

(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)	抗老化タンパク質を制御する食品成分に関する研究	
(英)	Study on food factors regulating anti-aging proteins	
氏名：	井上 博文	
(和)		
(英)	Hirofumi Inoue	
所属機関：(和)	東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科	
(英)	Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Bioscience, Tokyo University of Agriculture	
学位：	博士(農芸化学)	最終学歴：平成22年3月 東京農業大学大学院 農学研究科 農芸化学専攻 修了
専門分野	①栄養生理学、② <u>栄養生化学</u> 、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 <u>食品機能学</u> 、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22年4月～平成23年3月 京都大学大学院 農学研究科 食品生物科学専攻 生命有機化学分野 博士研究員 平成23年4月～平成24年3月 熊本大学大学院 生命科学研究部 微生物学分野 博士研究員 平成24年4月～平成26年3月 東京農業大学 応用生物科学部 栄養科学科 助手 平成26年4月～令和3年3月 東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科 助教 令和3年4月～現在に至る 東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科 准教授	
	入会年度：	2005年

2. 研究業績要旨 (1,000 字以内)

超高齢社会である我が国では、健康長寿に対して社会的な関心が非常に高く、生活習慣病や加齢性疾患に対する予防効果を中心とした食品成分の有効性が求められている。特に、「健康寿命の延伸」が望まれる昨今、『食品成分による細胞老化の遅延メカニズム』を解明することは重要である。これまでに健康長寿に関するタンパク質として、Sirtuin1 や AMPK などが見出されているが、これらは性ホルモンの影響を受けるため、雌雄での増減が異なり、詳細な解析が困難であった。そこで候補者らは、性ホルモン非依存的に加齢とともに発現量が減少するタンパク質 Senescence Marker Protein 30(SMP30)に着目し、この発現を制御する食品成分を探索し、そのメカニズムを解明することで、新たな抗老化研究を展開することを目的とし、緑茶カテキンの EGCg やレスベラトロール、大豆イソフラボン代謝産物エクオールが SMP30 発現を増加させることを見出した。SMP30 は酸化ストレス剤の t-BHP 処理により減少するが、EGCg 添加により抑制されることを *in vitro* および *in vivo* 試験により確認した(業績 10)。加えて、EGCg による SMP30 発現制御は SMP30 自体(タンパク質)の安定化によるものであることも明らかにしている。一方、レスベラトロールによる SMP30 発現増加には、Sirtuin1 の発現変動が強く関連し(業績 2)、エクオールによる SMP30 発現制御はエストロゲン受容体を介することを確認している。これまで SMP30 発現を制御する食品成分については全く報告されておらず、以上は本研究において初めて見出した成果である。

さらに、候補者らは、栄養素による SMP30 発現制御機構についても研究を遂行した。ビタミン C 合成能が欠如した ODS ラットのビタミン C 欠乏状態においては、肝障害が引き起こされ、その初期には、SMP30 が肝臓から血清エクソソーム内に分泌されていることを明らかにした(業績 1)。これは、体内ビタミン C 量の低下に伴う炎症により SMP30 が血清エクソソーム内へ移行する新たな制御機構であると推察された。また、鉄キレート剤を用いた鉄欠乏の *in vitro* モデルにおいて、SMP30 発現は著しく減少し細胞老化を亢進させたが、SMP30 過剰発現株においては、細胞老化の亢進を減弱させることを明らかにした(業績 14)。

SMP30 を指標とした栄養素・非栄養素による抗老化研究の推進は、「健康寿命の延伸」を目指す上で効果的な戦略の一つとなるため、将来的には、現在の老化度合を数値として表すバイオマーカーとして SMP30 を応用する侵襲・非侵襲的な評価手法の確立を目指していきたい。

