

(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)	スルフィド類をはじめとした食品因子の抗がん、抗アルツハイマー病作用に関する研究		
(英)	Studies on the anti-cancer and anti-Alzheimer's disease effect of food factors including sulfides		
氏名:(和)	細野 崇	生年月日:	
(英)	Takashi Hosono		
所属機関:(和)	日本大学 生物資源科学部 生命化学科 専任講師		
(英)	Department of Chemistry and Life Science, Nihon University College of Bioresource Sciences, Lecturer		
学位:	博士(生物資源科学)	最終学歴:	平成18年3月、日本大学大学院 生物資源科学研究科 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18年4月～平成19年3月 日本大学 COE 博士研究員 平成19年4月～平成22年3月 国立長寿医療センター研究所 研究員 平成22年4月～平成24年3月 日本大学生物資源科学部生命化学科 助手 平成24年4月～平成27年3月 日本大学生物資源科学部生命化学科 助教 平成27年3月～平成28年3月 カリフォルニア大学サンフランシスコ校 博士研究員 平成27年4月～現在 日本大学生物資源科学部生命化学科 専任講師		
会員番号:		入会年度:	平成14年

2. 研究業績要旨(1,000字以内)

がんや認知症など加齢に伴って発症する生活習慣病に対しては、治療法の確立に加えて食事の改善による予防法の確立が急務である。申請者は、食事との関連が深い消化器系のがんや、脂質代謝異常が一因となるアルツハイマー病の予防と発症遅延に関わる基礎研究を実施し、これらの疾患の予防に資する以下の新しい知見を得ることができた。

(1) 食品成分の抗がん作用に関する研究

食品成分には強い生理活性を示すものがある。ガーリックの香気成分ジアリルトリスルフィド(DATS)は、分子中に硫黄原子を3つ含み他に類をみない機能を示す。申請者は、DATSやその類縁体の有機合成法を確立し(論文13)、DATSが大腸がん細胞に対し強力な増殖抑制

作用を示すことを見出した。その作用機構について詳細に検討した結果、DATS は細胞骨格タンパク質である β -tubulin の 12 番目と 354 番目のシステイン残基を酸化修飾することでその機能を低下させること、細胞分裂時の紡錘糸の形成を阻害して細胞周期が停止することをはじめ明らかにした(論文 17, 19)。さらに DATS の抗炎症作用、血小板凝集抑制作用、肝障害抑制作用についても明らかにした(論文 3, 7, 8, 13, 15, 学会発表 1, 6, 7, 12, 15, 16)。

(2) 食品成分によるアルツハイマー病(AD)予防に関する研究

脳は神経軸索の絶縁のために脂質を多く含む組織であり、AD のような神経変性疾患と脂質は密接に関連する。AD の発症には長い年月を要することから、食事による予防が有効であると考へた。そこで申請者は、1)脳を構成するリン脂質の脂肪酸組成が末梢組織とは異なり、多価不飽和脂肪酸が多いこと、2)これらの脂肪酸は加齢に伴って存在量が低下することに着目し、脂質組成の異なる食事の摂取が AD の病態に及ぼす影響について検討した。その結果、多価不飽和脂肪酸を高含有する飼料は、AD の進行に伴う認知機能の低下を抑制することを明らかにした(論文 5, 6)。現在、魚油の摂取が脳内炎症と認知機能に及ぼす影響について、さらに検討を行っている。

