

(様式2)

公益社団法人日本栄養・食糧学会 候補者研究業績

< 奨 励 賞 >

1. 候補者

研究題目:(和)	食品因子の薬物代謝系を介した生体防御機能に関する研究		
(英)	Study on biological defense function through regulation of drug metabolism system by food factors		
氏 名:(和)	北風 智也		
(英)	Tomoya Kitakaze		
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 助教		
(英)	Division of Applied Life Sciences, Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, Assistant Professor		
学 位:	博士(応用生命科学)	最終学歴:	平成 29 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 29 年 4 月～平成 31 年 3 月 神戸大学大学院科学イノベーション研究科 学術研究員 平成 32 年 4 月～令和 2 年 2 月 神戸大学大学院農学研究科 学術研究員 令和 2 年 3 月～令和 3 年 3 月 神戸大学大学院農学研究科 助手 令和 3 年 4 月～現在 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 助教		
会員番号:		入会年度:	平成 24 年度

2. 研究業績要旨(1,000 字以内)

生体外異物であるダイオキシン類による毒性はアリール炭化水素受容体(AhR)を介した作用であるため、AhR の活性化を抑制することが毒性の緩和につながる。ダイオキシン類の毒性の緩和は転写因子 Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) を介した薬物代謝第 II 相酵素の誘導も有効である。一方で、AhR の活性化が概日リズムを乱すことが報告されているが、AhR の活性化による毒性と概日リズムの乱れの関係性は明らかになっていない。申請者は AhR の活性化による毒性と概日リズムの乱れの関係性を明らかにし、さらに、AhR シグナルを調節する食品因子による生体防御機構の解明を目指す研究に従事してきた。薬物代謝第 I 相酵素の発現を制御する AhR の活性化が引き起こす肝臓への脂肪蓄積が、概日リズムの乱れに起因することを発見した。AhR の活性化は時計遺伝子 BMAL1 の発現量を減少させるが、フラボノイドであるルテオリンやケンフェロールが AhR による BMAL1 の発現減少を抑制することが判った。また、マウスの肝臓において、ルテオリンとケン

フェロールが共存すると、それぞれ単独の場合よりも AhR を介した薬物代謝酵素発現を相乗的に抑制することも発見した。また、日常的な食事を摂取した際に達し得るナノモルレベルのルテオリンが Nrf2 の活性化を介して生体外異物の毒性緩和に働く薬物代謝 II 相系酵素の発現を増加させることを見出した。ナノモルレベルのルテオリンはアルコールによる細胞毒性も緩和したことから、生体防御機能を高める効果を有することが判った。ルテオリンの摂取による Nrf2 の活性化は、マウスの活動期開始時に認められるが、休眠期開始時では認められず、この違いは摂取するタイミングでルテオリンの血中濃度が変化することに起因するという結論を得た。すなわち、ルテオリンは、概日リズム に依存して体内への吸収量が変化し、それに伴って機能性も変化することを見出した。これらの食品成分の有する生体調節機能に関する結果は、時間栄養学と分子栄養学を融合した観点から得られたものであり、フラボノイドを含む食品因子の生体内での真の機能性に迫る重要な知見の集積であるとともに、健康寿命の延伸にも重要な役割を果たし、将来更なる発展が期待できるものと考えられる

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. Kobayashi Y, Watanabe N, Kitakaze T, Sugimoto K, Kai K, Harada N, Yamaji R. Oleamide rescues tibialis anterior muscle atrophy of mice housed in small cages. *Br. J. Nutr.*, 126, 481-491, 2021
 2. Kitakaze T, Jiang H, Nomura T, Hironao KY, Yamashita Y, Ashida H. Kaempferol promotes glucose uptake in myotubes through JAK2-dependent pathway. *J. Agric. Food Chem.*, 68, 13720-13729, 2020
 3. Noguchi M[†], Kitakaze T[†], Kobayashi Y, Mukai K, Harada N, Yamaji R. β -Cryptoxanthin improves p62 accumulation and muscle atrophy in the soleus muscle of senescence-accelerated mouse-prone 1 mice. *Nutrients*, 12, E2180, 2020 ([†] equal contribution)
 - ④ Kitakaze T, Makiyama A, Nakai R, Kimura Y, Ashida H. Kaempferol modulates TCDD- and t-BHQ-induced drug-metabolizing enzymes and luteolin enhances this effect. *Food Funct.*, 11, 3668-3680, 2020
 5. Jiang H, Horiuchi Y, Hironao KY, Kitakaze T, Yamashita Y, Ashida H. Prevention effect of quercetin and its glycosides on obesity and hyperglycemia through activating AMPK α in high-fat diet-fed ICR mice. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 67, 74-83, 2020
 6. Yoshioka Y, Kitakaze T, Mitani T, Furuyashiki T, Ashida H. Enzymatically synthesized glycogen prevents UVB-induced cell damage in normal human epidermal keratinocytes. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 67, 36-42, 2020
 - ⑦ Kitakaze T, Yoshioka Y, Furuyashiki T, Ashida H. Enzymatically synthesized glycogen protects inflammation induced by urban particulate matter in normal human epidermal keratinocytes. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 67, 29-35, 2020
 - ⑧ Kitakaze T, Makiyama A, Yamashita Y, Ashida H. Low dose of luteolin activates Nrf2 in the liver of mice at start of the active phase but not that of the inactive phase. *PLoS One*, 15, e0231403, 2020
 9. Yoshioka Y, Inoue M, Yoshioka H, Kitakaze T, Furuyashiki T, Abe N, Ashida H. Enzymatically synthesized glycogen inhibited degranulation and inflammatory responses through stimulation of intestine. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 67, 67-73, 2020
 - ⑩ Kitakaze T, Yuan S, Inoue M, Yoshioka Y, Yamashita Y, Ashida H.

