

(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)	膵β細胞制御による糖代謝調節に関する食品機能学的研究		
(英)	Study on glyceimic control by functional foods through regulation of pancreatic β-cell function		
氏名：(和)	原田 直樹		
(英)	Naoki Harada		
所属機関：(和)	大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 応用生命科学専攻 講師		
(英)	Division of Applied Life Sciences, Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, Lecturer		
学位：	博士(農学)	最終学歴：	平成19年9月、大阪府立大学大学院 農学生命科学研究科 博士後期課程 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	平成19年4月1日～平成20年9月30日 日本学術振興会 特別研究員(大阪府立大学大学院) 平成20年10月1日～平成27年3月31日 大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 助教 平成27年4月1日～現在 大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 講師		
会員番号：		入会年度：	平成20年度

2. 研究業績要旨(1,000字以内)

膵β細胞は血糖依存的にインスリンを分泌することで糖代謝調節の一翼を担う。現在、世界的に増加する2型糖尿病は、相対的なインスリン不足により生じるため、β細胞から分泌されるインスリン量をいかに保つかということが2型糖尿病予防の観点から重要な課題の1つとなっている。特に、欧米人と比較して日本人を含むアジア人では、健常時から食後高血糖に起因したインスリン分泌量が低いためβ細胞機能がより一層重要となる。そこで、膵β細胞のインスリン分泌機能に関する基盤的研究を行い、さらにそのインスリン分泌機能を制御することで糖代謝を調節し、2型糖尿病予防に繋げることを目的として研究を行ってきた。

特に、大豆イソフラボンであるダイゼインから腸内細菌によって産生されるS-エクオールの研究に取り組み、S-エクオールがエナンチオ選択的に膵β細胞のprotein kinase A(PKA)シグナルを活性化することによって、膵β細胞に有益な作用をもたらすことを明らかにした。S-エクオールのエナンチオ選択的なPKAシグナルを介した生理作用の発現機構は、エクオールの鏡像立体異性の重要性ならびにPKAシグナルを標的とするという2点において新規性を持つ研究成果となった。この研究を展開させ、現在までにS-エクオールのエナンチオ選択的なβ細胞の増殖促進作用、細胞死抑制作用、さらにはインスリン分泌促進作用を、*in vitro*から*in vivo*のレベ

ルで証明し、糖尿病発症モデルでの有効性も見出した。さらに、膵 β 細胞における S-エクオール
の作用は、前駆体ダイゼインよりも強力であることが明らかとなった。

このような、膵 β 細胞の機能に関する食品機能学的研究は、食品因子の標的としての膵 β 細胞
の位置づけを確固たるものとするの一助となり、今後、 β 細胞機能亢進を介した食品因子
による 2 型糖尿病予防に繋がることが期待される。