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. K. Arakawa, H. Inoue (corresponding author), A. Ishigami, A. Sato, Y. Takino, M. Tanaka, H. Morimoto, N. Takahashi, M. Uehara, Release of SMP30 in extracellular vesicles under conditions of ascorbic acid deficiency is involved with acute phase response in ODS rat, *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, in press (2023 年 12 月掲載予定)
- *2. H. Inoue, Y. Shimizu, H. Yoshikawa, K. Arakawa, M. Tanaka, H. Morimoto, A. Sato, Y. Takino, A. Ishigami, N. Takahashi, M. Uehara, Resveratrol upregulates senescence marker protein 30 by activating AMPK/Sirt1-Foxo1 signals and attenuating H₂O₂-induced damage in FAO rat liver cells, *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, in press (2023 年 10 月掲載予定)
3. T. Terajima, H. Inoue, K. Shimomura, F. Iwasaki, A. Sasaki, Y. Ito, M. Kamijima, M. Tomizawa, Organophosphate agent action at the fatty acid amide hydrolase enhancing anandamide-induced apoptosis in NG108-15 Cells, *The Journal of Toxicological Sciences*, 48;7:421-428, 2023
4. M. Tanaka, H. Inoue, N. Takahashi, M. Uehara, AMPK negatively regulates RANKL-induced osteoclast differentiation by controlling oxidative stress, *Free Radical Biology and Medicine*, 20;205:107-115, 2023.
5. H. Inoue (Corresponding author), K. Shiono, K. Takahashi, H. Morimoto, N. Takahashi, M. Uehara, Buckwheat bran flour hydrolysate attenuates *Porphyromonas gingivalis*-LPS-induced inflammation in human gingival fibroblasts via suppressing NF- κ B signaling, *Food Preservation Science*, 49;5:255-260, 2023.
6. M. Tanaka, S. Fujii, H. Inoue, N. Takahashi, Y. Ishimi, M. Uehara, (*S*)-equol is more effective than (*R*)-equol in inhibiting osteoclast formation and enhancing osteoclast apoptosis, and reduces estrogen deficiency-induced bone loss in mice, *The Journal of Nutrition*, 152;8:1831-1842, 2022.
7. Y. Aizawa, M. Mori, T. Suzuki, A. Saito, H. Inoue (Corresponding author), Shotgun proteomic investigation of methyltransferase and methylation profiles in lipopolysaccharide stimulated RAW264.7 murine macrophage cells, *Biomedical research (Tokyo)*, 43;3:73-80, 2022.
8. T. Takagi, H. Inoue, S. Fujii, N. Takahashi, R. Katsumata, M. Uehara, Erucin inhibits osteoclast formation via suppressing cell-cell fusion molecule DC-STAMP without influencing mineralization by osteoblasts, *BMC Research Note*, 15:105, 2022.
9. R. Tsuji, H. Inoue, M. Uehara, S. Kida, Dietary magnesium deficiency induces the expression of neuroinflammation-related genes in mouse brain, *Neuropsychopharmacol Report*, 41;2:230-236, 2021.
10. H. Inoue, K. Arakawa, M. Tanaka, R. Katsumata-Tsuboi, N. Takahashi, M. Uehara, Upregulation and stabilization of senescence marker protein 30 by epigallocatechin gallate against tert-butyl hydroperoxide-induced liver injury in vitro and in vivo, *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 68;1:51-57, 2021.
11. H. Inoue, N. Hanawa, S.I. Katsumata, Y. Aizawa, R. Katsumata-Tsuboi, M. Tanaka, N. Takahashi, M. Uehara, Iron deficiency negatively regulates protein methylation via the downregulation of protein arginine

methyltransferase, *Heliyon*, 6;10:e05059, 2020.