近年、生命寿命の延伸により、がん、認知症患者が急増し、大きな社会問題となっている。本研究で得られた知見は、加齢にともなって発症する疾患の予防に対し、栄養学を切り口とした新しいアプローチの可能性を示しており、医学・薬学等の周辺関連分野にも広く貢献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 Hasegawa Y, Ikeda K, Chen Y, Alba DL, Stiffler D, Shinoda K, **Hosono T**, Maretich P, Yang Y, Ishigaki Y, Chi J, Cohen P, Koliwad SK, Kajimura S. Repression of adipose tissue fibrosis through a PRDM16-GTF2IRD1 complex improves systemic glucose homeostasis. *Cell Metabolism*. 27(1), 180-194, 2018.
- 2 Miura A, Ishiguro K, Koizumi K, Yaita Y, Ozaki-Masuzawa Y, **Hosono T**, Seki T. Effects of pharmacological inhibition of plasminogen binding on liver regeneration in rats. *Bioscience Biotechnology Biochemistry*. 81(11), 2105-2111, 2017.
- 3* Seki T, **Hosono T**. Prevention of cardiovascular diseases by garlic-derived sulfur compounds. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 61 Suppl, S83-S85, 2017.
- 4 Shinoda K, Ohyama K, Hasegawa Y, Chang HY, Ogura M, Sato A, Hong H, **Hosono T**, Sharp LZ, Scheel DW, Graham M, Ishihama Y, Kajimura S. Phosphoproteomics identifies CK2 as a negative regulator of beige adipocyte thermogenesis and energy expenditure. *Cell Metabolism*. 22(6), 997-1008, 2015.
- 5 **Hosono T**, Mouri A, Nishitsuji K, Jung CG, Kontani M, Tokuda H, Kawashima H, Shibata H, Suzuki T, Nabehsima T, Michikawa M. Arachidonic or docosahexaenoic acid diet prevents memory impairment in Tg2576 mice. *Journal of Alzheimer's Disease*. 48(1), 149-62, 2015.
- 6 **Hosono T**, Nishitsuji K, Nakamura T, Jung CG, Kontani M, Tokuda H, Kawashima H, Kiso Y, Suzuki T, Michikawa M. Arachidonic acid diet attenuates brain A β deposition in Tg2576 mice. *Brain Research*. 1613, 92-99, 2015.
- 7 Watanabe K, **Hosono T***, Watanabe K, Hosono-Fukao T, Ariga T, Seki T. Diallyl trisulfide induces apoptosis in Jurkat cells by the modification of cysteine residues in thioredoxin. *Bioscience Biotechnology Biochemistry*. 78(8), 1418-1420, 2014. (*corresponding author)
- 8 Suda S, Watanabe K, Tanaka Y, Watanabe K, Tanaka R, Ogihara J, Ariga T, Hosono-Fukao T, **Hosono T***, Seki T. Identification of molecular target of diallyl trisulfide in leukemic cells. *Bioscience Biotechnology Biochemistry*. 78(8), 1415-1417, 2014. (*corresponding author)

