

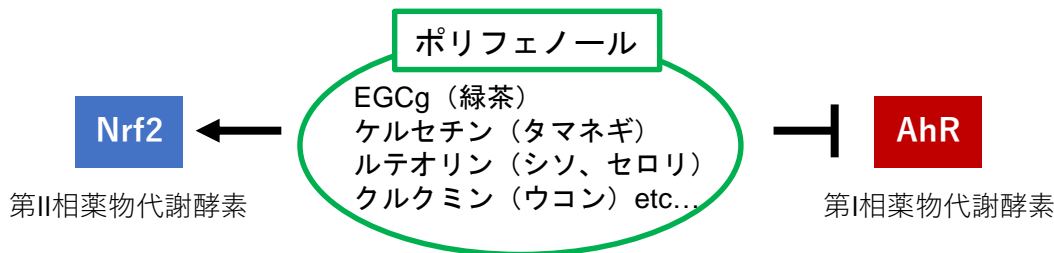
ポリフェノールによるアリール炭化水素受容体を介した薬物代謝調節

研究期間：2004～2023年

研究背景・目的

研究背景 生体外異物は体内に取り込まれた後、肝臓で第I相薬物代謝酵素により毒性を有する活性型へと変換され、第II相薬物代謝酵素により無毒な代謝物へと変換されてから速やかに排泄される。そのため、第I相酵素の活性阻害や第II相酵素の活性増強は体内での毒性物質の存在時間を短くし、生体に与える悪影響を軽減することができると考えられる。

目的 本研究室では、薬物代謝酵素の発現量を制御する転写因子であるアリール炭化水素受容体 (AhR) や Nrf2 に着目し、薬物代謝を制御できる食品成分を探索し、その作用機構を解明することを目的に研究を行っている。



実験概要

第I相薬物代謝酵素の抑制

無細胞系でのAhRの形質転換抑制効果を評価した。また、培養肝細胞でその作用機構を解明し、さらに、マウスやラットを用いた動物実験で抑制効果を検証した。

第II相薬物代謝酵素の増強

培養肝細胞での第II相薬物代謝酵素の発現増加とその作用機構を解明し、さらに、マウスを用いた実験で増強効果を検証した。

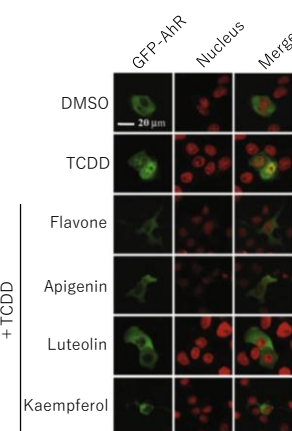
アルコール代謝能の増強

培養肝細胞でのアルコールによる細胞毒性の抑制効果を評価し、その作用機構を解明した。

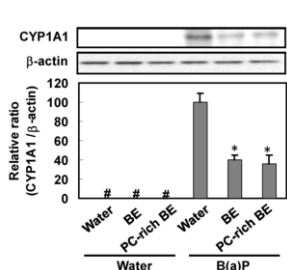
結果と考察

第I相薬物代謝酵素の抑制

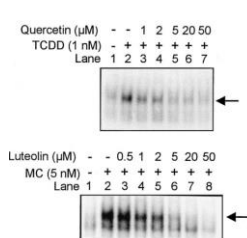
培養肝細胞での抑制効果



動物での抑制効果

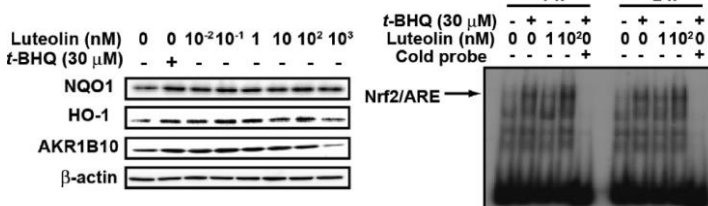


無細胞系での抑制効果



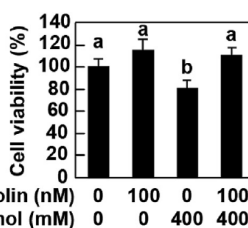
第II相薬物代謝酵素の増強

培養肝細胞での増強効果



低濃度のルテオリンが第II相薬物代謝酵素の発現量を増加させた

アルコール代謝能の増強



食品由来のポリフェノールがAhRの形質転換を抑制することで、第II相薬物代謝酵素を抑制し、Nrf2を活性化することで第II相薬物代謝酵素を増強することが明らかとなった。これらの効果は肝機能の向上に繋がりが、肝臓での疾病予防に寄与すると考えられる。