12. Y. Aizawa, T. Suzuki, A. Saito, K. Satoh, T. Ogura, M. Wakayama, T. Soga, Y. Tsujii, K. Homma, H. Inoue (Corresponding author), Trigonelline attenuates lipopolysaccharide-induced nitric oxide production and downregulates inflammation associated gene expressions, *Food Preservation Science*, 46;6:275-280, 2020.
13. T. Serita, M. Miyahara, T. Tanimizu, S. Oishi, T. Nagayoshi, S. Takahashi, *Brain Research Bulletin*, 144:149-157, 2019.
- ⑭. H. Inoue, N. Hanawa, S. Katsumata, R. Katsumata-Tsuboi, N. Takahashi, M. Uehara, Downregulation of senescence marker protein 30 by iron-specific chelator deferoxamine drives cell senescence, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 82;5:900-903, 2018
15. H. Inoue, N. Hanawa, S. Katsumata, R. Katsumata-Tsuboi, N. Takahashi, M. Uehara, Iron deficiency induces autophagy and activates Nrf2 signal through modulating p62/SQSTM1, *Biomedical research (Tokyo)*, 38;6:343-350, 2017.
16. A. Felix, N. Takahashi, M. Takahashi, R. Katsumata-Tsuboi, R. Sato, T.S. Hui, K. Miyazima, D. Nakae, H. Inoue, Mariko Uehara, Extracts of black and brown rice powders improve hepatic lipid accumulation via the activation of PPAR α in obese and diabetic model mice, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 81;11:2209-2211, 2017.
17. T. Takagi, H. Inoue, N. Takahashi, R. Katsumata, M. Uehara, Sulforaphane attenuates multinucleation of pre-osteoclasts by suppressing expression of cell-cell fusion-associated genes DC-STAMP, OC-STAMP, and Atp6v0d2, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 81;6:1220-1223, 2017.
18. T. Takagi, H. Inoue, N. Takahashi, R. Katsumata, M. Uehara, Sulforaphane inhibits osteoclast differentiation by suppressing the cell-cell fusion molecules DC-STAMP and OC-STAMP, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 483;1:718-724, 2017.
- ⑰. S. Katsumata, R. Katsumata, N. Matsumoto, H. Inoue, N. Takahashi, M. Uehara, Iron deficiency decreases renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase activity and bone formation in rats, *BMC Nutrition*, 2;33, 2016.
20. H. Inoue, K. Kobayashi, M. Ndong, Y. Yamamoto, S. Katsumata, K. Suzuki, M. Uehara, Activation of Nrf2/Keap1 Signaling and Autophagy Induction against Oxidative Stress in iron deficiency. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 79;8:1366-1368, 2015.

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

<大会・支部会での一般発表>

第77回日本栄養・食糧学会大会（令和5年、会場：札幌コンベンションセンター）

1: アスコルビン酸欠乏レベルの違いが抗老化タンパク質 Senescence marker protein-30 (SMP30)発現のエクソソーム分泌に与える影響の解析

荒川 航太、井上 博文、石神 昭人、佐藤 綾美、滝野 有花、森本 洋武、高橋信之、上原万里子

2: メチオン代謝副産物の硫化水素イオンは軟骨初期分化を促進し、軟骨石灰化を抑制する生体内分子である

井上 博文、澤田 麻由香、森本 洋武、田中 未央里、高橋 信之、上原 万里子

- 3:褐色様脂肪細胞におけるブラックジンジャー抽出物による UCP-1 発現増強
高橋 尚子、榎原 さゆり、三輪 拓美、井上 博文、森本 洋武、後藤 剛、河田 照雄、上原 万里子、高橋 信之
- 4:タンパク質分解産物の抗炎症作用の解析 太田 彩水、尾崎 映見、高橋 尚子、森本 洋武、井上 博文、上原 万里子、高橋 信之
- 5:脂肪細胞機能阻害における毒キノコ抽出物の抗炎症作用の解析
三輪 拓美、高橋 尚子、江口 文陽、森本 洋武、井上 博文、上原 万里子、高橋 信之
- 6:AMPK の活性化を介した食後高脂血症悪化の改善
八尾 成美、榎原 さゆり、木村 優人、富島 七海、高橋 尚子、森本 洋武、井上 博文、上原 万里子、高橋 信之

