

矢野口 聡（准教授）

・申 請・

研究課題：安曇野市穂高地区を対象とした環境地図情報システムの構築

構 成 員：高橋 博（代表）

ひつじ屋

研究目的：安曇野市は年間 243 万人（平成 15 年度）の観光客が訪れており、6 割が穂高地区に集中する。一方で、豊科地区では製造品出荷額が長野県内トップの 6,250 億円を超え、市の人口は平成 21 年度に 10 万人を突破する見込みである。豊かな自然環境を守りつつ観光産業を維持するには、住民や観光客に自然環境の現状を分かりやすく伝える必要がある。本研究は、穂高地区の環境情報の発信システム構築と視覚化を目的とする。

・報 告・

研究成果：平成 20 年度は本研究期間 3 年間のうちの 2 年目にあたり、主にシステムプログラムの作成にあたった。システムの概要設計を行った後、前年度に準備したプログラム開発環境のもとで、取材した文字および画像データを蓄積するためのデータベースを設計・構築し、Web 上から取材データをデータベースへアップロードできる仕組みを作った。これと平行して、GoogleMapsAPI を利用してカテゴリ別アイコンおよび現地の写真データを登録する方法を参考にしながら、システムへの適用方法を検討した。次に、システムのプロトタイプを作成して松本大学松商短期大学部の学生約 20 名に試用してもらい、意見収集を行った。その過程において、地域住民や観光客などのシステム閲覧側からも補完情報などが追加登録できるような仕組みを取り入れることが重要であると判断し、どのような掲示板機能を取り入れるべきかを、様々な既存システムを比較しながら、追加すべき仕様を検討した。さらに、携帯電話から取材データの登録が出来ないかを検討した。特に、Google 社が提供を開始した携帯電話向けプラットフォームである Android の有用性については注目すべき点があったので、今後普及するかどうかを見極めた上で、このプラットフォームにも対応したシステムを構築したい。また、前年度に引き続いて現地の調査も本学学生の協力を得ながら調査データを増やす活動も行った。

研究発表・論文執筆等：予定なし

## 6. その他の外部資金申請と成果報告

人間健康学部 健康栄養学科

山 田 一 哉

### ①不二たん白質研究振興財団 平成 20 年度研究助成

・申 請・

研究課題：インスリン誘導性転写因子 SHARP-2 遺伝子の発現を誘導できる大豆成分の検索

研究目的： 私どもは、インスリン誘導性転写因子として、basic helix-loop-helix 型転写抑制因子である SHARP-2（BHLHB 2 ともいう）を同定している。現在までに、ラット肝臓での SHARP-2 遺伝子の転写が PI 3-kinase 経路を介してインスリンにより促進されること、ならびに、初代培養肝細胞等における SHARP-2 の過剰発現により、糖新生系酵素のホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ（PEPCK）遺伝子の発現が抑制されることも報告してきた。したがって、SHARP-

2 がインスリンによる遺伝子の転写調節作用に関与する転写因子の一つであると考えて研究を行っている。さらに、SHARP-2 の発現が、アディポネクチンシグナル伝達系の AMP Kinase 活性化剤（未発表）、ゴナドトロピン、緑茶ポリフェノールのカテキンで誘導されることを明らかにしている。