1. Tomoya Kitakaze, Atsushi Makiyama, Yumi Samukawa, Songyan Jiang, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida. A physiological concentration of luteolin induces phase II drug-metabolizing enzymes through the ERK1/2 signaling pathway in HepG2 cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 663, 151-159, 2019.
2. Rika Nakai, Shun Fukuda, Masaya Kawase, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida, Curcumin and its derivatives inhibit 2,3,7,8,-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin-induced expression of drug metabolizing enzymes through aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 82,616-628, 2018.
3. Itsuko Fukuda, Shin Nishiumi, Rie Mukai, Ken-ichi Yoshida, and Hitoshi Ashida. Catechins in tea suppress the expression and activity of cytochrome P450 1A1 through the aryl hydrocarbon receptor activation pathway in rat livers. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 66, 300-307, 2015.
4. Hitoshi Ashida, Kiyonari Harada, Sakiho Mishima, Takakazu Mitani, Yoko Yamashita, Fumio Matsumura. Luteolin suppresses TCDD-induced wasting syndrome in a cultured adipocyte model. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 120, 14-20, 2015.
5. Tianshun Zhang, Yuki Kimura, Songyan Jiang, Kiyonari Harada, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida. Luteolin modulates expression of drug-metabolizing enzymes through the AhR and Nrf2 pathways in hepatic cells. *Archives Biochemistry and Biophysics*. 557, 36-46, 2014.
6. Hitoshi Ashida, Tianshun Zhang, Yuki Kimura, Songyan Jiang, Kiyonari Harada, Yoko Yamashita. Effects of luteolin on TCDD- and tert-butylhydroquinone-induced drug-metabolizing enzymes and nuclear factor-erythroid-2-related factor 2. *Organohalogen Compounds*. 76, 317-320, 2014.
7. Tianshun Zhang, Songyan Jiang, Chao He, Yuki Kimura, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida. Black soybean seed coat polyphenols prevent B(a)P-induced DNA damage through modulating drug-metabolizing enzymes in HepG2 cells and ICR mice. *Mutat Res*, 752, 34-41, 2013.
8. Sayuri Shimazu, Masaya Ohta, Hitoshi Ashida. Application of *Solidago canadensis* extract to phytomonitoring of polychlorinated biohenyl congeners in the transgenic *Arabidopsis* plants carrying the recombinant guinea pig aryl hydrocarbon receptor-mediated β -glucuronidase reporter gene expression system. *Organohalogen Compounds*, 75, 398-401, 2013.
9. Chao He, Norio Yamamoto, Hitoshi Ashida. Inhibitory effect of cardamonin on transformation of aryl hydrogen receptor. *Organohalogen Compounds*, 75, 620-624, 2013.
10. Takakazu Mitani, Masaki Kinehara, Ken-ichi Yoshida, Hitoshi Ashida. Aryl hydrocarbon receptor enhances the expression of multidrug-resistant *mdr1b* through p53 in mouse hepatoma cells. *Organohalogen Compounds*, 75, 625-628, 2013.
11. Rie Mukai, Yasuhito Shirai, Naoaki Saito, Itsuko Fukuda, Shin Nishiumi, Ken-ichi Yoshida, Hitoshi Ashida. Suppression mechanisms of flavonoids on aryl hydrocarbon receptor-mediated signal transduction. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 501, 134-141, 2010.
12. Shin Nishiumi, Masaru Yoshida, Takeshi Azuma, Ken-ichi Yoshida, Hitoshi Ashida. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin impairs an insulin signaling pathway through the induction of tumor necrosis factor-alpha in adipocytes. *Toxicology Science*, 115, 482-491, 2010.
13. Mika Hamada, Hideo Satsu, Hitoshi Ashida, Yoshiko Sugita-Konishi, Makoto Shimizu. Metabolites of galangin by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin- inducible cytochrome p450 1A1 in human intestinal epithelial Caco-2 cells and their antagonistic activity toward aryl hydrocarbon receptor. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 58, 8111-8118, 2010.
14. Sayuri Shimazu, Yukiko Kawabata, Akito Inayoshi, Hiroshi Inui, Hitoshi Ashida, Hideo Ohkawa. Recombinant human AhR-mediated GUS reporter gene assays for PCB congeners in transgenic tobacco plants in comparison with recombinant mouse and guinea pig AhRs. *Journal of Environmental Science and Health B*. 45, 764-772, 2010.
15. Sayuri Shimazu, Masaya Ohta, Hiroshi Inui, Yoshihiko Nanasato, Hitoshi Ashida, Hideo Ohkawa. Biosurfactants useful for assays of PCB congeners in transgenic *arabidopsis* plants carrying a recombinant guinea pig AhR-mediated GUS reporter gene expression system. *Journal of Environmental Science and Health B*, 45, 773-779, 2010.
16. Masaki Kinehara, Itsuko Fukuda, Ken-ichi Yoshida, Hitoshi Ashida. Aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the cytosolic phospholipase A2alpha gene by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in mouse hepatoma Hepa-1c1c7 cells. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 108, 277-281, 2009.
17. Itsuko Fukuda, Atsushi Kaneko, Shin Nishiumi, Masaya Kawase, Rika Nishikiori, Nobuhide Fujitake, Hitoshi Ashida. Structure-activity relationships of anthraquinones on the suppression of DNA-binding activity of the aryl hydrocarbon receptor induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 107, 296-300, 2009.
18. Itsuko Fukuda, Miki Tsutsui, Iwao Sakane, Hitoshi Ashida. Suppression of cytochrome P450 1A1 expression induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p- dioxin in mouse hepatoma Hepa-1c1c7 cells treated with serum of (-)-epigallocatechin-3-gallate- and green tea extract-administered rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 73, 1206-1208, 2009.
19. Rie Mukai, Hideo Satsu, Makoto Shimizu, Hitoshi Ashida. Inhibition of p-glycoprotein enhances the suppressive effect of kaempferol on transformation of the aryl hydrocarbon receptor. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 73, 1635-1639, 2009.
20. Shin Nishiumi, Norio Yamamoto, Rie Kodoi, Itsuko Fukuda, Ken-ichi Yoshida, Hitoshi Ashida. Antagonistic and agonistic effects of indigoids on the transformation of an aryl hydrocarbon receptor. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 470, 187-199, 2008.

