

(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)	食品由来ペプチドの脳神経調節作用に関する研究		
(英)	Studies on central nervous regulatory effect of food derived peptides		
氏 名:(和)	水重 貴文		
(英)	Takafumi Mizushige		
所属機関:(和)	宇都宮大学学術院 准教授		
(英)	Academic Association, Utsunomiya University, Associate Professor		
学 位:	博士(農学)	最終学歴:	平成 19 年 3 月、京都大学大学院 農学研究科食品生物科学専攻 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 19 年 4 月～平成 19 年 7 月 京都大学農学研究科 産学官連携研究員 平成 19 年 8 月～平成 21 年 8 月 米国カンザス大学医学研究科 ポスドク 平成 21 年 9 月～平成 23 年 5 月 愛媛大学農学部 特定研究員 平成 23 年 6 月～平成 26 年 2 月 京都大学学際融合教育研究 推進センター 特定助教 平成 26 年 3 月～現在 宇都宮大学農学部 准教授		
会員番号:		入会年度:	

2. 研究業績要旨(1,000 字以内)

うつや不安障害などの精神疾患は 2011 年に大疾病に認定され、その患者数は大疾病の中で最も多く深刻な問題となっている。精神疾患患者に対して医薬品が処方されることがあるが、既存の医薬品は副作用、耐性、依存などの問題が指摘されている。

申請者はこれまで、抗不安薬や抗うつ薬のスクリーニングに用いられる動物行動学的試験を用いて、食品タンパク質から生体内で生成しうる低分子ペプチドの中から不安様行動やうつ様行動を抑制するものを発見した。牛乳 α_{s1} -カゼイン由来 Tyr-Leu-Gly(YLG; 論文 13)、牛乳 β -ラクトグロブリン由来 Met-His(論文 12)、卵白アルブミン由来 Val-Tyr-Leu-Pro-Arg(論文 15)はいずれも経口投与で抗不安作用を有することを見出した。YLG の N 末端 2 残基に相当する YL が YLG と同様に強力な抗不安作用を有すること、さらにその構造—活性相関を検討し Phe-Leu(FL)や Trp-Leu(WL)も YL と同等の強さで抗不安作用を有することを見出した。これらの成果より、N 末端に芳香族アミノ酸—Leu 構造が存在することが抗不安活性に重要であることを明らかにした(論文 14)。

加えて、小麦グルテリン由来 pyroGlu-Leu (pEL) が抗うつ作用を有することを見出した(論文9)。また最近、コラーゲン分解物が抗うつ作用を有することを見出した(論文2)。コラーゲン分解物摂取時のラット脳脊髄液でコラーゲン由来の Pro-Hyp (PO) が存在しペプチド態で脳内移行することを証明した。PO は抗うつ作用を有し、現在コラーゲンの抗うつ活性成分候補として検討を進めている。

上述したそれぞれの作用についてメカニズムを解析してきた。行動薬理学的手法で関連するシグナル経路を、またモノアミンやストレスホルモンの定量や遺伝子発現測定など関連因子を明らかにした。情動行動への関与が指摘される海馬神経前駆細胞の増殖への影響を *in vivo* と *in vitro* の実験で明らかにした。

現在、食餌性ペプチドの体内動態解析や低分子ペプチドの脳内移行メカニズム解明に関する生化学的研究および新規脳神経調節成分の発見とそれらのメカニズム解明に関する栄養生理学的研究を進めている。今後も人の健康増進や疾病予防を目指し脳神経調節機能に着目した研究に努め、栄養科学研究の発展に貢献したい。