本研究では、SHARP-2 遺伝子の発現を *in vitro* および *in vivo* で誘導できる大豆成分を検索することを目的とする。

・ 報 告 ・

研究成果： インスリン応答性ラット肝癌細胞株である H4 IIE 細胞を、大豆イソフラボンであるゲニステインやダイゼインで様々な濃度・時間で処理した。これらの処理を施した細胞と対照細胞から total RNA を調製し、リアルタイム PCR 法を用いて SHARP-2 mRNA の発現量を測定した。その結果、SHARP-2 遺伝子の発現は、ゲニステインにより濃度依存的に誘導されることが明らかになった。また、この誘導は、インスリンと同様 2 時間以内と非常に早期に生じた。一方、ダイゼインで、H4 IIE 細胞を処理したところ、SHARP-2 遺伝子の発現誘導は認められなかった。したがって、ゲニステインは特異的に SHARP-2 遺伝子の発現を誘導すると考えられた。次に、ゲニステインによる SHARP-2 遺伝子発現の誘導が、インスリンと同様、PI 3-K 経路を介しているかどうかについて検討した。H4 IIE 細胞に PI 3-K 経路の阻害剤である LY 294002 で前処理を行ったあと、ゲニステインで 2 時間処理を行った。その結果、ゲニステインによる SHARP-2 mRNA の誘導は LY 294002 処理により抑制されなかった。したがって、ゲニステインによる SHARP-2 遺伝子の発現は、PI 3-K 以外の経路が関与していることが明らかになった。現在、各種シグナル伝達経路の阻害剤を用いて、ゲニステインによる SHARP-2 遺伝子の発現誘導機構を解析中である。

②2008 年度 花王健康科学研究会

・ 申 請 ・

研究課題：カテキンによるインスリン誘導性因子遺伝子の発現制御機構の解析

研究目的： 生活習慣病の発症には遺伝的な素因に加えて、近年、環境要因として食生活の関与が大きく取り上げられている。高エネルギー食の過剰摂取による肥満からインスリン抵抗性が引き起こされ、さらに糖尿病・動脈硬化症などの生活習慣病の発症が惹起されるといわれている。

肥満や糖尿病発症で鍵となるホルモンがインスリンである。私どもは、インスリン誘導性新規転写因子として、basic helix-loop-helix 型転写抑制因子である enhancer of split-and hairy-related protein-2 (SHARP-2、BHLHB2) を同定した。肝臓での SHARP-2 遺伝子の転写が phosphoinositide 3-kinase (PI-3 K) pathway を介してインスリンにより促進されること、ならびに、SHARP-2 の過剰発現により、糖代謝系酵素のホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 遺伝子の発現が抑制されることも報告してきた。したがって、SHARP-2 がインスリンによる遺伝子の転写調節作用に関与する転写因子の一つであると考えて研究を行っている。

一方、肥満の原因となる脂肪細胞からは各種のアディポカインが分泌されており、その作用により、インスリン抵抗性の発症や改善が引き起こされることが明らかになっている。これらのうち、アディポネクチンは、肝臓において、AMP-activated

protein kinase (AMPK) を活性化して、PEPCK 遺伝子の発現を抑制して血糖を降下させるというインスリン様活性を有することが知られているが、AMPK がどのような転写因子を介して糖新生を抑制するのかは明らかではない。私どもは、ラット高分化型肝癌細胞 H4 IIE 細胞に AMPK の活性化剤である 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside 処理を行うことにより、早期に SHARP-2 遺伝子の発現が誘導されるという結果を得ている。加えて、私どもは、緑茶カテキンの一種である EGCG で、H4 IIE 細胞を処理することにより、インスリンや AICAR と同様の時間経過で SHARP-2 遺伝子の発現が誘導されることを報告している。

本研究では、EGCG による SHARP-2 mRNA の誘導が、インスリンと同様に PI-3 K pathway によるものか、アディポネクチンと同様に AMPK pathway によるものかどうかについて、PI-3 K や AMPK の各種阻害剤を用いた実験、constitutively active form の PI-3 K や AMPK を発現するアデノウイルス発現ベクターを用いた実験により検討するとともに、AMPK の下流で作用する転写因子が SHARP-2 であるかどうかについても結論を出すことを目的とする。本研究で、インスリンやアディポネクチンのシグナル伝達経路での SHARP-2 の重要性が確認されれば、SHARP-2 遺伝子の発現を制御する薬剤や食品成分等のスクリーニングにより、予備軍を含めると 1,870 万人いるといわれている糖尿病患者の疾患の治療や予防につながると考えられ、社会的恩恵は計り知れないと考える。