プロシアニジンの生活習慣病予防効果 (化学)

研究期間：2007～2023年

研究背景・目的

近年、ヒトの健康維持・増進に寄与する機能性食品成分が注目され、抗酸化能をはじめ、生活習慣病予防・改善、抗がん、免疫促進、抗アレルギー、血流促進、認知症予防など多くの生理機能が報告されている。しかし、それぞれの機能の作用機構は、効果を示す機能性食品成分の構造によって異なることから、その全貌解明は重要な課題である。

プロシアニジンは、フラボノイド類のフラバン3-オールに属し、エピカテキンあるいはカテキンが縮合したオリゴマーあるいはポリマー(2～15量体)として存在する、植物の二次代謝産物である。

構造の一例は図1に示す通りである。カカオや黒大豆、シナモン、ナッツ、アップル、グレープシードなどの食品に多く含まれている。

プロシアニジンは、重合度が高くなるとほとんど生体内に吸収されないにも関わらず、様々な機能性を示す。

本研究では、プロシアニジンあるいはそれを高含有する組成物を用いて、生活習慣病予防効果とその作用機構ならびに安全性試験を行った。

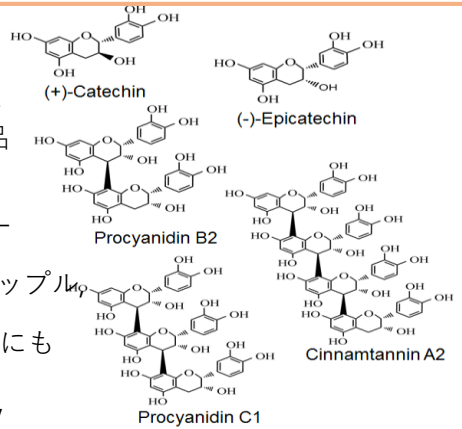


図1 プロシアニジンの構造例

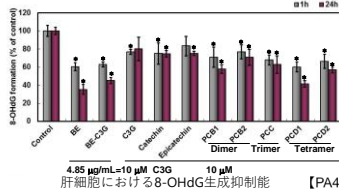
実験概要

- 1. 抗酸化作用**：ORAC法を用いて、プロシアニジンのAAPHラジカル吸収能を評価した。肝細胞を用いて、活性酸素種 (ROS)の抑制能と酸化DNA損傷マーカーを評価した。
- 2. 薬物代謝促進作用**：肝細胞あるいは実験動物を用いて、プロシアニジン類がダイオキシン類あるいは化学発がん物質による薬物代謝経路に及ぼす影響を評価した。
- 3. 肝障害抑制作用**：1.2.の成果を発展させ、実験動物を用いて四塩化炭素が誘導する肝障害に対して黒大豆より抽出したプロシアニジン高含有組成物は予防・改善効果を有するか否かを検証した。
- 4. 糖代謝促進作用**：筋肉細胞あるいは実験動物を用いて、プロシアニジン類がGLUT4の細胞膜移行促進により、細胞へのグルコース取り込みを増加させ、高血糖予防・改善するか否かを検証するとともに、その作用機構解明を行った。
- 5. 脂質代謝促進作用**：高脂肪食摂取により誘導した肥満モデルマウスを用いて、カカオあるいは黒大豆より抽出したプロシアニジン高含有組成物が予防・改善効果を有するか否かを検証し、作用機構解明を行った。
- 6. 血管機能改善作用**：血管細胞、実験動物ならびにヒト介入試験を実施し、プロシアニジン類あるいは煎り黒大豆摂取が血管機能の改善に効果を有するか否かを検証し、その作用機構解明を行った。
- 7. 安全性試験**：黒大豆より抽出したポリフェノール組成物を用いてAmesテストによる変異原性試験と動物実験での急性あるいは慢性毒性試験を行った。
- 8. 体内動態について**：実験動物を用いて、プロシアニジン類の体内動態を測定した。
- 9. 黒大豆の調理加工によるポリフェノール含量の変化**：黒大豆を煮る・蒸す・煎った場合において、種皮ポリフェノールの含量変化を測定し、効果的な摂取方法考案を試みた。

結果と考察

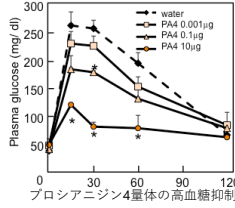
1. 抗酸化作用

プロシアニジンは高い抗酸化能を有し、ROSや8-OHdGの生成を抑制した。



4. 糖代謝促進作用

プロシアニジンは、消化管でのインクレチン作用(GLP-1分泌促進)とAMP活性化キナーゼ(AMPK)の経路介し、筋肉でのGLUT4細胞膜移行を促進させることで高血糖を抑制した。

