

様式 4

京都府公立大学法人両大学連携・共同研究支援事業研究成果報告書
(ホームページ用)

	(所 属)	(職 名)	(氏 名)
研究 代表者	京都府立医科大学 医学研究科免疫学・	学内講師	扇谷 えり子
研究組織 の体制	京都府立大学	教授	中村 考志
	京都府立医科大学	教授	松田 修
研究の 名称	高齢者の感染防御に有用な乳酸菌発酵生成食品成分の探索		
研究のキ ーワード (注1)	肺炎球菌、感染防御、食品由来、高齢者		
研究の 概要 (注2)	我々は以前に発酵食品がマウスやヒトの試験においてNK細胞やマクロファージの機能を高めることを明らかにした。食品によって免疫機能を高めて感染症を予防できれば、とりわけ高齢者にとって極めて有効と考えた。 そこで、未知の生理活性成分が数多く含まれていると予想される京都府内の老舗の乳酸菌発酵生成食品（以下、本食品）に着目した。食品科学が専門である京都府立大学の中村、免疫学が専門である京都府立医大の松田、微生物学が専門である京都府立医大の扇谷が連携して、有効成分を精製、同定し、成分の感染防御効果を検討し、そのメカニズムを明らかにすることにした。 本食品を種々の方法で抽出・分画し、マウスに投与して肺炎球菌を感染させたところ、特定の画分をマウスに経口摂取させることで、肺炎球菌感染時の生存率が有意に改善されることを見出した。これらの画分には肺炎球菌を直接阻害する活性は認めなかったが、肺胞マクロファージ細胞株のサイトカイン産生を高め、食食能を促進し、食食に関与する分子群の発現を増強させる活性成分が複数存在した。肺炎球菌感染に対する防御効果は何らかの成分による免疫賦活効果によると考えられた。		

研究の背景	我が国の死亡原因の第3位は肺炎であるが、高齢になるにしたがって、肺炎の死因別死亡順位は上がっている。また、インフルエンザは毎年多くの死亡者を出し、その80%を65歳以上の高齢者が占める。インフルエンザの死因として最も多いのは、高齢者の二次性細菌性肺炎である。このように超高齢化社会の進展にともない、肺炎対策は喫緊の課題となっている。一方、耐性菌の増加が問題となっており、抗菌薬の使用には慎重を期す必要が生じている。 そこで、機能性食品として日常的に安全に長年月摂取することができ、免疫能を促進する食品成分を見出すことができれば、高齢者の感染症を予防する上でたいへん望ましいと考えた。
研究手法	1. 本食品の抽出と分画、抗菌活性測定 抽出液を等電点電気泳動法、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 等によって分画した。 2. マウスを用いた肺炎球菌感染防御試験 抽出画分をそれぞれ飲水に1 mg/ml 添加してマウスに摂取させた。対照群には通常飲水のみを摂取させた。投与開始後7日目に肺炎球菌を感染させ、生存率、感染後2日目の肺中の細菌数、サイトカイン産生量、肺胞マクロファージの細菌貪食に関与するレセプター (MARCO) の発現量を測定した。 3. 各画分の抗菌活性測定 各画分を肺炎球菌、化膿レンサ球菌、ブドウ球菌、大腸菌とそれぞれ混合して、各細菌の生菌数をコロニーフォーミングユニット (CFU) として測定し、直接的な細菌阻害効果が認められるか検討した。 4. 有効成分の精製、同定 抗菌活性を有する画分を、HPLC 上単一ピークにまで濃縮精製した。有効画分について質量分析とNMRを行った。 5. 本食品中で増殖している細菌の同定 発酵食品関連物からDNAを抽出し、16S rRNA遺伝子可変領域V3-V4領域を増幅して、次世代シーケンサーでメタゲノム解析を行い、増殖している細菌のポピュレーションを調べた。
研究の進捗状況と成果	1. マウスを用いた肺炎球菌感染防御効果 肺炎球菌感染後の生存率は、本食品抽出画分を投与することにより有意に向上した。感染2日目の肺中の細菌数が、対象群と比較して有効画分投与群で減少し、肺胞マクロファージのMARCOの発現量が有意に上昇した。肺中のサイトカイン産生量は、両群で有意差があるものを確認できなかった。この有効画分中には、肺胞マクロファージの活性を高める成分が含まれていると考えられるが、これには複数の成分が、複数のメカニズムで寄与している可能性があり、まだ有効成分の同定に至っていない。 2. 抽出画分の抗菌活性と有効成分の同定 生存率を改善した画分とは別の画分で抗菌活性を認めた。

