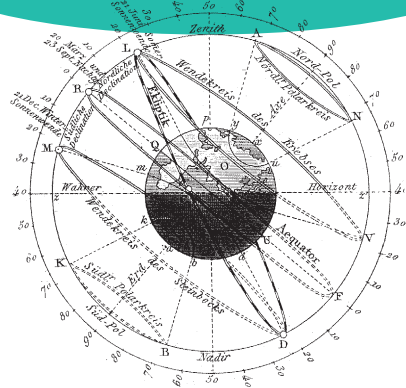


【解説】



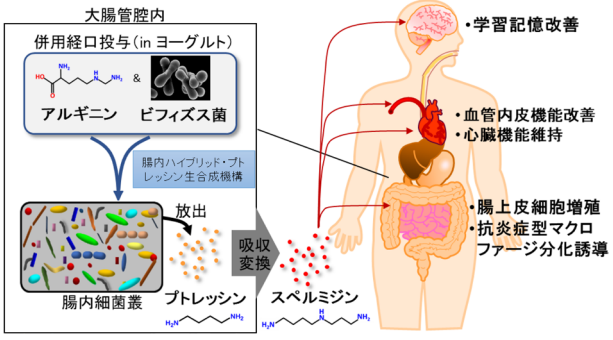
【2020年農芸化学技術賞】

腸内細菌叢の代謝制御による ポリアミン産生技術を用いた機能性食品の開発 腸内細菌に欲しいモノを作ってもらうのは難しい

松本光晴

日本農芸化学会

化学と生物



キーワード：ポリアミン，腸内細菌叢，健康寿命，動脈硬化，大腸粘膜

ポリアミンは、細胞増殖，核酸保護，オートファジー促進等の多岐に渡る機能を有し，健全な細胞活動に不可欠な生理活性物質である。しかし，加齢に伴い生体内合成量は低下す

る。筆者は，不足する内因性ポリアミンを外因性（食事由来あるいは腸内細菌叢由来）により補うことで老年病の予防・軽減が可能と考えている。事実，複数のモデル生物で外因性ポリアミン供給による寿命延伸が確認され，疫学調査でポリアミン摂取量と死亡率の負の相関，さらにマウスおよびヒト試験で老年病予防効果が報告されている。本稿では，健康寿命延伸に関連するポリアミンの生理機能と腸内細菌叢を利用したポリアミン供給食品の開発と効果について紹介する。

はじめに

腸内細菌叢を形成している各細菌は，常に腸管腔内で相互に影響を与えつつ活発に生命活動を営んでおり，必然的に多数の代謝産物（低分子化合物）を放出している⁽¹⁾。筆者らのメタボロミクスを用いた無菌マウスと腸内細菌叢定着マウスの比較研究では，腸内細菌叢由来代謝産物が同定できた遊離化合物のみで結腸便中に120種超検出され，それらの一部は腸管組織および血中に移行し，さらに，肝臓代謝や血液脳関門を通過し，全身細胞や脳細胞にまで移行する可能性を示す代謝産物も存在した^(2,3)。すなわち，腸内細菌叢由来代謝産物は，健康/疾病と深くかかわっている。メチニコフが腸内腐敗と老

Development of Functional Food to Increase Healthspan that Upregulate Intestinal Polyamine Production by Controlling the Metabolism of Commensal Bacteria: It is Difficult to Produce a Targeted Substance by Controlling the Intestinal Microbiome Metabolism
Mitsuharu MATSUMOTO, 協同乳業株式会社研究所

◇◇◇ コラム ◇◇◇

ポリアミンと癌

ポリアミン (PA) は、1960年代に、癌細胞でPA合成の律速酵素ODCが活性化しPA濃度が高く、癌との関連性が報告されて以来、癌の原因物質のような扱いを受けてきました。増殖が著しい癌細胞にとってもPAは必要な物質で、実験的には、PA存在下では癌の増殖は加速し、PA枯渇下では癌は減弱化することから、癌の増悪化因子、いつしか癌を起こす物質のように扱われるようになりました。また、PA合成阻害剤等を用いた癌治療の研究は半世紀に渡り実施され、一定の成果が出ています。しかし、われわれが知る限り、PAが正常細胞の癌化を誘導することを示す報告はありません。本文に示した通り、PAは発癌と直結するDNAの突然変異を防ぐ力が非常に強く、寧ろ予防的に作用します。事実、近年、PAの癌予防効果を示す実験成果や疫学研究成果も増えてきています。

筆者が2011年に、PAのトップ研究者が集まるゴードン会議 (ポリアミンの部) に初めて参加し、ポスター発表で腸内細菌にPAを作らせて健康寿命を延伸させる試みを紹介した時のことです。ポスターを流し読みした最初の人、You are crazy. と言い残し

