

**私立大学戦略的研究基盤形成支援事業**  
**「環境調和を志向した革新的植物アグリバイオ**  
**技術の統合型研究拠点の形成」**  
**(平成23～27年度)**  
**研究成果最終報告会**

日時：平成28年3月2日（水）

13:00～17:00

場所：311教室

## プログラム

13:00 はじめに 深溝 慶

### テーマ1 「植物保全技術の革新を通じた共生環境の構築」

13:10-13:40 川崎 努

13:40-14:10 重岡 成

14:10-14:40 内海龍太郎

\*\*\* 休憩 \*\*\*

### テーマ2 「植物と他生物間相互作用の解析とそれらの調和をめざした技術革新」

15:00-15:30 深溝 慶

15:30-16:00 松田 一彦

16:00-16:30 森山 達哉

16:30 おわりに 深溝 慶

## ご挨拶

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「環境調和を志向した革新的植物アグリバイオ技術の統合型研究拠点の形成」（平成 23 年度～27 年度）というタイトルのもと、文部科学省より支援を受けているこのプロジェクトも本年度で終了ということになります。これまでこのプロジェクトに対して様々な面からご協力いただきました皆さん方に心から感謝申し上げます。この5年の間、論文（原著論文と総説あわせて）208 件、学会発表は招待講演なども含めると 705 件に及びます。このような学術的な活動のみならず、一般社会に対するアピールも 10 件の特許および 15 件のプレスリリースを通して行われました。このことは、このプロジェクトの研究成果が社会に対して大きく発信されたことを裏付けるものです。現在、最終報告書の作成を行っているところです。平成 25 年 10 月の中間報告が A 評価でもありましたし、事後評価では、おそらく我々のこのような努力を高く評価していただけるものと信じております。このプロジェクトは終了しますが、あくまでこれは単なる一つのステップにしか過ぎません。これを土台にして、引き続き大きなプロジェクトが、この近畿大学大学院の農学研究科で行われていくことを願ってやみません。

最後に、先生方、若手研究者、そして院生の皆様のご活躍を心からお祈りいたします。ありがとうございました。

プロジェクト代表

深溝 慶

fukamizo@nara.kindai.ac.jp

テーマ1：植物保全技術の革新を通じた共生環境の構築  
研究課題：植物の病原菌認識と免疫応答の分子機構の解明

研究機関・研究室名：農学研究科バイオサイエンス専攻・植物分子遺伝学研究室  
担当者職名・氏名：教授・川崎 努

研究協力者：助教：山口公志

定時職員：川崎 智美

実験補助：山田健太、吉村悠矢、早田奈央、白川友美、井上健人、大内俊和、亀井美里、田中幹人、目崎博久

**【目的】** 植物は、病原菌が感染した際、それぞれの病原菌を構成する因子を、病原菌に特有な分子パターン(PAMPs)として認識し、迅速な抵抗性反応を誘導する。このPAMPsの認識は、植物自身がおもつパターン認識受容体を介して行われる。受容体が認識した情報は速やかに伝達され、様々な防御応答を誘導する引き金となるが、受容体がどのようなタンパク質と相互作用し、どのように伝達しているか、その分子機構については殆ど理解されていない。一方、病原菌は、受容体によって誘導される防御反応を阻害するため、植物細胞内にエフェクターを送り込む。エフェクターは、植物免疫誘導の主要ステップで働く植物免疫因子を阻害することで、植物免疫反応を効率よく抑制すると考えられる。このことは、エフェクターがターゲットとしている植物因子を同定することで、受容体による病原菌認識から抵抗性発現に至る過程で機能している主要な植物免疫因子を同定できることを意味している。本研究課題では、エフェクターが標的とする植物免疫因子を同定し、その機能を解析することで、病原菌認識から抵抗性発現に至る分子機構を明らかにしたので、その結果を報告する。

**【方法および結果】**

**1)** イネの免疫応答を強く阻害する白葉枯病菌のエフェクターを探索し、4種類のエフェクターを同定した。それらのエフェクターのうち、XopYとXopPが標的とするイネ因子の探索を行った。その結果、XopYがターゲットとする因子として、植物の受容体型細胞質タンパク質キナーゼ(RLCK)ファミリーに属するOsRLCK185を同定した。また、XopPが相互作用する因子として、U-box型ユビキチンリガーゼであるOsPUB44を単離した。

