

(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)	抗酸化経路制御に基づく大腸疾患予防に関する食品機能学的研究		
(英)	Study on prevention of colon diseases by functional foods through the control of antioxidant pathway		
氏名：(和)	東村 泰希		
(英)	Yasuki Higashimura		
所属機関：(和)	石川県立大学 生物資源環境学部 食品科学科 助教		
(英)	Department of Food Science, Faculty of Bioresources and Environmental Sciences, Ishikawa Prefectural University		
学位：	博士（応用生命科学）	最終学歴：	平成23年3月 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 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21年4月 日本学術振興会 特別研究員（DC2） 平成23年4月 大阪府立大学 21世紀科学研究機構 非常勤研究員 平成24年1月 京都府立医科大学 大学院医学研究科 助教 平成28年4月 石川県立大学 生物資源環境学部 助教		
会員番号：		入会年度：	平成22年度

2. 研究業績要旨(1,000字以内)

大腸がんや炎症性腸疾患に代表される大腸疾患群は、悪質な食習慣が蔓延する現代において増加の一途を辿っている。これら疾患は大腸粘膜における酸化ストレスの蓄積や、それに起因した炎症病態を素地とすることから、抗酸化経路の活性化に基づく炎症制御が肝要とされている。以上の背景に基づき、申請者は大腸粘膜における免疫応答に関する基礎的な研究を行い、腸管粘膜に存在するマクロファージにおいて抗酸化経路の一つである誘導型ヘム分解酵素（HO-1）を介した応答系を活性化させることが大腸疾患の抑制に効果的であることを明らかにした。マクロファージは炎症型と炎症抑制型に大別され、HO-1を高発現するマクロファージは炎症抑制型へと機能シフトすることを明らかにし、大腸疾患群の予防における作用機序として報告した。

さらに申請者は、基礎研究により新規に見出された本成果を食品機能学分野へと展開させた。特に、寒天由来の高機能性オリゴ糖（アガロオリゴ糖：AGO）に関する研究に取り組み、その特筆すべき事例としては、経口摂取したAGOが腸管マクロファージに直接作用することで、上述したHO-1を介した抗酸化経路を活性化させるという非常にユニークな機能性を見出したことに端を発する。その結果として、AGOがマウス大腸炎の抑制や大腸がん予防に効果的であることを明らかにしてきた。中でも、大腸発がん抑制効果に関しては、その社会的要求性の高さから、掲載雑誌においてEditorial focusに選定

されるに至った。また、培養細胞を用いた *in vitro* 実験系において、HO-1 発現亢進機序についても生化学的・分子生物学的に明らかにしている。これら一連の成果は、オリゴ糖による抗酸化経路活性化に起因した炎症制御という独創的成果となり、海外学術誌からの依頼により総説として掲載されるに至った。

上述のとおり申請者は、AGO に関する様々な機能性とその作用機序について詳細に解明しており、これら成果は高い学術的価値を有する。またマクロファージの機能シフトに関する食品機能学的研究は、食品因子による大腸疾患予防を目指すうえでの新たな標的を明示するものであり、食品因子を用いた疾病予防研究へのさらなる貢献が期待される。