	肺炎球菌、化膿レンサ球菌に対しては強い、ブドウ球菌に対してはある程度の抗菌活性が認められ、大腸菌に対しては抗菌活性が認められなかった。 NMR分析により、既知の2成分を有効成分として同定した。 3. 本食品中に増殖していた細菌の同定 3種の乳酸菌属が認められた。
地域への研究成果の還元状況	京都府下においても、高齢化がますます進みつつあるが、本研究によって、高齢者が日常的に安全に感染防御を行える予防製品を開発することで、その支援対策の一助となる。 また、本食品は連携している京都府内の老舗店から供給されており、機能性食品として商品開発することによって、京都の伝統産業を活性化することができる。
今後の期待	本食品の有効成分を同定し、その機能を明らかにすることによって、食品由来で安全な感染防御を担う機能食品として、比較的安価に実用化できる可能性が高い。 また、肺炎球菌、化膿性レンサ球菌に強い抗菌活性を持つ成分については、同定の結果既知のものであったが、本食品から容易に抽出でき、粗精物の状態で十分に強い抗菌活性を持つ。咽喉頭部に常在し細菌性肺炎や咽頭炎等、高齢者や乳幼児に侵襲性感染症を起こすレンサ球菌属の制御に役立つドロップやうがい液等の予防製品としての開発が期待できる。
研究発表 (注3)	学会発表 第71回日本栄養・食糧学会大会(2017年5月20日) 沖縄コンベンションセンター 沖縄県宜野湾市

注1 「研究のキーワード」欄には、ホームページ閲覧者が、研究内容のイメージをつかめるように、キーワードとなる用語を3個から5個程度、記述すること。

注2 「研究の概要」欄には、ホームページ閲覧者の理解の助けとなるように、写真、表、グラフ、図などを用いて、作成すること。

注3 「研究発表」欄には、論文、学会発表、ニュース・リリース等について記述すること。

注4 研究成果が「知的財産」の発明に該当する場合は、ホームページでの公表により、新規性の喪失となるため注意すること。

注5 本書は、A4サイズ3ページ以内とすること。

様式 4

京都府公立大学法人両大学連携・共同研究支援事業研究成果報告書
(ホームページ用)

	(所 属)	(職 名)	(氏 名)
研究 代表者	府立大・生命環境科学 ・栄養科学	助教	小林 ゆき子
研究組織 の体制	府立医大・消化器内科 学 府立大・生命環境科学 ・健康科学	助教 講師	瀬古 裕也 (研究分担者) 和田 小依里 (研究分担者)
研究の 名称	非アルコール性脂肪性肝疾患患者の摂食傾向と食行動の心理的要因に関する研究		
研究のキ ーワード (注1)	非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、食習慣、食行動心理、肥満		
研究の 概要 (注2)	非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) とは、肝臓に脂肪が沈着し発する病態で、進行すると肝硬変や肝臓がんを発症します。脂肪肝はエネルギー摂取過多が要因のひとつとされていて、病態改善には体重を減らすことが有効であると証明されています。 私たちは、NAFLDの方に対してより効果的な栄養療法の開発を目指して研究を進めているところです。私たちの過去の研究でも、NAFLDの方は過食である一方で野菜摂取量が極端に少ないことが分かり、野菜摂取を強く動機付けした栄養介入を頻繁に実施すると野菜摂取量が増えて体重が減っていたという結果を得ました。しかし、対象者によっては野菜摂取量が全く増えないなど、効果には個人差が大変大きいことも同時に示されました。一体何が要因なのか？を検討したところ、栄養に対する知識不足か、食行動が何らかの影響を受けやすいのか、または食欲求そのものが抑制できないのか等が予想されました。 本研究では、NAFLDの方の食事内容や食にまつわる行動、気持ちの変化などに関する調査を横断的・縦断的双方の面で実施することによって、その解析結果から心理的要因が食行動にどのように影響するかについて検討し、NAFLDの方の食行動要因をつかむことを目的としました。		

