

(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)	ポリフェノールの消化管シグナルを介した生体調節機能解明に関する研究		
(英)			
氏名：(和)	山下 陽子		
(英)			
所属機関：(和)	神戸大学大学院農学研究科 准教授		
(英)	Kobe University Department of Agribioscience		
学位：	博士(学術)	最終学歴：	2013年3月神戸大学大学院博士課程後期課程修了
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	2013年4月1日	神戸大学大学院特命助教(農学研究科)	
	2019年4月1日	同大学 准教授～現在に至る	
会員番号：		入会年度：	2010年度

2. 研究業績要旨(1,000字以内)

非栄養素であるポリフェノールのうち、プロシアニジンやテアフラビンなどの縮合型タンニンはほとんど体内に吸収されない難吸収性であり、これまで生体利用性が低いと考えられていた。本研究では、難吸収性のポリフェノールの特性に着目して、消化管を起点とする新奇の生理機能と作用機構を明らかにした。例えば、プロシアニジン高含有カカオポリフェノール組成物やクロダイズ種皮ポリフェノール組成物、テアフラビンを高含有する紅茶ポリフェノール組成物が肥満・高血糖予防に寄与する作用機構を解明した。その作用機構の一端は、消化管ホルモンである Glucagon like peptide-1(GLP-1)の分泌促進を介して、血糖上昇を抑制するとともに、全身のエネルギー代謝を調節する AMP-activated protein kinase を活性化し、肥満・高血糖予防に寄与することを見出した。また、プロシアニジンによる GLP-1 分泌促進作用により、視床下部における摂食因子の発現が調節された結果、過食が抑制されることで、肥満予防に繋がる作用機構も明らかにした。さらに、プロシアニジンによる GLP-1 分泌促進は、cAMP の上昇を誘導して血管内皮型一酸化窒素合成酵素を活性化させ、血管機能の向上に寄与する新奇な生体調節機能を見出した。血管機能向上作用は、クロダイズを用いたヒト試験でも有効性を確認した。このようなプロシアニジンの生体調節機能に対し、日内変動するサーカディアンリズムとの関わり合いについても検証を行い、プロシアニジンは、マウスの非活動期初期(ヒトでの遅い夕食)によるエネルギー代謝の低下に対して、強く効果を

発揮すること、それにも GLP-1 の分泌促進効果が投与するタイミングで異なることが関わっていることを見出した。さらに、これらの現象に時計遺伝子が関わっている可能性も発見した。この発見は、体内時計(サーカディアンリズム)を考慮した視点から、最も効果的なポリフェノールの摂取タイミングがあることを提言し得る重要な知見になると考えている。以上のように、難吸収性ポリフェノールが消化管ネットワークを起点としてさまざまな生理機能を発揮することと、その作用機構を明らかにした食品機能学的基礎研究による成果は、食による健康長寿の延伸に貢献しうる重要な発見であると考えている。