- 9 Shen Y, Honma N, Kobayashi K, Jia LN, **Hosono T***, Shindo K, Ariga T, Seki T. Cinnamon extract enhances glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myocytes by inducing LKB1-AMP-activated protein kinase signaling. *PLoS One*. 9(2), e87894, 2014. (*corresponding author)
- 10 Nishitsuji K, **Hosono T**, Nakamura T, Bu G, Michikawa M. Apolipoprotein E regulates the integrity of tight junctions in an isoform-dependent manner in an *in vitro* blood-brain barrier model. *Journal of Biological Chemistry*. 286(20), 17536-17542, 2011.
- 11 Nishitsuji K, **Hosono T**, Uchimura K, Michikawa M. Lipoprotein lipase is a novel amyloid β (A β)-binding protein that promotes glycosaminoglycan-dependent cellular uptake of A β in astrocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 286(8), 6393-6401, 2011.
- 12 Shen Y, Fukushima M, Ito Y, Muraki E, **Hosono T**, Seki T, Ariga T. Verification of the antidiabetic effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) using insulin-uncontrolled type 1 diabetic rats and cultured adipocytes. *Bioscience Biotechnology Biochemistry*. 74(12), 2418-2425, 2010.
- 13 Iitsuka Y, Tanaka Y, Hosono-Fukao T, **Hosono T**, Seki T, Ariga T. Relationship between lipophilicity and inhibitory activity against cancer cell growth of nine kinds of alk(en)yl trisulfides with different side chains. *Oncology Research*. 18(11-12), 575-582, 2010.
- 14 *Torimitsu M, Nagase R, Yanagi M, Homma M, Sasai Y, Ito Y, Hayamizu K, Nonaka S, **Hosono T**, Kise M, Seki T, Ariga T. Replacing white rice with pre-germinated brown rice mildly ameliorates hyperglycemia and imbalance of adipocytokine levels in type 2 diabetes model rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 56(5), 287-292, 2010.
- ⑮ Hosono-Fukao T, **Hosono T**, Seki T, Ariga T. Diallyl trisulfide protects rats from carbon tetrachloride-induced liver injury. *Journal of Nutrition*. 139(12), 2252-2256, 2009.
- 16 Nakamura T, Watanabe A, Fujino T, **Hosono T**, Michikawa M. Apolipoprotein E4 (1-272) fragment is associated with mitochondrial proteins and affects mitochondrial function in neuronal cells. *Molecular Neurodegeneration*. 4, 35, 2009.
- ⑰ **Hosono T**, Hosono-Fukao T, Inada K, Tanaka R, Yamada H, Iitsuka Y, Seki T, Hasegawa I, Ariga T. Alkenyl group is responsible for the disruption of microtubule network formation in human colon cancer cell line HT-29 cells. *Carcinogenesis*. 29(7), 1400-1406, 2008.
- 18 Seki T, **Hosono T**, Hosono-Fukao T, Inada K, Tanaka R, Ogihara J, Ariga T. Anticancer effects of diallyl trisulfide derived from garlic. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 17 Suppl 1, 249-252, 2008.
- ⑲ **Hosono T**, Fukao T, Ogihara J, Ito Y, Shiba H, Seki T, Ariga T. Diallyl trisulfide suppresses the proliferation and induces apoptosis of human colon cancer cells through oxidative modification of β -tubulin. *Journal of Biological Chemistry*. 280(50), 41487-41493, 2005.
- 20 Fukao T, **Hosono T**, Misawa S, Seki T, Ariga T. The effects of allyl sulfides on the induction of phase II detoxification enzymes and liver injury by carbon tetrachloride. *Food and Chemical Toxicology*. 42(5), 743-749, 2004.

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

日本栄養・食糧学会 参与 平成 30 年度～

第 12 回 アジア栄養学会議 (ACN2015) 広報委員

一般発表 19 回(うち、筆頭発表 1 回)

第 72 回 日本栄養・食糧学会大会(平成 30 年 5 月、岡山)

- 森下裕菜、奥江 紗知子、増澤(尾崎)依、**細野 崇**、関 泰一郎
ガーリック由来香気成分 diallyl trisulfide は I κ B 分解阻害を介さずに抗炎症作用を発揮する
- 小坂浩輝、川端航太、増澤(尾崎)依、小西守周、伊藤信行、**細野 崇**、竹中麻子、関 泰一郎
タンパク質低栄養により誘導される FGF21 が脂質代謝と体熱産生に及ぼす影響について

3. ○石倉菜奈、三浦 徳、増澤(尾崎)依、細野 崇、関 泰一郎
コリン欠乏・メチオニン減量高脂肪食による非アルコール性脂肪肝炎モデルの病態解析
4. ○世良悠夏、小島貴之、増澤(尾崎)依、細野 崇、関 泰一郎
高脂肪食給餌による肥満誘導メカニズムの解明
5. ○池田彩菜、石倉菜奈、三浦 徳、増澤(尾崎)依、細野 崇、関 泰一郎
非アルコール性脂肪肝炎モデルマウスにおける脂質代謝関連因子の発現動態に関する研究

第 71 回 日本栄養・食糧学会大会(平成 29 年 5 月、沖縄)