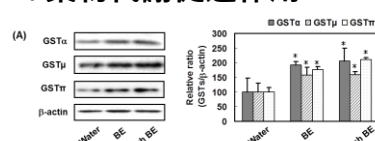


6. 血管機能改善作用

煎り黒大豆を摂取すると血管機能が改善し、血管年齢が若年化するとともに、血圧が低下した。その作用機構は一酸化窒素と抗酸化能が関与していると考えられた。



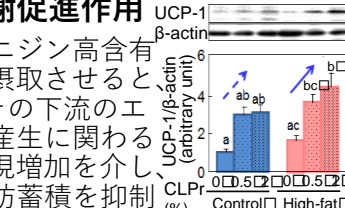
2. 薬物代謝促進作用



プロシアニジンは肝臓において、薬物代謝経路を制御することにより、障害を抑制した。

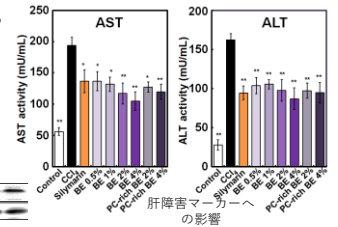
5. 脂質代謝促進作用

プロシアニジン高含有組成物を摂取させるとAMPKとその下流のエネルギ産生に関わる因子の発現増加を介し、肥満と脂肪蓄積を抑制した。



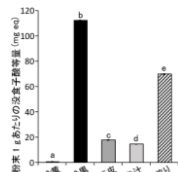
3. 肝障害抑制作用

プロシアニジンは、四塩化炭素により誘導される肝障害を有意に抑制し、肝臓繊維化マーカーを低下させた。



9. 黒大豆の調理加工によるポリフェノール含量の変化

煎り黒大豆種皮中にポリフェノールが多く残存し、抗酸化能が高かった。



8. 体内動態について

プロシアニジン4量体までは体内でわずかに生体内で検出された。

[著書]

1. Yamashita Y, Yoshioka Y, Ashida H. 「Food Biotechnology 3rd Edition」: Health beneficial functions of black soybean polyphenols, CRC Press, in press (2019).
2. 山下陽子, 芦田均. 「血流改善成分の開発と応用」: 黒大豆ポリフェノール, 大澤俊彦 監修, シーエムシー出版, 総ページ数231, 第2章, pp. 100-106 (2018).
3. 芦田均, 山下陽子. 「ポリフェノール: 機能性成分研究開発の最新動向」: カカオポリフェノールの抗肥満効果, 波多野力, 下田博司 監修, シーエムシー出版, 総ページ数289, 第II編, 第1章-4, pp. 135-140 (2016).
4. 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, 177-195 (2015).

[学術論文]

1. 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 α phosphorylation in ICR mice. *J Nutr Sci*. Vol. 8, e2, pp. 1-9 (2019).
2. Wang L, Yamashita Y, Komeda S, Saito A, Ashida H. Absorption, metabolism, distribution and faecal excretion of B-type procyanidin oligomers in mice after a single oral administration of black soybean seed coat extract. *Food Funct*. Vol.9, pp. 5362-5370 (2018).
3. Wang L, Yamashita Y, Saito A, Ashida H. An analysis method for flavan-3-ols using high performance liquid chromatography coupled with a fluorescence detector. *J Food Drug Anal*, Vol. 25, pp. 478-487 (2017).
4. Yoshioka Y, Li X, Zhang T, Mitani T, Yasuda M, Nanba F, Toda T, Yamashita Y, Ashida H. Black soybean seed coat polyphenols prevent AAPH-induced oxidative DNA-damage in HepG2 cells. *J Clin Biochem Nutr*. Vol. 60, pp. 108-114 (2017).
5. Zhang T, Jiang S, He C, Kimura Y, Yamashita Y, Ashida H. Black soybean seed coat polyphenols prevent B(a)P-induced DNA damage through modulating drug-metabolizing enzymes in HepG2 cells and ICR mice. *Mutat Res*. Vol. 752, pp. 34-41 (2014).
