

(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)	食事因子と抗動脈硬化性リポ蛋白機能に関する研究		
(英)	Study on effects of food factors and anti-atherogenic lipoprotein function		
氏名：(和)	近藤(宇都) 春美		
(英)	Harumi Uto-Kondo		
所属機関：(和)	防衛医科大学校 抗加齢・血管内科 助教		
(英)	Assistant Professor, Division of Anti-aging and Vascular Medicine, National Defense Medical College		
学位：	博士(理学)	最終学歴：	平成17年3月お茶の水女子大学大学院人間文化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	お茶の水女子大学 生活環境研究センター 研究機関研究員		
会員番号：	0093936214	入会年度：	平成13年度3月

2. 研究業績要旨(1,000字以内)

高比重リポ蛋白(HDL)は心血管疾患と負の相関を示す抗動脈硬化性リポ蛋白であり、動脈硬化巣マクロファージ中の余剰なコレステロールを引き抜き、肝臓へと戻して糞便中へと排出するコレステロール逆転送作用の機能を担う。したがって、HDLの量およびコレステロール逆転送機能を増大させる等が次世代の抗動脈硬化研究のターゲットのとして注目を集めている。申請者は、これまで動脈硬化性疾患に予防的に働く食事因子に着目し、HDLによるコレステロール逆転送作用の観点から研究を進めてきた。その中で、コーヒーや野菜に豊富に含まれるポリフェノールであるカフェ酸とフェルラ酸が、マクロファージ様培養細胞においてマクロファージ細胞膜に存在するコレステロール輸送蛋白であるATPカセットトランスポーター(ABC)G1とスカベンジャー受容体クラスBタイプI(SR-BI)の発現を増加させてHDLによるコレステロール引き抜きを促進させることを見いだした。また、その促進作用にはABCG1とSR-BIのメッセンジャーRNAの安定性が関与しているという新規的作用機序を明らかにした。また、動脈硬化巣マクロファージのモデルとして放射能でラベルしたコレステロールを取り込ませたマクロファージを腹腔投与したマウスを用いて、フェルラ酸がマクロファージから引き抜かれたコレステロールの排出を増加させることを明らかにし、初めて食事因子がコレステロール逆転送を促進することを動物実験で示した。さらに、実際にヒトでも細胞培養実験および動物実験と同じ影響を及ぼすかを確認するために、ヒトの血液より採取した血清と単球で分化させたマクロファージを用いてHDLによるコレステロール引き抜き能のex

*vivo*での実験系を確立した。その結果、ヒトにおいてもコーヒー飲用後のカフェ酸やフェルラ酸を豊富に含む血清と単球で分化させたマクロファージが HDL によるコレステロール引き抜きとコレステロール輸送蛋白の発現を増加させることを明らかにした。これらの研究は、食事因子によるこれまでの HDL 量の増加作用に加え、HDL の機能の改善に着目した新たな研究課題であり、動脈硬化性疾患の予防における重要性を示すものであると考えられる。