**2)** OsRLCK185は、キチンおよびペプチドグリカン(PGN)の受容に関わる受容体型キナーゼOsCERK1の細胞質キナーゼドメインに結合し、キチン認識に伴い、OsRLCK185は、OsCERK1によって直接、リン酸化されることがわかった。また、OsRLCK185の発現抑制株では、キチンやPGNに応答した免疫反応が抑制され、特にMAPキナーゼの活性化が阻害されていることがわかった。これらの結果から、OsRLCK185は、受容体がリガンドを認識した情報をMAPキナーゼカスケードに伝達する働きをしていることが明らかになった。また、XopYが、OsCERK1によるOsRLCK185のリン酸化を阻害することで、免疫応答を抑制していることが明らかになった。

**3)** OsPUB44の発現抑制体の解析により、OsPUB44がキチンおよびPGNに依存した免疫応答を制御していることが明らかになった。しかし、MAPKの活性化には影響が見られないため、OsPUB44とOsRLCK185は異なる経路で免疫応答を制御していることが分かった。さらに、白葉枯病菌エフェクターXopPは、OsPUB44のU-boxドメインに結合し、OsPUB44の酵素活性を阻害することで、イネの免疫応答を阻害していることが分かった。

**4)** OsRLCK185のオーソログとしてシロイヌナズナのPBL27を同定した。PBL27もまた、キチンに認識に伴ってCERK1によりリン酸化され、MAPKの活性化を制御していることが明らかになり、イネとシロイヌナズナの間で共通したキチン信号伝達経路が存在していることが明らかになった。

## テーマ1：植物保全技術の革新を通じた共生環境の構築

研究課題：植物の環境ストレス応答・耐性の分子機構解明

研究機関・研究室名：農学研究科・バイオサイエンス専攻・植物分子生理学研究室

担当者職名・氏名：教授・重岡 成

研究協力者：准教授：田茂井政宏

定時職員：野志昌弘、池本圭輔

RA：伊藤大輔、田中裕之、野坂亮太

実験補助：西山和樹、林 秀樹、松田 峻、宮本翔太郎、尾形知哉、奥田雅宣、小池佳之、加藤貴大、丸山俊樹、辻村昌希、宮崎 望、小林宏太、岩井佑真、吉田幸史、問田英里、三根彩佳、中村朋美、畑中理佐、高田梨沙、岡本 泰、戸田結奈、川端彬未、伊藤 茜、森 大輔、中川奨也

【目的】 様々な環境ストレスによる傷害は、最終的には細胞レベルでの活性酸素種（ROS）によると考えられている。一方、近年 ROS は細胞内シグナリング因子として、種々の生理応答に関与していることが明らかになってきた。本プロジェクトでは、複合的な環境ストレス耐性植物および高収量作物の分子育種を目指して、植物の環境ストレス応答・耐性機構を分子レベルで明らかにすると共に、ストレス応答と表裏一体にある光合成炭素代謝を制御する分子機構に関する研究を行ったので、その成果を報告する。

### 【方法および結果】

本プロジェクト期間中に、以下の項目に関する成果を得た。

#### (1) 葉緑体由来 ROS シグナリングによる防御システムの解明

1-1) 葉緑体 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 特異的発現誘導遺伝子群の網羅的解析

1-2) フェルラ酸ヒドロキシラーゼ (FAH1) の生理機能

1-3) ホメオドメインロイシンジッパー転写因子 (HAT1) を介した酸化的ストレス応答の分子機構

1-4) 葉緑体 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 応答性 basic Helix-Loop-Helix 転写因子 (bHLH101, bHLH11) の機能解析

#### (2) シロイヌナズナのアスコルビン酸再生系に関わる酵素群の包括的解析

#### (3) 植物由来グルタチオンペルオキシダーゼの機能解析

#### (4) NUDX による NAD(P)H ステータスを介したストレス防御機構の解明

#### (5) 熱ショック転写因子 (Hsf) ネットワークによる包括的遺伝子発現制御機構の解明

#### (6) 栄養バランスによる光合成炭素代謝制御機構の解明

葉緑体由来の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を介したストレス応答機構の解明を目的として、シロイヌナズナチラコイド膜結合型アスコルビン酸ペルオキシダーゼ (tAPX) の誘導抑制系により一過的に葉緑体内の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を増大させる植物を作出した。マイクロアレイ解析より、葉緑体由来の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> に特異的に応答する候補遺伝子群 (Responsive to tAPX Silencing; RTS) を約 800 個同定し、さらに、321 種の RTS 遺伝子変異株ラインを対象としたストレス感受性スクリーニングにより、15 種の高感受性変異株 (*pss*) および 8 種の非感受性変異株 (*psi*) が得られた。それらの中で、HAT1 は ABA シグナリングを制御する転写因子として、FAH1 はアントシアニン生合成の制御因子として、bHLH101 および bHLH11 は鉄代謝の制御を介して、それぞれストレス耐性に関与する新しい防御機構を明らかにした。