・ 報 告 ・

研究成果： 研究継続中

西 田 美 佐

国際医療協力研究委託費（20 指 5）

・ 申 請 ・

研究課題：栄養部門の国際保健人材育成のための研修制度、カリキュラム、教材に関する研究  
構 成 員：石川 みどり（市立名寄大学）・三好 美紀（国立健康栄養研究所）

研究目的： 途上国における栄養問題とその解決に向けた取り組みへの関心は以前にも増して高まっており、青年海外協力隊をはじめとする国際協力の現場においても、栄養に関連した活動の要請は増加し、学び手のニーズも高まっているが、その重要性は誰もが認識しつつも、人材の確保・育成のための仕組みづくりはなされていない。

現在、日本には 381 校の大学の管理栄養士（118 校）・栄養士（263 校）の養成課程が存在する。1) 平成 14 年以降の新カリキュラムでは、公衆栄養、栄養教育などの科目の中に、発展途上国の栄養の現状や政策についても教えることになっている。しかし、実際には時間数が少なく、既存の教科書に記載はあるもののページ数も少なく、体系だった教育カリキュラムや適切な教材作成の必要性は高い。

このような状況のもと、本分担研究では、対象のキャリアの段階別に具体的な研修制度・カリキュラム・教材を開発することを目的とした。

・ 報 告 ・

研究成果： 途上国における栄養問題とその解決に向けた取り組みへの関心は以前にも増して高まっており、青年海外協力隊をはじめとする国際協力の現場においても、栄養に関連した活動の要請は増加し、学び手のニーズも高まっているが、その重要性は誰もが認識しつつも、人材の確保・育成のための仕組みづくりはなされていない。

このような状況のもと、本分担研究では、対象のキャリアの段階別に具体的な研修制度・カリキュラム・教材を開発することを目的とした。

対象者をキャリアの段階別に3グループに分けた。まず、当該分野の教育研修の現状とニーズを把握するために、a) グループディスカッション、b) インタビュー・質問紙調査、を中心として本研究を実施した。

グループディスカッションおよび質問紙調査により、学生の立場からの国際栄養分野の教育ニーズや若手（経験者）の立場からの実践にもとづいた現場で必要とされる人材の知識・スキルおよびこれらを習得するための研修のニーズが示唆された。

これらの結果を踏まえて、キャリアの段階別のニーズ・課題について更なる検討を重ねる。更に、本年度タイで行った現地調査の成果を踏まえて、対象のキャリアの段階別に具体的な研修制度・カリキュラム・教材を開発する課程において、海外で実施されている研修・トレーニング（例：ミャンマー）について情報収集・意見交換を行い、海外での実習案をとりまとめる予定である。

論文執筆等：成果をとりまとめたものを発表予定

## 竹村 ひとみ

財団法人ホクト生物科学振興財団 平成20年度研究奨励金

・申請・

研究課題：エストロゲン-DNA 付加体の形成に及ぼすメトキシフラボノイドの影響

研究目的：近年、乳癌、子宮内膜症をはじめとするホルモン依存性疾患が増加しており、ライフスタイルの変化に伴う環境因子の影響が示唆されている。内因性の女性ホルモンであるエストロゲンは乳癌のリスク因子の1つであると言われている。乳腺、卵巣、子宮などのエストロゲン標的臓器において、エストロゲンは肝臓のシトクロム P 450 1A1 (CYP 1A1) および CYP 1B1 により、カテコールエストロゲンの 2-OH E<sub>2</sub> あるいは 4-OH E<sub>2</sub> に代謝される。ヒト乳癌組織中では正常乳腺組織に比べ CYP 1B1 レベルが高く、4-OH E<sub>2</sub> および E<sub>2</sub>-キノン抱合体の含量が3倍程度高いことが報告されている。この 4-OH E<sub>2</sub> のキノン体が DNA 付加体を形成し、発癌性を示すことが動物実験により明らかにされて以来、DNA 損傷に基づく突然変異が癌発生に繋がる可能性が検討されてきた。

