

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：37401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07122

研究課題名(和文) 歯周病関連疾患を予防・改善する抗糖化及び抗歯周病原菌活性プレニル誘導体の探索研究

研究課題名(英文) Exploratory research on prenyl derivatives with anti-glycation and anti-periodontopathogenic activity to prevent and ameliorate periodontal disease-related conditions.

研究代表者

池田 剛 (Ikeda, Tsuyoshi)

崇城大学・薬学部・教授

研究者番号：80295138

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、日常摂取可能な素材を用いて歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg) の増殖を抑制する天然化合物を探索し、ウィキョウからペトロセリン酸、カレーリーフから mahanimbin、抹茶から Epigallocatechin-3-O-gallate を活性化化合物として発見した。また、口腔環境に豊富に存在するコラーゲンに特異的に蓄積する終末糖化産物 CMA (N⁻-(carboxymethyl) arginine) に着目し、CMA の生成を抑制する天然化合物を探索した。そして、ホップ由来のキサントフモール D とノブドウ由来の(-)-catechin を活性化化合物として発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周病は口腔のみならず、糖尿病や動脈硬化症などの全身疾患の誘因となることが近年明らかとなり、社会的にも公衆衛生的にも歯周病対策の重要性は高まっている。とりわけ、薬剤耐性菌の問題が深刻化している現在、抗菌薬に頼らない方法、たとえば抗菌活性を有する食品を応用した歯周病制御法の確立が求められている。本研究により、食品由来エキスと化合物の強力な Pg の増殖抑制活性と作用機序の詳細を明らかにすることができた。また、抗糖化(CMA生成抑制)化合物の活性に必須のコア構造を新たに示すこともできた。これらの知見より、歯周病と歯周病関連の全身疾患を予防・改善できる食品素材候補を見つける手立てが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we searched for natural compounds that inhibit the growth of the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* (Pg) using materials that can be consumed daily and found petroselinic acid from *Foeniculum vulgare*, mahanimbin from curry leaves, and Epigallocatechin-3-O-gallate from matcha tea as active compounds. We also focused on CMA (N⁻-(carboxymethyl) arginine), an advanced glycation end-product that accumulates explicitly in collagen, which is abundant in the oral environment and searched for natural compounds that inhibit the formation of CMA. Xanthohumol D from hops and (-)-catechin from *Ampelopsis glandulosa* var. *heterophylla* were found as active compounds.

研究分野：天然物化学

キーワード：歯周病 糖化 *Porphyromonas gingivalis* CMA プレニル誘導体 ポリフェノール コラーゲン AGEs

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

高齢社会を迎えた我が国では、加齢に伴う口腔疾患（歯周病、根面う蝕、口内炎等）が増加している。口腔は、摂食や嚥下のみならずコミュニケーションに不可欠な臓器であるため、口腔疾患の罹患や歯牙の喪失により QOL は著しく低下する。特に、歯周病は成人の約 8 割が罹患する慢性疾患であり、歯を失う最大の原因となっている。また、その効果的な治療法は確立されておらず、現代の治療法では治癒が困難なケースも少なくない。さらに、**歯周病は口腔のみならず、糖尿病や動脈硬化症などの全身疾患の誘因となる**ことが近年明らかとなり、社会的にも公衆衛生学的にも歯周病対策の重要性は高まっている。とりわけ、薬剤耐性菌の問題が深刻化している現在、抗菌薬に頼らない方法、たとえば抗菌活性を有する食品を応用した歯周病制御法の確立が求められている。

著者は、糖尿病合併症や動脈硬化症、アルツハイマー病などの発症や進展に關与する AGEs の生成を阻害する食品関連の天然化合物の探索を行っている。AGEs は、グルコースなどの還元糖と生体タンパクのアミノ酸との非酵素的な反応であるメイラード反応によって生成する化合物群である。AGEs は健康人よりも糖尿病患者や慢性腎不全患者、また加齢などで顕著に高値である。実際、糖尿病患者には歯周病罹患者が多く、AGEs の蓄積が歯周病の増悪因子となることが報告されている (Chopra A. *et al.*, *Biomolecules* 2022, 12, 642.) (図 1)。即ち、AGEs が歯周病組織に溜まると、マクロファージに貪食され、炎症性サイトカインが産生され、歯周病原菌由来の炎症性サイトカインと合わせて歯周病は重症化する (Zizzi A. *et al.*, *J. Periodontal Res.*, 2013, 48, 293-301)。