て鼻で笑って去っていきました。次の人は、「お前は大腸癌を作りたいのか?」と英語でまくし立ててきました。次もその次の人も同様の反応で、明らかに拒絶され馬鹿にされているのがわかりました。後でわかったことですが、当時、この会議の参加者の大半は、PAを減らす癌治療法の研究者達だったので。国内でも、偉い医学部の先生に強い口調で同様の非難を受けたことがあります。当時はPAには癌のイメージが定着して、私にとってはきつい時期でした。その2年後の同会議で (2年に1度開催)、非常に中立な立場のチェアマンが、PAの新しい研究に関するセッションで、私にトークをする機会を与えてくれました。ゴードン会議の招待講演ですから緊張しましたが、言いたいことは伝えました (英語スピーチ丸暗記)。2年前と同様の反応を沢山受けましたが、一部の研究者は、「ナイス・トーク! 君が言うことは正しいよ」と話し掛けてくれ励みになりました。それから6年後の2019年、同会議で再び招待講演を受けました。驚いたことに、多くの研究者がPAの正常細胞に対する健康維持機能を受け入れており、その研究成果を紹介するスピーカー数も増え、以前のような反応は皆無でした。潮目が変わった!? もちろん、従来通りの考え方の研究者もいますので、現状は「論争中」と表現しておこうと思います。

化の関係に着目し「ヨーグルト不老長寿説」⁽⁴⁾を提唱して100年以上経過しているが、プロバイオティクス投与による哺乳類の寿命伸長効果が国際的査読ジャーナルに報告された例は、筆者が知る限り、2011年のわれわれの報告⁽⁵⁾まで存在しなかった。おそらく、長期間に渡る無数の環境因子による最終の表現型である「寿命」に対して腸内細菌叢からアプローチする行為は無謀と誰もが考えていたのであろう。筆者は、この寿命延伸因子として腸内細菌叢の代謝産物に焦点を当て、多数の代謝産物の中でも健全な細胞活動に不可欠なポリアミンに着目してきた。後述の通り、ポリアミンは健全な細胞活動にかかわる生理活性を複数有しており^(6,7)、われわれを含めた複数のグループから外因性ポリアミンの供給によるモデル生物の個体レベルでの寿命延伸効果が報告されている⁽⁸⁾。

大腸管腔を発酵タンクのように利用して、腸内細菌叢に生理活性物質を産生させて生体に供給できれば、経口摂取による一過性の供給とは異なり、継続的かつ総供給量の増加が見込まれる。しかしながら、複雑な菌種構成と膨大な個体差から、安定的産生のための技術確立 (食品開発) は容易ではない。遺伝子解読技術の進歩により、ポリアミン合成酵素保有細菌を抽出することは可

能となったが (2000年前後の研究開始当初は無理であったが)、それらの細菌が自らの増殖等のために生合成したポリアミンを、都合よく菌体外 (環境中) に放出してくれるとは限らない。腸内細菌叢に標的代謝産物を産生させるには、腸内細菌叢の事情を理解する必要がある。

なお、本稿は編集部の意図に則り、極力、引用は総説および成書を用い、原著論文の引用は、その分野で大きな影響を与えた文献のみに留める。

健全な細胞活動に不可欠なポリアミン

ポリアミン (主としてプトレッシン、スペルミジン、スペルミン) はアミノ基を二つ以上含む低分子の塩基性物質であり、原核生物からほ乳類および高等植物に至るまですべての細胞内に普遍的に存在する。ほ乳類細胞内では、オルニチンを前駆体として、律速酵素オルニチンデカルボキシラーゼ (ODC) を介してプトレッシンが合成され、さらにスペルミジン、スペルミンの順で合成される (プトレッシンは含有アミノ基が二つのためジアミンと表記する研究者も存在する)。また、逆の流れの分解経路に加え、高濃度時にODCを分解するアンチザ

イムも備わっており、正常細胞においては細胞内濃度が厳密に調整されている。これは、ポリアミンが細胞活動において重要な生理活性物質であることを裏付けている^(6,7)。

細胞活動において、ポリアミンは、細胞増殖、分化、核酸保護、アポトーシス、オートファジー等に関与している^(6,8,9)。その多くが、生体内の酸性分子への反応性の高さ起因すると考えられている。DNAへの結合は、その構造安定性を強化し、さまざまなストレスに対する抗変異原性（メチル化異常の抑制を含む⁽¹⁰⁾）を高める。細胞増殖は、ポリアミンのRNAへの結合がその立体構造を変化させることで翻訳調整がなされる。真核生物における翻訳伸長因子eukaryotic initiation factor-5A (eIF5A) のハイブシン化と称される翻訳後修飾では、スペルミジンが生体に存在する化合物の中で唯一の基質となることから、スペルミジンがeIF5A依存的なタンパク質合成には必須である。これらのように、ポリアミンはセントラルドグマに直接的に関与する、類い稀な重要分子である。さらに、細胞内で生じた老廃物に対しては、ポリアミンはオートファジーを促進し、細胞内環境の恒常性を維持する。以上のように、ポリアミンは健全な細胞活動に必須の分子である。