第 76 回日本栄養・食糧学会大会（令和4年、会場：武庫川女子大学）

- 7:鉄欠乏状態における活性酸素シグナルとビタミン類代謝の変動
井上 博文（オーガナイザー&シンポジスト）
- 8:アスコルビン酸欠乏は肝特異的に抗老化タンパク質 SMP30 のエクソソーム内分泌を促進する
荒川 航太、井上 博文、石神 昭人、佐藤 綾美、滝野 有花、森本 洋武、田中 未央里、高橋 信之、上原 万里子
- 9:飽和脂肪酸ならびに不飽和脂肪酸が破骨細胞分化に及ぼす影響の差異
田中 未央里、赤松 則千夏、高橋 尚子、君羅 好史、井上 博文、高橋 信之、上原 万里子
- 10:褐色様脂肪細胞機能阻害に対する抗炎症作用を持つ食品成分の評価系の確立
高橋 尚子、榎原 さゆり、三輪 拓美、井上 博文、森本 洋武、後藤 剛、河田 照雄、上原 万里子、高橋 信之

第 75 回日本栄養・食糧学会大会（令和3年、会場：オンライン開催）

- 11:レスバトロールは AMPK 活性を介して抗老化タンパク質 SMP30 発現を増加させる
清水 祐作、吉川 洗人、荒川 航太、田中 未央里、井上 博文、高橋 信之、上原 万里子
- 12:メチオニン代謝産物である硫化水素イオンが軟骨細胞初期分化マーカー Sox9 の発現制御に及ぼす影響
澤田 麻由香、井上 博文、田中 未央里、高橋 信之、上原 万里子
- 13:AMPK を介した食品因子による破骨細胞分化制御機構の解明
田中 未央里、井上 博文、高橋 信之、上原 万里子

第 74 回日本栄養・食糧学会大会（令和2年、会場：オンライン開催）

- 14:緑茶カテキン類 EGCG は抗加齢タンパク質 SMP30 の安定化を促進することで抗老化能を発揮する
井上 博文、荒川 航太、田中 未央里、高橋 信之、上原 万里子
- 15:AMPK キナーゼの食後高脂血症改善作用への関与
松田 真英、津山 博之、菊池 真優、田中 未央里、井上 博文、上原 万里子、高橋 信之
- 16:転写因子レポーター細胞を用いた破骨細胞分化評価系の確立
伊東 侑亮、高橋 信之、森川 未織、田中 未央里、井上 博文、上原 万里子
- 17:エクオール鏡像異性体による破骨細胞分化抑制メカニズムの検討
田中 未央里、井上 博文、石見 佳子、高橋 信之、上原 万里子
- 18:褐色脂肪細胞の炎症による不活性化を抑える食品機能性成分の探索系の確立
森川 未織、伊東 侑亮、田中 未央里、井上 博文、後藤 剛、河田 照雄、上原 万里子、高橋 信之

第 73 回日本栄養・食糧学会大会（平成 31 年/令和元年、会場：静岡県立大学）

- 19:鉄欠乏状態は PRMT1 発現の減少を介してタンパク質メチル化修飾を減弱させる
井上 博文、埴 信彰、勝間田 真一、勝間田(坪井) 理恵、高橋 信之、上原 万里子

- 20:鉄欠乏は肝臓中銅制御分子群の発現変動を介して肝臓への銅蓄積を引き起こす
塙 信彰、井上 博文、勝間田 真一、勝間田(坪井) 理恵、高橋 信之、上原 万里子
- 21:亜鉛強化玉子中亜鉛のラットを用いた生体利用性評価(第2報)
扶川 武志、井上 博文、酒井 健介、上原 万里子、太田 篤胤
- 22:緑茶カテキン類による抗加齢タンパク質 SMP30 発現制御メカニズム
荒川 航太、井上 博文、勝間田(坪井) 理恵、高橋 信之、上原 万里子
- 23:炎症による腸管脂質代謝異常の発症メカニズムの解明
津山 博之、勝間田(坪井) 理恵、室田 佳恵子、井上 博文、上原 万里子、高橋 信之
- 24:乳酸菌代謝産物の骨代謝異常改善メカニズムの解析
菊池 真優、高橋 信之、勝間田(坪井) 理恵、井上 博文、後藤 剛、河田 照雄、岸野 重信、
小川 順、上原 万里子

