

令和 2 年 8 月 19 日現在

機関番号：33915

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2019

課題番号：16K12732

研究課題名(和文)糖尿病の3次元血管障害予防・改善因子による画期的栄養サポートの開発

研究課題名(英文) Development of nutritional support by preventing and improving three-dimensional vascular disorders in diabetes

研究代表者

近藤 浩代 (Kondo, Hiroyo)

名古屋女子大学・健康科学部・准教授

研究者番号：50333183

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、微小血管の改善を誘導する食品成分について多種類の成分を選択し、*in vitro*の実験系で血管安定化因子、血管増殖・血管増殖抑制因子等の調節系を作用機序別に分子レベルで探索した。さらに血管障害改善の食品成分の候補を絞り込み、モデル動物に経口投与し、骨格筋の毛細血管血管への影響を分子レベルで解析、検証した。抗酸化系の食品成分や発酵食品抽出物において毛細血管ネットワークの3次元構造解析で退行抑制の結果が得られた。これらの食品成分は骨格筋の萎縮予防と毛細血管ネットワークの3次元構造障害を改善するのに有効であり、食品による栄養サポートが有用であるという結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病は血糖コントロールの可否や長期化によって合併症をひきおこし、血管障害は、様々なQOLの低下や要介護、寝たきりにつながる。本研究は糖尿病の合併症予防のために、寝たきりの人や運動と併用して実施可能な、食品栄養成分による血管病変を予防改善する栄養サポートの構築を目的とし研究を行った。複数種の食品成分から、毛細血管を支持する骨格筋の萎縮予防を促し、3次元血管障害を改善する事が重要であるという結果が得られた。

食品由来成分の影響を分子レベルで検証し、モデル動物における血管構造を可視化し、エビデンスにもとづく血管障害予防・改善因子による栄養サポートへの応用が示された。

研究成果の概要(英文)：Beneficial effects of nutritional supplements on the regression of three-dimensional capillary network in diabetic tissues were investigated in the present study. We investigated that these extracts administration could be used to prevent the regression of capillary network in skeletal muscle of animal models. The administration increased capillary luminal diameter, capillary volume, eNOS, and VEGF protein expression levels in the skeletal muscle of animal model. A chronic decrease results in capillary regression that are due, in part, to the overproduction of reactive oxygen species (ROS). antioxidant treatments with the extracts from algae, bee products, and/or salmon testes attenuated the overexpression of ROS in muscles and ameliorated the regression of capillary network. The results indicate that food extract supplementation is an important to prevent three-dimensional microvascular network disorders.

研究分野：応用健康科学 栄養生理学 リハビリテーション科学

キーワード：糖尿病 合併症 栄養 骨格筋 食品 血管

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

2 型糖尿病が強く疑われる人は 950 万人と、15 年で 290 万人増加しており、可能性を否定できない人を含め 2,050 万人と推計される (国民健康・栄養調査, H24)。糖尿病の合併症のうち大血管障害は脳血管障害や虚血性心疾患の原因であり、糖尿病性微小血管 (細小血管) 障害は組織血流が不十分となり、周辺組織の壊死を惹起する。透析導入の原因は糖尿病腎症が最も多く、糖尿病性足壊疽は非外傷性足切断原因の 1 位である。現時点の糖尿病対策は「運動」と「食事と薬による血糖コントロール」であり、さらに高齢や合併症発症により実際は運動ができない人が多い。血管障害の 3 次元構造の破綻に対して食品由来成分からアプローチした栄養生理学的研究において学術的データを得ることが必要と考えた。そこで、血管とその周辺組織の三次元構造に着目し、糖尿病性血管障害を修復改善する因子を食品成分から探索し、改善法を開発する研究を行った。

### 2. 研究の目的

糖尿病は血管障害 (大血管症・細小血管症) をひき起こし、様々な合併症や要介護、寝たきりの誘因となる。本研究は、糖尿病の合併症 (血管障害) 予防や、特に寝たきりや持病によって運動が不可能な場合に実施可能な、食品栄養成分による血管病変を予防改善する方法の構築を目的とした。血管障害改善の体内環境を誘導する食品成分について血管安定化因子、血管増殖・血管増殖抑制因子等の調節系を作用機序別に探索し、モデル動物における三次元血管立体構造により検証し、エビデンスに基づく糖尿病の血管障害予防・改善因子による栄養サポートの開発を目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) *In vitro* にて骨格筋血管障害改善の食品成分の候補を絞り込み、データベースを作成し、統合して栄養サポート法を検討した。

