試験、バーンズ迷路試験を行うとともに、経口糖負荷試験を実施した。飼育終了時には、脳の海馬を摘出して組織染色を用いた病理学的解析および生化学的解析により認知症に関わる病理学的変化を評価した。

実験(1)-①および②のいずれも、若齢対照群として3ヶ月間のみ普通食あるいは高脂肪食を摂取させる群を設定した。

(2) 脳内炎症を抑制する食品成分とその作用機構解明

[動物実験]

実験(2)-① C57BL/6 雄性マウスに普通食あるいは超高脂肪食、超高脂肪食に BE を 2%濃度で混餌した飼料を作成し、4 週間摂取させた。飼育終了時に脳を摘出し、炎症マーカーを測定するとともに、活性型ミクログリアを蛍光免疫染色で測定した。

実験(2)-② 黒大豆種皮中の活性本体を見出すため、黒大豆種皮ポリフェノールを 3つの画分に分画した。つまり、シアニジン 3-グルコシド(C3G)類、単量体カテキン類(Mono-Fr)、重合体フラバン 3 オール類(Poly-Fr)の 3 種類である。分取方法は、Hironao et. all, Front Nutr. 2022,9, 1006132. に掲載の通りである。これらを、上述と同じ動物実験に供した。なお、混餌した飼料の濃度は 0.5%とした。飼育終了時には、炎症関連マーカーと活性型ミクログリアを測定した。**実験③** シアニジン 3-グルコシドの代謝物の一つであるプロトカテキ酸を 0.5%の濃度で混餌した飼料を作成し、4 週間摂取させた。なお、①～③の実験はいずれも、明期と暗期の摂食量を測定した。

[細胞実験]

動物実験で得られた成果から、脂肪酸が誘導する脳内炎症を予防する黒大豆種皮ポリフェノール中の化合物とその作用機構解明を試みた。

マウスミクログリア細胞 (MG6 細胞) に各種脂肪酸を添加し、炎症を誘導する脂肪酸を選定した。次に、脂肪酸によって誘導されるミクログリア細胞の炎症誘導経路を各種阻害剤を用いて検証した。

MG6 細胞に 8 種類のシアニジン-3 グルコシドとその代謝物を作用させ、脂肪酸が誘導する炎症を抑制する化合物をスクリーニングした。スクリーニングによって得られた結果より、脂肪酸誘導性の炎症を抑制する化合物を作用させた際のミクログリアの活性化と炎症抑制の作用機構解明を行なった。

4. 研究成果

(1) 糖尿病性認知症に寄与する食品成分の探索とその作用機構の解明

(1)-① マウスに普通食あるいは高脂肪食を摂取させ、16 ヶ月間飼育したところ、高脂肪食摂取群で耐糖能異常が誘導された。一方で、BE を同時摂取させた群では高脂肪食摂取による耐糖能異常を予防していた。次に、飼育期間中に実施した行動試験によって、認知機能を評価した。その結果、若齢対照の Young 群と比較して、16 ヶ月間飼育した Aged 群で新規物体認識試験(Fig1.) もバーンズ迷路試験(データ未掲載)でも記憶力の低下が認められた。なお、Aged 群の高脂肪食摂取群(HFD)では、耐糖能異常が誘導されていたことから、さらに認知機能が悪化しているのではないかと予想したが、結果は、普通食 (SD) 群との間に差はなかった。しかし、Young 群では、SD より HFD 群の方が認知機能が低下していたことから、高脂肪食摂取による認知機能の低下は、早期の若齢期に影響をもたらすが、老齢期には SD 群も老齢の影響の方が強く出てきてしま

うということがわかった。Aged 群での BE 摂取は、SD 群でも HFD 群でも認知機能を改善させた(Fig1.)。

さらに、試験終了前 3 ヶ月間の BE 摂取中止後もこの効果が継続していたことから、BE は認知機能の低下を改善するのではなく、予防することで、認知機能の高い状態を維持させていることが示唆された。