### 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。

#### 学術論文

1. **Yamashita, Y.**, Sakakibara, H., Toda, T., Ashida, H. Insights into the potential benefits of black soybean ( *Glycine max L.*) polyphenols in lifestyle diseases. *Food Funct. Review*. Vol. 11, pp. 7321-7339 (2020).
2. **Yamashita, Y.**, Nakamura, A., Nanba, F., Saito, S., Toda, T., Nakagawa, J., Ashida, H. Black Soybean Improves Vascular Function and Blood Pressure: A Randomized, Placebo Controlled, Crossover Trial in Humans. *Nutrients* Vol. 12, pp. 2755 (2020).
3. Hironao, K.Y., Ashida, H., **Yamashita, Y.** The cacao procyanidin extract-caused anti-hyperglycemic effect was changed by the administration timings. *J Clin Biochem Nutr*. Vol. 67, pp. 61-66 (2020).
4. Domae, C., Nanba, F., Maruo, T., Suzuki, T., Ashida, H., **Yamashita, Y.** Black soybean seed coat polyphenols promote nitric oxide production in the aorta through glucagon-like peptide-1 secretion from the intestinal cells. *Food Funct.* Vol. 10, pp. 7875-7882 (2019).
5. **Yamashita, Y.**, Okabe, M., Natsume, M., Ashida, H. Cacao liquor procyanidins prevent postprandial hyperglycemia by increasing glucagon-like peptide-1 activity and AMP-activated protein kinase  $\alpha$  phosphorylation in ICR mice. *J Nutr Sci*. Vol. 8, e2 (2019).
6. \***Yamashita, Y.**, Mitani, T., Wang, L., Ashida, H. Methylxanthine Derivative-Rich Cacao Extract Suppresses Differentiation of Adipocytes through Downregulation of PPAR $\gamma$  and C/EBPs. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. Vol. 64, pp. 151-160 (2018)
7. \*Mitani, T., Nagano, T., Harada, K., **Yamashita, Y.**, Ashida, H. Caffeine-stimulated intestinal epithelial cells suppress lipid accumulation in adipocytes. *J Nutr Sci Vitaminol*. Vol. 63, pp. 331-328 (2017)
8. **Yamashita, Y.**, Wang, L., Nanba, F., Ito, C., Toda, T., and Ashida, H. Procyanidin promotes translocation of glucose transporter 4 in muscle of mice through activation of insulin and AMPK signaling pathways. *PLoS ONE*. Vol. 11, pp. e0161704 (2016)
9. Sawada, K $^{\dagger}$ ., **Yamashita, Y $^{\dagger}$** ., Zhang, T., Nakagawa, K., and Ashida, H. Glabridin induces glucose uptake via the AMP-activated protein kinase pathways in muscle cells. *Mol Cell Endocrinol*. Vol. 393, pp. 99-108 (2014).  $^{\dagger}$ Equally contribution as the first author
10. **Yamashita, Y.**, Wang, L., Tanaka, Y., Zhang, T., and Ashida, H. Fermented tea suppresses adiposity through the activation of AMPK and modulation of its downstream events. *Food Funct.* Vol. 5, pp. 2420-2429 (2014)
11. **Yamashita, Y.**, Okabe, M., Natsume, M., and Ashida, H. Cinnamtannin A2, a tetrameric procyanidin, increases GLP-1 activity and insulin secretion. *Biosci Biotechnol Biochem*. Vol. 77, pp. 888-891 (2013).
12. **Yamashita, Y.**, Wang, L., Tainshun, Z., Nakamura, T., and Ashida, H. Improvement of glucose intolerance by fermented tea through promoting translocation of glucose transporter in skeletal muscle of mice. *J Agric Food Chem*. Vol. 60, pp. 11366-11371 (2012).
13. **Yamashita, Y.**, Okabe, M., Natsume, M., and Ashida, H. Prevention mechanisms of glucose intolerance and obesity by cacao liquor procyanidin extract in high-fat diet-fed C57BL/6 mice. *Arch Biochem Biophys*. Vol. 527, pp. 95-104 (2012).
14. **Yamashita, Y.**, Okabe, M., Natsume, M., and Ashida, H. Cacao liquor procyanidin extract improves glucose tolerance by enhancing GLUT4 translocation and glucose uptake in skeletal muscle. *J Nutr Sci*. Vol. 1, pp. e2(9 page) (2012).
15. \*Kobayashi, M., Matsuda, Y., Iwai, H., Hiramitsu, M., Inoue, T., Katagiri, T., **Yamashita, Y.**, Ashida, H., Murai, A., and Horio, F. Coffee improves

insulin-stimulated Akt phosphorylation in liver and skeletal muscle in diabetic KK-Ay mice. *J Nutr Sci Vitaminol*. Vol. 58, pp. 408-414 (2012).

#### 著書

16. 山下陽子、芦田均：黒大豆ポリフェノール、「血流改善成分の開発と応用」、大澤俊彦 監修、シーエムシー出版、第2章、pp. 100-106 (2018).
17. Yamashita, Y., Yoshioka, Y., and Ashida, H.: Health beneficial functions of black soybean polyphenols. *Food Biotechnology 3rd Edition, CRC Press, in press* (2018).
18. 山下陽子、芦田均.:食品因子による栄養機能制御:プロシアニジンによる血糖ならびに脂質代謝調節, 日本栄養・食糧学会監修, 芦田均, 立花宏文, 原博 編集, 建帛社, 総ページ数 281, 第12章, 177-19 (2015).

