

(様式2)

公益社団法人日本栄養・食糧学会 研究業績

< 奨 励 賞 >

1. 候補者

研究題目: (和)	自然免疫系を介した食による生体調節機構に関する研究		
(英)	Studies on bioactivity of food factors through regulation of the innate immune system		
氏 名: (和)	近澤未歩		
(英)	Miho Chikazawa		
所属機関: (和)	名城大学 農学部 応用生物化学科 助教		
(英)	Department of Applied Biological Chemistry, Faculty of Agriculture, Meijo University, Assistant Professor		
学 位:	博士(農学)	最終学歴:	2015年3月 名古屋大学大学院 生命農学研究科 応用分子生命科学専攻 博士課程(後期課程)修了
専門分野	①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	2015年4月～2020年3月 東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 特任助教 2020年4月～現在 名城大学農学部 応用生物化学科 助教		
会員番号:		入会年度:	2016年度

2. 研究業績要旨(1,000字以内)

自然免疫系はウイルス、病原体など外来の異物を認識・除去し、感染を予防するために重要な機構である。その一方で、自己由来の不要になった分子であるアポトーシス細胞や酸化分子(酸化タンパク質、酸化 LDL など)に対しても同様に認識、除去することで炎症や疾患予防に寄与する。抗体は病原体やウイルスなどに結合し、体内から排除することで感染を防ぐ。自然免疫系の抗体である自然抗体は抗原結合部位に変異を持たず、様々な抗原に対して反応することが知られる。自然抗体が病原体などの異物のみでなく、死細胞や DNA などの自己に由来する「内因性抗原」を認識することがこれまでに確認されてきたが、認識メカニズムについては明らかでなかった。

申請者は、これまでに内因性抗原に対する自然免疫応答に着目して研究を行ってきた。生体内において、生体を構成する分子は常に酸化を受けている。酸化した脂質や糖がタンパク質と反応することで「酸化タンパク質」を生成するが、これは動脈硬化など生活習慣病の発症にも寄与することが示唆される、有害な分子である。これまでに、酸化タンパク質は自然抗体の抗原のひとつであり、その蓄積は自然免疫系を活性化すること、酸化タンパク質を認識する自然抗体はアポトーシス細胞、DNA など様々な内因性抗原を認識することが可能であり、それには抗原表面の電荷が重要であることを明らかにした。また、酸化型ビタミン C、カテキンなどの食品成分がタンパク質と共有結合することによって、酸化タンパク質と共通する構造を生成し、食品成分の摂取が自然免疫応答の活性化、恒常性の維持に寄与するというメカニズムを明らかにしている。さらに、脂質酸化物により修飾を受けたタンパク質が DNA 様の特性を示すことで免疫系に影響を及ぼすこと、修飾タンパク質が脂質異常症の発症や進展においても関与することが示唆された。

以上のように、自然免疫系の活性化は血中における内因性抗原の除去に重要であることが予想され、このメカニズムを介した食品成分による機能活性が期待される。また、自然免疫系による内因性抗原の認識は、骨格筋における筋細胞同士の融合など、組織における生体応答に関与することも確認され、自然免疫系は異物認識を介した感染の予防のみならず、内因性抗原や食品成分による制御を介して全身で様々な機能を担うことで、健康維持に寄与していることが予想される。

3. 報文等のリスト

(1) 論文等(20 編以内)