次に、脳の海馬において認知機能低下の病態マーカーであるアミロイド斑の蓄積

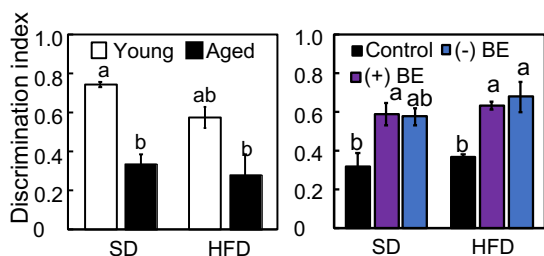


Fig 1. 視覚的認知記憶の評価

(Mean ±SE n=4-5, $p < 0.05$, one-way ANOVA Tukey-Kramer's test.)

(Thioflavin-S)、ミクログリア(IBA1)およびアストロサイト(GFAP)の活性化を評価した。その結果、

Young と比較して、Aged ではアミロイド斑の形成が著しく増加し、ミクログリアとアストロサイトも活性化していた(Fig2)。これに対し、BE の摂取は、アミロイド斑の形成およびアミロイドオリゴマーの蓄積を予防するとともに、BE の摂取を 3 ヶ月間中止しても、その効果は同等程度維持されていた。ミクログリアとアストロサイトの活性化も BE で抑制されていた。

アミロイドの蓄積やグリア細胞の活性化

は、その下流で神経炎症を誘導することで認知機能障害を誘導することから、海馬における炎症性サイトカインの発現量を測定した。その結果、やはり Young 群と比較して、Aged 群で有意な IL-6、TNF- α 、MCP-1 の発現上昇が確認され、Aged 群の海馬では炎症が誘導されていることが確認できた。一方で、BE の摂取は、特に高脂肪食群で顕著な炎症性サイトカインの誘導抑制

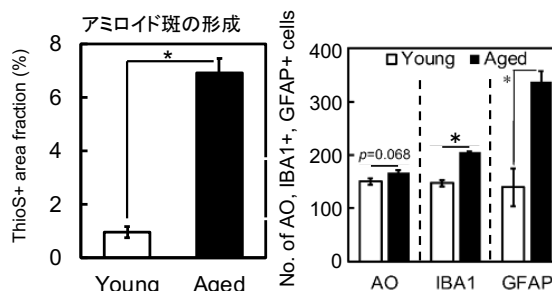


Fig 2. 海馬における病理学的変化とその定量

効果を発揮した。以上のことから、BE は抗炎症効果によって、認知機能低下を予防していることが示唆された。

(1)-② BE は、老化による認知機能の予防だけでなく、改善効果を持つかについても検証を行なった。SD あるいは HFD 食を 13 ヶ月間摂取させた後、残りの 3 ヶ月間だけ BE を摂取させた。SD あるいは HFD 食を 13 ヶ月間摂取させると、①の実験と同じように Young と比較して有意な認知機能の低下が確認できた。老化によって認知機能が低下状態を確認した上で、BE を 3 ヶ月間摂取させると、SD も HFD も認知機能の回復が認められた(Fig 3)。また、アミロイド斑の形成とミクログリアの活性化についても、BE の摂取が SD でも HFD 群でも改善させていた。

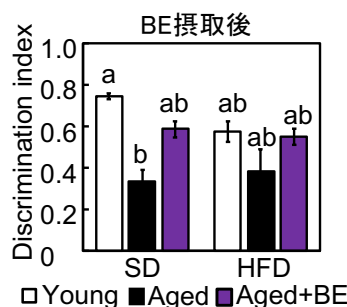


Fig 3. 視覚的認知記憶の評価

(Mean ± SE n=4-5, p < 0.05, one-way ANOVA Tukey-Kramer's test.)