申請者らは、CYP 1B1 による 4-OH E<sub>2</sub> の生成・解毒に着目し、これらを調節することにより乳癌の発生・進展を抑制できるのではないかと視点から検討を行ってきた。その結果、植物性食品成分メトキシフラボノイドに、CYP 1B1 酵素活性を特異的に阻害し、4-OH E<sub>2</sub> の生成を抑制するものがあることを明らかにした。

CYP 1B1 により生成した 4-OH E<sub>2</sub> はさらに酸化され、より反応性の高いエストロゲン-3,4-キノン(E<sub>2</sub>-3,4-Q)となり DNA と付加体を形成するが、この付加体は非常に不安定なため、直ちに脱プリン反応を起こす。その結果、DNA 上に脱プリン部位(AP sites)が形成されるとともに、プリン塩基付加体である 4-OH E<sub>2</sub>-1-N 3 Ade と 4-OH E<sub>2</sub>-1-N 7 Gua が生じる。通常 AP sites は、塩基除去修復(BER)により修復されるが、エラーが生じやすく、E<sub>2</sub>-3,4-Q を処理したラット乳腺では、A.T から G.C への変異が誘発されることが報告されている。ヒト乳癌組織における N 3 Ade 付加体含量は、正常乳腺組織の 30 倍にも及ぶことが報告されている。

そこで本研究では、ヒト乳癌細胞 MCF-7 と 17β-エストラジオール(E<sub>2</sub>)を用い、細胞 DNA 中の AP sites および培養液中の脱プリン化 DNA 付加体生成に対する

メトキシフラボノイドの影響を明らかにし、乳癌発生の抑制因子としてのメトキシフラボノイドの有効性について検証する。

・報 告・

研究成果：ヒト乳癌細胞 MCF-7 と E<sub>2</sub> を用い、細胞 DNA 中の AP sites および培養液中の脱プリン化 DNA 付加体生成に対するクリソエリオールの影響を明らかにするため、実験条件の設定および予備実験を実施した。(研究継続中)

## 7. 松本大学学術研究助成費への申請とその成果報告

総合経営学部 総合経営学科

葛 西 和 廣 (教授)

・申 請・

研究課題：資源優位理論の特質と均衡的資源ベースのメカニズムに関する研究

研究目的：戦略論は歴史的に、自社能力と外部環境の適合という考え方の下で精緻化されている。その体系的な試みを行った論者が Porter である。彼は産業組織論の標準的な枠組みである S-C-P パラダイムを用いて、外部環境と内部環境の関係をモデル化しようとした。しかし、内部環境では企業の何を基準に戦略を選択したらよいか不明確であった。こうした外部環境の分析を強調する視角とは逆に、内部環境を分析した研究では、組織の能力やスキル、集合的な学習に焦点が当てられている。すなわち、競争優位の源泉は組織の内部にあり、その行動や知識の面を強調するものである。本研究では、上述した2つの分析アプローチを有機的に結びつけ、双方を補完する理論の構築を目的とする。

・報 告・

研究成果：資源優位理論による企業の「資源」への概念的理解の方法へ焦点を当て、これまでの資源優位理論のフレームワークの発展を鳥瞰した。また資源優位の要因変化が企業資源のベースとしての均衡化をもたらし、持続的競争優位性を確保し、それを活用して顧客ニーズに応える戦略を確立し、実行することの必要性を解明できた。

論文執筆等：「A Stochastic Approach to Diffusion Model with Asymmetric Influence」, Manufacturing Fundamentals : Necessity and Sufficiency, (共著)  
Proceedings of the third world conference on production and operations management-POM TOKYO 2008- pp.2727-2739 2008.Aug.

研究費利用率：98.5%

兼 村 智 也 (准教授)

・申 請・

研究課題：金型企業の国際化に伴う国内同産業への影響－変わる分業体制と小規模企業に及ぼす影響－

研究目的：量産機械化工業の「マザーツール」である金型は加工される素材の数だけ種類があ