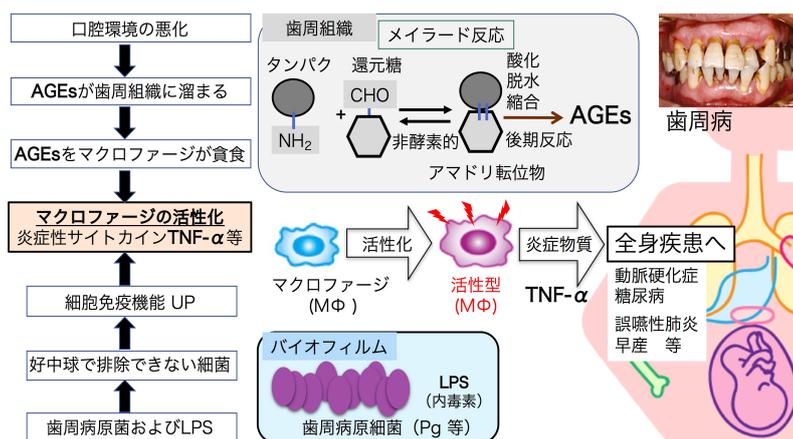


図 1 糖化終末化合物 (AGEs) と歯周病の関係

2. 研究の目的

以上の学術的背景より、本研究では、30 種以上報告されている AGEs 構造体の中でも口腔環境に豊富に存在するコラーゲンに特異的に蓄積する arginine 由来の CMA (*N*^ε-(carboxymethyl) arginine) に着目し、CMA の生成を抑制する化合物により歯周病の重症化を予防・改善することを想起した。さらに、日常摂取可能な食品関連素材 (ハーブ、スパイス、生薬など) より CMA 生成を抑制、並びに歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg) の増殖を抑制する天然化合物を探索し、歯周病と歯周病関連の全身疾患を予防・改善できる有効な食品関連素材の開発を企図した。

3. 研究の方法

(1) 活性を指標とした抽出エキスの分画と活性成分の単離および化学構造決定・・・歯周病原菌増殖抑制活性についてはウイキョウ、カレーリーフ、抹茶を、抗糖化活性についてはグリーンルイボス、ホップ、ノブドウについて研究を行った。得られた抽出エキスをヘキサンで脱脂した後、ポリスチレンゲル (MCI gel CHP-20P) にて分画する。得られたすべてのエキス並びに分画は、(2) CMA 生成抑制活性の評価と (3) 抗歯周病原菌作用の評価を行った。それらのうち強い活性の確認された画分については、さらに各種カラムクロマト (Sephadex LH-20、ODS 中圧カラム、シリカゲル、分取 HPLC (全自動可能)) にて分離精製した。単離化合物の化学構造は、NMR を中心とする各種スペクトル解析より (必要に応じて誘導体に変換して) 決定した。

(2) CMA 生成抑制活性の評価・・・抽出分離過程の画分並びに単一化合物について、CMA 生成阻害活性試験を ELISA 法で行った。まず、リボース (30 mM) とゼラチン (2 mg/mL) の混合溶液に、DMSO で各種濃度に溶解した試料を添加し 37°C で 7 日間インキュベートした。次に、抗 CMA 抗体 (Mouse monoclonal anti-CMA antibody (3F5)) を一次抗体とした ELISA 法で生成阻害活性を評価した (Ikeda T. *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008)。対照薬としては、イカリソウの活性成分である EK-B を用いた。

(3) 抗歯周病原菌作用の評価・・・代表的な歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 株 (Pg) の増殖抑制活性を測定した。サンプルを各種濃度 (125.0, 62.5, 31.3, 15.6, 7.8 μg/mL) で添加した培地を用い、Pg を嫌気チャンパーで培養し、経時的 (~48 h) に OD620 の吸光度で菌数を測定した。同様の条件で Pg を 48 h 培養を行い、培養プレートに吸着したバイオフィルムを safranin で染色し 492 nm の吸光度で生成量を測定した。