主要な 5 編に○印を付すこと。

1. Chikazawa M, Moriwaki Y, Uramoto M, Yamauchi Y, Shimizu M, Shimizu K, Sato R. Functional effect of nobiletin as a food-derived allosteric modulator of mouse CRFR2 β in skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 529: 328-334, 2020
2. 近澤 未歩
内因性抗原を認識する自然抗体による生体防御
実験医学【食と健康を結ぶメディカルサイエンス】 38: 1690-1696, 2020
3. Chikazawa M, Shimizu M, Yamauchi Y, Sato R. Bridging molecules are secreted from the skeletal muscle and potentially regulate muscle differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 522: 113-120, 2020
4. ○Chikazawa M, Yoshitake J, Lim SY, Iwata S, Negishi L, Shibata T, Uchida K. Glycolaldehyde is an endogenous source of lysine N-pyrrolation. *J. Biol. Chem.*, 295: 7697-7709, 2020
5. ○Hirose S, Hioki Y, Miyashita H, Hirade N, Yoshitake J, Shibata T, Kikuchi R, Matsushita T, Chikazawa M, Itakura M, Zhang M, Nagata K, Uchida K. Apolipoprotein E binds to and reduces serum levels of DNA-mimicking, pyrroled proteins. *J. Biol. Chem.*, 294: 11035-11045, 2019
6. Chikazawa M, Sato R. Identification of a Novel Function of Resveratrol and Genistein as a Regulator of β 2-Adrenergic Receptor Expression in Skeletal Muscle Cells and Characterization of Promoter Elements Required for Promoter Activation. *Mol. Nutr. Food Res.*, 62: e1800530, 2018
7. *Chikazawa M, Sato R. Identification of Functional Food Factors as β 2-Adrenergic Receptor Agonists and Their Potential Roles in Skeletal Muscle. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, 64: 68-74, 2018
8. Hatasa Y, Chikazawa M, Furuhashi M, Nakashima F, Shibata T, Kondo T, Akagawa M, Hamagami H, Tanaka H, Tachibana H, Uchida K. Oxidative Deamination of Serum Albumins by (-)-Epigallocatechin-3-O-Gallate: A Potential Mechanism for the Formation of Innate Antigens by Antioxidants. *PLoS One*, 11: e0153002, 2016
9. ○Chikazawa M, Shibata T, Hatasa Y, Hirose S, Otaki N, Nakashima F, Ito M, Machida S, Maruyama S, Uchida K. Identification of C1q as a Binding Protein for Advanced Glycation End Products. *Biochemistry*, 55: 435-446, 2016
10. Kumagai T, Usami H, Matsukawa N, Nakashima F, Chikazawa M, Shibata T, Noguchi N, Uchida K. Functional interaction between cyclooxygenase-2 and p53 in response to an endogenous electrophile. *Redox Biology*, 4: 74-86, 2015
11. 近澤 未歩、内田 浩二
内因性抗原としての陰性荷電分子の生成と制御
生化学, 87: 776-779, 2015

12. Miyashita H, Chikazawa M, Otaki N, Hioki Y, Shimozu Y, Nakashima F, Shibata T, Hagihara Y, Maruyama S, Matsumi N, Uchida K.
Lysine pyrrolation is a naturally-occurring covalent modification involved in the production of DNA mimic proteins.
Scientific Reports, 4: 5343, 2014
13. ○Chikazawa M, Otaki N, Shibata T, Kawai Y, Yasueda T, Matsuda T, Uchida K.
An apoptosis-associated mammary protein deficiency leads to enhanced production of IgM antibodies against multiple damage-associated molecules.
PLoS ONE, 8: e68468, 2013
14. ○Chikazawa M, Otaki N, Shibata T, Miyashita H, Kawai Y, Maruyama S, Toyokuni S, Kitaura Y, Matsuda T, Uchida K.
Multispecificity of immunoglobulin M antibodies raised against advanced glycation end products - involvement of electronegative potential of antigens.
J. Biol. Chem., 288: 13204–13214, 2013
15. 近澤 未歩、内田 浩二
自然抗体 危険シグナルを感知する正義の味方
医学のあゆみ 247: 942-948, 2013
16. Maeshima T, Honda K, Chikazawa M, Shibata T, Kawai Y, Akagawa M, Uchida K.
Quantitative analysis of acrolein-specific adducts generated during lipid peroxidation—modification of proteins in vitro: identification of N-(3-propanal) histidine as the major adduct.
Chem. Res. Toxicol., 25: 1384-1392, 2012
17. Furuhashi A, Honda K, Shibata T, Chikazawa M, Kawai Y, Shibata N, Uchida K.
Monoclonal antibody against protein-bound glutathione: use of glutathione conjugate of acrolein-modified proteins as an immunogen.
Chem. Res. Toxicol., 25, 1393-1401, 2012
18. Otaki N, Chikazawa M, Nagae R, Shimozu Y, Shibata T, Ito S, Takasaki Y, Fujii J, Uchida K.
Identification of a lipid peroxidation product as the source of oxidation-specific epitopes recognized by anti-DNA autoantibodies.
J. Biol. Chem., 285, 33834–33842, 2010

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

一般発表

1. 2020年 日本栄養・食糧学会 第74回大会
核内受容体 LXR による骨格筋機能制御
清水誠、小野敦子、近澤未歩、山内祥生、佐藤隆一郎
2. 2016年 日本栄養・食糧学会 第70回大会
Gタンパク質共役受容体を介した骨格筋機能改善効果を有する食品成分の探索と作用機構解析
近澤未歩、三田萌子、清水誠、井上順、佐藤隆一郎

(3) 特記事項