微小血管構造異常の改善効果を得るために、細胞を用いて血管構築に有効な因子、血管新生因子の増加、血管新生抑制因子の抑制を食品由来成分を添加し分子レベルで探索した。

筋芽細胞をマイクロプレートに播種し前培養後、各種栄養素や食品 (植物・動物) 由来成分の低濃度～高濃度を添加し 24 時間培養し、分泌された血管構造の安定化・不安定化に関わる血管増殖因子 (VEGF) やアンジオポエチン (Ang-Tie2) 系、トロンボスポンジン (TSP1)、HIF1- $\alpha$ 、PGC1- $\alpha$ 、サイトカイン等の定量 (ELISA、ウェスタンブロット) や mRNA 発現をリアルタイム PCR で測定した。

また、筋管への分化や筋衛生細胞における影響についても検証し、糖尿病における骨格筋の機能低下を防護・修復へ誘導する成分を選択した。

(2) 候補成分をモデルラットに継続投与を行い、三次元構造解析・生化学的・遺伝子発現分析を行い、生体における栄養療法の筋-血管構造異常に起因する微小循環障害の改善について検証した。モデル動物はこれまでの研究で骨格筋と三次元血管構造の異常を発見したラットを用い、主にヒラメ筋と長趾伸筋を用いた。

各パラメータにおいて候補成分を数種類まで絞り込み、経口投与した。血清から血糖やサイトカイン、酸化ストレス等を測定した。また、片側下肢の筋肉細胞のホモジネート並びに反対下肢の筋肉を摘出し、リアルタイム PCR による mRNA 発現解析、免疫組織化学法、蛍光法による毛細血管三次元構造 (共焦点レーザー解析) を行い検証した。また、骨格筋の毛細血管三次元構造は 1  $\mu\text{m}$  毎に筋標本をスキャンし、100  $\mu\text{m}$  をスタックして、三次元像を構築した。

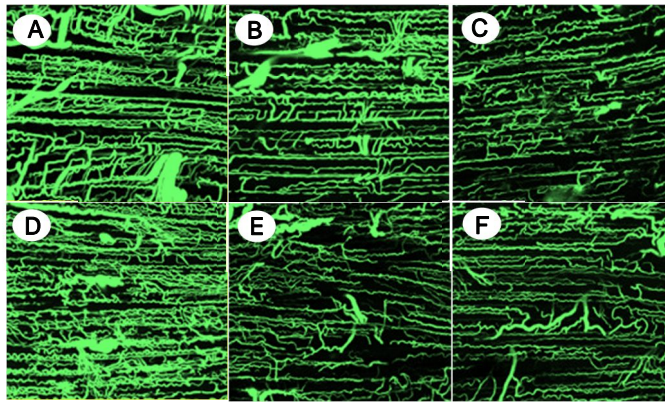
### 4. 研究成果

(1) 様々な植物・動物由来の食品から成分を抽出し、骨格筋培養細胞、筋管への誘導、筋衛生細胞において様々な栄養成分を検討した。骨格筋の立体構造や血管維持に役立つ候補成分を抽出した。

微小血管を修復再生する可能性が見出された候補は多数あり、プロポリス、乳酸菌抽出物、アルギニン、アスタキサンチン等を含む食品類であった。また、血管を支持して骨格筋細胞を修復する可能性が見出されたものはヌクレオプロテイン、レモンマートル、中鎖脂肪酸等を含む食品類であった。

(2) 毛細血管退行群にプロポリス (PP) やロイヤルゼリーやドコサヘキサエン酸を摂取した群を設定した研究において、摘出したヒラメ筋から毛細血管を可視化し、得られた画像から 3 次元構築をした。また、血管新生に関与する VEGF, Flt-1, Flk-1 及び血管新生抑制に関与する TSP-1 の発現量を解析した。さらに酸化ストレスとして SOD-1、低酸素マーカーである HIF-1 を測定した。

モデル群で毛細血管退行が観察されたが、pp 群では毛細血管退行が減衰された (Fig.1)。また、VEGF 発現量はモデル群で低下し、pp 群で増加した (Fig.2A)。SOD-1 発現量はモデル群で増加し、PP 群で発現量が抑制された (Fig.2B)。