炎症性サイトカインも有意ではなかったが、低下させる傾向が示された。以上のことから、BE は老化による認知機能の低下を改善させる効果も持つことが示唆された。

実験 (1) より、BE は認知機能の低下に対し、予防と改善のいずれに対しても効果的であることを示唆する成果を得た。これらについて、作用機構が同じか異なるのかについて、今回の研究期間内では明らかにすることができなかった。今後は、より詳細な作用機構の解明を継続していく予定である。

(2) 脳内炎症を抑制する食品成分とその作用機構解明

(2)-① BE の脳内ミクログリアの活性化予防効果について、より詳細な作用機構解明を短期間飼育で実施した。普通食あるいは高脂肪食と高脂肪食に BE を混餌した飼料を 4 週間摂取させると、高脂肪食群で認められたミクログリアの活性化が BE 摂取で有意に抑制された。上述の通り、脳内ミクログリアの活性化は、その下流で炎症性サイトカインの発現を誘導することから、高脂肪食による炎症性サイトカイン (IL-6、TNF- α 、MCP-1、IL-1 β) の発現上昇を有意に BE が抑制した。炎症性サイトカインの転写を調節している NF- κ B 経路を確認したところ、高脂肪食摂取による NF- κ B 経路の活性化を BE が有意に抑制していた。それには、NF- κ B の核内移行のサブレスサータンパク質である I κ B α のユビキチン化を抑制が関与していることがわかった。これらの作用を発揮することで、認知機能だけではなく、摂食リズムの異常や肥満、脂肪蓄積を BE が予防していることがわかった(Hironao et. all, Front Nutr. 2022,9, 1006132)。

(2)-② BE は、Table1 に示した通り、様々な健康効果がすでに報告されている複数の化合物を含む組成物であることから、次に BE を 3 つの画分 (C3G、mono-Fr、Poly-Fr) に分離して、それぞれ飼料に 0.5% の濃度で混餌して(2)-①と同様の試験を行なった。その結果、C3G 群で最も高いミクログリアの活性化予防効果が認められ、これに伴って、肥満・脂肪蓄積も予防した。以上のことから、短期間の BE 摂取では、高脂肪食摂取誘導性の脳内ミクログリアの活性化を抑制する効果を発揮することが分かった。

続いて培養細胞を用いて、より詳細な作用機構の解明と BE 中の活性本体の探索を試みた。高脂肪食に含まれる脂肪酸のうち、代表的な脂肪酸としてパルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸をマウスミクログリア細胞(MG6)に作用させ、24 時間後に炎症性サイトカインの発現を測定した。その結果、長鎖飽和脂肪酸のパルミチン酸がミクログリア細胞の炎症を誘導することが分かった。次に、(2)-②で BE 中の C3G が活性本体の候補であることが示唆されたので、C3G と C3G が生体内で代謝される代表的な化合物を用いて、脂肪酸誘導性のミクログリア活性と炎症の抑制効果のスクリーニングを行なった。用いた化合物は、C3G、Cyanidin、trans-Ferulic acid、4-hydroxybenzaldehyde、Phloroglucinaldehyde、Protocatechuic acid、Vanillic acid、Isovanillic acid の 8 種類である。これらのうち、Protocatechuic acid (PCA) のみ、パルミチン酸誘導性の炎症性サイトカインの放出と発現量の上昇を抑制した。なお、この効果は、脂肪酸が誘導する酸化ストレス(ROS)に対する、PCA の抗酸化能ではないことも確認した。パル