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. N. Harada (corresponding author), R. Hanaoka, H. Horiuchi, T. Kitakaze, H. Inui, and R. Yamaji.:
Castration influences intestinal microflora and induces abdominal obesity in high-fat diet-fed
mice. *Sci. Rep.* 6, 23001, 2016.
2. N. Harada (corresponding author), M. Ishihara, H. Horiuchi, Y. Ito, H. Tabata, Y.A. Suzuki, Y.
Nakano, R. Yamaji, and H. Inui.: Mogrol derived from *Siraitia grosvenorii* mogrosides suppresses
3T3-L1 adipocyte differentiation by reducing cAMP-response element-binding protein
phosphorylation and increasing AMP-activated protein kinase phosphorylation. *PLoS ONE* 11,
e0162252, 2016.
3. N. Harada (corresponding author), R. Hanaoka, K. Hanada, T. Izawa, H. Inui, and R. Yamaji.:
Hypogonadism alters cecal and fecal microbiota in male mice. *Gut Microbes* 2016, ePub (PMID:
27656762, DOI: 10.1080/19490976.2016.1239680).
4. N. Harada (corresponding author), T. Katsuki, Y. Takahashi, T. Masuda, M. Yoshinaga, T. Adachi,
T. Izawa, M. Kuwamura, Y. Nakano, R. Yamaji, and H. Inui.: Androgen receptor silences
thioredoxin-interacting protein and competitively inhibits glucocorticoid receptor-mediated
apoptosis in pancreatic β -cells. *J. Cell. Biochem.* 116, 998–1006, 2015.
5. N. Harada (corresponding author), T. Takagi, Y. Nakano, R. Yamaji, and H. Inui.: Protein arginine
methyltransferase 10 is required for androgen-dependent proliferation of LNCaP prostate cancer
cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 79, 1430–1437, 2015. **BBB 論文賞**
6. N. Harada (corresponding author), H. Inui, and R. Yamaji.: Competitive and compensatory effects
of androgen signaling and glucocorticoid signaling. *Receptors Clin. Invest.* 2, e785, 2015.
7. * T. Kitakaze, N. Harada, H. Imagita, R. Yamaji.: β -Carotene increases muscle mass and
hypertrophy in the soleus muscle in mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 61, 481–487, 2015.
8. * H. Horiuchi, N. Harada (corresponding author), T. Adachi, Y. Nakano, H. Inui, and R. Yamaji.:
S-Equol enantioselectively activates cAMP-protein kinase A signaling and reduces
alloxan-induced cell death in INS-1 pancreatic β -cells. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 60, 291–296, 2014.
9. * T. Mitani, N. Harada, S. Tanimori, Y. Nakano, H. Inui, and R. Yamaji.: Resveratrol inhibits
hypoxia-inducible factor-1 α mediated androgen receptor signaling and represses tumor
progression in castration-resistant prostate cancer. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 60, 276–282, 2014.
10. * T. Mitani, Y. Ito, N. Harada, Y. Nakano, H. Inui, H. Ashida, and R. Yamaji.: Resveratrol reduces
the hypoxia-induced resistance to doxorubicin in breast cancer cells. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 60,
122–128, 2014.
11. * Y. Ito, T. Mitani, N. Harada, A. Isayama, S. Tanimori, S. Takenaka, Y. Nakano, H. Inui, and R.
Yamaji.: Identification of carbonyl reductase 1 as a resveratrol-binding protein by affinity
chromatography using 4'-amino-3,5-dihydroxy-trans-stilbene. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 59,
358–364, 2013.

12. N. Harada (corresponding author), K. Inoue, R. Yamaji, Y. Nakano, and H. Inui.: Androgen deprivation causes truncation of the C-terminal region of androgen receptor in human prostate cancer LNCaP cells. *Cancer Sci.* 103, 1022–1027, 2012.
13. T. Mitani, N. Harada, Y. Nakano, H. Inui, and R. Yamaji.: Coordinated action of hypoxia-inducible factor-1 α and β -catenin in androgen receptor signaling. *J. Biol. Chem.* 287, 33594–33606, 2012.
14. N. Harada, K. Atarashi, Y. Murata, R. Yamaji, Y. Nakano, and H. Inui.: Inhibitory mechanisms of the transcriptional activity of androgen receptor by resveratrol: implication of DNA-binding and acetylation of the receptor. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 123, 65–70, 2011.
15. M. Ogawa, R. Yamaji, Y. Higashimura, N. Harada, H. Ashida, Y. Nakano, and H. Inui.: 17 β -estradiol represses myogenic differentiation by increasing ubiquitin-specific peptidase 19 through estrogen receptor α . *J. Biol. Chem.* 286, 41455–41465, 2011.
16. N. Harada, T. Mitani, Y. Higashimura, R. Yamaji, K. Okamoto, Y. Nakano, and H. Inui.: Involvement of three glutamine tracts in human androgen receptor transactivation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 118, 77–84, 2010.
17. N. Harada, Y. Ohmori, R. Yamaji, Y. Higashimura, K. Okamoto, F. Isohashi, Y. Nakano, and H. Inui.: ARA24/Ran enhances the androgen-dependent NH₂- and COOH-terminal interaction of the androgen receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 373, 373–377, 2008.
18. N. Harada, T. Yokoyama, R. Yamaji, Y. Nakano, and H. Inui.: RanBP10 acts as a novel coactivator for the androgen receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 368, 121–125, 2008.
19. N. Harada, R. Yasunaga, Y. Higashimura, R. Yamaji, K. Fujimoto, J. Moss, H. Inui, and Y. Nakano.: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase enhances transcriptional activity of androgen receptor in prostate cancer cells. *J. Biol. Chem.* 282, 22651–22661, 2007.
20. *N. Harada, Y. Murata, R. Yamaji, T. Miura, H. Inui, and Y. Nakano.: Resveratrol down-regulates the androgen receptor at the post-translational level in prostate cancer cells. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 53, 556–560, 2007.