6. Kurimoto Y, Shibayama Y, Inoue S, Soga M, Takikawa M, Ito C, Nanba F, Yoshida T, Yamashita Y, Ashida H, Tsuda T. Black soybean seed coat extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via the activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *J Agric Food Chem*. Vol. 61, pp. 5558-5564 (2013).
7. Yamashita Y, Okabe M, Natsume M, Ashida H. Cinnamtannin A2, a tetrameric procyanidin, increases GLP-1 activity and insulin secretion. *Biosci Biotechnol Biochem*. Vol. 77, pp. 888-891 (2013).
8. Yamashita Y, Okabe M, Natsume M, 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).
9. Yamashita Y, Okabe M, Natsume M, Ashida H. Comparison of anti-hyperglycemic activities between low- and high-degree of polymerization procyanidin fractions from cacao liquor extract. *J Food Drug Anal*. Vol. 20 (suppl1), pp. 283-287 (2012).
10. Yamashita Y, Okabe M, Natsume M, 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 ページ) (2012).
11. Kanamoto Y, Yamashita Y, Nanba F, Yoshida T, Tsuda T, Fukuda I, Nakamura-Tsuruta S, Ashida H. A black soybean seed coat extract prevents obesity and glucose intolerance by up-regulating uncoupling proteins and down-regulating inflammatory cytokines in high-fat diet-fed mice. *J Agric Food Chem*. Vol. 59, pp. 8985-8993 (2011).
12. Fukuda, I., Tsutsui, M., Yoshida, T., Toda, T., Tsuda, T., and Ashida, H. (共著) (2011): Acute and chronic oral toxicity studies of black soybean (*Glycine max*) hull extract in mice and rats. *Food and Chemical Toxicology*, 49 (12), pp. 3272-3278.
13. Mukai, R., Shirai, Y., Saito, N., Fukuda, I., Nishiumi, S., Yoshida, K. and Ashida, H. (共著) (2010): Suppression mechanisms of flavonoids on aryl hydrocarbon receptor-mediated signal transduction. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 501, pp. 134-141.
14. Mukai, R., Fukuda, I., Nishiumi, S., Natsume, M., Osakabe, N., Yoshida, K., and Ashida, H. (共著) (2008): Cacao polyphenol extract suppresses transformation of an aryl hydrocarbon receptor in C57BL/6 mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(21), pp. 10399-10405.