- 6-(Methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate protects acetaldehyde-caused cytotoxicity through the induction of aldehyde dehydrogenase in hepatocytes. *Arch. Biochem. Biophys.*, 686, 108329, 2020
11. Ashida H, Tian X, Kitakaze T, Yamashita Y. Bisacurone suppresses hepatic lipid accumulation through inhibiting lipogenesis and promoting lipolysis. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 67, 43-52, 2020
 12. Harada N, Hanada K, Minami Y, Kitakaze T, Ogata Y, Tokumoto H, Sato T, Kato S, Inui H, Yamaji R. Role of gut microbiota in sex- and diet-dependent metabolic disorders that lead to early mortality of androgen receptor-deficient male mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 318, E525-E537, 2020
 13. Kitakaze T, Yoshikawa M, Kobayashi Y, Kimura N, Goshima N, Ishikawa T, Ogata Y, Yamashita Y, Ashida H, Harada N, Yamaji R. Extracellular transglutaminase 2 induces myotube hypertrophy through G protein-coupled receptor 56. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Res.*, 1867, 118563, 2020
 - ⑭ Kitakaze T, Makiyama A, Samukawa Y, Jiang S, Yamashita Y, Ashida H. A physiological concentration of luteolin induces phase II drug-metabolizing enzymes through the ERK1/2 signaling pathway in HepG2 cells. *Arch. Biochem. Biophys.*, 663, 151-159, 2019
 15. Ono S, Yoshida N, Maekawa D, Kitakaze T, Kobayashi Y, Kitano T, Fujita T, Okuwa-Hayashi H, Harada N, Nakano Y, Yamaji Y. 5-Hydroxy-7-methoxyflavone derivatives from *Kaempferia parviflora* induce skeletal muscle hypertrophy. *Food Sci. Nutr.*, 7, 312-321, 2019
 16. Kitakaze T, Oshimo M, Kobayashi Y, Ryu M, Suzuki YA, Inui H, Harada N, Yamaji R. Lactoferrin promotes murine C2C12 myoblast proliferation and differentiation, and myotube hypertrophy. *Mol. Med. Rep.*, 17, 5912-5920, 2018
 17. Ogawa M, Kitano T, Kawata N, Sugihira T, Kitakaze T, Harada N, Yamaji R. Daidzein down-regulates ubiquitin-specific protease 19 expression through estrogen receptor β and increases skeletal muscle mass in young female mice. *J. Nutr. Biochem.*, 49, 63-70, 2017
 18. Kitakaze T, Sakamoto T, Kitano T, Inoue N, Sugihara F, Harada N, Yamaji R. The collagen derived dipeptide hydroxyprolyl-glycine promotes C2C12 myoblast differentiation and myotube hypertrophy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 478, 1292-1297, 2016
 19. 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, 2690-2699, 2016
 20. *Kitakaze T, Harada N, Imagita H, Yamaji R. β -Carotene increases muscle mass and hypertrophy in the soleus muscle in mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, 61, 481-487, 2015

(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71回～第75回)における一般講演の演者としての発表は4件、共同研究者を含めた発表総数は12件である。近畿支部大会(第55回～第59回)の共同研究者を含めた発表総数は9件である。また、座長を務めたのは支部大会で1件である。

・過去5年間に行った *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 誌の査読は2件である。

・第76回日本栄養・食糧学会大会実行委員

(3) 特記事項

・SFRR-Asia 2019 Young Investigator Award (SFRR-Asia)、2019年4月
「A physiological concentration of luteolin induces antioxidant enzymes through the ERK1/2-mediated Nrf2/ARE pathway in human hepatoma HepG2 cells」

・日本農芸化学会関西支部賛助企業特別賞(日本農芸化学会関西支部第495回講演会)、2016年7月

「骨格筋線維タイプの違いによるカロテノイドトランスポーターCD36の発現について」

・日本ビタミン学会学生優秀発表賞受賞(日本ビタミン学会第65回大会)、2013年5月

「β-カロテンは骨格筋形成を促進する」

・第51回栄養・食糧学会近畿支部大会若手奨励賞受賞(第51回栄養・食糧学会近畿支部大会)、2012年10月

「骨格筋形成に及ぼすβ-カロテンの影響」