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. Nagai A, Mizushige T, Matsumura S, Inoue K, Ohinata K. Orally administered milk-derived tripeptide improved cognitive decline in mice fed a high-fat diet. *FASEB Journal*. 2019, In press.
- *② Mizushige T, Nogimura D, Nagai A, Mitsuhashi H, Taga Y, Kusubata M, Hattori S, Kabuyama Y. Ginger-Degraded Collagen Hydrolysate Exhibits Antidepressant Activity in Mice. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 65(3), 251-257, 2019. (Corresponding author)
3. Fujitani M#, Mizushige T#, Kawabata F#, Uozumi K, Yasui M, Hayamizu K, Uchida K, Okada S, Keshab B, Kishida T. Dietary Alaska pollack protein improves skeletal muscle weight recovery after immobilization-induced atrophy in rats. *PLoS One*. 14(6), e0217917, 2019. (#equal contribution)
4. Ogiwara M, Ota W, Mizushige T, Kanamoto R, Ohinata K. Enzymatic digest of whey protein and wheylin-1, a dipeptide released in the digest, increase insulin sensitivity in an Akt phosphorylation-dependent manner. *Food & Function*. 9(9), 4635-4641, 2018.
5. Osawa Y, Mizushige T, Jinno S, Sugihara F, Inoue N, Tanaka H, Kabuyama Y. Absorption and metabolism of orally administered collagen hydrolysates evaluated by the vascularly perfused rat intestine and liver in situ. *Biomedical Research*. 39(1), 1-11, 2018.
6. Mizushige T, Komiya M, Onda M, Uchida K, Hayamizu K, Kabuyama Y. Fish protein hydrolysate exhibits anti-obesity activity and reduces hypothalamic neuropeptide Y and agouti-related protein mRNA expressions in rats. *Biomedical Research*. 38(6), 351-357, 2017. (Corresponding author)
7. Aoki H, Nakato J, Mizushige T, Iwakura H, Sato M, Suzuki H, Kanamoto R, Ohinata K. Lacto-ghrestatin, a novel bovine milk-derived peptide, suppresses ghrelin secretion. *FEBS Letters*. 591(14), 2121-2130, 2017.

8. Ayabe T, **Mizushige T**, Ota W, Kawabata F, Hayamizu K, Han L, Tsuji T, Kanamoto R, Ohinata K. A novel Alaska pollack-derived peptide, which increases glucose uptake in skeletal muscle cells, lowers the blood glucose level in diabetic mice. *Food & Function*. 6(8), 2749–2757, 2015. (Corresponding author)
9. Yamamoto Y, **Mizushige T**, Mori Y, Shimmura Y, Fukutomi R, Kanamoto R, Ohinata K. Antidepressant-like effect of food-derived pyroglutamyl peptides in mice. *Neuropeptides*. 51, 25–29, 2015.
10. Miyazaki Y, Kaneko K, Iguchi S, **Mizushige T**, Kanamoto R, Yoshikawa M, Shimizu T, Ohinata K. Orally administered δ opioid agonist peptide rubiscolin-6 stimulates food intake in aged mice with ghrelin resistance. *Molecular Nutrition & Food Research*. 58(10), 2046–2052, 2014.
11. Kaneko K, **Mizushige T**, Miyazaki Y, Lazarus M, Urade Y, Yoshikawa M, Kanamoto R, Ohinata K. δ -Opioid receptor activation stimulates normal diet intake but conversely suppresses high-fat diet intake in mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 306(4), R265–272, 2014.
12. Yamada A, **Mizushige T**, Kanamoto R, Ohinata K. Identification of novel β -lactoglobulin-derived peptides, wheylin-1 and -2, having anxiolytic-like activity in mice. *Molecular Nutrition & Food Research*. 58(2), 353–358, 2014.
13. **Mizushige T**, Sawashi Y, Yamada A, Kanamoto R, Ohinata K. Characterization of Tyr-Leu-Gly, a novel anxiolytic-like peptide released from bovine α S-casein. *FASEB Journal*. 27(7), 2911–2917, 2013.
14. **Mizushige T**, Kanegawa N, Yamada A, Ota A, Kanamoto R, Ohinata K. Aromatic amino acid-leucine dipeptides exhibit anxiolytic-like activity in young mice. *Neuroscience Letters*. 543, 126–129, 2013.
15. Oda A, Kaneko K, **Mizushige T**, Lazarus M, Urade Y, Ohinata K. Characterization of ovalin, an orally active tryptic peptide released from ovalbumin with anxiolytic-like activity. *Journal of Neurochemistry*. 122(2), 356–362, 2012.
16. **Mizushige T**, Kawabata F, Uozumi K, Tsuji T, Kishida T, Ebihara K. Fast-twitch muscle hypertrophy partly induces lipid accumulation inhibition with Alaska pollack protein intake in rats. *Biomedical Research*. 31(6), 347–352, 2010.
17. **Mizushige T**, Saitoh K, Manabe Y, Nishizuka T, Taka Y, Eguchi A, Yoneda T, Matsumura S, Tsuzuki S, Inoue K, Fushiki T. Preference for dietary fat induced by release of beta-endorphin in rats. *Life Sciences*. 84(21–22), 760–765, 2009. (Corresponding author)
18. Kishida T, **Mizushige T**, Ohtsu Y, Ishikawa S, Nagamoto M, Izumi T, Obata A, Ebihara K. Dietary soy isoflavone-aglycone lowers food intake in female rats with and without ovariectomy. *Obesity (Silver Spring)*. 16(2), 290–297, 2008.
- * 19. **Mizushige T**, Mizushige K, Miyatake A, Kishida T, Ebihara K. Inhibitory effects of soy isoflavones on cardiovascular collagen accumulation in rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2007;53(1):48–52. (Corresponding author)
- * 20. **Mizushige T**, Inoue K, Fushiki T. Why is fat so tasty? Chemical reception of fatty acid on the tongue. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2007;53(1):1–4.