100µm Fig.1 毛細血管の3次元構造

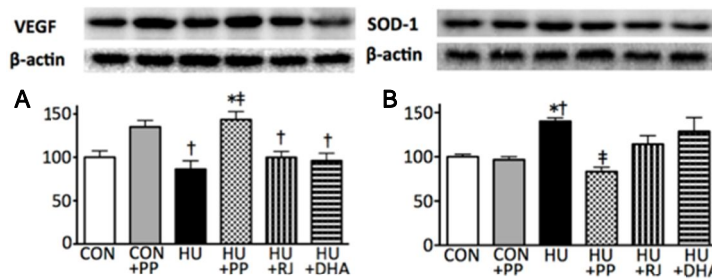


Fig.2 血管内皮細胞増殖因子(VEGF)と SOD-1 発現

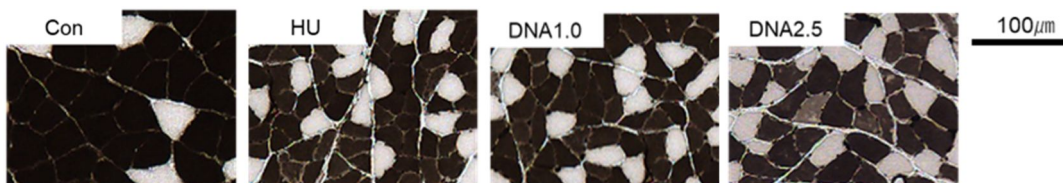
\*: vs CON, †: vs CON+PP, ‡: vs HU, P < 0.05

A: CON, B: CON+PP, C: HU, D: HU+PP, E: HU+RJ, F: HU+DHA

本研究ではプロポリスの摂取によって毛細血管退行を予防することができた。その要因として抗酸化作用が有効に作用したものと考えられる。本研究においてモデル群では強い DHE 強度が観察されたのに対して、プロポリス摂取群では DHE 強度が有意に低下を示した。また、SOD-1 の発現もモデル群より有意に低下をしていたことから、プロポリスがつ抗酸化作用により酸化ストレスが低下したものと考えられる。また、血管新生因子と抑制因子の発現バランスが保持できたことが毛細血管退行を予防できた要因と考えられる。骨格筋毛細血管のリモデリングの制御には、血管内皮細胞に特異的に作用する VEGF やそのシグナル経路が関与する。一方で血管新生抑制因子の発現も知られており、両者の発現バランスが重要である。血管退行モデルでは VEGF 発現の低下に加えて、KDR/FIk-1 発現の低下や TSP-1 発現の増加が観察された。

(3) 毛細血管退行群を後肢荷重除去+低濃度核酸摂取群 (DNA1.0) 後肢荷重除去+高濃度核酸摂取群 (DNA2.5) に分類し、核酸の影響を解析した。モデル群は筋萎縮を惹起させ、DNA1.0 及び DNA2.5 には各々サケ白子より抽出した核酸含有飼料を摂取させた。

ヒラメ筋重量は正常コントロールと比較し、モデル群、DNA1.0 及び DNA2.5 では有意に減少したが、高濃度核酸を摂取した DNA2.5 ではモデル群や DNA1.0 と比較し有意に高値を示した。筋線維横断面積でも同様に Con と比較し、モデル群、DNA1.0、DNA2.5 で有意に減少したが、DNA2.5 はモデル群と比較し有意に高値を示した。また、筋タンパク分解に関与する筋特異的ユビキチンリガーゼ atrogin-1 の発現レベルは正常コントロールと比較し、モデル群で有意に増加したが、DNA1.0 及び DNA2.5 と正常コントロール間に統計学的有意差は認められなかった (Fig 3)。これらの結果から、核酸の経口摂取はユビキチン依存性筋タンパク分解酵素発現を抑制し、筋萎縮を軽減する効果を有することが示唆された。