#### 総説

19. 山下陽子、芦田均：セミナー室「プロシアニジンの機能性」化学と生物, Vol. 54, pp. 747-752 (2016).
20. 山下陽子、芦田均: 今日の話「プロシアニジンの新たな生体調節機能」化学と生物, Vol. 52, pp. 493-494 (2014).

その他、原著論文:45報(計60報)、著書:1編(計4編)、総説:7報(計9報) (日本栄養食糧学会誌1報を含む)

(2) 過去5年間の本学会での活動状況  
日本栄養食糧学会近畿支部 参与(2019~)

#### 学会発表

2020年

第74回日本栄養・食糧学会大会

- ・ 廣直賢勇、光橋雄史、芦田均、山下陽子:プロシアニジン組成物による食後血糖上昇抑制効果と概日リズムの関係<令和2年度日本栄養・食糧学会学生優秀発表賞受賞>
- ・ 白岩真梨子、芦田均、山下陽子:黒大豆種皮由来プロシアニジン高含有組成物による脂肪細胞分化抑制とその作用機構解明
- ・ 図子満里奈、芦田均、山下陽子:黒大豆種皮抽出物による摂食の制御とその作用機構
- ・ 長谷川莉沙、劉軼韻、北風智也、山下陽子、芦田均:アシタバ由来カルコンによる脂肪分解と白色脂肪細胞のベージュ化促進効果
- ・ 田中航、松山弘希、横山大悟、山下陽子、芦田均、窄野昌信、榊原啓之:ApoE欠損マウスを用いた黒大豆種皮抽出物による血中/肝臓中脂質低下効作用の評価

2019年

第73回日本栄養・食糧学会大会

- ・ 山下陽子、難波文男、鈴木利雄、芦田均:黒大豆種皮由来ポリフェノールの脂肪蓄積予防効果とその作用機構
- ・ 廣直賢勇、黄舒皎、光橋雄史、芦田均、山下陽子:カカオポリフェノール抽出物による時計遺伝子の調節とその作用機構解明
- ・ 田暁闊、北風智也、山下陽子、芦田均:ウコンに含まれるビスクロンが肝臓の脂質代謝に及ぼす影響の検討
- ・ 北風智也、山下陽子、芦田均:ベンゾピレンによる時計遺伝子発現の異常に対するポリフェノール類の抑制効果について
- ・ Hao Jiang, Yasukiyo Yoshioka, Sihao Yuan, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida: Enzymatically modified isoquercitrin promotes energy metabolism through activating AMPK $\alpha$  in C57BL/6 mice

13th Asian Congress of Nutrition

- ・ Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida: Roasted black soybean improved vascular function

in human.

- Tomoya Kitakaze, Atsushi Makiyama, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida: Molecular mechanism of physiological concentration of luteolin-Induced Nrf2 activation.
- Hitoshi Ashida, Yasukiyo Yoshioka, Yoko Yamashita: Glabridin inhibits dexamethasone-induced muscle atrophy.

第 58 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会

- Hao Jiang, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida: Prevention effects of quercetin and its glucosides on glucose and lipid metabolism in high-fat diet-fed mice after long-term feeding.

2018 年

第 72 回日本栄養・食糧学会大会

- 山下陽子、姜浩、白鞘大志、綾恵弥、芦田均：ケルセチンとその配糖体が血糖調節に及ぼす効果
- 仲村明日賀、王柳青、難波文男、戸田登志也、芦田均、山下陽子：健常者を対象としたクロダイズ加工品摂取による血管機能向上効果(ヒト試験)の検証
- 小池亮裕、難波文男、戸田登志也、芦田均、山下陽子：クロダイズ種皮由来ポリフェノールによる脂肪蓄積の抑制とその作用機構
- 寒川祐美、山下陽子、芦田均：アシタバカルコンによる筋タンパク質分解抑制効果の検証とその分子機構解明
- 北風智也、牧山敦志、山下陽子、芦田均：芳香族炭化水素受容体の活性化と抑制作用をもつ食品成分による時計遺伝子の発現変動について
- 綾恵弥、白鞘大志、山下陽子、芦田均：フラボノールの B 環カテコール構造が筋肉細胞へのグルコース取り込み促進を介した食後高血糖予防効果に重要である
- 山本美桜、吉岡泰淳、山下陽子、芦田均：クロダイズポリフェノールの非アルコール性脂肪肝疾患予防効果について