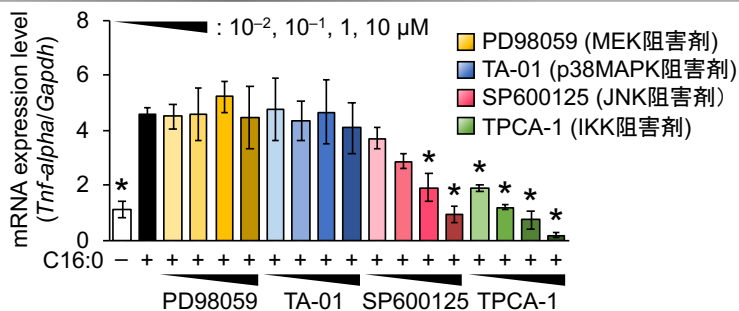
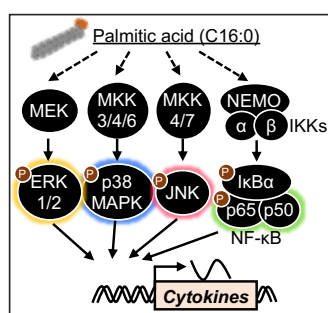


Fig 4. パルミチン酸誘導性炎症応答に重要な上流経路の探索

(Mean ± SD, n=3, p < 0.05, Tukey-Kramer's HSD test.)

ミチン酸が誘導する炎症応答に重要な経路を探索するため、MEK、p38MAPK、JNK、IKK 経路の阻害剤を作用させた後に、パルミチン酸を作用させた。その結果、阻害剤によって炎症誘導が濃度依存的に抑制されたのは、JNK と NF- κ B 経路であることが分かった(Fig 4.)。そこで、PCA の炎症抑制効果の候補を JNK と NF- κ B として作用機構の解明を行なった。PCA は I κ B α と NF- κ B のリン酸化を抑制したが、JNK 経路には関与していないことが分かった。その下流で、PCA の作用は、NF- κ B の核内移行を抑制していることも確認した。さらに、NF- κ B の転写活性をゲルシフトアッセイによって確認したところ、パルミチン酸処理によって誘導された NF- κ B の転写を PCA は阻害していた。NF- κ B の上流で I κ B α がリン酸化も抑制していたことから、シクロヘキシミド追跡試験を実施したところ、パルミチン酸処理によって誘導される I κ B α のリン酸化によって引き起こされる I κ B α のユビキチン化が、PCA の作用によって抑制されていた。以上のことから、プロトカテク酸がミクログリア細胞におけるパルミチン酸誘導性の炎症を予防し、その作用機構の一端には、I κ B α のリン酸化抑制によって、その下流のシグナルが止まり、NF- κ B 経路を介した炎症性サイトカインの発現を抑制することが関与していることを明らかにした。

最後に、PCA を高脂肪食に 0.5%の濃度で混餌した飼料を 4 週間マウスに摂食させたところ、BE、C3G で得られた結果と同じ効果も確認できた (論文投稿中)。