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. *Higashimura Y, Baba Y, Inoue R, Takagi T, Mizushima K, Ohnogi H, Honda A, Matsuzaki Y, Naito Y: Agaro-oligosaccharides Regulates Gut Microbiota and Adipose Tissue Accumulation in Mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 63, 269-276 (2017).
2. Takagi T, Naito Y, Higashimura Y, Ushiroda C, Mizushima K, Ohashi Y, Yasukawa Z, Ozeki M, Tokunaga M, Okubo T, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Itoh Y, Yoshikawa T: Partially hydrolysed guar gum ameliorates murine intestinal inflammation in association with modulating luminal microbiota and SCFA. *Br. J. Nutr.* 116(7), 1199-1205 (2016).
3. Steiger C, Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, Higashimura Y, Gutmann M, Hermann C, Botov S, Schmalz HG, Naito Y, Meinel L: Prevention of colitis by controlled oral drug delivery of carbon monoxide. *J. Control Release* 239, 128-136 (2016).
4. Higashimura Y, Kitakaze T, Harada N, Inui H, Nakano Y, Yamaji R: pVHL-mediated degradation of HIF-2 α regulates estrogen receptor α expression in normoxic breast cancer cells. *FEBS Lett.* 590(16), 2690-2699 (2016).
5. Horii Y, Uchiyama K, Toyokawa Y, Hotta Y, Tanaka M, Yasukawa Z, Tokunaga M, Okubo T, Mizushima K, Higashimura Y, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Handa O, Ishikawa T, Takagi T, Konishi H, Naito Y, Itoh Y: Partially hydrolyzed guar gum enhances colonic epithelial wound healing via activation of RhoA and ERK1/2. *Food Funct.* 8(7), 3176-3183 (2016).
6. 東村泰希, 大野木宏, 内藤裕二: 寒天由来のオリゴ糖: アガロオリゴ糖の機能性について. *食品加工技術* 36(1), 8-18 (2016).
7. Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Mizushima K, Ushiroda C, Ohnogi H, Kudo Y, Yasui M, Inui S, Hisada T, Honda A, Matsuzaki Y, Yoshikawa T: Protective effect of agaro-oligosaccharides on gut dysbiosis and colon tumorigenesis in high-fat diet-fed mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 310(6), G367-G375 (2016). **Editorial Focus に選定**
8. *Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Mizushima K, Yoshikawa T: Propionate promotes fatty acid oxidation through the up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor α in intestinal epithelial cells. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 61(6), 511-515 (2015).
9. Naito Y, Takagi T, Higashimura Y: Heme oxygenase-1 and anti-inflammatory M2 macrophages. *Arch. Biochem. Biophys.* 564, 83-88 (2014).

10. Kondoh M, Shimada T, Fukada K, Morita M, Katada K, Higashimura Y, Mizushima K, Okamori M, Naito Y, Yoshikawa T: Beneficial effect of heat-treated *Enterococcus faecalis* FK-23 on high-fat diet-induced hepatic steatosis in mice. *Br. J. Nutr.* 112 (6), 868-875 (2014).
11. Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Tanimura Y, Mizushima K, Harusato A, Fukui A, Yoriki H, Handa O, Ohnogi H, Yoshikawa T: Agar-oligosaccharides prevent non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury in mice. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 29 (2), 310-317 (2014).
12. Kugai M, Uchiyama K, Tsuji T, Yoriki H, Fukui A, Qin Y, Higashimura Y, Mizushima K, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Handa O, Takagi T, Konishi H, Yagi N, Yoshikawa T, Shirasaka Y, Tamai I, Naito Y, Itoh Y: MDR1 is related to intestinal epithelial injury induced by acetylsalicylic acid. *Cell Physiol. Biochem.* 32 (4), 942-950 (2013).
13. Harusato A, Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Mizushima K, Hirai Y, Higashimura Y, Katada K, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Ichikawa H, Muto A, Igarashi K, Yoshikawa T: BTB and CNC homolog 1 (Bach1) deficiency ameliorates TNBS colitis in mice: Role of M2 macrophages and heme oxygenase-1. *Inflamm. Bowel Dis.* 19 (4), 740-753 (2013).
14. Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hirai Y, Harusato A, Ohnogi H, Yamaji R, Inui H, Nakano Y, Yoshikawa T: Oligosaccharides from agar inhibit murine intestinal inflammation through the induction of heme oxygenase-1 expression. *J. Gastroenterol.* 48 (8), 897-909 (2013).
15. Fukui A, Naito Y, Handa O, Kugai M, Tsuji T, Yoriki H, Qin Y, Adachi S, Higashimura Y, Mizushima K, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Yoshikawa T: Acetyl salicylic acid induces damage to intestinal epithelial cells by oxidation-related modifications of ZO-1. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 303 (8), G927-G936 (2012).
16. Ogawa M, Yamaji R, Higashimura Y, Harada N, Ashida H, Nakano Y, Inui H: 17 β -estradiol represses myogenic differentiation by increasing ubiquitin-specific peptidase 19 through estrogen receptor α . *J. Biol. Chem.* 286 (48), 41455-41465 (2011).
17. Higashimura Y, Terai T, Yamaji R, Mitani T, Ogawa M, Harada N, Inui H, Nakano Y: Kelch-like 20 up-regulates the expression of hypoxia-inducible factor-2 α through hypoxia- and von Hippel-Lindau tumor suppressor protein-independent regulatory mechanisms. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 413 (2), 201-205 (2011).
18. Higashimura Y, Nakajima Y, Yamaji R, Harada N, Shibasaki F, Nakano Y, Inui H: Up-regulation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene expression by HIF-1 activity depending on Sp1 in hypoxic breast cancer cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 509 (1), 1-8 (2011).
19. Higashimura Y, Yamaji R, Harada N, Nakao M, Nakano Y, Inui H: Construction of a dominant negative form of human hypoxia-inducible factor-2 α . *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 74 (10), 2100-2102 (2010).
20. Harada N, Yasunaga R, Higashimura Y, Yamaji R, Fujimoto K, Moss J, Inui H, Nakano Y: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase enhances transcriptional activity of androgen receptor in prostate cancer cells. *J. Biol. Chem.* 282 (31), 22651-22661 (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67回~第71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5件である。また, 座長を務めたのは本大会で1件である。