第 57 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会

- 山下陽子、吉岡泰淳、久保田祐介、芦田均：グラブリジンが筋萎縮予防におよぼす影響とその作用機構について
- 吉川美樹、北風智也、原田直樹、乾博、山下陽子、芦田均、山地亮一：レチノイン酸誘発性トランスグルタミナーゼ 2 は分泌タンパク質として筋肥大を誘発する
- 牧山敦志、北風智也、山下陽子、芦田均：生理的濃度域でのルテオリンの投与タイミングの違いによる薬物代謝酵素の発現について<若手優秀発表者賞受賞>
- 寒川祐美、山下陽子、芦田均：アシタバ由来カルコンによるステロイド性筋萎縮の抑制効果について<若手優秀発表者賞受賞>

2017 年

第 71 回日本栄養・食糧学会大会

- 山下陽子、中川格、岸田秀之、芦田均：グラブリジンの高血糖抑制効果について。
- 吉岡泰淳、難波文男、戸田登志也、山下陽子、芦田均：黒大豆種皮ポリフェノールは TGFβ1 の誘導する肝線維化を阻害する。

第 56 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会

- 山本美桜、吉岡泰淳、山下陽子、芦田均：黒大豆種皮抽出物は肝臓の酸化ストレスを抑制する。
- 白鞘大志、池田真規、長野智哉、山下陽子、Salvatore Genovese、芦田均：プロポリス由来成分による高血糖予防効果の解明。
- 前田歩海、白尾健、吉岡泰淳、赤川貢、山下陽子、芦田均：ピペリンは ROS の産生を介してグルコース取り込みを促進する。
- 寒川祐美、山下陽子、芦田均：アシタバカルコンによる筋タンパク質分解抑制効果に関する研究。

2016 年

#### 第 70 回日本栄養・食糧学会大会

- ・ 光橋 雄史、山下 陽子、芦田 均：カカオポリフェノール抽出物の投与タイミングと時計遺伝子の発現量および血糖調節作用の関係<トピックス演題>
- ・ 前田 歩海、赤川 貢、山下 陽子、芦田 均：ピペリンは骨格筋において AMPK シグナル経路を介してグルコース取り込みを上昇させる。
- ・ 中井 里香、福田 俊、山下 陽子、芦田 均：クルクミンおよびその誘導体による AhR を介した薬物代謝酵素の発現調節機構の解明。
- ・ 吉岡 泰淳、山下 陽子、岸田 英之、中川 格、芦田 均：グラブリジン含有組成物のマウスにおける筋肉増強作用機構。
- ・ 芦田 均、張 天順、山下 陽子、山本 憲朗：カルコンを高含有するアシタバ抽出物の肥満予防効果。
- ・ 山下 陽子、光橋 雄史、夏目 みどり、芦田 均：カカオポリフェノールの時間遺伝子に制御されたエネルギー代謝について。 <シンポジウム講演>

#### 第 55 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会

- ・ 山下陽子、難波文男、戸田登志也、芦田均：黒大豆種皮由来のプロシアニジンとアントシアニンの肥満・高血糖予防効果とその作用機構。
- ・ 劉軼韻、山本憲朗、山下陽子、芦田均：アシタバカルコンは白色脂肪細胞のベージュ化促進を介して脂肪蓄積量を低下させる。
- ・ 光橋雄史、山下陽子、芦田均：カカオポリフェノール抽出物の投与タイミングと時計遺伝子の関係。