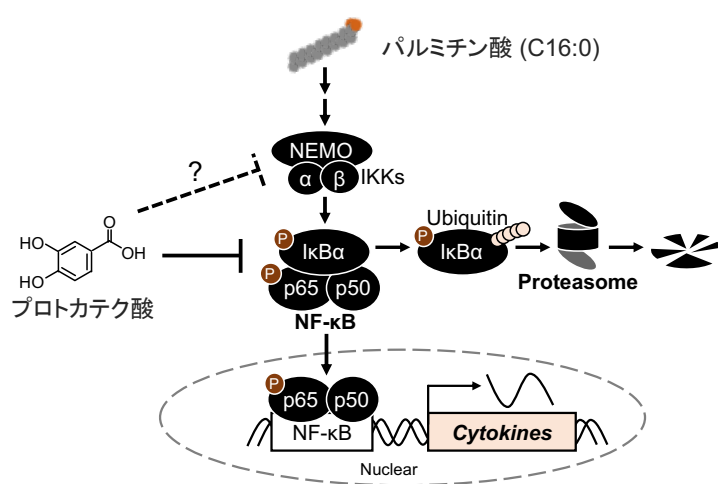


Fig 5. ミクログリア細胞における PCA の脂肪酸誘導性炎症抑制効果

まとめ

本研究によって、脳内炎症によって引き起こされる認知機能の低下や肥満を予防する食品成分として黒大豆種皮ポリフェノールを見出すことができ、その活性本体と作用機構の一端を明らかにすることができた。今後は、より詳細な作用機構および初発のターゲットを見出すべく、研究を継続していく必要がある。黒大豆種皮中のシアニジン 3 グルコシドが生体内で代謝されたプロトカテク酸は、脳に直接到達しているのか？あるいは、ホルモンなどの液性因子や神経系を介して脳に刺激が伝達されているのかについても検証していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ken-Yu Hironao 1, Hitoshi Ashida 1, Yoko Yamashita 1	4. 巻 9
2. 論文標題 Black soybean seed coat polyphenol ameliorates the abnormal feeding pattern induced by high-fat diet consumption	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 1006132
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnut.2022.1006132.	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 Ken-yu Hironao, Hitoshi Ashida, Yoko Yamashita.	4. 巻 67
2. 論文標題 The cacao procyanidin extract-caused anti-hyperglycemic effect was changed by the administration timings.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 61-66
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbn.20-45	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 Yoko Yamashita, Hiroyuki Sakakibara, Toshiya Toda, Hitoshi Ashida.	4. 巻 11
2. 論文標題 Insights into the potential benefits of black soybean (<i>Glycine max</i> L) polyphenols on lifestyle diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Food & Function	6. 最初と最後の頁 7321-7339
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d0fo01092h	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 Hironao KY, Mitsuhashi Y, Huang S, Oike H, Ashida H, Yamashita Y.	4. 巻 67
2. 論文標題 Cacao polyphenols regulate the circadian clock gene expression and through glucagon-like peptide-1 secretion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 53-60
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbn.20-38	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29件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 廣直 賢勇, 山下 陽子, 芦田 均
2. 発表標題 飽和脂肪酸誘導性ミクログリア炎症応答に対するプロトカテク酸の効果.
3. 学会等名 第28回日本フードファクター学会学術集会,
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上田 祐聖, 西嶋 俊貴, 芦田 均, 山下 陽子
2. 発表標題 ロダイズ種皮ポリフェノールによる糖尿病関連性認知症の予防効果.
3. 学会等名 第28回日本フードファクター学会学術集会,
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西嶋 俊貴, 山下 陽子, 芦田 均.
2. 発表標題 黒大豆ポリフェノールはライフステージによって異なる機能を発揮する.
3. 学会等名 第28回日本フードファクター学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西嶋 俊貴, 山下 陽子, 芦田 均.
2. 発表標題 黒大豆ポリフェノールは摂取するライフステージにより異なる機能を発揮する.
3. 学会等名 第62回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣直 賢勇、芦田 均、山下 陽子.
2. 発表標題 シアニジン3-グルコシド代謝物がミクログリア細胞にもたらす抗炎症効果とその標的タンパク質の探索.
3. 学会等名 日本ポリフェノール学会第16回学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣直 賢勇、芦田 均、山下 陽子
2. 発表標題 クロロゲン酸に含まれるポリフェノールは高脂肪食が誘導する視床下部炎症を抑制する.
3. 学会等名 第76回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣直 賢勇、芦田 均、山下 陽子.
2. 発表標題 クロロゲン酸ポリフェノールは高脂肪食が誘導する視床下部の炎症を抑制し肥満を改善する.
3. 学会等名 第77回日本栄養・食糧学会大会,
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上田 祐聖、西嶋 俊貴、芦田 均、山下 陽子.
2. 発表標題 クロロゲン酸ポリフェノールによる糖尿病関連性認知症の予防改善効果について.
3. 学会等名 第77回日本栄養・食糧学会大会,
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西嶋 俊貴, 山下 陽子, 芦田 均
2. 発表標題 クロダイズ種皮ポリフェノールは加齢により悪化する生活習慣病の予防改善に寄与する.
3. 学会等名 第77回日本栄養・食糧学会大会,