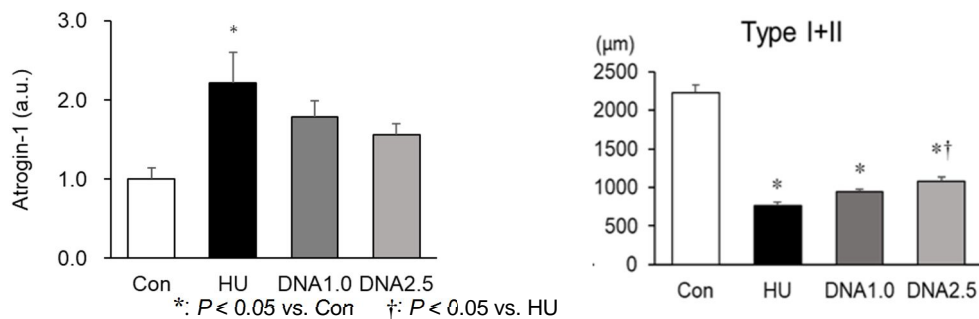


Fig3. 筋線維タイプとAtrogin1の発現

核酸は生体内で合成され細胞増殖に関与するが、疾病、低栄養や炎症などの生体へのストレスが高まる特定の状況下においては体外からの摂取が必要とされる。また、核酸の摂取により消化器で酸化ストレスの軽減や免疫能の増強効果が報告されている。これらの報告から核酸の摂取が筋の代謝機能低下を抑制する作用を持つ可能性が示唆された。

(4) マウスを用いて対照群 (Con) とレモンマートル抽出物摂取群 (LM) に分類し、コントロール群には同量の生理食塩水を摂取させた。実験期間終了後、長趾伸筋を摘出し、免疫組織化学染色で筋衛星細胞を染色した。また、マイクロ RNA (miR) -206、489 の発現量を測定した。

筋衛星細胞の Pax7/DAPI 陽性核数は、Con 群と比較して LM 群で有意に高値を示した。また、MyoD/Pax7/DAPI 陽性核の割合は、Con 群と比較して LM 群で有意に低値を示した。また、miR-206 発現量は Con 群と比較して LM 群で有意に低値を示した。一方 miR-489 においては有意な差は認められなかった (Fig.4)。

本研究で得られた結果から、レモンマートル抽出物の摂取は miR-206 を減少させることで筋衛星細胞数を増加させることが示された。この結果は骨格筋再成長をより早くするために必要となる筋衛星細胞を増加させる手段としてレモンマートル抽出物摂取が有効であることを示唆している。

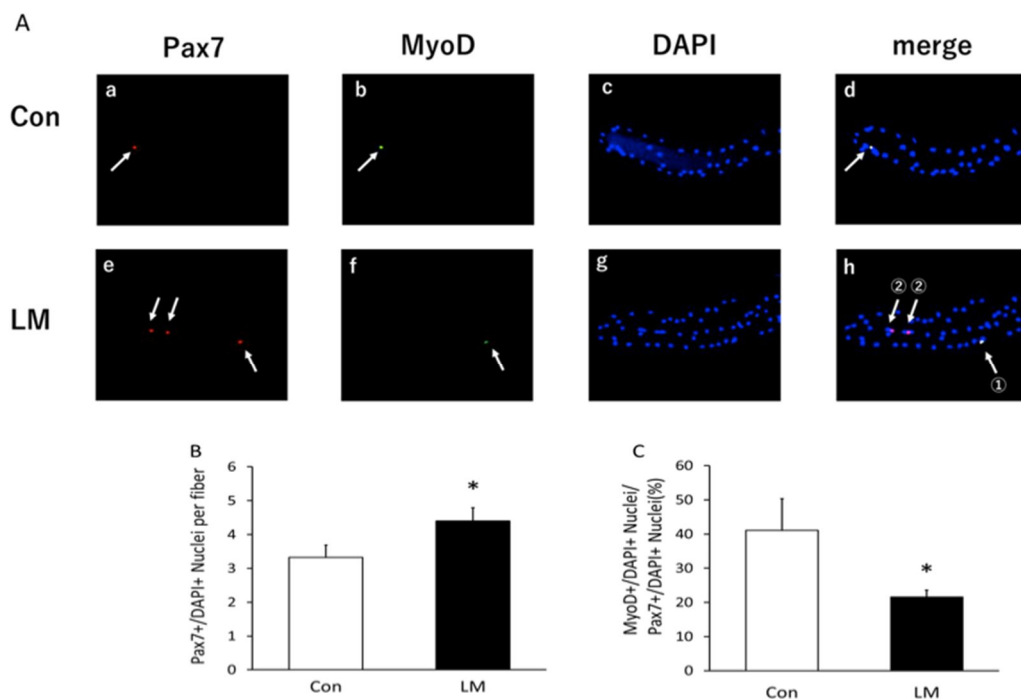


Fig.4 筋衛星細胞の免疫組織化学染色

(5) 赤血球速度について乳酸菌 R30 株抽出物の摂取の影響について検討を行ったところ、摂取後 20 分、40 分、60 分の時点で生理食塩水摂取と比べて有意に高値を示した。毛細血管退行に対する効果の検証では、毛細血管直径や毛細血管容積は、摂取群において有意に高値を示した。また、eNOS 及び VEGF タンパク発現量は摂取群において有意に高値を示した。継続的に乳酸菌 R30 株を摂取することで血流量が増加し、eNOS/VEGF 経路による血管新生が促進され、筋萎縮に伴う骨格筋毛細血管退行を軽減した。