4. 研究成果

(1) ウイキョウ (*Foeniculum vulgare*) はセリ科ウイキョウ属植物で、古代から食用や薬用に広く用いられてきたハーブの1種である。先行研究により、歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg 菌) の増殖抑制活性が観察されたことから成分研究を行った。ウイキョウを *n*-hexane, EtOAc, EtOH を溶媒として順次抽出を行った。得られた抽出エキスについて国立感染症研究所の中尾博士に MIC を測定して頂いたところ、*n*-hexane 抽出エキス (HEF) の MIC が顕著に低値を示した。そこで、HEF について中圧カラムで粗分画した後、HPLC を用いて精製し FN-1 から FN-16 と仮称する脂肪酸誘導体群が活性化化合物候補として単離された。得られた化合物のうち FN-15 が最も Pg 菌増殖阻害活性が強く、その化学構造は各種 NMR を測定とともに市販の標準品と HPLC の保持時間を比較することで、ペテロセリン酸 (*cis*-6-octadecenoic acid) と決定した。なお、今回単離した化合物のうち FN-15 (ペテロセリン酸) が最も収量が多く、定量試験の結果、HEF に対して 66% の収量であった。さらに、FN-15 は Pg 菌増殖阻害活性が最も強く観測されたことから、ウイキョウの活性本体はペテロセリン酸と同定することが出来た (図2)。さらに、HEF の抗菌活性について検討した結果、Pg に対して迅速な溶菌活性とタンパク質分解酵素ジンジパイン阻害活性という2つの異なる重要な作用があることがわかった。また、HEF は細菌表面のダイナミクスに影響を与え、押し出し型のナノ構造体の出現や OMV の過剰産生をもたらすことが示された。さらに、HEF は RagA/RagB に富む OMV の細胞外放出を引き起こすことで、Pg に必須の RagA/RagB 輸送機構を劇的に枯渇させることも明らかになった。

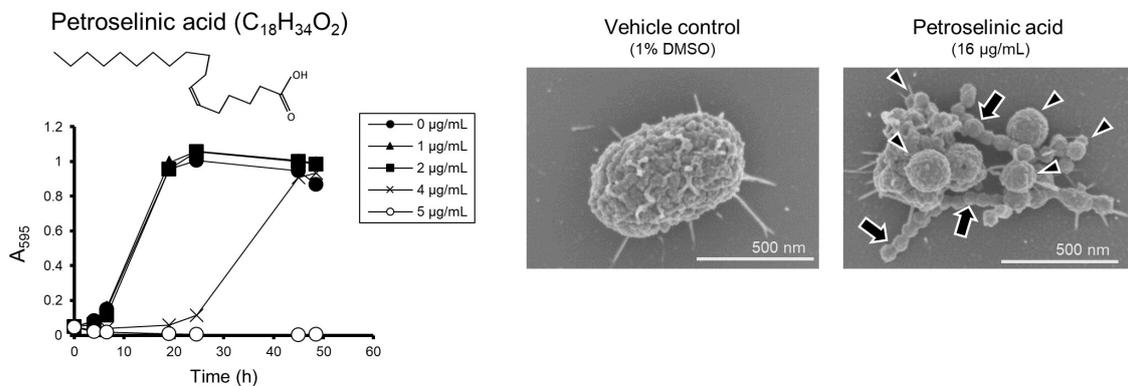


図2. Pg 菌に対するペテロセリン酸 (PA) の効果

(2) カレーリーフ (*Murraya koenigii*) は、インド料理に使用されるハーブであり、Pg に対する抗菌活性を示すことが報告されている。しかしながら、その抗菌活性の責任化合物についての知見はまだ得られていない。また、その阻害活性が細菌の種類や菌株によって異なるのかは不明である。本研究では、カレーリーフ由来の4種類のプレニル化四環カルバゾールアルカロイド (PTCA) として、mahanimbine (MB)、mahanin, mahanimbicine, そして (±)-8-methoxymahanimbine (8MB) を単離した (図3)。MB のように PTCA の芳香環に修飾基を有さないことが Pg に対する抗菌活性に重要であることが明らかとなった。電界放出形走査電子顕微鏡観察により、MB は Pg の菌体表面に「クレーター状構造」の穴を形成した。また、膜電位感受性色素 DiOC2(3) を用いた FACS 解析により、PTCA の中でも特に MB と 8MB は、グラム陰性菌の細胞質膜に対する強力な脱分極誘導活性を有することが明らかとなった。Pg を含むグラム陰性嫌気性細菌5種10株に対する MB の最小発育阻止濃度 (MIC) を調べると、Pg の感受性が最も高かった (MIC, 8 µM)。以上より、カレーリーフや MB が Pg 特異的な抗菌療法として歯周病治療に応用できる可能性が示唆された。

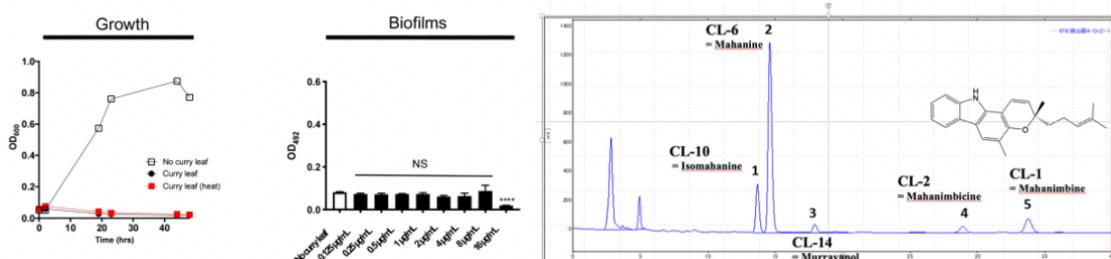


図3. カレーリーフ抽出物の抗Pg菌活性とバイオフィルムの形成抑制試験結果 (左) カレーリーフから単離した活性成分のHPLCプロファイル (右)