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

- ・過去5年間の本大会（第66回～第70回大会）における一般講演の演者としての発表は3件、共同研究者を含めた発表総数は20件である。近畿支部大会（第51回～第55回大会）の一般講演における演者としての発表は1件、共同研究者を含めた発表総数は14件である。また、座長を務めたのは本大会で1件、支部大会で1件である。
- ・過去5年間に行った *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 誌の査読は11件である。

(3) 特記事項

- ・森永賞（2012年6月）
本学会の推薦を得て申請した公益財団法人 森永奉仕会研究奨励金において平成23年度森永賞を受賞、課題名「胎児、新生児期におけるテストステロンサージの身体的発達における影響」。
- ・BBB論文賞（2016年3月）
日本農芸化学会より2015年BBB論文賞を受賞（文献5）。

<本学会>

- ・本大会 トピックス演題
第70回大会（2016年）
【2I-02p】男性ホルモン機能低下に起因した肥満発症における腸内細菌の影響
○花田一貴（指導学生）、原田直樹、花岡諒、中野長久、乾博、山地亮一。

第 67 回大会 (2013 年)

【3A-07a】 *S*-エクオールは膵 β 細胞の増殖と生存を亢進する

○堀内寛子 (指導学生)、原田直樹、中野長久、乾博、山地亮一。

- ・近畿支部大会 若手研究奨励賞

第 54 回大会 (2015 年)

【EY4】 *S*-Equol とその関連化合物が膵 β 細胞の増殖に及ぼす作用について

○宇佐美敦子 (指導学生)、堀内寛子、原田直樹、生城真一、榊利之、中野長久、乾博、山地亮一。

第 52 回大会 (2013 年)

【E7】 *S*-エクオールの膵 β 細胞増殖促進作用における cAMP-PKA-CREB 経路の関与

○堀内寛子 (指導学生)、原田直樹、中野長久、乾博、山地亮一。

<他学会>

- ・第 490 回 日本農芸化学会関西支部例会 (2015 年) 支部賛助会員特別賞

【一般講演 1】 *S*-エクオールによる膵 β 細胞の維持・増加作用とそのメカニズムの解明

○堀内寛子 (指導学生)、原田直樹、中野長久、乾博、山地亮一。

- ・日本ビタミン学会第 66 回大会 (2014 年) 学生優秀発表賞

【2-IV-24】 アロキササンによる膵 β 細胞死に対する *S*-エクオールの保護作用

○堀内寛子 (指導学生)、原田直樹、中野長久、乾博、山地亮一。

- ・第 485 回 日本農芸化学会関西支部例会 (2014 年) 若手優秀発表賞

【一般講演 2】 *S*-Equol のインスリン分泌促進作用について

○白井理絵 (指導学生)、堀内寛子、原田直樹、中野長久、乾博、山地亮一。

- ・2014 年度 日本農芸化学会関西支部大会 若手優秀発表賞

【B05】 胎児期の膵 β 細胞の形成に及ぼす男性ホルモンの影響

○甲木孝弘 (指導学生)、原田直樹、中野長久、乾博、山地亮一。

- ・International Interdisciplinary Conference on Vitamins, Coenzymes, and Biofactors 2005, poster award

【S02R (P077)】 A novel function of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase as androgen receptor coregulator

○N. Harada, R. Yasunaga, R. Yamaji, K. Fujimoto, H. Inui, and Y. Nakano.