糖尿病の骨格筋毛細血管網を観察した研究では、毛細血管網が退行した特有な糖尿病性微小血管障害像を明らかにした。運動による血管の微小循環障害、骨格筋の収縮張力、筋横断面積、筋原線維タンパク質量、ミオシン重鎖(MHC)アイソフォームの速筋型移行の予防に関するエビデンスとともに、本研究結果から、食品を摂取した群は、モデル群と比較して機能的な骨格筋毛細血管を維持できた。さらに赤血球には酸素や栄養素を運搬する働きがあり、毛細血管を介して細胞に酸素や栄養素の供給を行っていることから、組織において毛細血管構造を維持することは酸素や栄養素の供給を維持し、機能維持に重要であると考えられる。本研究の結果からプロポリス等複数の食品成分は酸化ストレスの増加を抑制し、毛細血管の退行性変化を予防することが明らかとなり、毛細血管退行による細胞機能の変化を予防できるものと考えられた。食品成分で血管構造を改善し、筋-血管系のクロストーク正常化を中心とした食品由来の血管構造改善成分を提案し、今後の栄養サポートに役立つエビデンスが得られた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Li X, Matsumoto T, Takuwa M, Saeed Ebrahim Shaiku Ali M, Hirabashi T, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Protective Effects of Astaxanthin Supplementation against Ultraviolet-Induced Photoaging in Hairless Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biomedicines8020018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka M, Kanazashi M, Maeshige N, Kondo H, Ishihara A, Fujino H	4. 巻 69
2. 論文標題 Protective effects of Brazilian propolis supplementation on capillary regression in the soleus muscle of hindlimb-unloaded rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 223-233
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12576-018-0639-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirabayashi T, Tanaka M, Matsumoto T, Maeshige N, Kondo H, Fujino H	4. 巻 -
2. 論文標題 Preventive effects of medium-chain triglycerides supplementation on the oxidative capacity in skeletal muscle under cachectic condition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsumoto T, Tanaka M, Nakanishi R, Takuwa M, Hirabayashi T, Ono K, Ikeji T, Maeshige N, Sakai Y, Akisue T, Kondo H, Ishihara A, Fujino H	4. 巻 -
2. 論文標題 Transcutaneous carbon dioxide attenuates impaired oxidative capacity in skeletal muscle in hyperglycemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 General Physiology and Biophysics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka M, Sugimoto K, Fujimoto T, Xie K, Takahashi T, Akasaka H, Kurinami H, Yasunobe Y, Matsumoto T, Fujino H, Rakugi H	4. 巻 27
2. 論文標題 Preventive effects of low-intensity exercise on cancer cachexia-induced muscle atrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 fj201802430R
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201802430R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeshige N, Torii K, Tabuchi H, Imai M, Koga Y, Uemura M, Aoyama-Ishikawa M, Miyoshi M, Fujino H, Terashi H, Usami M	4. 巻 1
2. 論文標題 Inhibitory Effects of Short-Chain Fatty Acids and $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids on Profibrotic Factors in Dermal Fibroblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eplasty	6. 最初と最後の頁 19:e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto T, Tanaka M, Ikeji T, Maeshige N, Sakai Y, Akisue T, Kondo H, Ishihara A, Fujino H	4. 巻 69
2. 論文標題 Application of transcutaneous carbon dioxide improves capillary regression of skeletal muscle in hyperglycemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 317-326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-018-0648-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanazashi M, Tanaka M, Nakanishi R, Maeshige N, Fujino H.	4. 巻 69
2. 論文標題 Effects of astaxanthin supplementation and electrical stimulation on muscle atrophy and decreased oxidative capacity in soleus muscle during hindlimb unloading in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 757-767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00692-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka M, Morifuji T, Yoshikawa M, Nakanishi R, Fujino H	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of combined treatment with blood flow restriction and low-intensity electrical stimulation on diabetes mellitus-associated muscle atrophy in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes	6. 最初と最後の頁 326-334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1753-0407.12857.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa M, Morifuji T, Matsumoto T, Maeshige N, Tanaka M, Fujino H.	4. 巻 127
2. 論文標題 Effects of combined treatment with blood flow restriction and low current electrical stimulation on muscle hypertrophy in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Appl Physiol (1985)	6. 最初と最後の頁 1288-1296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00070.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akihiko Ishihara Review	4. 巻 69(4)
2. 論文標題 Mild Hyperbaric Oxygen: Mechanisms and Effects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 573-580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00678-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishihara A.	4. 巻 40
2. 論文標題 Effects of exposure to mild hyperbaric oxygen during unloading on muscle properties in rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Muscle Res Cell Motil	6. 最初と最後の頁 365-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10974-019-09530-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Ishihara A.	4. 巻 69