しかしながら、各臓器・組織中のポリアミン（特にスペルミジン）の生合成能および濃度が加齢に伴い減少する⁽¹¹⁾。ヒトにおいても、60~80歳代の血中平均スペルミジン濃度（0.021 nmol/mg 付近）は、30~50歳代の平均濃度（0.063 nmol/mg 付近）より大幅に低く、一方で、90~100歳超の濃度（0.07 nmol/mg 付近）は30~50歳代の平均濃度と同等の値を示す⁽¹²⁾。これは、90~100歳超で血中濃度が上昇するのではなく、高濃度を維持できた個体のみが平均寿命を上回って生存している（低濃度個体は死亡した）ことを示唆している。これらから、筆者は、細胞内ポリアミンの減少が、健全な細胞活動の破綻を導くことで老年病の引き金になると考え、反対に、細胞内ポリアミン濃度を適正に維持できれば健康寿命の延伸が誘導できると考えた。

外因性ポリアミン供給による健康寿命延伸効果

生体内ポリアミン合成（内因性ポリアミン）が減少しても、外因性ポリアミンで補填ができる。2010年前後から、さまざまな器官や組織を標的に疾病予防・軽減に関する外因性ポリアミンの効果を示す報告が急増している^(8,13-15)。最もインパクトのある効果として、複数のモデル生物で確認されている寿命延伸効果が挙げられ

る⁽¹⁶⁾。マウスにおいては、独立した複数の研究グループで、経口投与或いは腸内細菌叢由来ポリアミンの供給で寿命延伸効果が報告されている。心臓・血管を含む循環器系の疾病、特に動脈硬化症への予防効果も注目されている。マウス実験で、スペルミジンの経口投与が心筋細胞を健全化し、心臓拡張機能の改善が報告されている⁽¹⁷⁾。筆者らはBMIが高めの被験者を対象に、腸内ポリアミン濃度を高めるヨーグルト摂取が血管内皮機能を改善することを確認している⁽¹⁸⁾（後述）。食由来スペルミジン摂取量と心血管系疾患リスクが負の相関性を示す疫学データ⁽¹⁷⁾も存在する。認知機能への効果も期待されている。スペルミジンの経口投与で、加齢時のショウジョウバエでの記憶力の向上⁽¹⁹⁾、また最近、高齢マウスで学習記憶力への効果が報告されている⁽²⁰⁾。筆者らも、腸内細菌由来プロテッシン産生の誘導で、高齢マウスの学習記憶力への有効性を確認している⁽²¹⁾。食由来スペルミジン摂取量と認知症リスクが負の相関性を示す疫学データも存在する⁽²⁰⁾。ポリアミンは母乳中にも含まれ腸管組織の成熟を促すことに加え、成熟動物においては上皮細胞のバリア機能に対し保護的に作用する⁽²²⁾。腸内細菌由来プロテッシンの大腸上皮細胞への作用は後述する⁽²³⁾。長年、ポリアミンはガンの増悪化因子として扱われて来たが、コラムに示した通り、現在、ガンへの作用は論争中である。ただし、ポリアミンの細胞健全性への作用を考慮すると、ポリアミンが健常細胞に対しては予防的に作用している可能性は高い。

これらの効果の内、オーストリア・ドイツのグループが実施した寿命延伸、心臓機能、認知機能への作用機序は、スペルミジンのオートファジー誘導作用に起因するデータが示されている。しかし、特に寿命や老年病（生活習慣病）は、長期に渡る多数の環境ファクターの影響を受けた結末の表現型であることを考慮すると、オートファジーのみではなく、各細胞が補充されたポリアミンにより正常にセントラルドグマを介して、担っている役割を全うした結果と考えられる。特に、老年病の主要因の一つが慢性炎症であることを考慮すると、免疫細胞の動態も重要である。ポリアミンの健康寿命延伸作用にかかわる分子メカニズム解明は、今後の課題である。

外因性ポリアミンの供給源

外因性ポリアミンは、主として食材に含有されているものと腸内細菌叢が産生するものからなる^(8,14,15)。食材由来ポリアミンは、ほぼすべてが小腸で吸収され、さまざまな臓器・組織へ移行することが確認されている。一