2015 年

#### 12th Asian Congress of Nutrition

- ・ Hitoshi Ashida, Takakazu Mitani, Liuqing Wang, Yoko Yamashita: Cacao extract inhibits adipogenesis through suppressing the expression of PPAR gamma and C/EBP alpha.
- ・ Yoko Yamashita, Liuqing Wang, Hitoshi Ashida: Oolong, black and pu-erh tea suppresses adiposity in mice via activation of AMP-activated protein kinase.
- ・ Rika Nakai, Yuki Kimura, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida: Kaempferol modulates expression of drug-metabolizing enzymes through the AhR and Nrf2 pathways in HepG2 cells.
- ・ Yuji Mitsuhashi, Hitoshi Ashida, Yoko Yamashita, Midori Natsume: Cacao polyphenol promotes energy metabolism under the circadian clock gene expressions.

#### 第 54 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会

- ・ 吉岡泰淳、李岫、難波文男、戸田登志也、山下陽子、芦田均：黒豆種皮含有ポリフェノールは酸化的 DNA 損傷を抑制する。
- ・ 王柳青、山下陽子、芦田均：施肥条件の異なる黒大豆における抗酸化成分の含量変化について。
- ・ 長野智哉、若木(上田)学、林原香織、山下陽子、芦田均：EGCG の筋肉細胞におけるグルコース取り込み促進作用機構の解明。
- ・ 前田歩海、赤川貢、山下陽子、芦田均：サフラナールとピペリンは相乗的なグルコース取り込み促進効果を示すのか?
- ・ 中井里香、王柳青、山下陽子、芦田均：ダイオキシンが誘導する薬物代謝酵素の発現に対するルテオリンとケンフェロールの抑制効果。

座長：本大会 4 回

シンポジウムオーガナイザー：本大会 1 回

シンポジスト：本大会 2 回

実行員等：

- ・ 第 70 回日本栄養・食糧学会大会実行委員
- ・ 第 54 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会実行委員

第6回栄養学を志す若手のためのフォーラム「和食とその機能性から健康長寿を考える」  
実行委員代表（日本栄養食糧学会近畿支部・日本栄養改善学会近畿支部共催）

査読：J. Nutr. Sci. Vitaminol.誌の査読 2回

(3) 特記事項

**【受賞歴（賞名、受賞タイトル、受賞年）】**

1. 平成30年度優秀若手研究賞「理事賞」：神戸大学学長表彰（2018）
2. 日本農芸化学会2018年度大会<農芸化若手女性研究者賞>：プロシアニジンの高血糖・肥満予防効果に関する研究（2018）
3. 第3回ネイチャーインダストリーアワード<特別賞>：メタボリックシンドロームの予防・改善に寄与する機能性成分の網羅的探索法と作用機構解明ならびにそれを高含有する農作物生産のための環境創造型農業の開発（2014）
4. 第19回日本フードファクター学会学術集会<Young Investigator Award 第1位>：グラブリジンの筋肉細胞における高血糖抑制効果とその作用機構（2014）
5. 第18回日本フードファクター学会学術集会<Young Investigator Award 銅賞>：カカオ由来プロシアニジンによるインクレチン効果を介した血糖調整作用（2013）
6. 第5回食品薬学シンポジウム<優秀発表賞>：カカオポリフェノールの高血糖・肥満抑制効果とその作用機構（2013）
7. 第60回日本食品科学工学会<優秀発表賞>：重合度の異なるカカオ由来プロシアニジンが筋肉細胞でのGLUT4膜移行を介したグルコース取り込みにおよぼす効果（2013）
8. 第10回ひょうご女性未来会議<標賞>（2012）
9. 第8回日本カテキン学会<最優秀プレゼンテーション賞>：エピカテキン重合体であるプロシアニジンを高含有する組成物の肥満予防効果（2011）
10. ICoFF2011<トラベルアワード>：Cacao liquor procyanidin extract suppresses hyperglycemia through promotion of glucose uptake accompanied by translocation of glucose transporter 4 in muscle.（2011）
11. 神戸大学若手フロンティア研究会2010<最優秀賞>：カカオ抽出物（CLPr）の糖尿病予防および改善効果について（2010）