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣直賢勇, 芦田均, 山下陽子.
2. 発表標題 クロダイズ由来アントシアンの視床下部炎症抑制効果.
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山下 陽子
2. 発表標題 難吸収性ポリフェノールの腸脳シグナルを介した肥満予防効果
3. 学会等名 2022 年度生物機能研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山下陽子
2. 発表標題 地域特産物の高付加価値化を目指した食品機能性研究
3. 学会等名 さがフード&コスメラボセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下陽子.
2. 発表標題 難吸収性食品成分の組織間ネットワークを介した生理機能に関する研究.
3. 学会等名 第521回日本農芸化学会関西支部例会, (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ken-yu Hironao, Hitoshi Ashida, Yoko Yamashita.
2. 発表標題 Polyphenol-rich extract from black soybean seed coat ameliorates high-fat diet induced obesity and abnormal feeding rhythm.
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN International Congress of Nutrition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣直賢勇, 芦田均, 山下陽子.
2. 発表標題 クロタイズ種皮ポリフェノールは高脂肪食摂取が誘導する視床下部の炎症と肥満を抑制する.
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部第522回講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣直 賢勇, 芦田 均, 山下 陽子.
2. 発表標題 クロタイズ種皮ポリフェノールは高脂肪食誘導性の視床下部炎症と肥満を抑制する.
3. 学会等名 フードサイエンスフォーラム 第25回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西嶋 俊貴, 山下 陽子, 芦田 均.
2. 発表標題 マウスにおけるクロダイズポリフェノールの生活習慣病予防効果はライフステージにより変化する.
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣直 賢勇, 芦田 均, 山下 陽子.
2. 発表標題 クロダイズ種皮ポリフェノールは高脂肪食摂取による摂食行動の変容を是正する.
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下 陽子, 廣直 賢勇, 芦田 均.
2. 発表標題 ポリフェノールのエネルギー代謝促進効果と概日リズムの関係.
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会, (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣直賢勇, 芦田均, 山下陽子
2. 発表標題 大豆種皮由来ポリフェノールの食欲調節作用
3. 学会等名 第26回日本フードファクター学会, 奈良女子大学 (
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関子満里奈、芦田均、山下陽子
2. 発表標題 クロゲイン種皮ポリフェノールによる抗酸化酵素の発現誘導について
3. 学会等名 第60回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下陽子
2. 発表標題 ポリフェノールの消化管シグナルを介した生体調節機能解明に関する研究
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoko Yamashita
2. 発表標題 Involvement of circadian rhythm in the preventive effects of procyanidins on obesity and hyperglycemia.
3. 学会等名 The 2nd IUFoST-Japan symposium on food functionality（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 関子満里奈、芦田均、山下陽子
2. 発表標題 黒大豆種皮抽出物による接触の抑制とその作用機構
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 廣直賢勇, 芦田均, 山下陽子
2. 発表標題 ロシアニジンの摂取タイミングの違いが高血糖抑制効果に及ぼす影響.
3. 学会等名 第59回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣直賢勇, 光橋雄史, 芦田均, 山下陽子
2. 発表標題 ロシアニジン組成物による食後血糖上昇抑制効果と概日リズムの関係.
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 Ken-yu Kironao, Chiaki Doumae, Hitoshi Ashida, Yoko Yamashita
2. 発表標題 Iack soybean coat polyphenols promote nitric oxide production in the vascular endothelial cells through the Akt/eNOS pathway.
3. 学会等名 Japanese Association for Animal Cell Technology (JAACT) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣直賢勇, 芦田均, 山下陽子
2. 発表標題 プロシアニジンの高血糖抑制効果は摂取タイミングにより異なる.
3. 学会等名 2020年度日本フードファクター学会・日本農芸化学西日本支部合同大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下陽子, 廣直賢勇, 芦田均
2. 発表標題 カカオポリフェノールのエネルギー代謝促進効果と概日リズムの関係.
3. 学会等名 第7回日本時間栄養学会大会. (招待講演)
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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