

(様式3)

公益社団法人日本栄養・食糧学会 候補者業績概要

<技術賞>

1. 代表となる候補者

技術名： (和)	認知機能を改善する乳由来βラクトリンの発見と事業応用		
(英)	Identification and applications of milk-derived β-lactolin improving cognitive function.		
氏名： (和)	阿野泰久		
(英)	Yasuhisa Ano		
所属機関：(和)	キリンホールディングス株式会社 R&D 本部キリン中央研究所主任研究員		
(英)	Kirin Central Research Institute, R&D Division, Kirin Holdings Co. Ltd.		
学位：	博士（農学）	最終学歴：	2009年3月、東京大学大学院農学生命科学研究科応用動物科学専攻修了
専門分野	栄養生理学、②栄養生化学、③分子栄養学、④公衆栄養学、⑤臨床・病態栄養学、⑥食生態学、⑦調理科学、⑧食品化学・食品分析学、⑨食品機能学、⑩食品工学、⑪食品加工・流通・貯蔵学、⑫食品衛生・安全学、⑬生理学、⑭生化学、⑮分子生物学、⑯臨床医学（内科系）、⑰臨床医学（外科系）、⑱その他		
履歴	2009年4月 キリンホールディングス株式会社技術戦略部フロンティア技術研究所研究員 2013年4月 キリン株式会社 R&D 本部基盤技術研究所研究員 2014年8月 東北大学大学院薬学研究科共同研究員(1年間) 2015年6月 キリン株式会社 R&D 本部健康技術研究所研究員 2017年4月 神戸大学医学研究科受託研究員(1年間) 2018年10月 東京大学大学院農学生命科学研究科共同研究員(1年間) 2020年4月 キリンホールディングス株式会社 R&D 本部キリン中央研究所研究員 2021年4月 キリンホールディングス株式会社 R&D 本部キリン中央研究所主任研究員		
会員番号：		入会年度：	2014年

2. 当該技術の概要（1,000 字以内）

超高齢社会を迎えた国内では加齢に伴う認知機能の低下や認知症は重大な社会課題となっている。認知症は発症後の治療方法が十分でないことから、日常生活を通じた予防に関心が集まっている。我々は乳製品の摂取が認知症発症リスクを低減するという日本人対象の疫学調査に着想を得て、栄養学的なソリューションを開発するため、様々な乳製品を評価したところ、白カビで発酵させたカマンベールチーズがアルツハイマー病態を抑制することを解明し、本学会で初めて報告した。その後、発酵乳製品に含まれる認知機能改善成分のスクリーニングを行った結果、Trp-Tyr を共通配列とする認知機能改善ペプチドを新たに発見し、特に活性の高い Gly-Thr-Trp-Tyr テトラペプチドをβラクトリンとして同定した。βラクトリンは摂取後に速やかに体内に取り込まれて脳へ移行し、脳内のモノアミン分解酵素の活性を阻害することでドーパミン量を増やし、認知機能およびうつ様行動を改善することと、脳内ミクログリアの過剰な炎症反応を抑制することでアルツハイマー病を予防することを非臨床試験で明らかとした。続いて、中高齢者対象の臨床試験を繰り返し行い、βラクトリンの摂取が背外側前頭前野の機能に関与する記憶想起機能や選択的注意機能を改善することを確認した。更に、βラクトリンがワーキングメモリー課題中の背外側前頭前野の脳血流量を増加すること、脳波を測定する臨床試験で注意機能に関わる脳神経細胞を活性化(P300 振幅を増大)することを確認した。

これらのエビデンスをもとにシステマティックレビューを行い、βラクトリンを機能性関与成分とした記憶力および注意力の維持に役立つ機能性表示食品(清涼飲料、サプリメント、牛乳、ヨーグルト)を初めて上市した。一連の研究成果は 22 報の原著論文、15 報の総説や書籍に掲載されている。

3. 候補者一覧

氏名	福田隆文	
所属機関	キリンホールディングス株式会社 R&D 本部キリン中央研究所	
氏名	金留理奈	
所属機関	キリンホールディングス株式会社 R&D 本部キリン中央研究所	
氏名		
所属機関		
氏名		
所属機関		
氏名		
所属機関		

注) 1. で記載した代表者以外の候補者について記載すること。記入欄が不足する場合は、適宜追加しても構わない。

4. 報文等リスト

(1) この技術に直接関連するもの (10 編以内、知的財産権等を含む)