研究の背景	NAFLD患者数は世界的に増大しており、日本においてもメタボリックシンドローム患者数の増加にともなってNAFLD有病率も増加している現状にあります。NAFLDはエネルギー過多や不均衡な栄養摂取が要因のひとつとされ、疾患の治療は投薬だけではなく患者自身の食生活の改善が不可欠です。また病態改善には体重減少が有効であることが明らかにされているため、NAFLDから病態が進行する前に体重減少につながる食事療法を講じることは課題解決のために重要であると考えます。
研究手法	NAFLDの方に対し、以下の4項目について検討しました。 ① 食行動心理における健常者との比較 ② 食行動心理における病態進行度別の比較 ③ 食行動心理と食習慣の関係性 ④ 頻回栄養介入による食行動心理の縦断的变化
研究の進捗状況と成果	NAFLDの方は、食行動に対する心理的要因、例えばどのような気持ちになると過食が誘発されやすいかが特徴的であり、食習慣に大きく影響していること、そして心理的な要因が病態の発症や進行にも関与している可能性が示されました。また、食習慣の変容を促すことでネガティブな食行動心理の変容も同時に促せる可能性が示唆されました。
地域への研究成果の還元状況	今後、京都府立医大ではこの研究成果を活かした診療や栄養指導が実施される見込みです。また、研究協力いただいた健診センターにも成果をフィードバックさせていただいたことで、保健指導にも活かしていただくことになりました。これらのことが京都府民への還元へつながると考えます。
今後の期待	今回NAFLDの方の食行動の傾向や特性の一端を明らかにすることができました。NAFLDの食行動要因をつかむことにより、患者個人個人に寄り添った食事療法の開発に役立てたいと考えます。今後、臨床現場での食事療法に活かされることで病態改善する方が少しでも増えることを期待しています。
研究発表 (注3)	論文： 1. <u>Kobayashi Y</u> , Ueda Y, Sumi Y, Tatsumi H, Sasai Y, Sugiyama H, Wada S, Aoi W, Shirota K, Tani M, Shizukawa Y, Seko Y, Sumida Y, Naito Y, Kuwahata M. Frequent Nutritional Intervention to Encourage Consumption of Traditional Vegetables in Japanese with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Greatly Increase

	d Vegetable Intake and Reduced BMI: A Six-Month Trial Study . <i>J Obes Treat Weight Manag</i>, 1, 002 (2018) 2. 杉山紘基、<u>小林ゆき子</u>、和田小依里、角田圭雄、瀬古裕也、内藤裕二、木戸康博、桑波田雅士. 非アルコール性脂肪性肝疾患における病態進行と食行動心理の関係. <i>日本病態栄養学会誌</i>, 印刷中 (2018) 学会発表： 1. 杉山 紘基, <u>小林 ゆき子</u>, 和田 小依里, 桑波田 雅士, 瀬古 裕也, 角田 圭雄, 内藤 裕二, 木戸 康博. (2017) 非アルコール性脂肪性肝疾患患者の食行動と食習慣の関係. 第71回日本栄養・食糧学会大会, 宜野湾. 2. 杉山紘基, <u>小林ゆき子</u>, 平野祥代, 瀬古裕也, 角田圭雄, 和田小依里, 青井渉, 内藤裕二, 桑波田雅士. (2017) 非アルコール性脂肪性肝疾患患者における肥満および肝脂肪化と食習慣の関連. 第16回日本栄養改善学会近畿支部学術総会, 箕面 3. 杉山紘基、<u>小林ゆき子</u>、和田小依里、角田圭雄、瀬古裕也、内藤裕二、木戸康博、桑波田雅士. (2018) 非アルコール性脂肪性肝疾患患者における肥満の有無による食行動心理特性の検討, 第 21 回日本病態栄養学会年次学術集会, 京都.
--	---

注1 「研究のキーワード」欄には、ホームページ閲覧者が、研究内容のイメージをつかめるように、キーワードとなる用語を3個から5個程度、記述すること。

注2 「研究の概要」欄には、ホームページ閲覧者の理解の助けとなるように、写真、表、グラフ、図などを用いて、作成すること。

注3 「研究発表」欄には、論文、学会発表、ニュース・リリース等について記述すること。

注4 研究成果が「知的財産」の発明に該当する場合は、ホームページでの公表により、新規性の喪失となるため注意すること。

注5 本書は、A4サイズ3ページ以内とすること。