6. ○細野 崇、奥江 紗知子、飯塚美玖、増澤(尾崎)依、関 泰一郎
ガーリック由来有機硫黄化合物 diallyl trisulfide は LPS によって誘導される TLR4 活性化を阻害する
7. ○中口夏美、佐藤 明日香、増澤(尾崎)依、細野 崇、関 泰一郎
ADP による血小板凝集に着目したガーリック由来香气成分の血液凝固抑制作用の解明
8. ○岡本 篤、小池美鈴、増澤(尾崎)依、細野 崇、関 泰一郎
コール酸摂取は胆汁酸代謝の活性化を介して、高脂肪食による体重増加を抑制する
9. ○瀬尾希来、佐々木 佳菜、増澤(尾崎)依、細野 崇、関 泰一郎
温度環境が UCP-1 発現と脂質代謝に及ぼす影響
10. ○小島貴之、守川直樹、渡邊 諒、増澤(尾崎)依、細野 崇、関 泰一郎
摂食時間制限が高脂肪食負荷マウスの酸素消費量および体温に及ぼす影響
11. ○増澤(尾崎)依、戸田 友美子、永田真理、原 昇平、野口真行、小西守周、伊藤信行、細野 崇、竹中麻子、関 泰一郎
タンパク質低栄養が誘導する FGF21 による肝臓脂肪蓄積抑制機構の解析

第 70 回 日本栄養・食糧学会大会(平成 28 年 5 月、神戸)

12. ○奥江 紗知子、今井孝俊、日吉滉平、船戸里香、中口夏美、林 浩和、横山令奈、細野 崇、関 泰一郎
ガーリック由来有機硫黄化合物の抗炎症作用とその作用メカニズムに関する研究
13. ○岡本 篤、小島貴之、細野 崇、関 泰一郎
ガーリックオイルの肥満改善効果とそのメカニズムの解明
14. ○中口夏美、小林 裕、小島貴之、中島 史津子、三浦 徳、細野 崇、関 泰一郎
食餌誘導性肥満マウスでは血小板凝集能が亢進する

第 69 回 日本栄養・食糧学会大会(平成 27 年 5 月、横浜) (ACN2015)

15. ○Sayaka Araki, Koji Kimura, Ayano Kugu, Takashi Hosono, Taiichiro Seki
Diallyl trisulfide protects the liver from acetaminophen induced intoxication
16. ○Manami Yaguchi, Asuka Sato, Takashi Hosono, Satoshi Nishimura, Taiichiro Seki
The effect of flavor compounds derived from garlic on thrombus formation

第 68 回 日本栄養・食糧学会大会(平成 26 年 5 月、札幌)

17. ○矢口真実、細野 崇、関 泰一郎
ガーリック由来香气成分が外因系血液凝固に及ぼす影響
18. ○小林 克也、沈 燕、細野(深尾)友美、細野 崇、関 泰一郎
シナモン熱水抽出物による ACSL1 発現制御および 2 型糖尿病改善効果
19. ○江口 輝、船戸 里香、細野 崇、関 泰一郎
高脂肪食により誘導される耐糖能異常とその発症メカニズム解明
20. ○久宮彩乃、秋葉知奈、山口花梨、香川祐輝、中野 絵里香、関 泰一郎、細野 崇
摂食時間制限は糖質/脂質燃焼のリズムを形成し、エネルギー消費を増加させる

(3) 特記事項

日本血栓止血学会、平成 26 年度、第 36 回日本血栓止血学会学術集会 **優秀ポスター発表賞**、「ガーリック由来香気成分 diallyl trisulfide は α IIb β 3, P-selectin 発現と血小板凝集を抑制する」

日本フードファクター学会、平成 22 年度、第 15 回日本フードファクター学会学術集会 **Young Investigator Award**、「ガーリック香気成分 diallyl trisulfide の強いがん細胞増殖抑制活性は、システインとの反応性に起因する」

日本農芸化学会、平成 22 年度、*Bioscience Biotechnology Biochemistry* **論文賞**、「Verification of the antidiabetic effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) using insulin-uncontrolled type 1 diabetic rats and cultured adipocytes.”