1. Kanatome A, Ano Y, Shinagawa K, Ide Y, Umeda S. β -Lactolin Enhances Neural Activity, Indicated by Event-Related P300 Amplitude, in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis.* 81(2):787-796. (IF=4.47), 2021
2. Ano Y, Kobayashi K, Hanyuda M, Kawashima R. β -lactolin increases cerebral blood flow in dorsolateral prefrontal cortex in healthy adults: a randomized controlled trial, *Aging (Albany NY)*, 12(18):18660-18675. (IF=5.68), 2020
3. Ano Y, Ohya R, Takaichi Y, Washinuma T, Uchida K, Nakayama H. β -Lactolin, a Whey-Derived Lacto-Tetrapeptide, Prevents Alzheimer's Disease Pathologies and Cognitive Decline., *J Alzheimers Dis.* 73(4):1331-1342. (IF=4.47), 2020
4. *Ano Y, Ohya R, Kondo K. Antidepressant-Like Effect of β -Lactolin, a Glycine-Threonine-Tryptophan-Tyrosine Peptide. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 65(5):430-434. (IF=1.35), 2019
5. Kita M, Kobayashi K, Obara K, Koikeda T, Umeda S, Ano Y. Supplementation With Whey Peptide Rich in β -Lactolin Improves Cognitive Performance in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Front Neurosci* 13:399. (IF=4.50), 2019
6. Ano Y, Ayabe T, Kutsukake T, Ohya R, Takaichi Y, Uchida S, Yamada K, Uchida K, Takashima A, Nakayama H. Novel lactopeptides in fermented dairy products improve memory function and cognitive decline. *Neurobiol Aging.* 72:23-31. (IF=4.67), 2018
7. Kita M, Obara K, Kondo S, Umeda S, Ano Y. Effect of Supplementation of a Whey Peptide Rich in Tryptophan-Tyrosine-Related Peptides on Cognitive Performance in Healthy Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients.* 10(7). pii: E899. (IF=5.72), 2018
8. Ano Y, Ozawa M, Kutsukake T, Sugiyama S, Uchida K, Yoshida A, Nakayama H. Preventive effects of a fermented dairy product against Alzheimer's disease and identification of a novel oleamide with enhanced microglial phagocytosis and anti-inflammatory activity. *PLoS One.* 10(3):e0118512. (IF=3.24), 2015
9. 喜多真弘、阿野泰久、注意機能および判断機能向上用組成物、出願日 2018 年 7 月 13 日、特許第 7011984
10. 阿野泰久、沓掛登志子、記憶学習機能及び／又は認知機能を増強するための組成物、出願日 2015 年 6 月 16 日、特許第 6022738

(2) その他の論文 (編数制限なし)

【関連する査読付き原著論文】

1. Ano Y, Takaichi Y, Ohya R, Uchida K, Nakayama H, Takashima A. Tryptophan-tyrosine dipeptide improves tau-related symptoms in tauopathy mice. *Nutr Neurosci.* 11; 1-12 (IF=5.00), 2022
2. Ayabe T, Takahashi C, Ohya R, Ano Y. β -Lactolin improves mitochondrial function in A β -treated mouse hippocampal neuronal cell line and a human iPSC-derived neuronal cell model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 36(4):e22277. (IF=5.19), 2022
3. Fukuda T, Kanatome A, Takashima A, Tajima O, Umeda S, Ano Y. Effect of Whey-Derived Lactopeptide β -Lactolin on Memory in Healthy Adults: An Integrated Analysis of Data from Randomized Controlled Trials. *J Nutr Health Aging.* 26(2):127-132. (IF=4.07), 2022
4. Ano Y, Ohya R, Takashima A, Uchida K, Nakayama H. β -Lactolin Reduces Age-Related Inflammation and Cognitive Decline. *Front Nutr.* 8:724134. (IF=6.58), 2021
5. Ano Y, Kita M, Kobayashi K, Koikeda T, Kawashima R. Effects of β -Lactolin on