方、腸内細菌叢由来ポリアミンは、長年、大腸からの吸収が懐疑的であったが、筆者らの安定同位体を用いた研究により血中に移行していることが確認された⁽²³⁾。また、筆者らが回収した約200名の日本人の平均糞便ポリアミン濃度と大腸管腔の内容物量(400 mL⁽²⁴⁾)から算出した大腸管腔内に存在する総ポリアミン量の平均は約300 μmol であった(データ蓄積中につき変動の可能性あり)。一方、食材ポリアミン濃度⁽²⁵⁾をもとに、高ポリアミン食材(1食分)で得られるポリアミン量を算出した結果、たとえば、納豆(50g)は50 μmol 、ブルーチーズ(50g)は22 μmol 、ブロッコリー(100g)は61.5 μmol であり、腸内細菌叢由来ポリアミン量は食事成分に勝るとも劣らない外因性ポリアミンの供給源と考えられる。以上より、筆者は、「腸内細菌叢の代謝制御でポリアミン産生を誘導し、継続的かつ多量に生体へ供給できれば細胞健全性が維持され、健康寿命延伸につながる」と仮説を構築し、研究を進めてきた⁽¹⁵⁾。

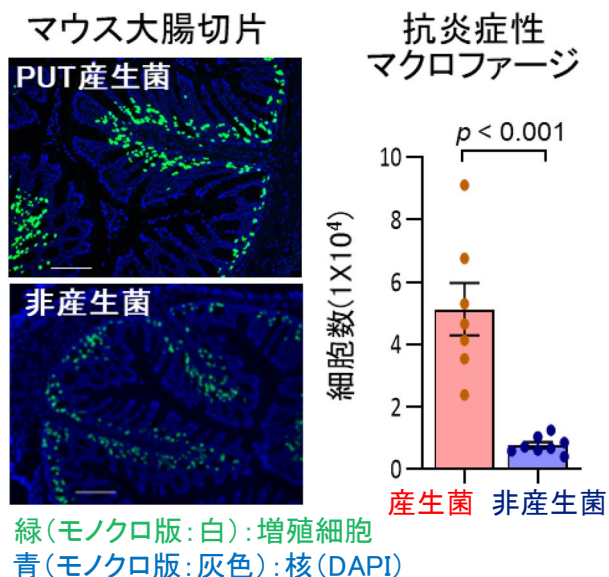


図1 ■ プトレッシン産生菌あるいは非産生菌(遺伝子破壊)単独定着ノトバイオートマウスの大腸上皮粘膜の比較

腸内細菌由来ポリアミンの大腸上皮粘膜健全化作用

腸内細菌叢由来ポリアミンの機能を精度高く検証する目的で、ヒトの大腸管腔内で最も濃度が高いプトレッシンを放出する野生型大腸菌(PUT産生菌)とプトレッシン合成酵素遺伝子を破壊した大腸菌(非産生菌)をそれぞれ無菌マウスへ単独定着させたノトバイオートマウスを作製し、大腸上皮粘膜への影響を調べた⁽²³⁾。その結果、PUT産生菌定着マウスでは、大腸上皮細胞の増殖促進および大腸粘膜固有層の抗炎症型マクロファージの分化が誘導された(図1)。また、安定同位体ラベル化解析で、腸内管腔中の遊離プトレッシンがこれらの細胞内に取り込まれ、スペルミジンへ変換されることが証明された。さらに、大腸上皮細胞の増殖促進および抗炎症性マクロファージの分化誘導は、スペルミン合成阻害剤あるいはハイプシン阻害剤で抑制されること等から、細胞内で変換されたスペルミジンがeIF5Aのハイプシン化を介して作用していることが認められた。以上より、腸内細菌叢の代謝産物であるプトレッシンは、生体に移行し細胞内でスペルミジンへと変換され、スペルミジンのeIF5Aを介した作用により大腸粘膜層の健全化に寄与することが認められた。これは腸内細菌叢と宿主の両者が関与する共役的な代謝(symbiotic metabolism)による生理活性物質産生という新しい概念の提示でもある(図2)。

安定的かつ高濃度に腸内ポリアミン濃度を高める技術の創出

腸内細菌叢の代謝変化を誘導するためには、菌叢変化や代謝産物刺激が必要と考え、耐酸性が強く、腸管内で増殖できるビフィズス菌(*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LKM512)を選出し、複数の小規模ヒト摂取試験で糞便ポリアミン濃度の上昇を確認した⁽¹⁵⁾。しかしながら、個体差が大きく、便中ポリアミン濃度が上昇しない被験者が存在した。より安定的なポリアミン産