(3) チャノキ (*Camellia sinensis*) はツバキ科ツバキ属の常緑樹でその葉を乾かしたものを抽出し飲用としている。生薬名チャヨウとしても用いられ川芎茶調散などの方剤に含まれる。抹

茶はチャノキの葉を被覆栽培し、収穫した茶葉を揉まずに乾燥させ微粉末としたものである。先行研究により抹茶エキス (ME) は Pg 菌に対する増殖抑制活性が認められたことから、ME の作用機序の探索を行った。その結果、ME は Pg 菌だけでなく、*Prevotella nigrescens* および *Fusobacterium nucleatum* の増殖も阻害したが、9 種の口腔内連鎖球菌および *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* の増殖は阻害しなかった。ME の Pg 菌増殖阻害は、細菌エンベロップの形態学的および生理学的変化によって特徴づけられ、ナノ粒子の形成や、膜の完全性を失うことなく膜の流動性/透過性を低下させた。また、ME は主要なフィンブリア (FimA) 依存的に Pg 菌の自己凝集を引き起こした。さらに、Pg 菌の付着はフィンブリアの有無にかかわらず、ME によって劇的に阻害された。一方、ME の活性本体の解明のために各種カラムクロマトによる分離精製を行い 9 種の一連のカテキン類が得られた (図 4)。これらの化合物の Pg 菌増殖抑制活性を比較したところ、Epigallocatechin-3-*O*-gallate (EGCG: M-7) のようにカテキン B 環がピロガロール型であることが Pg 菌増殖抑制に必須であることを同定した。