一方、水溶性抗酸化物質であるアスコルビン酸 (AsA) の作用の多くは自身の還元力に依存しており、酸化型から還元型への反応が機能維持に重要であると考えられる。そこで、シロイヌナズナに存在する 3 つのデヒドロアスコルビン酸還元酵素 (DHAR1~3) の機能解析を行った。各 DHAR の欠損は、強光下での AsA レベルの上昇を阻害したが、AsA レドックス状態にはほとんど影響しなかった。一方で、GSH レベルは、DHAR1 欠損により減少、DHAR3 欠損により増大した。さらに、いずれの欠損株でも強光による GSH 酸化が著しく抑制された。また、DHAR1 および DHAR3 欠損は強光感受性を増大させた。したがって、DHAR1 ならびに DHAR3 の AsA 総量および GSH レドックスの制御を介した光酸化的ストレス防御への関与が示された。

テーマ1：環境保全技術の革新を通じた共生環境の構築  
研究課題：植物病原菌の情報伝達機構とその阻害剤の開発

研究機関・研究室名：農学研究科・バイオサイエンス専攻・分子生物学研究室  
担当者職名・氏名：教授・内海龍太郎

研究協力者：講師：加藤明宣

博士研究員：江口陽子

実験補助：石井英治、紀平絵里、平井有紀、木野弘量、吉岡誠訓、深見知可、犬飼洋一、三輪瞬平、清水莉子、羽田朋子、Md. Fakhruzzaman

【目的】細菌は動植物とは異なり、様々な環境変化に応答し、適応する情報伝達システム (two-component system、TCS) を有している。TCS は2種の蛋白質、ヒスチジンキナーゼ (HK) とレスポンスレギュレーター (RR) から構成されているが、近年、これらの各 TCS を連結させるコネクターが見出され、単純な2成分システムというよりは、高次の TCS ネットワークの存在が明らかにされてきている。つまり、細菌は様々な環境変化に迅速に対応し、生存するために、このような TCS ネットワークを発達させてきたと考えられる。植物病原菌における、病原性発現も、このような TCS ネットワークの分子機構によって、制御されていることが期待される。本研究では、1)TCS ネットワークを構成する HK、RR、コネクターの機能解析、2)植物病原菌の病原性発現制御機構、3)ヒスチジンキナーゼ分子を標的にした阻害剤の作用機構の3テーマについて研究を行った。

【方法および結果】

1) コネクター分子 SafA を介する情報伝達ネットワークの制御機構の詳細を明らかにするために、PhoQ のペリプラズム領域である PhoQ<sub>43-190</sub> を <sup>15</sup>N で標識したものを調製し、SafA (41-65) が PhoQ<sub>43-190</sub> に結合するかどうかを NMR 法によって解析した。その結果、PhoQ<sub>43-190</sub> にも SafA (41-65) が結合し、PhoQ<sub>43-190</sub> の構造を変えることにより、PhoQ キナーゼ活性化が生じることが示された。実際に、SafA41-65aa が PhoQ のヒスチジンキナーゼ活性制御に及ぼす影響を明らかにするために、最初に、SafA と PhoQ が同時に共発現する大腸菌細胞膜を調整し、自己リン酸化実験を実施した。その結果 SafA を共発現させた膜では、PhoQ のみ発現した膜よりも、PhoQ の自己リン酸化能を促進することが確認された。

2) *B. plantarii* の全ゲノム解析情報をもとに、ヒスチジンキナーゼ (HK) 遺伝子群 (55 個) とレスポンスレギュレーター (RR) 遺伝子群 (75 個) を同定した。これらの遺伝子破壊株を作製し、病原因子トロポロン生産に関与する TCS を探索した。その結果、染色体 1 に存在する HK3 遺伝子と、HK3 遺伝子と隣接する2つのレスポンスレギュレーター遺伝子 (RR1 と RR2) の破壊株において、トロポロン生産の抑制が確認された。そこで、これらのトロポロン生産制御に関与する遺伝子、RR1、HK3、RR2 を *troR1*、*troK*、*troR2* 遺伝子として、命名して、DDBJ に登録した (Accession number LC097192)。