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

<一般講演>

第 71 回日本栄養食糧学会大会 2017 年 5 月 那覇

永井研迅、東奈央、水重貴文、蕪山由己人

コラーゲンペプチド Pro-Hyp の抗うつ作用

第 71 回日本栄養食糧学会大会 2017 年 5 月 那覇

荻原麻衣子、大田和香奈、水重貴文、金本龍平、大日向耕作

牛乳 β -lactoglobulin 由来の抗不安様ペプチド wheylin-1 によるインスリン感受性増強作用

第 70 回日本栄養食糧学会大会 2016 年 5 月 神戸

中戸絢也、青木隼人、水重貴文、岩倉浩、金本龍平、大日向耕作

大豆タンパク質由来の新しいグレリン分泌促進ペプチド

<実行委員および座長>

第 103 回日本栄養食糧学会関東支部大会シンポジウム 2019 年 3 月 宇都宮

<Journal of Nutritional Science and Vitaminology 査読>

過去5年間に4件の学術論文を査読した。

<本学会学術基金>

平成 27 年度日本栄養食糧学会学術基金 「食品由来低分子ペプチドによる摂食行動改善効果に関する研究」

(3) 特記事項

日本農芸化学会、平成 29 年度、日本農芸化学会 2017 年度大会トピックス賞 「コラーゲン由来抗うつペプチドの同定およびその脳脊髄液への移行」 永井研迅、東奈央、水重貴文、蕪山由己人

日本農芸化学会、平成 25 年度、Bioscience Biotechnology Biochemistry 論文賞 “Increased Levels of Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens and Amygdala of Rats by Ingesting a Low Concentration of a Long-Chain Fatty Acid” Adachi SI, Endo Y, Mizushige T, Tsuzuki S, Matsumura S, Inoue K, Fushiki T.

日本栄養・食糧学会、平成 23 年度、第 65 回日本栄養・食糧学会大会トピックス演題 「魚肉タンパク質による筋肉増大作用」 川端二功、水重貴文、魚住圭佑、辻智子、岸田太郎、海老原清

日本栄養・食糧学会、平成 21 年度、第 63 回日本栄養・食糧学会大会トピックス演題 「舌上における脂肪酸をリガンドとする G タンパク共役型受容体の発現」 松村成暢、江口愛、水重貴文、都築巧、井上和生、伏木亨