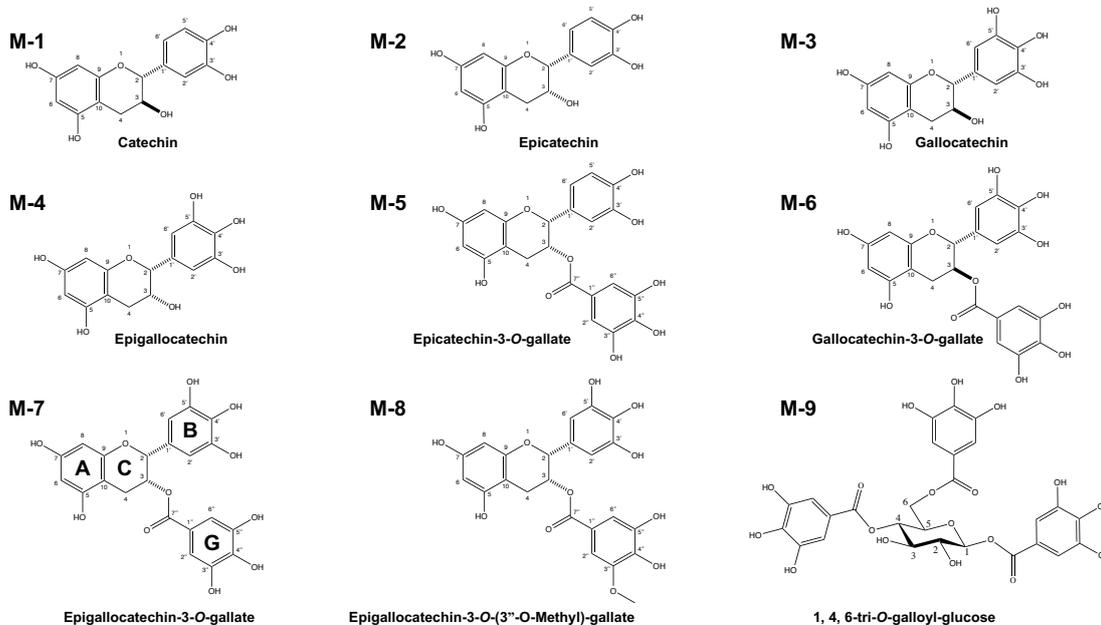


図 4. 抹茶より単離されたカテキン関連化合物

(4) ルイボス (*Aspalathus linearis*) はマメ亜科のアスパラトゥス属の一種で、南アフリカ共和国のセダルバーグ山脈一帯にのみ自生する。グリーンルイボスとはルイボスを発酵させずに乾燥させた素材でルイボスよりも二次代謝産物が多く含まれることが知られている。今回、飲食可能な抗糖化素材の探索研究の一環として、CMA (*N*^ε-(carboxymethyl) arginine) 生成阻害活性の確認されたグリーンルイボスエキスについて化合物の同定を目的に成分研究を行った。グリーンルイボスをメタノールで抽出し、得られエキスを *n*-hexane で脱脂後、ポリスチレンゲルにより繰り返し分画した。エキスを含めた計 10 画分について抗 CMA 抗体を用いた ELISA 法による CMA 生成阻害試験を行ったところ、画分⑧に強い活性を確認した。さらに分子篩カラム (Sephadex LH-20)、分取 HPLC (ODS, Phenyl, HILIC 等) を繰り返し行い化合物の単離を試みた。その結果、活性が強い化合物群として高分子量ポリフェノール (プロシアニジン関連化合物) を推定することが出来た。現段階で NMR の詳細構造解析と質量分析の分子量解析は困難であることから、周辺画分の探索で低分子量 (単量体やオリゴマー) の関連化合物を単離して構造決定につなげていく計画である。

(5) 飲食可能な抗糖化素材の探索の一環として、プレニル誘導体の豊富なホップ (*Humulus lupulus*) について活性化合物の同定を目的に成分研究を行った。抗 CMA 抗体を用いた ELISA 法による CMA 生成阻害試験を指標に各種クロマトグラフィー (分子篩カラム Sephadex LH-20、分取 HPLC (ODS, Phenyl, HILIC 等)) を繰り返し分離精製した。その結果、ホップの代表成分であるキサントフモールをはじめとするプレニルカルコン、プレニルフラボノイド類を 7 種類得ることができた (図 5)。各化合物の CMA 生成阻害活性はイカリソウより得られたプレニルフラボノイド epimedokoreanin B に比べて弱いながらもキサントフモール D に最も強い活性が認められた。

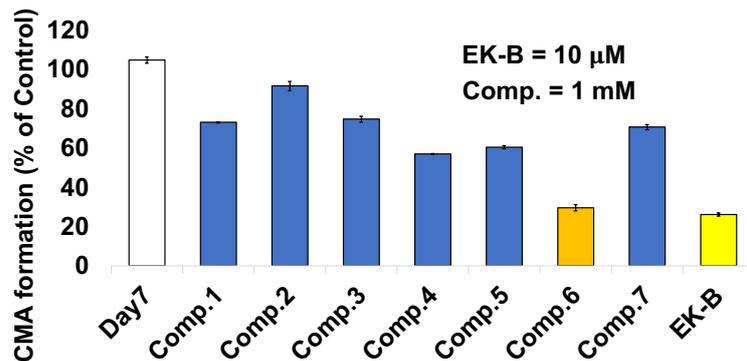
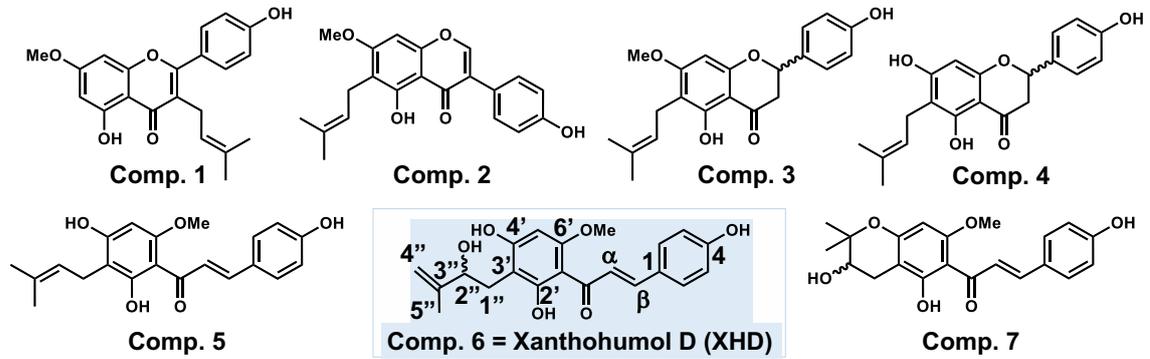


図5. ホップより単離された化合物（上）と抗CMA活性（下）

(6) 飲食可能な抗糖化素材の探索の一環として、ノブドウ (*Ampelopsis glandulosa* var. *heterophylla*) 果実について活性化合物の同定を目的に成分研究を行った。抗CMA抗体を用いたELISA法によるCMA生成阻害試験を指標に各種クロマトグラフィー(Sephadex LH-20、分取HPLC)を繰り返し精製し、7種の化合物を単離した(図6)。(–)-catechinはノブドウの特徴的成分である。また、quercetinラムノース配糖体(3)が主要成分であった。Afzelin(2)を除き、何れのサンプルも10 μMの濃度でEK-Bと同等の活性を示した。今後、更なる成分の同定と活性本体の解明を進めていく予定である。