3) ヒスチジンキナーゼ阻害剤としては、天然の土壤微生物抽出物から、新規抗生物質として、単離された *signermycin* (特許第 5686981)、*walidiomycin* (特許第 5220862) の作用機構を明らかにした。すなわち、標的 HK の2種の細胞内ドメイン、CA(ATP 結合ドメイン) と DHp ドメイン (リン酸化されるヒスチジンを含む) に対する2種の HK 阻害剤の相互作用を研究した結果、いずれの HK 阻害剤も DHp ドメインに相互作用することが明らかになった。特に、*Walidiomycin* は DHp ドメイン内の Hbox に相互作用することにより、HK 阻害活性を示す新規なキナーゼ阻害剤であることが判明した。

テーマ2：植物と他生物間相互作用の解析とそれらの調和をめざした技術革新  
研究課題：植物酵素による病原菌および共生菌認識機構の解明

研究機関・研究室名：農学研究科・バイオサイエンス専攻・バイオ分子化学研究室

担当者職名・氏名：教授・深溝 慶

研究協力者：准教授：大沼貴之

定時職員：近藤香織、有村和紘、田淵利弥、田中 盾

RA：梅本尚之、新家粧子、北奥喜仁

実験補助：岡崎蓉子、神田有華、道善聡、永田琢也、浦崎惇、竹中祥子、  
西平知世、河本大毅、高島智也

【目的】我々は、植物と微生物間相互作用を明らかにするために、植物に病原微生物が接触した際にインターフェースに発現されるタンパク質と微生物表層分子との相互作用を、構造生物学的に理解することを目的として研究を行っている。本研究では、植物キチナーゼおよび土壌細菌キトサナーゼに注目し、微生物表層多糖との相互作用機構を構造生物学的に明らかにするために、**1)** Family GH19 キチナーゼ(BcChiA)の結晶構造およびNMR滴定実験、**2)** コケ由来ファミリーGH19 キチナーゼ(BcChiA)の新規阻害剤の開発、**3)** Family GH19 キチナーゼのオリゴ糖合成酵素への変換、**4)** ソテツ由来ファミリーGH18 キチナーゼの結晶構造と糖転移活性、および**5)** 土壌細菌由来キトサナーゼに存在するキトサン結合モジュールの構造と機能、以上5つのテーマについて研究を行ったので、その結果を報告する。

#### 【方法および結果】

**1)** 植物由来 Family GH19 キチナーゼとキチンオリゴ糖の相互作用機構を X 線結晶構造解析およびNMR滴定実験によって調べた。ライムギ種子由来の酵素(RSC-c)を用いた場合、2個の(GlcNAc)<sub>4</sub>が基質結合クレフト全体に結合している構造を初めて明らかにした。コケ由来の酵素(BcChiA)を用いた場合、基質結合のみならず触媒機構に関する情報も得ることができた。

**2)** キトビオシルモラノリン、(GlcNAc)<sub>2</sub>-Mを用いて、コケ由来ファミリーGH19 キチナーゼ(BcChiA)に対する結合性、阻害活性を調べた。熱変性実験およびNMRやITCによる滴定実験より、(GlcNAc)<sub>2</sub>-Mは天然のキトオリゴ糖に比べBcChiAにより強く結合することがわかった。(GlcNAc)<sub>2</sub>-Mの50%阻害濃度IC<sub>50</sub>は、(GlcNAc)<sub>4</sub>に対する反応で130mM、また(GlcNAc)<sub>6</sub>に対する反応で620mMという値が得られた。

**3)** BcChiAおよびRSC-cの野生型酵素を用いて、活性部位に位置する触媒残基に変異を施すことによって、フッ化キチンオリゴ糖(グリコシルドナー)およびキチンオリゴ糖(グリコシルアクセプター)存在下でのグリコシド結合合成活性を付与することができた。