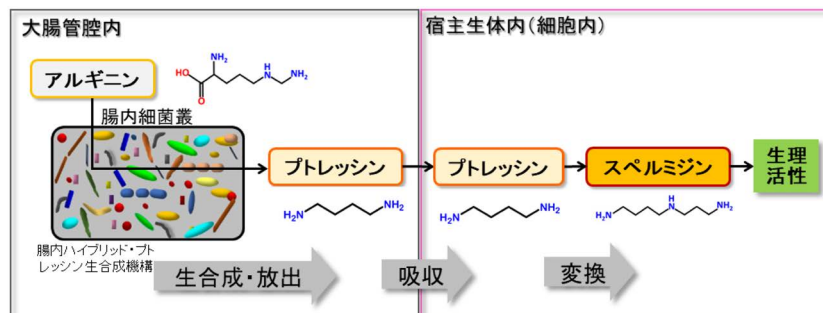


図2 ■ 腸内細菌叢と宿主のポリアミンの共役的な代謝(symbiotic metabolism)

大腸管腔内では、腸内細菌叢がアルギニン等の前駆体から腸内ハイブリッド・プトレッシン生成機構等を介してプトレッシンを合成し、大腸管腔内に放出する。放出されたプトレッシンは宿主生体内に吸収され、細胞内でスペルミジンに変換され生理活性を発揮する。

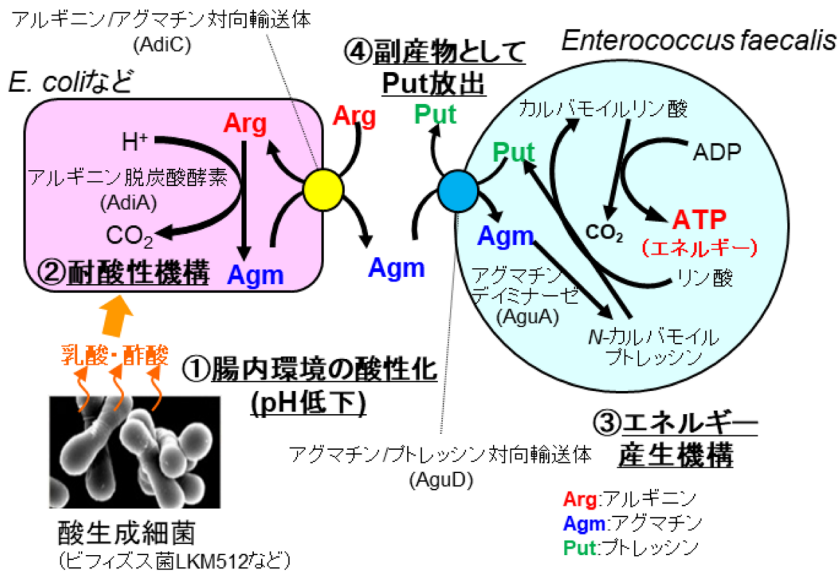


図3 ■ 腸内ハイブリッド・プトレッシン生合成機構

①ビフィズス菌等の酸生成細菌由来の酢酸・乳酸等で、腸内環境が酸性化する (pH低下)。これが本機構のトリガーとなる。

②酸性環境で生き残るためアルギニンを利用する耐酸性機構を保有する腸内常在菌 (*E. coli* 等) は、この機構を作動させ菌体内 pH を中性に保つ。その際、環境中のアルギニンを取り込み、アグマチンを菌体外に放出する。

③ *Enterococcus faecalis* (ヒト腸内常在菌) は、アグマチンを吸収してエネルギー産生機構を作動させ、ATP を産生する。④その際、アグマチンを取り込み、副産物としてプトレッシンが菌体外に放出され、腸管内プトレッシン濃度が上昇する。

生を目指して、腸内細菌分離株の糞便培養でポリアミン産生菌のスクリーニングを試みたが、再現性があるデータは得られなかった。そこで発想を転換し、腸内常在菌のポリアミン産生を誘導する物質の探索に切り替えた。食事成分の糞便メタボロームへの影響を考慮し、統一食を摂取した被験者の糞便メタボロームを解析し、ポリアミン増強物質をスクリーニングした (統一食摂取した糞便を解析する意義等は、別の解説記事⁽²⁶⁾を参照頂きたい)。その結果、アルギニン (Arg) に強い作用を見だし、その効果は、ビフィズス菌 (LKM512 株) と併用することで向上した⁽²¹⁾。次に、14カ月齢 ICR マウス (日本人平均寿命換算で 50 歳程度に相当) に Arg とビフィズス菌の併用経口投与 (3 回/週) を行った結果、寿命延伸を認めた。同時に、モリス水迷路試験にて、Arg とビフィズス菌の併用投与群の学習記憶力が対照群より高いことを確認した⁽²¹⁾。