[総説]

1. 山下陽子*: 黒大豆ポリフェノールの機能性に関する研究, 化学と生物, in press (2019). 査読有り
2. 仲村明日賀, 山下陽子, 難波文男, 戸田登志也, 芦田均: クロダイズの栽培と加工条件による種皮ポリフェノール含量と機能性の変化, 日本ポリフェノール学会雑誌, Vol. 7, pp. 32-40 (2018).
3. 山下陽子*, 芦田均: カカオポリフェノールのメタボリックシンドローム予防効果, オレオサイエンス Vol. 17, 467-474 (2017).
4. 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).
5. 芦田均, 山下陽子: 食品成分による耐糖の異常の改善について, 食品加工技術, Vol. 35, pp 31-35 (2015).
6. 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).
7. 山下陽子*, 芦田均: フラボノイド類のグルコーストランスポーターを介した血糖値調節作用について. *Foods and Food Ingredients Journal of Japan*, Vol. 218, pp. 58-165 (2013).
8. 山下陽子*, 山本憲朗, 芦田均: ポリフェノールによるグルコーストランスポーターの機能調節. *ビタミン学会*, Vol. 86, pp. 163-173 (2012).
9. 芦田均 (単著) (2008): ポリフェノールのメタボリックシンドローム予防効果の可能性と問題点, 美味技術研究会誌11号, pp. 61-65.

学会発表

国内学会92件、国際学会24件（うち受賞10件）

特許

1. ポリフェノール含有機能性経口組成物, 発明者: 山下陽子, 芦田均, 夏目みどり, 特許出願人: 株式会社明治, 特願2016-554141 (再表2016/060259, 優先権主張番号 特願2014-213249), 国際出願番号PCT/JP/2015/079363, 国際特許公開番号WO2016/060259
2. 特定ポリフェノールを有効成分とする血糖値コントロール剤および体内インクレチン産生促進剤, 発明者: 芦田均, 山下陽子, 夏目みどり, 岡部正明, 特許出願人: 株式会社明治, 国立大学法人神戸大学, 特願2012-2731285, 特開2014-118369

共同研究先

高血糖を予防する食品成分の探索とその作用機構解明

研究期間：2004～2023年

研究背景・目的

骨格筋は生体内におけるグルコース取り込みの約75%を担う器官である。骨格筋におけるグルコース取り込みには、糖輸送担体4型(GLUT4)の細胞膜移行が関与している。細胞質中に存在するGLUT4はインスリンやAMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)の情報伝達経路を介して、細胞膜へと移行され、血中グルコースを細胞内に取り込む。したがって、GLUT4の細胞膜移行を促進し、筋肉へのグルコース取り込みを促進する食品因子の探索は、高血糖予防効果に寄与すると考えられている。本研究では、食品に含まれるポリフェノールなどの機能性成分に着目し、筋肉でのGLUT4膜移行を介した高血糖予防効果について検討した。