- Regional Cerebral Blood Flow within the Dorsolateral Prefrontal Cortex during Working Memory Task in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial., *J Clin Med.* 10(3):480. (IF=4.24), 2021
6. Akiyama S, Ayabe T, Takahashi C, Ohya R, Ano Y. β -lactolin, a Monoamine Oxidase B Inhibitory Lactopeptide, Suppresses Reactive Oxygen Species Production in Lipopolysaccharide-Stimulated Astrocytes. *Appl. Sci.* 11(7), 3034. (IF=2.68), 2021
 7. Ayabe T, Ohya R, Ano Y. β -lactolin, a whey-derived glycine-threonine-tryptophan-tyrosine lactotetrapeptide, improves prefrontal cortex-associated reversal learning in mice. *Biosci Biotechnol Biochem.* 11:1-8. (IF=2.04), 2020
 8. Ayabe T, Ano Y., Ohya R, Kitaoka S, Furuyashiki T. The Lacto-Tetrapeptide Gly-Thr-Trp-Tyr, β -Lactolin, Improves Spatial Memory Functions via Dopamine Release and D1 Receptor Activation in the Hippocampus. *Nutrients.* 11(10). pii: E2469. (IF=5.72), 2019
 9. Ano Y., Yoshino Y, Uchida K, Nakayama H. Preventive Effects of Tryptophan-Methionine Dipeptide on Neural Inflammation and Alzheimer's Pathology., *Int J Mol Sci.* 20(13). pii: E3206. (IF=5.92), 2019
 10. Ano Y., Kutsukake T, Sasaki T, Uchida S, Yamada K, Kondo K. Identification of Anovel Peptide from β -Casein That Enhances Spatial and Object Recognition Memory in Mice., *J Agric Food Chem.* 67(29):8160-8167. (IF=5.28), 2019
 11. Ano Y., Yoshino Y, Kutsukake T, Ohya R, Fukuda T., Uchida K, Takashima A, Nakayama H. Tryptophan-related dipeptides in fermented dairy products suppress microglial activation and prevent cognitive decline., *Aging (Albany NY).* 11(10):2949-2967. (IF=5.68), 2019
 12. Kita M, Ano Y., Inoue A, Aoki J. Identification of P2Y receptors involved in oleamide-suppressing inflammatory responses in murine microglia and human dendritic cells., *Sci Rep.* 9(1):3135. (IF=4.38), 2019
 13. Ano Y., Ayabe T, Ohya R, Kondo K, Kitaoka S, Furuyashiki T. Tryptophan-Tyrosine Dipeptide, the Core Sequence of β -Lactolin, Improves Memory by Modulating the Dopamine System., *Nutrients.* 11(2). pii: E348. (IF=5.72), 2019
 14. 金留理奈、阿野泰久、 β ラクトリン高含有ホエイペプチドによる海馬での神経新生への効果、ミルクサイエンス, 68(3) 159-166 2019
 15. Ano Y., Kutsukake T, Hoshi A, Yoshida A, Nakayama H. Identification of Anovel dehydroergosterol enhancing microglial anti-inflammatory activity in a dairy product fermented with *Penicillium candidum.*, *PLoS One.* 10(3) (IF=3.24), 2015

【関連する総説論文】

英文誌

1. Ano Y., Nakayama H., Novel lacto-peptides improve cognitive decline. *Aging.* 11(6):1615-1616. (IF=5.68) 2019
2. Ano Y., Nakayama H., Preventive Effects of Dairy Products on Dementia and the Underlying Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 19(7). pii: E1927. (IF=5.92) 2018

和文誌

3. 阿野泰久、 β ラクトペプチド「 β ラクトリン」による記憶力と集中力の向上、FoodStyle 21, (2) 2022
4. 阿野泰久、認知機能を改善する乳由来 β ラクトペプチド「 β ラクトリン」を活用した脳の老化予防、食品と容器, 250, 2022
5. 阿野泰久、川島隆太、乳由来 β ラクトリンによる加齢に伴い低下する脳血流増大と認知機能改善、BIO Clinica 27(10) 2021
6. 阿野泰久、発酵乳製品による認知症予防と乳由来 β ラクトリンによる記憶力・集中力の

改善、Precision Medicine. 4(5) 2021

7. 阿野泰久, Trp-Tyr 配列を有する β ラクトペプチドと代表成分 β ラクトリンによる認知機能改善、BIO Clinica, 35(10) 2020
8. 阿野泰久, 乳由来の機能性ペプチド「 β ラクトリン」による認知機能改善、BIO Clinica, 35(4) 2020
9. 阿野泰久, 乳由来ペプチド「 β ラクトリン」による認知機能改善、バイオサイエンスとインダストリー, 78(2): 98-101. 2020
10. 阿野泰久, 乳・乳製品の文理融合の科学 発酵乳製品による認知症予防と β ラクトリンの認知機能改善効果、ミルクサイエンス 68(3) 204 - 206 2019
11. 阿野泰久, 発酵乳製品による認知症予防効果と乳由来 β ラクトリン、食と医療 vol.11, 2019
12. 綾部達宏, 阿野泰久, Industrial Info. 発酵乳製品の認知症予防効果と有効成分 β ラクトリン、細胞 51(6) 290 - 292 2019
13. 阿野泰久, 発酵乳製品摂取と認知症予防、ミルクサイエンス 67(3) 195 - 202 2018
14. 阿野泰久, 中山裕之、発酵乳製品の摂取による認知症の予防、ミルクサイエンス 67(2) 102-110 2018

