

481.34
Ka14

本館

オートファジーの栄養的制御機構：アミノ酸シグナリング
と食品制御

(課題番号 17380078)

平成17年度～平成18年度科学研究費補助金
(基盤研究(B)) 研究成果報告書

平成19年3月

研究代表者 門脇基二

新潟大学自然科学系(農学部)教授

は し が き

本書は科学研究費補助金に基づく基盤研究 (B)「オートファジーの栄養的制御機構：アミノ酸シグナリングと食品制御」の成果報告書である。

オートファジー (autophagy, 自食作用) は栄養飢餓により誘導される代表的な生理的応答であり、個体の生存にとって必須の現象である。60年代より観察されていたにもかかわらず、その分子機構は最近までほとんど明らかにされず、近年ようやく酵母を用いた分子遺伝学的研究により、その詳細な過程が姿を現し始めた。著者らのグループは哺乳動物細胞におけるこのオートファジーを約20年にわたり解析してきた。とりわけ、その最も典型的な栄養刺激によるこの過程の調節機構の解明を目指している。本研究では、栄養刺激の代表であるアミノ酸の作用機構を探ることと、この現象が老化と密接に関わること、そしてそれが食品による制御により改善される道を探るべく、以下のような2つの観点からアプローチを行った。

A. オートファジーに対するアミノ酸のシグナリング機構の解析

B. 食品成分によるオートファジーの調節

この2年間にわたる研究により得られた研究成果は大部分学会等で口頭発表されているが、印刷公表されたものは一部であり、現在鋭意投稿準備中である。なお、本研究課題は当研究室での研究活動の中心であるが、本書は本課題の内容を中心としつつ、これまでの当研究室での流れに沿った成果もつけくわえた。

平成19年3月

新潟大学自然科学系
(農学部応用生物化学科)
門 脇 基 二

研究組織

研究代表者： 門脇 基二 (新潟大学自然科学系 (農学部) 教授)

研究分担者： 藤村 忍 (新潟大学自然科学系 (農学部) 助教授)

交付決定額 (配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成17年度	10,500,000	0	10,500,000
平成18年度	4,300,000	0	4,300,000
総計	14,800,000	0	14,800,000

研究発表

(1) 学会誌等

1. 古屋徳彦、門脇基二 オートファジーのシグナリング機構 (総説)、バイオサイエンスとインダストリー、**63**, 17-22, 2005. 【論文1】
2. M. Shibata, K. Matsumoto, K. Aikawa, T. Muramoto, S. Fujimura, and M. Kadowaki. Gene expression of myostatin during development and regeneration of skeletal muscle in Japanese Black Cattle. *Journal of Animal Science*, **84**, 2983-2989, 2006. 【論文2】
3. Takehisa Kumagai, Hiroyuki Kawamura, Takao Fuse, Toshiyuki Watanabe, Yuhi Saito, Takehiro Masumura, Reiko Watanabe, and Motoni Kadowaki. Production of Rice Protein by Alkaline Extraction Improves Its Digestibility. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, **52**, 467-472, 2006. 【論文3】
4. Lin Yang, Takehisa Kumagai, Hiroyuki Kawamura, Toshiyuki Watanabe, Masatoshi Kubota, Shinobu Fujimura, Reiko Watanabe, and Motoni Kadowaki. Effects of Rice Proteins from Two Cultivars, Koshihikari and Shunyo, on Cholesterol and Triglyceride Metabolism in

Growing and Adult Rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 71, 694-703, 2007.

【論文4】

5. Motoni Kadowaki, Md. Razaul Karim, Andrea Carpi, and Giovanni Miotto. Nutrient control of macroautophagy in mammalian cells (Review). *Molecular Aspects of Medicine*, 27, 426-443, 2006.