Arg とビフィズス菌によるポリアミン産生誘導メカニズムの解明を目指し、安定同位体 Arg を用いたラベル化解析の結果、プトレッシン産生は、複数の腸内細菌を介して産生されていることが判明した⁽²⁷⁾。そこで、ヒト腸内主要細菌グループから選出した 14 菌種を Arg 含有培地で混合培養した結果、プトレッシン濃度が単独培養平均の約 40 倍になることを見いだした。その中で、*Escherichia coli* と *Enterococcus faecalis* の組合せが最高濃度を示し、これはビフィズス菌 LKM512 の添加で増強された。この現象を、詳細に解析し文献情報を統合し、「腸内ハイブリッド・プトレッシン生合成機構」を発見した (図 3)⁽²⁸⁾。すなわち、ビフィズス菌が産生する酸をトリガーとして、*E. coli* 等が保有する Arg を利

用した耐酸性機構 (副産物としてアグマチンを菌体外に放出) と、*E. faecalis* が保有するアグマチンを利用した ATP 産生機構により、副産物としてプトレッシンが環境中に放出されるという、異菌種間の独立した生存戦略に基づく代謝経路が組み合わさった経路である。これは、過去に無い 3 菌種の代謝経路が組み合わさった生理活性物質の生合成機構で、かつ、それが遺伝子レベルで解明されている点で極めて先進的な知見である。

血管内皮機能をターゲットとしたヒト臨床試験

筆者は、外因性ポリアミン供給は、そのオートファジー促進作用に加え、血管内皮細胞への免疫細胞の接着分子 (LFA-1) 発現抑制作用および炎症性サイトカイン分泌抑制作用等から、動脈硬化予防に有用と考えている (図 4)⁽²⁹⁾。そこで、BMI が高めの健常成人 (平均年齢 45 歳) を対象に、糞便ポリアミン濃度上昇が認められる量の Arg とビフィズス菌 LKM512 を含有したヨーグルト (Arg+Bif YG) を作製し、血管内皮機能を標的とした 12 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した⁽¹⁸⁾。その結果、Arg+Bif YG 群ではプラセボ群と比較して、血管内皮機能 (反応性充血指数) の改善が認められ、動脈硬化症予防への有効性が示された。また、これを裏付けるように、収縮期血圧および血小板数の改善が認められた。さらに、期待通り、Arg+Bif YG 群ではプラセボ群と比較し、糞便中プトレッシン濃度が有意に高く、同時に血清スベルミジンが有意に高濃度であった (図 5)。これらの結果は、Arg+Bif YG の摂取により腸内でプトレッシンが生合成され生体に吸収され、生体内

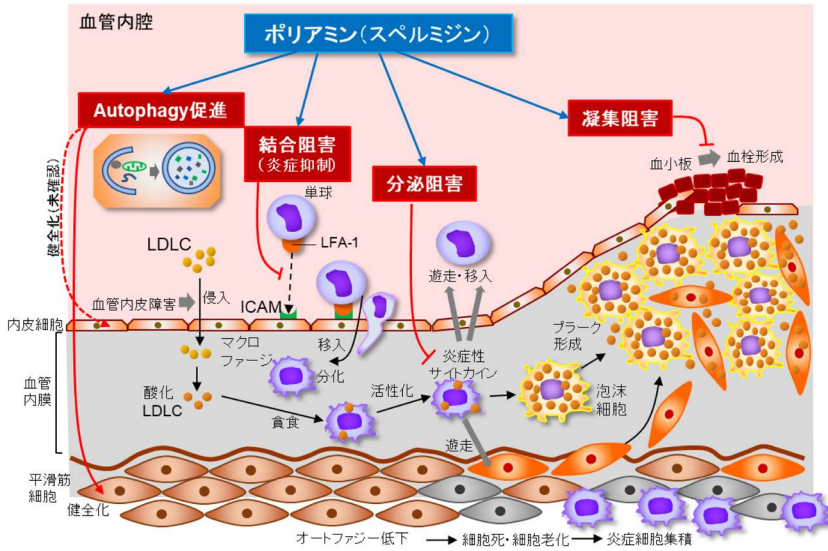


図4 ■ ポリアミンの動脈硬化予防機構（筆者仮説）

血管内ポリアミン（特にスペルミジン）は4つの生理機能により動脈硬化の進行を抑制する。炎症初期、血管内皮細胞の接着因子ICAMのリガンドである単球のLFA-1の発現抑制による結合阻害およびマクロファージの炎症性サイトカイン分泌抑制の2つの作用による抗炎症効果。この作用により泡沫細胞の増加、平滑筋細胞の遊走が阻害され、プラーク形成が抑制される。プラーク形成後も、血小板凝集阻害作用により血栓形成が抑制される。オートファジー促進作用は、血管内皮細胞および平滑筋細胞の健全化を維持し、前者においては血管内皮障害を抑制し、動脈硬化のトリガーであるLDLCの内膜への侵入を阻害、後者は細胞死や細胞老化を抑制し、炎症細胞の血管壁への集積による動脈硬化の悪化を抑制する。LDLC: Low density lipoprotein cholesterol; LFA-1: Lymphocyte function-associated antigen 1; ICAM: Inter-cellular adhesion molecule