一般講演：

1. ○東村泰希, 内藤裕二, 井上亮, 馬場保徳, 水島かつら, 大野木宏, 吉川敏一：寒天由来オリゴ糖による抗肥満効果と腸内細菌叢の関与, 第71回日本栄養・食糧学会大会, 2017年5月, 沖縄.
2. ○後田ちひろ, 内藤裕二, 水島かつら, 内山和彦, 高木智久, 安川然太, 東村泰希, 井上亮, 本多彰, 松崎靖司, 伊藤義人, 吉川敏一：茶カテキン摂取による脂肪肝抑制作用と腸内細菌叢の関与, 第71回日本栄養・食糧学会大会, 2017年5月, 沖縄.
3. ○東村泰希, 内藤裕二, 高木智久, 内山和彦, 堀居雄介, 水島かつら, 後田ちひろ, 二本鋭雄, 吉川敏一：トランス型不飽和脂肪酸は NLRP3 依存性 inflammasome を活性化する. 第70回日本栄養・食糧学会大会, 2016年5月, 神戸.
4. ○後田ちひろ, 内藤裕二, 高木智久, 水島かつら, 東村泰希, 堅田和弘, 内山和彦, 安川然太, 徳永誠, 伊藤義人, 吉川敏一：グァーガム由来水溶性食物繊維による大腸炎抑制効果とその作用機序の解析. 第70回日本栄養・食糧学会大会, 2016年5月, 神戸.
5. ○Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Yoshikawa T: Zinc deficiency aggravates intestinal inflammation through the regulation of macrophage polarization. 第69回日本栄養・食糧学会大会 (ACN2015 との合同大会), 2015年5月, 横浜.

座長：

1. 東村泰希, 三好規之：食糧科学・食品科学：食品機能・バイオファクター(7)
第70回日本栄養・食糧学会大会, 2016年5月, 神戸.

(3) 特記事項

・受賞暦

1. 日本農芸化学会関西支部 「若手優秀発表賞」受賞 (2008年)
エストロゲン受容体の新規コアクチベーターの同定とその作用機構の解明
2. 日本酸化ストレス学会 「優秀演題賞」受賞 (2012年)
アガロオリゴ糖はヘムオキシゲナーゼ-1の発現誘導を介して腸管炎症を抑制する
3. Heme Oxygenase Research Forum 「Young Investigator Award」受賞 (2014年)
内在性硫化水素はマクロファージの機能調節を介して腸管炎症を抑制する
4. 日本酸化ストレス学会 「学術奨励賞」受賞 (2015年)
亜鉛シグナルを介した酸化型/還元型マクロファージの形質分化制御は腸管炎症の増悪に寄与する

・本研究に関連する招待講演

1. ○東村泰希：腸内環境の異常 “Gut dysbiosis” に対する Agaphytose の有効性, 腸内細菌をターゲットとした食品開発研究会—特別セミナー, 2016年1月, 京都.
2. ○東村泰希：肝臓と腸内細菌の連動からの疾病予防～オリゴ糖を用いた大腸がん予防について～, 第17回日本抗加齢医学会総会, 2017年6月, 東京.
3. ○東村泰希：栄養・食品成分による腸管免疫細胞の機能制御を基軸とした大腸炎予防, 第31回カロテノイド研究談話会若手の会, 2017年9月, 京都.