実験概要

* 経口糖負荷試験

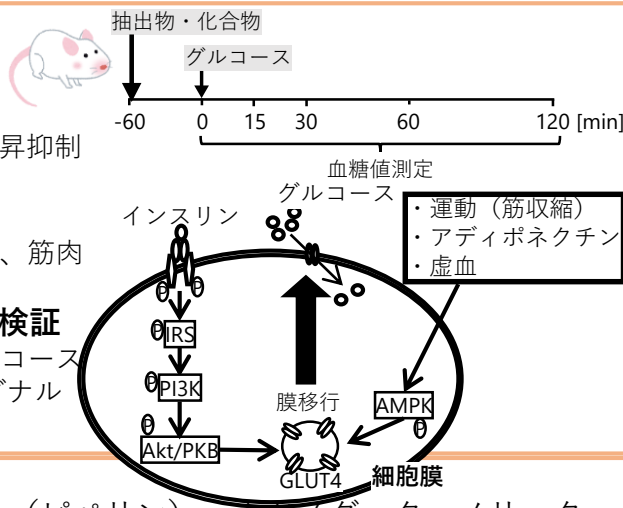
マウスに抽出物や化合物を経口投与し、血糖値の上昇抑制効果を調べた。

* 筋肉細胞へのグルコース取り込み促進効果の検証

ラット由来骨格筋細胞に抽出物や化合物を作用させ、筋肉細胞への糖取り込み量を測定した。

* 糖輸送担体4型 (GLUT4) の細胞膜移行促進効果検証

細胞膜タンパク質画分を分画し、筋肉細胞へのグルコース取り込みを担うGLUT4の膜移行促進効果とそのシグナル伝達経路を調べた。



結果と考察

1. 香辛料類の高血糖予防効果

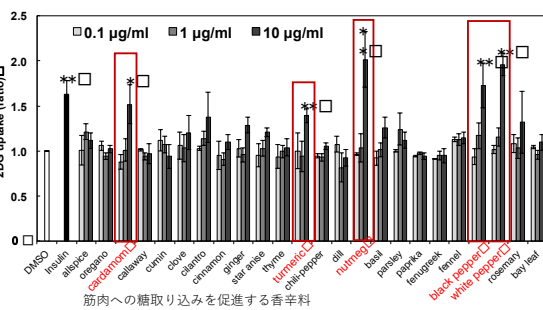
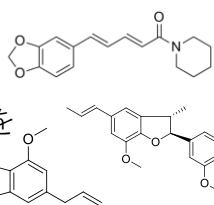
24種の香辛料のうち、ペッパー（ピペリン）、ナツメグ、ターメリック、カルダモンは筋肉細胞へのグルコース取り込みを促進した。