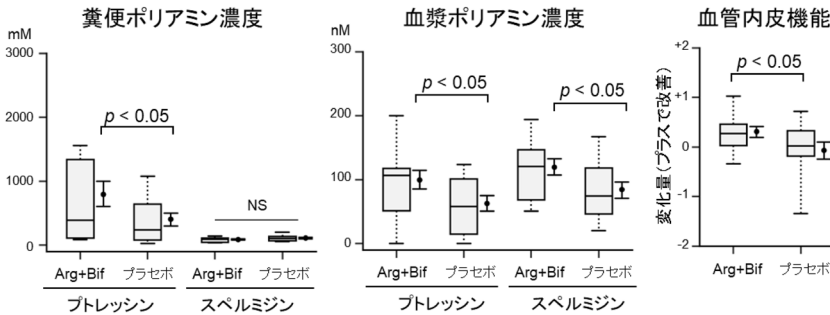


図5 ■ アルギニンとビフィズス菌 (LKM512株) 併用摂取 (ヨーグルトに含有) による糞便および血漿中ポリアミン濃度と血管内皮機能への効果

でプレッシンより変換されたスペルミジンの作用により血管内皮機能が改善したことを示唆している。これは、上述した腸内細菌叢と宿主による共役的な代謝 (symbiotic metabolism) を介したスペルミジン産生により、ヒトでも保健効果が得られた重要な知見である。われわれが知る限り、動脈硬化症予防食品として血中脂質等の改善を示した食品素材やプロバイオティクスは複数存在するが、病態と直接的に関連している血管内皮機能に有効性を示した報告は存在しない。したがって、新しいタイプの動脈硬化症予防食品が完成したといえる。

おわりに

今後、腸内細菌叢の代謝産物の研究が進むにつれて、

腸内細菌叢を利用した有用物質の産生を試みる研究は増えるであろう。この研究は、個体差の大きいヒト腸内細菌叢に標的代謝産物 (生理活性物質) を産生させ、その血中移行を確認し、期待通りの保健効果を得ることに成功した世界初の知見であることから、類似研究の参考になれば幸いである。その際、大半の腸内細菌の研究者が気にしていない重要なポイントがあると考えられる。腸内細菌は菌体内で自らの生命活動のために生合成した物質を、おいそれと菌体外に放出することはほとんどないと考えることである。実際に、ポリアミン合成遺伝子を持っている細菌の大半は、単独培養で培地中の初発濃度を超えるポリアミン濃度になることはなかった。したがって、物質Aの生合成遺伝子の保有菌が、生合成した物質Aを環境中 (菌体外) に放出すると安易に考え

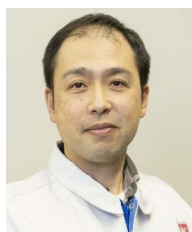
て研究を進めると失敗するリスクがあり、反対に、放出される物質は生命活動の副産物（ゴミ）と考える方が道理にかなっている。本稿で紹介した腸内ハイブリッド・プトレッシン生合成機構は、この考え方に到達した時に見いだすことができた。