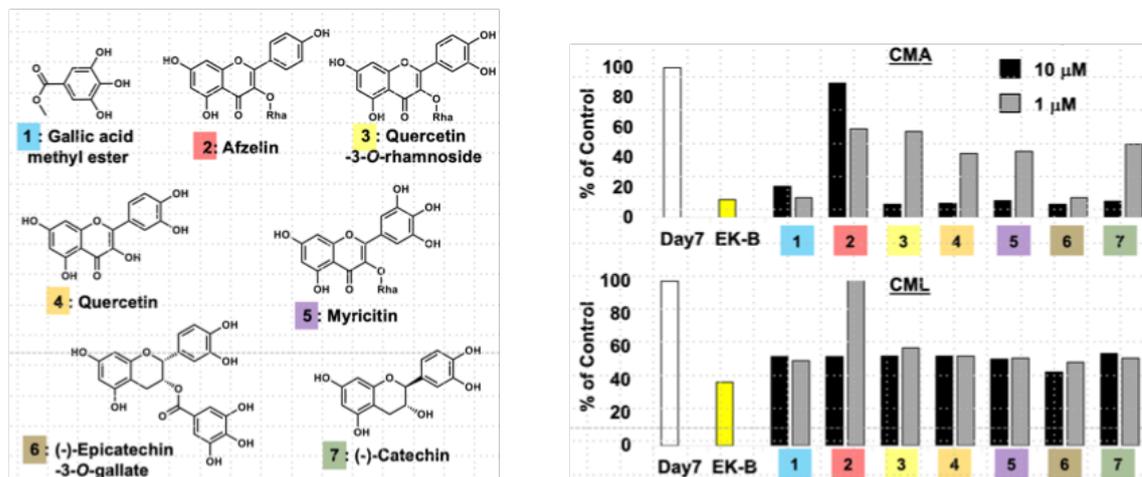


図6. ノブドウ果実より得られた化合物（左）と抗糖化活性試験（右）

以上の知見を基に、今後は、抗糖化活性の認められた化合物の歯周病原菌増殖抑制活性、逆に、抗Pg菌活性化合物の抗CMA活性試験を行うことで、どちらの活性にも有効な化合物の探索を行う予定である。さらに、食材として複合的に利用することも想定されることから、歯周病予防に奏功する活性化合物の相乗効果についての検討も計画していく必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yoshino Nanami, Ikeda Tsuyoshi, Nakao Ryoma	4. 巻 13
2. 論文標題 Dual Inhibitory Activity of Petroselinic Acid Enriched in Fennel Against <i>Porphyromonas gingivalis</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 816047
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fmicb.2022.816047	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 El-Aasr Mona, Nohara Toshihiro, Ikeda Tsuyoshi, Abu-Risha Sally E., Elekhawy Engy, Tawfik Haytham O., Shoeib Nagwa, Attia Ghada	4. 巻 37
2. 論文標題 LC-MS/MS metabolomics profiling of <i>Glechoma hederacea</i> L. methanolic extract; in vitro antimicrobial and in vivo with in silico wound healing studies on <i>Staphylococcus aureus</i> infected rat skin wound	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Natural Product Research	6. 最初と最後の頁 1730 ~ 1734
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14786419.2022.2108421	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 Ono Masateru, Shimode Mizuki, Tsutsumi Shuhei, Yasuda Shin, Okawa Masafumi, Kinjo Junei, Miyashita Hiroyuki, Ikeda Tsuyoshi, Yoshimitsu Hitoshi, Nohara Toshihiro	4. 巻 36
2. 論文標題 A new steroidal glycoside from the fruits of <i>Solanum myriacanthum</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Natural Product Research	6. 最初と最後の頁 326 ~ 333
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14786419.2020.1781117	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 Fujitsuka Mayuko, Iohara Daisuke, Oumura Sae, Matsushima Misaki, Sakuragi Mina, Anraku Makoto, Ikeda Tsuyoshi, Hirayama Fumitoshi, Kuroiwa Keita	4. 巻 6
2. 論文標題 Supramolecular Assembly of Hybrid Pt(II) Porphyrin/Tomatine Analogues with Different Nanostructures and Cytotoxic Activities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 13284 - 13292
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsomega.1c01239	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 Nakao Ryoma, Ikeda Tsuyoshi, Furukawa Soichi, Morinaga Yasushi	4. 巻 10
2. 論文標題 Curry Leaf Triggers Cell Death of <i>P. gingivalis</i> with Membrane Blebbing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 1286-1286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens10101286	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 Nohara Toshihiro, Fujiwara Yukio, El-Aasr Mona, Ikeda Tsuyoshi, Ono Masateru, Nakano Daisuke, Kinjo Junei	4. 巻 75
2. 論文標題 Thiolane-type sulfides from garlic, onion, and Welsh onion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 741-751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-021-01533-x	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 T. Nohara, M. El-Aasr, T. Ikeda, S.-H. Gao, K. Yokomizo	4. 巻 17
2. 論文標題 Determination of absolute configuration of the most abundant garlic sulfide, garlicnin B1.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Curr. Top. Phytochem.	6. 最初と最後の頁 55-61
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 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 Ikeda-Ogata I, Yamasaki K, Yokomizo K, Ikeda T, Seo H	4. 巻 17
2. 論文標題 Antipruritic and anti-herpes virus activities of bisabolol oxide A, the main constituent in the essential oil of German chamomile (<i>Matricaria recutita</i> L.)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Curr. Top. Phytochem.	6. 最初と最後の頁 63-68