【論文5】

6. Mai IMANARI, Motoni KADOWAKI, and Shinobu FUJIMURA. Regulation of Taste-active Components by Dietary Leucine. *British Poultry Science*, 48 (2), 167-176, 2007. 【論文6】

7. Md. Razaul Karim, Takumi Kanazawa, Yasuhiro Daigaku, Shinobu Fujimura, Giovanni Miotto, and Motoni Kadowaki. Cytosolic LC3 ratio as a sensitive index of macroautophagy in rat hepatocytes. *Autophagy*, in press. 2007. 【論文7】

8. Takehisa Kumagai, Reiko Watanabe, Mariko Saito, Takao Fuse, Toshiyuki Watanabe, Masatoshi Kubota, and Motoni Kadowaki. Effects of Alkaline Extracted Rice Protein on in vivo Digestibility and Growth in Rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, in submission, 2007. 【論文8】

(2) 口頭発表

○招待講演

1. 門脇 基二. 教育講演7, 分岐鎖アミノ酸の生理機能:新しい展開. 第91回日本消化器病学会総会(東京), 2005. 【論文9】

2. 門脇 基二. アミノ酸の機能性と安全性 -最近のアミノ酸ブームをどのように考えたらよいか. 日本学術会議「食と農の安全体系」公開シンポジウム(東京), 5-8, 2005. 【論文10】

3. Motoni Kadowaki and Md. Razaul Karim (Invited Speaker). Enhancement of autophagy by nutrition. *Gordon Research Conference, Satellite Symposium "Autophagy in aging and age-associated diseases."* Casiana Terme, Italy, 2005. 【論文11】

4. Motoni KADOWAKI, Md. Razaul KARIM, and Shinobu FUJIMURA (Invited Speaker). Nutrient Control of Autophagy in Hepatocytes. *The 19th Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell Technology (JAACT 2006, Kyoto)*, 58, 2006.

【論文12】

5. Motoni KADOWAKI, Md. Razaul KARIM, Asami TADAKI, Yuichiro HORII, and Shinobu FUJIMURA (Invited Speaker). Nutrient Control of Macroautophagy in Mammalian Cells. *4th International Symposium of Autophagy (Mishima, Japan)*, 2006.

6. Motoni KADOWAKI (Invited Speaker as plenary lecture). Regulation of Autophagy by

○一般講演

1. Md. Razaul KARIM, 藤村 忍、門脇 基二. Vitamin C and E enhance autophagic proteolysis in rat hepatocytes. 第 59 回日本栄養・食糧学会大会 (東京)、132, 2005.
2. 大學康宏、井澤葉子、平井範彦、藤村 忍、門脇 基二. アルギニンによるラット単離肝細胞オートファジーの調節作用. 第 59 回日本栄養・食糧学会 (東京)、132, 2005.
3. 堀井悠一郎、藤村 忍、門脇 基二. ラット単離肝細胞オートファジー調節への p38MAPK 関与の可能性. 日本農芸化学会関東支部 2005 年度大会 (新潟)、18, 2005.
4. 但木麻美、Md. Razaul Karim, 藤村 忍、門脇 基二. 抗酸化物質によるラット肝細胞オートファジーの促進作用. 日本農芸化学会関東支部 2005 年度大会 (新潟)、18, 2005.
5. 井澤葉子、藤村 忍、門脇 基二. 骨格筋及び培養筋細胞の栄養制御におけるオートファジーの関与. 第 44 回北信越畜産学会新潟県分会 (新潟)、3, 2005.
6. L. YANG, T. KUMAGAI, M. KUBOTA, R. WATANABE, T. WATANABE, S. FUJIMURA, and M. KADOWAKI. Effects of Rice Protein and Its Variety Shunyo on the Lipid Metabolism in Young and Adult Rats. 日本農芸化学会 2006 年度大会講演要旨集 (京都), 135, 2006.
7. 但木麻美、Md. Razaul KARIM, 藤村 忍、門脇 基二. ビタミン C 及びビタミン E によるラット単離肝細胞オートファジーの促進作用. 日本農芸化学会 2006 年度大会講演要旨集 (京都), 126, 2006.
8. Md. Razaul KARIM, Shinobu FUJIMURA and Motoni KADOWAKI. The Cytosolic LC3 Ratio as a Sensitive Index for Autophagy Formation. 日本農芸化学会 2006 年度大会講演要旨集 (京都), 127, 2006.
9. 堀井悠一郎、藤村 忍、門脇 基二. Gln によるラット単離肝細胞オートファジー調節には p38MAPK は関与しない. 日本農芸化学会 2006 年度大会講演要旨集 (京都), 127, 2006.
10. 熊谷武久、川村博幸、布施 隆、渡辺紀之、斉藤雄飛、増村威宏、渡邊令子、門脇 基二. 製法が異なる米タンパク質の形態観察とその消化性の違い. 第 60 回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集 (静岡), 361, 2006.
11. 久保田真敏、熊谷武久、増村威宏、渡邊令子、藤村 忍、門脇 基二. 米タンパク質