1-a. ピペリン

ピペリンはROSの産生を介してAMPKを活性化し、高血糖の抑制した。

1-b. ナツメグ

ナツメグはAMPKを活性化し、高血糖を抑制した。ナツメグ中のmyristicinとlicarinBが候補物質と考えられた。

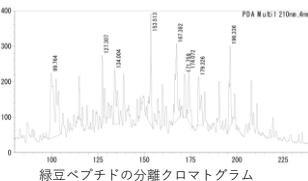


2. ペプチド類の高血糖予防効果

2-a. β-コングリシニン

β-コングリシニンの消化物は、AMPKを活性化して細胞内へのグルコース取り込みを促進した。

2-b. 緑豆ペプチド

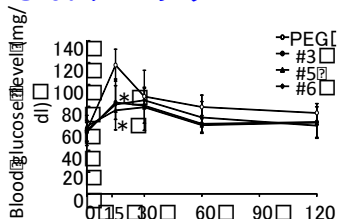


2-c. 卵殻膜ペプチド

緑豆や卵殻膜の消化酵素分解物中からグルコース取り込み促進効果を持つペプチド配列を見出し、同定した。

3. はちみつ含有成分の高血糖予防効果

3-a. プロポリス



3-b. デセン酸

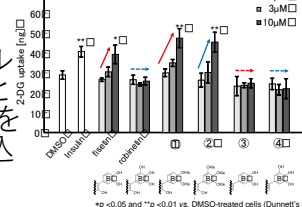
ローヤルゼリー中のデセン酸は、筋肉へのグルコース取り込みを促進した。

4. フラボノール類

4-a. ケルセチン・ケンフェロール

ケルセチンやケンフェロールは、インスリン経路の一部とAMPK経路、JAK/STAT経路を活性化してグルコース取り込みを促進した。

4-b. フィセチン



B環にカテコール構造を持つフラボノール(フィセチン)はグルコースの取り込みを促進し、ピロガロール構造を持つフラボノールは促進しなかった。

4-geranyloxyfelic acid (GOFA), 7-isopentenylcoumarin, 7-geranyloxyfelic acid (auraptene) は、GLUT4の細胞膜移行促進により高血糖を抑制した。

以上のように、筋肉へのグルコース取り込みにより、高血糖を予防する食品成分を数多く見出し、その作用機構を明らかにした

発表論文

1. Maeda A, Shirao T, Shirasaya D, Yoshioka Y, Yamashita Y, Akagawa M, Ashida H. (2018) Piperine Promotes Glucose Uptake through ROS-Dependent Activation of the CAMKK/AMPK Signaling Pathway in Skeletal Muscle. *Molecular Nutrition and Food Research*. 62(11); e1800086.
2. Yoshioka Y, Harada E, Ge D, Imai K, Katsuzaki H, Mishima T, Gabazza E, Ashida H. (2017) Adenosine isolated from *Grifola gargal* promotes glucose uptake via PI3K and AMPK signalling pathways in skeletal muscle cells. *Journal of Functional Foods*. 33;268-277.
3. Yamamoto N, Yamashita Y, Yoshioka Y, Nishiumi S, Ashida H. (2016) Rapid Preparation of a Plasma Membrane Fraction: Western Blot Detection of Translocated Glucose Transporter 4 from Plasma Membrane of Muscle and Adipose Cells and Tissues. *Current Protocols in Protein Science*. 85:29.18.1-29.18.12.
4. Hsu C.Y, Shih H.Y, Chia H.C, Lee C.H, Ashida H, Lai Y.K, Weng C.F. (2014) Rutin potentiates insulin receptor kinase to enhance insulin-dependent glucose transporter 4 translocation. *Molecular Nutrition and Food Research*. 58, 1168-1176.
5. Tachibana N, Yamashita Y, Nagata M, Wanesaki S, Ashida H, Horio F, Kohno M. (2013) Soy β -rats. *Nutrition Research*. 34(2), 160-167.

他 24件

学会発表

1. Daishi Shirasaya, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida: The preventive effect on Italian propolis on postprandial hyper glycemia. International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods 2018 (ICoFF), 2018, Canada
2. Megumi Aya, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida: Fisetin, but not robinetin, promotes glucose uptake in skeletal muscle cells. 8th International Conference on Polyphenols and Health (ICPH), 2017, Canada
3. 河野龍之進, 前田歩海, 吉岡奏淳, 池田真規, 山下陽子, 芦田均: ナツメグ抽出物による筋肉への糖取り込み促進効果について. 日本農芸化学会, 2017, 京都
4. 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. 第70回 日本栄養食糧学会, 2016, 兵庫
5. 芦田均, 田中裕基, 山下陽子, 竹中慎治: 卵殻膜由来ペプチドによるグルコース取り込み促進効果について. 第62回日本食品科学工学会, 2015, 京都

他 99件

特許

1. 筋肉の糖取り込み促進剤, 発明者: 芦田均, 川畑球一, 出願人: 国立大学法人神戸大学, 特願: 2010-1594.
2. 血糖低下剤, 発明者: 吉田健一, 芦田均, ヤップ エンジェリン, 山口将憲, 出願人: 北興化学工業株式会社, 国立大学法人神戸大学, 特願2007-160478, 特開2008-31154

他 8件

共同研究

株式会社カネカ、株式会社明治、ハウスウェルネスフーズ株式会社、キューピー株式会社、不二製油株式会社