**4)** ソテツ由来クラスVキチナーゼ(CrChiA)の糖転移反応触媒の高能率性に注目し、結晶構造に基づいてその構造的要因を明らかにすることを試みた。CrChiAの結晶構造とタバコ由来クラスVキチナーゼ(NtChiV)、シロイヌナズナ由来クラスVキチナーゼ(AtChiC)の結晶構造とを比較することによって、糖転移活性を支配する因子として、①アクセプター分子の結合力が高いこと、②活性中心において水分子の攻撃が抑制されていること、これら二つの構造的要因を特定することができた。

**5)** 土壌細菌由来キトサナーゼに存在するキトサン結合モジュール(CBM)を大腸菌で発現させ、組換えタンパク質のNMR溶液構造とX線結晶構造に基づいてキトサンオリゴ糖との結合様式を明らかにし、さらにNMRや等温滴定型熱量計によって定量的に結合力を測定した。その結果、CBMのグルタミン酸残基とキトサンのアミノ基との静電的相互作用によって、リガンドの認識が行われていることがわかった。

## テーマ 2 : 植物と他生物間相互作用の解析とそれらの調和をめざした技術革新

研究課題 : 植物－昆虫間相互作用の化学生物学的解析

研究機関・研究室名 : 農学研究科・応用生命化学専攻・生物制御化学研究室

担当者職名・氏名 : 教授・松田一彦

研究協力者 : 准教授 : 森本正則、講師 : 伊原誠

研究員 : 菊田幸雄、植田浩一

RA : 古谷章悟、阪森宏治

実験補助 : 竹内孝幸、宇都宮麻衣、安達元希、山崎智穂子

その他 : 武田健吾、光森智紀、山田現

【目的】我々は、植物の対昆虫防御機構を理解し、植物の化学的保護技術の基本概念の創出を目指して研究を進めてきた。本プロジェクトでは特に植物が直接および

間接的に昆虫を防御する化学因子とその生合成機構の解明を大課題として設定して、

**1)**天然殺虫剤ピレスリンをつくる除虫菊から傷害誘導的に放出される揮発性有機化合物 (VOC) によるピレスリン生合成調節機構、**2)**ピレスリン生合成における鍵酵素の解明、**3)**本酵素の化学的調節ツールの開発、**4)**除虫菊のオミクス情報の統合、および**5)**植物が微生物に間接的につくらせる昆虫制御物質の標的解明に挑んだので、その成果について報告する。

### 【方法および結果】

**1)** 除虫菊幼苗から機械傷を与えたときに誘導的に放出される VOC を GCMS で定性・定量した。本結果に基づいて人工的に合成された VOC のブレンドを除虫菊に処理することでピレスリンの特定の生合成遺伝子が選択的に発現促進されることを見出した。またこの作用は、単一の分子の処理よりもブレンドで処理した時の方が顕著に見られた。さらに、こうした VOC のピレスリン生合成促進作用は分化状態に依存することがわかった。

**2)** ピレスリンはエステル化合物であり、本官能基の形成はその生合成の最終段階に位置する。このピレスリン生合成の成否を分ける酵素を解明するため、kg 単位の除虫菊の蕾から精製し、遺伝子を単離した。意外なことに本酵素は当初予想したアシル基転移酵素ではなく、リパーゼの一種であった。TcGLIP と命名した本酵素の活性残基をすべて同定するとともに、基質の構造認識がきわめて厳密であることを明らかにした。さらに、細胞内における本酵素の局在も解明した。

**3)** TcGLIP の構造生物学的意義および生理学的意義を解明するために、不可逆的阻害剤の開発を試みた。すなわち、本酵素が反応中間体として活性残基がアシル化されると考え、有機リン酸エステル構造をもつ阻害剤の候補を合成し、TcGLIP によるピレスリン合成活性に対する阻害活性を評価した。その結果、期待通り、数種の化合物が nM オーダーで本酵素を不可逆的に阻害することを見出した。

**4)** ピレスリン生合成は多段階反応からなり、そのうち未同定の生合成反応がいくつか存在する。それらを解明するとともに、生合成の律速段階を明らかにするため、文化状態および脱分化状態の除虫菊で発現する遺伝子の情報を RNA-Seq により収集した。二次元クラスタリング等を用いてトランスクリプトームを解析するとともに、中間代謝産物を定量することで、ピレスリン生合成を特に制御する遺伝子を数種同定することができた。