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 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 Tomonaga Yuki, Sugawa Hikari, Hirabayashi Keita, Ikeda Tsuyoshi, Hoshi Yoshikazu, Nagai Ryoji	4. 巻 693
2. 論文標題 Drosera tokaiensis extract containing multiple phenolic compounds inhibits the formation of advanced glycation end-products	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 108586 ~ 108586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2020.108586	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 Pan Cheng, Fujiwara Yukio, Horlad Hasita, Shiraiishi Daisuke, Iriki Toyohisa, Tsuboki Jyunko, Ikeda Tsuyoshi, Komohara Yoshihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Flavonoid Compounds Contained in Epimedii Herba Inhibit Tumor Progression by Suppressing STAT3 Activation in the Tumor Microenvironment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2020.00262	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 Ono Masateru, Shimode Mizuki, Tsutsumi Shuhei, Yasuda Shin, Okawa Masafumi, Kinjo Junei, Miyashita Hiroyuki, Ikeda Tsuyoshi, Yoshimitsu Hitoshi, Nohara Toshihiro	4. 巻 6
2. 論文標題 A new steroidal glycoside from the fruits of Solanum myriacanthum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Natural Product Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14786419.2020.1781117	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 Nakashima Keisuke, Miyashita Hiroyuki, Yoshimitsu Hitoshi, Fujiwara Yukio, Nagai Ryoji, Ikeda Tsuyoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Prenylflavonoids isolated from Epimedii Herba show inhibition activity against advanced glycation end-products	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fchem.2024.1407934	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 Nakao Ryoma, Takatsuka Ayami, Mandokoro Kengo, Narisawa Naoki, Ikeda Tsuyoshi, Takai Hideki, Ogata Yorimasa	4. 巻 e0342623
2. 論文標題 Multimodal inhibitory effect of matcha on Porphyromonas gingivalis.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Microbiology Spectrum	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/spectrum.03426-23	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 Shida Wataru, Tahara Yurika, Morikawa Saki, Monde Kazuaki, Koga Ryoko, Ohsugi Takeo, Otsuka Masami, Ikemoto Atsushi, Tateishi Hiroshi, Ikeda Tsuyoshi, Fujita Mikako	4. 巻 91
2. 論文標題 The unique activity of saponin: Induction of cytotoxicity in HTLV-1 infected cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 117408 ~ 117408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2023.117408	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 Mito Remi, Iriki Toyohisa, Fujiwara Yukio, Pan Cheng, Ikeda Tsuyoshi, Nohara Toshihiro, Suzuki Makoto, Sakagami Takuro, Komohara Yoshihiro	4. 巻 36
2. 論文標題 Onionin A inhibits small-cell lung cancer proliferation through suppressing STAT3 activation induced by macrophages-derived IL-6 and cell-cell interaction with tumor-associated macrophage	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 1068 ~ 1080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-023-00895-6	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 Ikeda Tsuyoshi, Sugahara Takuya, Kanamitsu Honoka, Nakashima Keisuke, Onda Hiroyuki, Yoshino Nanami, Nishi Kosuke, Ishida Momoko	4. 巻 18