謝辞：本研究成果の一部は、生物系特定産業技術研究支援センター・イノベーション創出基礎的研究推進事業の支援を受けて得られたものである。

文献

- M. Matsumoto, R. Kibe, T. Ooga, Y. Aiba, S. Kurihara, E. Sawaki, Y. Koga & Y. Benno: *Sci. Rep.*, **2**, 233 (2012).
- M. Matsumoto, R. Kibe, T. Ooga, Y. Aiba, E. Sawaki, Y. Koga & Y. Benno: *Front. Syst. Neurosci.*, **7**, 9 (2013).
- M. Matsumoto, T. Ooga, R. Kibe, Y. Aiba, Y. Koga & Y. Benno: *PLoS One*, **12**, e0169207 (2017).
- E. Metchnikoff: "The prolongation of life. Optimistic studies", William Heinemann, 1907.
- M. Matsumoto, S. Kurihara, R. Kibe, H. Ashida & Y. Benno: *PLoS One*, **6**, e23652 (2011).
- K. Igarashi & K. Kashiwagi: *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **42**, 39 (2010).
- A. E. Pegg & R. A. Casero Jr.: *Methods Mol. Biol.*, **720**, 3 (2011).
- F. Madeo, T. Eisenberg, F. Pietrocola & G. Kroemer: *Science*, **359**, eaan2788 (2018).
- A. E. Pegg: *IUBMB Life*, **61**, 880 (2009).
- K. Soda, Y. Kano, F. Chiba, K. Koizumi & Y. Miyaki: *PLoS One*, **8**, e64357 (2013).
- J. Jaenne, A. Raina & M. Siimes: *Acta Physiol. Scand.*, **62**, 352 (1964).
- S. Pucciarelli, B. Moreschini, D. Micozzi, G. S. De Fronzo, F. M. Carpi, V. Polzonetti, S. Vincenzetti, F. Mignini & V. Napolioni: *Rejuvenation Res.*, **15**, 590 (2012).
- B. Ramos-Molina, M. I. Queipo-Ortuno, A. Lambertos, F. J. Tinahones & R. Penafiel: *Front. Nutr.*, **6**, 24 (2019).
- F. Madeo, S. J. Hofer, T. Pendl, M. A. Bauer, T. Eisenberg, D. Carmona-Gutierrez & G. Kroemer: *Annu. Rev. Nutr.*, **40**, 135 (2020).
- M. Matsumoto: *Biol. Pharm. Bull.*, **43**, 221 (2020).
- T. Eisenberg, H. Knauer, A. Schauer, S. Buttner, C. Ruckstuhl, D. Carmona-Gutierrez, J. Ring, S. Schroeder, C. Magnes, L. Antonacci *et al.*: *Nat. Cell Biol.*, **11**, 1305 (2009).
- T. Eisenberg, M. Abdellatif, S. Schroeder, U. Primessnig, S. Stekovic, T. Pendl, A. Harger, J. Schipke, A. Zimmermann, A. Schmidt *et al.*: *Nat. Med.*, **22**, 1428 (2016).
- M. Matsumoto, Y. Kitada & Y. Naito: *Nutrients*, **11**, 1188 (2019).
- V. K. Gupta, L. Scheunemann, T. Eisenberg, S. Mertel, A. Bhukel, T. S. Koemans, J. M. Kramer, K. S. Liu, S. Schroeder, H. G. Stunnenberg *et al.*: *Nat. Neurosci.*, **16**, 1453 (2013).
- S. Schroeder, S. J. Hofer, A. Zimmermann, R. Pechlaner, C. Dammbrueck, T. Pendl, G. M. Marcello, V. Pogatschnigg, M. Bergmann, M. Muller *et al.*: *Cell Rep.*, **35**, 108985 (2021).
- R. Kibe, S. Kurihara, Y. Sakai, H. Suzuki, T. Ooga, E. Sawaki, K. Muramatsu, A. Nakamura, A. Yamashita, Y. Kitada *et al.*: *Sci. Rep.*, **4**, 4548 (2014).
- J. H. Gao, L. J. Guo, Z. Y. Huang, J. N. Rao & C. W. Tang: *J. Physiol. Pharmacol.*, **64**, 681 (2013).
- A. Nakamura, S. Kurihara, D. Takahashi, W. Ohashi, Y. Nakamura, S. Kimura, M. Onuki, A. Kume, Y. Sasazawa, Y. Furusawa *et al.*: *Nat. Commun.*, **12**, 2105 (2021).
- R. Sender, S. Fuchs & R. Milo: *PLoS Biol.*, **14**, e1002533 (2016).
- K. Nishimura, R. Shiina, K. Kashiwagi & K. Igarashi: *J. Biochem.*, **139**, 81 (2006).
- 松本光晴：生物工学, **92**, 516-518 (2014)
- A. Nakamura, T. Ooga & M. Matsumoto: *Gut Microbes*, **10**, 159 (2019).
- Y. Kitada, K. Muramatsu, H. Toju, R. Kibe, Y. Benno, S. Kurihara & M. Matsumoto: *Sci. Adv.*, **4**, eaat0062 (2018).
- 松本光晴：“腸内微生物叢最前線 —健康・疾病の制御システムを理解する—”, 診断と治療社, 2021, p.116-120.

プロフィール



松本 光晴 (Mitsuharu MATSUMOTO)
 <略歴>1995年信州大学農学部生物生産科学科卒業/1997年同大学大学院農学研究科修士課程修了/2002年岐阜大学大学院連合農学研究科博士号取得(論文博士)/1997年協同乳業株式会社入社研究所配属/2013年同主任研究員/2018年同主幹研究員, 現在に至る。以下兼務:(独)理化学研究所辨野特別研究室協力研究員(2009-2020年), 早稲田大学総合研究機構客員上級研究員・研究院客員教授(2021年~)など<研究テーマと抱負>腸内細菌由来低分子化合物の解析とその生体への影響(特にポリアミン)<趣味>野菜作り<特技>いつでも, どこでも, すぐに寝られること

Copyright © 2021 公益社団法人日本農芸化学会
 DOI: 10.1271/kagakutoseibutsu.59.598