【関連する書籍】

1. 阿野泰久, 乳由来ペプチド (β ラクトリン), 運動機能・認知機能改善食品の開発, CMC 出版, 2020

(3) 過去5年間の本学会での活動状況

下記の研究成果を年次大会にて発表した。

1. 阿野泰久, 秋山栞里, 綾部達宏, 大屋怜奈, 高島明彦, 乳由来ペプチドの β ラクトリンはアストロサイトのROS産生およびドーパミン分解を抑制する, 第76回日本栄養・食糧学会大会, 2022
2. 福田隆文, 秋山栞里, 高橋和之, 岩立康男, 阿野泰久, 熟成ホップ由来苦味酸を含むノンアルコール・ビールテイスト飲料が健常成人のメンタルヘルスに及ぼす影響, 第76回日本栄養・食糧学会大会, 2022
3. 金留理奈, 阿野泰久, 品川和志, 井出弓子, 柴田みどり, 梅田聡, β ラクトリンの継続摂取は脳神経活動を活性化し, 認知機能を改善する, 第75回日本栄養・食糧学会大会, 2021
4. 阿野泰久, 小林啓子, 福田隆文, 羽生田護, 川島隆太, β ラクトリンの継続摂取は認知機能課題中の前頭前野での脳血流を増大する, 第75回日本栄養・食糧学会大会, 2021
5. 阿野泰久, 沓掛登志子, 佐々木要徳, 内田真一, 山田浩司, 近藤恵二, カマンベールチーズに含まれる β カゼイン由来認知機能改善ペプチドの発見, 第72回日本栄養・食糧学会大会, 2018
6. 喜多真弘, 阿野泰久, 紅茶由来テアフラビンのミクログリア炎症抑制を介した神経保護作用, 第72回日本栄養・食糧学会大会, 2018

下記の論文をJNSV誌に公表した

7. Ano Y, Ohya R, Kondo K. Antidepressant-Like Effect of β -Lactolin, a Glycine-Threonine-Tryptophan-Tyrosine Peptide. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 65(5):430-434, 2019

(4) 特記事項

5年以上前の日本栄養食糧学会での研究成果発表

1. 吉田有人, 沓掛登志子, 杉山晋也, 百瀬眞幸, 阿野泰久, ミクログリアに対して抗炎症活性を示す *Penicillium candidum* 発酵チーズ由来デヒドロエルゴステロールの発見, 第68回日本栄養・食糧学会大会, 2014

2. 沓掛登志子、杉山晋也、百瀬眞幸、吉田有人、阿野泰久、ミクログリアに対して貪食亢進活性と抗炎症活性を併せ持つ *Penicillium candidum* 発酵チーズ由来オレアミドの発見、第 68 回日本栄養・食糧学会大会、2014
3. 阿野泰久、小澤真希子、井門久美子、杉山晋也、内田和幸 2、吉田有人 1、中山裕之 2 慢性炎症を伴うアルツハイマー病モデルマウスにおける *Penicillium candidum* 発酵チーズの予防効果、第 68 回日本栄養・食糧学会大会、2014
4. 新藤一敏、加藤友佳里、嶋谷真理、阿野泰久、藤原大介、小麦フスマ黒麹発酵物に含まれる抗酸化成分 pyrAnonigrins A, S, E、第 66 回日本栄養・食糧学会大会、2012

関連した受賞歴

1. 日本農芸化学会、2020 年、企業研究者活動表彰
2. 国際フードファクター会議(ICoFF)、2019 年、Young Investigator Award、 β -Lactolin, Anovel whey-derived peptide, improves memory retrieval in a clinical trial and prevents Alzheimer' s disease in preclinical studies
3. 日本酪農科学会、2018 年、日本酪農科学会奨励賞、カマンベールチーズの認知症予防に関する研究