2. 論文標題 Isolation and Quantification of 2-O-Caffeoyl-hydroxycitric Acid, an Active Component in Hot Water Extracts of Coriander (Coriandrum sativum L.), Which Inhibits Degranulation of RBL-2H3 Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Natural Product Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1934578X231183603	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 Gao Shanghui、Yang Kai、Nohara Toshihiro、Ikeda Tsuyoshi、Zhou Jian-Rong、Yokomizo Kazumi、Fang Jun	4. 巻 12
2. 論文標題 Garlicin B1, an Active Cyclic Sulfide from Garlic, Exhibits Potent Anti-Inflammatory and Anti-Tumor Activities	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 869 ~ 869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox12040869	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 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Shoko Nishizono, Kae Satake, Toru Yomoda, Nobuhiro Fukuda, Tsuyoshi Ikeda, Toshihiro Matsui
2. 発表標題 Analysis of antioxidative polyphenols from Virgin moringa leaves
3. 学会等名 第22回国際栄養学会議、 東京国際フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田 剛、中嶋圭介、金光穂乃花、石田萌子、西 甲介、恩田浩幸、吉野七海、菅原卓也
2. 発表標題 コリアンダー (Coriandrum sativum L.) 葉水抽出物の脱顆粒抑制成分の探索研究
3. 学会等名 日本生薬学会第68回年会 (松山)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉野七海、池田 剛、中尾龍馬
2. 発表標題 ポルフィロモナス・ジンジバリスに対するフェネルの二重阻害活性
3. 学会等名 第36回 日本香辛料研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中嶋圭介、宮下裕幸、吉満 斉、藤原章雄、永井竜児、池田 剛
2. 発表標題 イカリソウに含まれるプレニルフラボノイド類のAGEs生成阻害活性について
3. 学会等名 第32回日本メイラード学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中嶋圭介、宮下裕幸、吉満 斉、藤原章雄、永井竜児、池田 剛
2. 発表標題 ホップに含まれる終末糖化産物 (AGEs) 生成阻害活性化合物の探索研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (札幌)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nanami Yoshino, Tsuyoshi Ikeda, Ryoma Nakao
2. 発表標題 Dual inhibitory effects of fennel seeds against Porphyromonas gingivalis
3. 学会等名 World Microbe Forum (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾龍馬、池田 剛
2. 発表標題 Porphyromonas gingivalisに対するmahanimbineの阻害活性
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田 剛
2. 発表標題 未病改善に有効なファイトケミカルの探索研究について
3. 学会等名 第九回全国薬草シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田 剛
2. 発表標題 医食同源の観点より糖化やコレステロールの蓄積を予防する機能性成分の探索研究
3. 学会等名 令和2年度 日本栄養・食糧学会九州・沖縄支部大会（熊本）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中嶋圭介、宮下裕幸、吉満 斉、藤原章雄、永井竜児、池田 剛
2. 発表標題 ホップに含まれる終末糖化産物（AGEs）生成阻害活性化合物の探索研究（2）
3. 学会等名 日本生薬学会第68回年会（仙台）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中嶋圭介、合澤 慎、桑田直幸、辻本真理乃、宮下裕幸、吉満 斉、藤原章雄、永井竜児、池田 剛
2. 発表標題 生薬、民間薬由来の抗糖化成分の探索研究：ノブドウについて
3. 学会等名 第33回日本メイラード学会年会（東京）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hikari Sugawa, Tsuyoshi Ikeda, Yuki Tominaga, Nana Katsuta and Ryoji Nagai
2. 発表標題 NATURAL COMPOUNDS IN EUCOMMIA ULMOIDES LEAVES INHIBTS THE CML FORMATION BY INHIBITION OF GLYOXAL PRODUCTION VIA OXIDATION OF REDUSING SUGAR
3. 学会等名 The 30th FAQBMB & 8th BMB Conference
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中尾龍馬、池田 剛、明田幸宏
2. 発表標題 Mahanimbineは歯周病原細菌の表面にクレーター状の穴を開ける
3. 学会等名 第96回 日本生化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉野七海、小池麻里子、伊藤建吾、恩田浩幸、池田 剛、中尾龍馬
2. 発表標題 フェネルシード由来ペトロセリン酸による口腔環境改善の可能性
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 中嶋圭介、穂田 侑奈、大田 宙依、権藤 早紀、古川 理菜、宮下裕幸、吉満 斉、藤原章雄、永井竜児、中畑 広一、野村 久徳、若原 孝徳、若原 久美子、池田 剛
2. 発表標題 生薬、民間薬由来の抗糖化機能性素材の探索研究：ノブドウ(<i>Ampelopsis glandulosa</i> var. <i>heterophylla</i>) の成分研究について
3. 学会等名 日本薬学会第144年会（横浜）
4. 発表年 2024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	中尾 龍馬 (Nakao Ryoma) (10370959)	国立感染症研究所・細菌第一部・主任研究官 (82603)	

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