- プロラミン及びグルテリンの *in vivo* 消化性の比較. 第60回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集 (静岡), 362, 2006.
12. Md. Razaul KARIM, 三宅紀子、倉田忠男、藤村 忍、門脇基二. Possible mode of action of vitamin C in autophagic proteolysis. 第60回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集 (静岡), 280, 2006.
 13. 久保田真敏、門脇基二、藤村 忍. 米タンパク質の *in vivo* 消化管内挙動. 北信越畜産学会新潟県分会報, No. 41, 22, 2006
 14. L. Yang, T.Kumagai, T. Watanabe, R. Watanabe, S.Fujimura, and M.Kadowaki. Effect of rice protein on the secretion of cholesterol and bile acids in isolated rat perfused liver. 日本農芸化学会2007年度大会講演要旨集 (東京), 76, 2007.
 15. 大學康宏、Md. Razaul KARIM, 藤村 忍、門脇基二. アミノ酸によるオートファジー調節における Atg7, Atg3 の関与. 第61回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集 (京都), 123, 2007.
 16. Md. Razaul KARIM, 藤村 忍、門脇基二、三宅紀子、倉田忠男. Ascorbic acid does not require the uptake into the cell to control autophagy in ODS rats. 第61回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集 (京都), 123, 2007.
 17. 久保田真敏、斉藤雄飛、熊谷武久、増村威宏、渡邊令子、藤村 忍、門脇基二. 製法の異なる米タンパク質の *in vivo* 消化性の比較. 第61回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集 (京都), 169, 2007.
 18. 熊谷武久、斉藤真理子、渡辺紀之、渡邊令子、門脇基二. アルカリ抽出米タンパク質がラットの *in vivo* 消化・吸収性と成長に及ぼす影響. 第61回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集 (京都), 169, 2007.
 19. 富田篤志、田村奈津子、矢中規之、加藤範久、大學康宏、門脇基二. ビタミンB₆による栄養飢餓誘導オートファジーの抑制. 第61回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集 (京都), 271, 2007.

○国際会議

1. Md. Razaul KARIM, Shinobu FUJIMURA, and Motoni KADOWAKI. Vitamin C acutely enhance autophagic proteolysis at the formation step in rat hepatocytes. *Gordon Research Conference*, only poster, Il Ciocco, Italy, 2005.
2. Reiko WATANABE, Asami TADAKI, Shinobu FUJIMURA, and Motoni KADOWAKI. Effect of rice protein on antioxidative activities in adult rats. *18th International Congress of Nutrition*, Durban, South Africa, 394, 2005.

3. Lin YANG, Reiko WATANABE, Takehisa KUMAGAI, Toshiyuki WATANABE, Shinobu FUJIMURA, and Motoni KADOWAKI. Effect of rice protein on cholesterol metabolism in rats. *18th International Congress of Nutrition*, Durban, South Africa, 210, 2005.
4. Lin YANG, Reiko WATANABE, Shinobu FUJIMURA and Motoni KADOWAKI. Effect of Rice Protein on the Cholesterol Metabolism in Young and Adult Rats. *The 1st International symposium "Food Production and Environmental Conservation in East Asia"*, 85, 2005.
5. Md. Razaul KARIM, Shinobu FUJIMURA, and Motoni KADOWAKI. Autophagic Proteolysis: Vitamin C Enhances Autophagy and LC3 Modification in the Cytosol of Rat Hepatocytes. *The 1st International symposium "Food Production and Environmental Conservation in East Asia"*, 86, 2005.
6. Masahiro SHIBATA, Kazunori MATSUMOTO, Katsuhiko AIKAWA, Takayuki MURAMOTO, Susumu MUROYA, Mika OE, Ikuyo NAKAJIMA, Koichi CHIKUNI, Shinobu FUJIMURA and Motoni KADOWAKI. Myostatin and Adipogenic Transcription Factor Expressions During Skeletal Muscular Growth of Japanese Black Cattle. *Congress Proceedings of 52nd International Congress of Meat Science and Technology*, 2006.
7. Md. Razaul KARIM, Shinobu FUJIMURA, and Motoni KADOWAKI. The Cytosolic LC3 Ratio as a Sensitive Marker for Autophagy Formation. *20th IUBMB International Congress of Biochem. Mol. Biol. And 11th FAOBMB Congress (Kyoto)*, 707, 2006.
8. Md, Razaul KARIM, Shinobu FUJIMURA and Motoni KADOWAKI. Cytosolic LC3 Ratio, A New Index of Macroautophagy Formation. *4th International Symposium of Autophagy (Mishima, Japan)*, 2006.