第 72 回日本栄養・食糧学会大会 (平成30年 5 月 11~13 日、会場:岡山県立大学)

- 25:抗加齢タンパク質 SMP30 の発現を制御する植物性化合物の探索
井上 博文、勝間田(坪井) 理恵、高橋 信之、上原 万里子
- 26:Mg 欠乏による海馬依存的学習・記憶障害
芹田 龍郎、宮原 瑞希、大石 諭、谷水 俊之、長葭 大海、井上 博文、上原 万里子、喜田 聡

<座長>

- 1:第 76 回 日本栄養・食糧学会大会(令和4年、会場:武庫川女子大学)
- 2:第 105 回 日本栄養・食糧学会関東支部大会(令和2年、会場:オンライン開催)
- 3:第 74 回 日本栄養・食糧学会大会(令和2年、会場:オンライン開催)

<学会活動等>

- 1: 日本栄養・食糧学会 参与(令和4年- 現在)
- 2:第 75 回日本栄養食糧学会 実行委員 (令和 3 年、大会長:加藤 久典)
- 3:日本栄養食糧学会 関東支部 会計幹事(平成 28 年5月-平成 30 年 4 月)

(3) 特記事項

<学会トピックス賞>

- 1: 第 76 回日本栄養・食糧学会大会 トピックス賞 (令和4年、会場:武庫川女子大学)
アスコルビン酸欠乏は肝特異的に抗老化タンパク質 SMP30 のエクソソーム内分泌を促進する
荒川 航太、井上 博文、石神 昭人、佐藤 綾美、滝野 有花、森本 洋武、田中 未央里、高橋 信之、上原 万里子
- 2: 第 75 回 日本栄養・食糧学会大会トピックス賞 (令和3年、会場:オンライン開催)
メチオニン代謝副産物:硫化水素イオンが軟骨細胞初期分化マーカーSox9 の発現制御に及ぼす影響
澤田 麻由香、井上 博文、田中 未央里、高橋 信之、上原万里子
- 3: 第 74 回 日本栄養・食糧学会大会トピックス賞 (令和2年、会場:オンライン開催)
緑茶カテキン類 EGCG は抗加齢タンパク質 SMP30 の安定化を促進することで抗老化能を発揮する
井上 博文、荒川 航太、田中 未央里、高橋 信之、上原万里子

<栄養・食糧学基金:一般助成>

健康長寿の延伸を目指した抗加齢タンパク質 SMP30 を制御するフィトケミカルの探索および老化抑制メカニズムの検証 (平成 31 年/令和元年)

<学会運営>

第 69 回日本栄養・食糧学会(ACN2015 合同)大会事務局 (平成 27 年、大会長:鈴木 和春先生)

<Journal of Nutritional Science and Vitaminology 査読数>

過去5年間で、6件

<その他受賞など>

- 1:第 19 回日本フードファクター学会学術大会(平成 26 年、鹿児島大学・郡元キャンパス)
Food & Function poster Prize
- 2:第 36 回日本臨床栄養学会総会・第 35 回日本臨床栄養協会総会 第 12 回大連合大会 (平成 26 年、JP タワー ホール&カンファレンス東京)
若手奨励賞
- 3:第8回日本ポリフェノール学会学術大会(年次大会) (平成 26 年、東京農業大学世田谷キャンパス)
最優秀ポスター賞
- 4:第 17 回日本フードファクター学会学術集会・第 9 回日本カテキン学会 合同大会 (平成 24 年、静岡県男女共同参画センター・あざれあ)
Young Investigator Award
- 5:日本農芸化学会 2011 年度大会 (平成 23 年、京都女子大学)
トピックス賞