**5)** 植物は自身でピレスリンのような昆虫防御物質を生合成するとともに、微生物にこうした防御物質をつくらせたり、天敵を誘引したりして防御機構を強化している。本小課題では、植物因子を著量含む培地で生育させた糸状菌より得られた昆虫制御物質の標的解明を試みた。その結果、予想をはるかに超えて、対象とした化合物はきわめて昆虫選択的に神経受容体を制御する活性をもつことがわかった。



テーマ2：植物と他生物間相互作用の解析とそれらの調和をめざした技術革新  
研究課題：植物タンパク質のアレルゲン性と細胞機能性の解明

研究機関・研究室名：農学研究科・応用生命化学専攻・応用細胞生物学研究室

担当者職名・氏名：教授・森山達哉

研究協力者：准教授：財満信宏

定時職員：矢野えりか、

実験補助：藤井有希、山本彩実、和田宏章、三口志穂、久後裕菜、  
山本美里、村上浩規、花房佳世、植田啄也

【目的】本課題では、植物と動物（ヒト）との調和的な相互作用や植物資源の有効利用をめざし、植物タンパク質等の植物含有成分のうち、ヒトに対して①アレルゲン性や毒性等の不利益な相互作用や②健康機能性等の有益な生理機能性を示す成分を探索し、その検出・定量系の整備、変動解析、作用機構の解明、体内動態解析等を行うことを目的として研究を行っている。今回は、①アレルゲン性の解明に関しては、昨年と引き続き**1)**各種植物汎アレルゲンに対する抗体を作製し、これらを用いた変動解析やアレルゲン性評価を行った。また、**2)**近年注目されている植物性食品タンパク質の経皮感作について、その評価系の構築と感作抗原の探索を行った。また、**3)**タバコ等の植物含有の嗜好性成分であるニコチンの血管壁への影響についても検討した。②有益な細胞機能性の探索では**4)**エラグ酸やアレルゲンタンパク質等の脂肪細胞や肝細胞、小腸細胞への有益な影響について研究を行ったので、今後の課題も含めて、その結果を報告する。

【方法および結果】

**1)**大豆のクラス2食物アレルゲンである Gly m4 や、クラス1食物アレルゲンである Gly m5 (7S globulin)、Gly m6 (11S globulin) 等に対する抗体等を作製し、反応性を評価した。近年、小児での重篤な大豆アレルギーの原因抗原として報告された Gly m8 (2S albumin) に関しても、大腸菌での発現を終え、現在抗体作製を進めている。これらを用いて虫害被害を受けた枝豆（大豆）におけるアレルゲンレベルの変動解析やガンマ線照射スパイスのアレルゲン性変動、カビ被害農作物でのアレルゲン変動などを行い、多様な処理で各種アレルゲンレベルが多様に変動することを明らかにした。また、花粉や農作物に含まれる汎アレルゲンの一つである Thaumatin-like protein (PR-5)について、その消化抵抗性試験、腸管上皮細胞吸収性、マウスを用いた血中移行性、などを評価した。その結果、本アレルゲンはクラス1食物アレルゲンとして機能することが示唆された。

**2)** balb/c マウスの皮膚バリアを破壊し、大豆タンパク質溶液を SDS と共に塗布することで、大豆タンパク質に対して反応する IgE 抗体の産生が確認でき、経皮感作モデル系が構築できた。詳細な解析の結果、大豆のアレルゲン Gly m5 が主な経皮感作抗原であることが判明した。また、サクランボ溶液を塗布したところ、サクランボの Thaumatin-like protein (PR-5)である Pru av2 が経皮感作しうる抗原である事が判明した。

**3)** SD ラット(6週齢、オス)のニコチン投与群において血管壁における弾性線維の波状構造の部分的消失、膠原線維の減少が観察された。マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-12 においてニコチン投与群で有意な増加が示された。結論として、ニコチンは、ラット腹部大動脈血管壁の細胞外マトリックス分解活性を上昇させ、弾性線維・膠原線維の分解を促進し、血管壁を脆弱化させることが示唆された。

**4)** エラグ酸は脂肪細胞からのレジスチンの分泌を抑制することをこれまでに示したが、同じくインスリン抵抗性惹起因子である RBP4 についてもその分泌を抑制した。また、肝細胞や小腸細胞からの悪玉リポタンパク質の分泌についても抑制することが判明し、多様な動物細胞において生理機能性を発揮しうる事が明らかとなり、有益な健康機能性食品素材となりうる可能性が示唆された。