(3) 出版物

○図書

1. 門脇 基二. 栄養・食糧学データハンドブック. (日本栄養・食糧学会編)、同文書院、pp. 67-68, 90-91、2006. 【論文14】
2. 別府 茂、門脇基二、藤村 忍編. 第7章:今後の災害食、非常食に向けて、pp. 141-149, *これからの非常食・災害食に求められるもの* (新潟大学地域連携フードサイエンス・センター編)、光琳、151p、2006. 【論文15】
3. 門脇基二、終章:今後の展開、293-301, *アミノ酸の機能特性: ライフサイエンスにおける新しい波* (矢ヶ崎一三、門脇基二、舛重正一、横越英彦編集). 建帛社、308p、2007. 【論文16】

○その他

1. 門脇基二. 食品アミノ酸の適正摂取の評価に関する第3回ワークショップ、*イルシーILSI Japan*, No. 79, pp.72-77, 2004. 【論文17】
2. David H. Baker, Dennis M. Bier, Luc Cynober, John D. Fernstrom, Yuzo Hayashi, Motoni Kadowaki and Dwight E. Mathews (Editors). 4th Amino Acid Assessment Workshop, Proceedings of the Workshop held October 28-29 in Kobe, Japan, 2004. *Journal of Nutrition*, 135(6S), 1527S-1606S, 2005. 【論文18】
3. Motoni Kadowaki and Md. Razaul Karim. Enhancement of autophagy by nutrition, *Giornale di Gerontologia*, 53, 43-44, 2005. 【論文11】
4. 門脇基二、赤石隆一郎、高野智洋. α -Toxin 処理膜透過性細胞を用いたオートファジーに関するアミノ酸のシグナル伝達経路の解析、*必須アミノ酸研究*, No. 173, 48-51, 2005. 【論文19】
5. 門脇基二、佐藤英二、林 裕造. 食品アミノ酸の適正摂取の評価に関する第4回ワークショップ、*イルシーILSI Japan*, No. 83, pp.67-73, 2005. 【論文20】
6. 門脇基二. 第6回 アミノ酸の話. 平成17年度新潟大学農学部公開講座講義概要、21-24, 2005.
7. David H. Baker, Dennis M. Bier, Luc Cynober, Yuzo Hayashi, Motoni Kadowaki and Andrew G. Renwick (Editors). 5th Amino Acid Assessment Workshop, Proceedings of the Workshop held October 24-25 in Los Angeles, 2005. *Journal of Nutrition*, 136(6S), 1633S-1757S, 2006. 【論文21】
8. 門脇基二、Md. Razaul Karim、但木麻美. 抗酸化物質によるラット単離細胞オートファジーの促進作用、*必須アミノ酸研究*, No. 175, 54-58, 2006. 【論文22】
9. 門脇基二、増澤陽子. 食品アミノ酸の適正摂取の評価に関する第5回ワークショップ、*イルシーILSI Japan*, No. 88, pp.81-86, 2005. 【論文23】
10. David H. Baker, Dennis M. Bier, Luc Cynober, Motoni Kadowaki, Sidney M. Morris, Jr., and Andrew G. Renwick (Editors). 6th Amino Acid Assessment Workshop, Proceedings of the Workshop held in Budapest, November 6-7, 2006. *Journal of Nutrition*, 137(6S-II), 1599S-1703S, 2007. 【論文24】

(4) 研究成果による工業所有権の出願・取得状況

- 1) 名称：食肉の呈味成分量及び／又は風味の増加方法とそのための飼料及び飲水

発明者：藤村 忍、渡邊裕也、門脇基二

権利者：新潟大学

種類・番号：特願 2005-079375

出願年月日：平成 17 年 3 月 18 日

2) 名 称：米タンパク質組成物およびその用途

発明者：熊谷武久、門脇基二

権利者：亀田製菓、新潟大学

種類・番号：特願 2005-267412

出願年月日：平成 17 年 9 月 14 日