### 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. Uto-Kondo H, Ayaori M, Kishimoto Y, Adachi T, Takiguchi S, Yakushiji E, Sasaki M, Komatsu T, Kondo K, Ikewaki K. Consumption of polyphenol-rich juar tea increases endothelium-bound extracellular superoxide dismutase levels in men with metabolic syndrome: link with LDL oxidizability. *Int J Food Sci Nutr.* in press.
2. Uto-Kondo H, Ayaori M, Ogura M, Nakaya K, Takiguchi S, Yakushiji E, Sasaki M, Ikewaki K. Study on effects of coffee polyphenols on reverse cholesterol transport. *J Natl Def Med Coll.* in press.
3. Hisada T, Ayaori M, Ohru N, Nakashima H, Nakaya K, Uto-Kondo H, Yakushiji E, Takiguchi S, Terao Y, Miyamoto Y, Adachi T, Nakamura H, Ohsuzu F, Ikewaki K, Sakurai Y. Statin inhibits hypoxia-induced endothelin-1 via accelerated degradation of HIF-1 $\alpha$  in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res.* 95:251-259. 2012
- ④ \*Iizuka M, Ayaori M, Uto-Kondo H, Yakushiji E, Takiguchi S, Nakaya K, Nakaya K, Hisada T, Sasaki M, Komatsu T, Yogo M, Kishimoto Y, Kondo K, Ikewaki K. Astaxanthin enhances ATP-Binding cassette transporter A1/G1 expressions and cholesterol efflux from macrophages. *J Nutr Sci Vitaminol.* 58:96-104. 2012
- ⑤ Kondo H, Ayaori M, Ikewaki K. Is Coffee the Next Red Wine? : Coffee polyphenol and cholesterol efflux. *Coffee: Emerging Health Effects and Disease Prevention.* 12:227-231. 2012
6. Isoda K, Kitagaki M, Niida T, Kondo H, Matsubara O, Kikuchi M, Ohsuzu F, Adachi T. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist promotes spontaneous femoral artery aneurysm formation in mice. *Am J Pathol.* 180:1254-1263. 2012
7. Ayaori M, Yakushiji E, Ogura M, Nakaya K, Hisada T, Uto-Kondo H, Takiguchi S, Terao Y, Sasaki M, Komatsu T, Iizuka M, Yogo M, Uehara Y, Kagechika H, Nakanishi T, Ikewaki K. Retinoic acid receptor agonists regulate expression of ATP-binding cassette transporter G1 in macrophages. *Biochim Biophys Acta.* 1821:561-572. 2012
8. Ozasa H, Ayaori M, Iizuka M, Terao Y, Uto-Kondo H, Yakushiji E, Takiguchi S, Nakaya K, Hisada T, Uehara Y, Ogura M, Sasaki M, Komatsu T, Horii S, Uehara Y, Mochizuki S, Yoshimura M, Ikewaki K. Pioglitazone enhances cholesterol efflux from macrophages by increasing ABCA1/ABCG1 expressions via PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$  pathway: findings from *in vitro* and *ex vivo* studies. *Atherosclerosis.* 219:141-50. 2011
9. Ogura M, Ayaori M, Terao Y, Hisada T, Iizuka M, Takiguchi S, Uto-Kondo H, Yakushiji E, Nakaya K, Sasaki M, Komatsu T, Ozasa H, Ohsuzu F, Ikewaki K. Proteasomal inhibition promotes ABCA1 and ABCG1 expressions and cholesterol efflux from macrophages *in vitro* and *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31:1980-1987. 2011
- ⑩ Terao Y, Ayaori M, Ogura M, Yakushiji E, Uto-Kondo H, Hisada T, Ozasa H, Takiguchi S, Nakaya K, Sasaki M, Komatsu T, Iizuka M, Horii S, Ikewaki K. Effect of sulfonylurea agents on reverse cholesterol *in vitro* and *in vivo*. *J Atherosclero Thromb.* 18:513-530. 2011
- ⑪ Uto-Kondo H, Ayaori M, Ogura M, Nakaya K, Ito M, Suzuki A, Takiguchi S, Yakushiji E, Terao Y, Ozasa H, Hisada T, Sasaki M, Ohsuzu F, Ikewaki K. Coffee consumption enhances HDL mediated cholesterol efflux in macrophages. *Circ Res.* 106:779-787. 2010
- ⑫ Nakaya K, Ayaori M, Uto-Kondo H, Hisada T, Ogura M, Yakushiji E, Takiguchi S, Terao Y, Ozasa H, Sasaki M, Komatsu T, Ohsuzu F, Ikewaki K. Cilostazol enhances macrophage reverse cholesterol transport *in vitro* and *in vivo*. *Atherosclerosis.* 213:135-141. 2010
13. Isoda K, Matsuki T, Kondo H, Iwakura Y, Ohsuzu F. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist induces aorticvalve disease in BALB/c mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 30:708-715. 2010

14. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H, Saita E, Iizuka M, Sone H, Yokota N, Kondo K. Effect of magnesium on postprandial serum lipid responses in healthy subjects. *Brit J Nutr.* 103:469-472. 2009
15. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H, Iizuka M, Saita E, Sone H, Kurata H, Kondo K. Astaxanthin suppresses scavenger receptor expression and matrix metalloproteinase activity in macrophages. *Eur J Nutr.* 49:119-126. 2009
16. Uto-Kondo H, Ohmori R, Kiyose C, Kishimoto Y, Saito H, Igarashi O, Kondo K. Tocotrienol suppresses adipocyte differentiation and Akt phosphorylation in 3T3-L1 preadipocytes. *J Nutr.* 139:51-57. 2009
17. Uto-Kondo H, Tani M, Kiyose C, Usuda M, Taguchi C, Hasegawa M, Machida N, Kishimoto Y, Saito H, Ueda T, Igarashi O, Kondo K. Gamma-tocopherol accelerated sodium excretion in a dose dependent manner with high sodium intake in rats. *J Clin Biochem Nutr.* 41:211-217. 2007
18. \*Uto-Kondo H, Kiyose C, Ohmori R, Saito H, Taguchi C, Kishimoto Y, Machida N, Hasegawa M, Yoshioka E, Saita E, Hirata Y, Igarashi O, Kondo K. The coantioxidant activity of carboxyethyl-6-hydroxychromans and  $\alpha$ -tocopherol. *J Nutr Sci Vitaminol.* 53:301-305.2007
19. \*Uto H, Kiyose C, Saito H, Ueda T, Nakamura T, Igarashi O, Kondo K. Gamma-tocopherol enhances sodium excretion as a natriuretic hormone precursor. *J Nutr Sci Vitaminol.* 50:277-282. 2004
20. \*Nghiem Nguyet Thu, Sakurai C, Uto H, Nguen Van Chuyen, Do Thi Kim Lien, Yamamoto S, Ohmori R, Kondo K. The polyphenol content and antioxidant activities of the main edible vegetables in northern Vietnam. *J Nutr Sci Vitaminol.* 50:203-210. 2004

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

<一般発表>

第66回日本栄養・食糧学会（平成24年5月、宮城）

- ・近藤春美、綾織誠人、余郷麻希子、佐々木誠、滝口俊一、薬師寺恵美、飯塚麻貴、池脇克則：コレステロール負荷・吸収阻害が血清脂質およびコレステロール逆転送に及ぼす影響—ハムスターにおける検討

第65回日本栄養・食糧学会大会（平成23年5月、東京）

- ・近藤春美、綾織誠人、滝口俊一、薬師寺恵美、寺尾吉生、佐々木誠、飯塚麻貴、小松知広、堀井俊平、池脇克則：シトルリンはマクロファージからのコレステロール搬出を促進する
- ・飯塚麻貴、綾織誠人、滝口俊一、薬師寺恵美、寺尾吉生、佐々木誠、近藤春美、小松知広、堀井俊平、池脇克則：アスタキサンチンによるコレステロール逆転送作用に及ぼす影響

第63回日本栄養・食糧学会大会（平成21年5月、長崎）

- ・近藤春美、綾織誠人、小倉正恒、中家和宏、滝口俊一、薬師寺恵美、寺尾吉生、佐々木誠、大鈴文孝、池脇克則：コーヒー成分はHDLによるマクロファージからのコレステロール搬出を促進する

第62回日本栄養・食糧学会大会（平成20年5月、埼玉）

- ・近藤春美、綾織誠人、小倉正恒、中家和宏、楠原正俊、大鈴文孝：アピゲニンがTHP-1細胞のコレステロール引き抜きに及ぼす影響

<その他>

平成24年より本学会主催 第12回アジア栄養学会議2015 広報委員を担当

(3) 特記事項

- ・ 第 43 回日本動脈硬化学会、平成 23 年 7 月、若手研究者奨励賞  
Coffee consumption enhances HDL-mediated cholesterol efflux in macrophages.
- ・ 第 44 回日本生活習慣病学会、平成 22 年 1 月、会長賞  
シトルリンはマクロファージからのコレステロール搬出を促進して HDL 機能を改善する