2. 論文標題 Mild hyperbaric oxygen and oxygenation under normobaric conditions: response to Dr. Andel's letter submitted to the editor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 , J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 1105-1106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00700-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takemura A, Egawa T, Tanaka T, Kuramoto T, Hayashi T, Ishihara A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of Exposure to Mild Hyperbaric Oxygen on DSS-Induced Colonic Inflammation and Diarrhea in Rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Inflamm Res	6. 最初と最後の頁 293-299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JIR.S220586	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamoto I, Ishihara A.	4. 巻 69
2. 論文標題 Effects of voluntary running exercise on skeletal muscle properties in nonobese rats with type 2 diabetes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiol Res.	6. 最初と最後の頁 73-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33549/physiolres.934178.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takemura A, Pajevic PD, Egawa T, Teshigawara R, Hayashi T, Ishihara A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of mild hyperbaric oxygen on osteoporosis induced by hindlimb unloading in rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-020-01100-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka M, Kanazashi M, Maeshige N, Kondo H, Ishihara A, Fujino H.	4. 巻 69 (2)
2. 論文標題 Protective effects of Brazilian propolis supplementation on capillary regression in the soleus muscle of hindlimb-unloaded rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 223-233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto T, Tanaka M, Ikeji T, Maeshige N, Sakai Y, Akisue T, Kondo H, Ishihara A, Fujino H.	4. 巻 69 (2)
2. 論文標題 Application of transcutaneous carbon dioxide improves capillary regression of skeletal muscle in hyperglycemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 317-326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagatomo F, Takemura A, Roy RR, Fujino H, Kondo H, Ishihara A.	4. 巻 10 (9)
2. 論文標題 Mild hyperbaric oxygen inhibits the growth-related decline in skeletal muscle oxidative capacity and prevents hyperglycemia in rats with type 2 diabetes mellitus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Diabetes.	6. 最初と最後の頁 753-763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto T, Tanaka M, Nakanishi R, Takuwa M, Hirabayashi T, Ono K, Ikeji T, Maeshige N, Sakai Y, Akisue T, Kondo H, Ishihara A, Fujino H.	4. 巻 in press.
2. 論文標題 Transcutaneous carbon dioxide attenuates impaired oxidative capacity in skeletal muscle in hyperglycemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 General Physiology and Biophysics.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirayama Y, Nakanishi R, Tategaki A, Maeshige N, Kondo H, Ishihara A, Roy RR, Fujino H.	4. 巻 24(4)
2. 論文標題 Enterococcus faecium strain R30 increases red blood cell velocity and prevents capillary regression in the soleus of hindlimb-unloaded rats via the eNOS/VEGF pathway.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Microcirculation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/micc.12356.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maezawa T, Tanaka M, Kanazashi M, Maeshige N, Kondo H, Ishihara A, Fujino H.	4. 巻 67(5)
2. 論文標題 Astaxanthin supplementation attenuates immobilization-induced skeletal muscle fibrosis via suppression of oxidative stress.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 603-611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagatomo F, Takemura A, Roy RR, Fujino H, Kondo H, Ishihara A.	4. 巻 6
2. 論文標題 Mild hyperbaric oxygen inhibits the growth-related decline in skeletal muscle oxidative capacity and prevents hyperglycemia in rats with type 2 diabetes mellitus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J.diabetes	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1753-0407.12666.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirayama Y, Nakanishi R, Maeshige N, Fujino H.	4. 巻 5(4)
2. 論文標題 Preventive effects of nucleoprotein supplementation combined with intermittent loading on capillary regression induced by hindlimb unloading in rat soleus muscle.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physiol Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13134.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita N, Aono S, Karasaki K, Sera F, Kurose T, Fujino H, Urakawa S.	4. 巻 13(5)
2. 論文標題 Changes in lipid metabolism and capillary density of the skeletal muscle following low-intensity exercise training in a rat model of obesity with hyperinsulinemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0196895.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moriguchi M, Maeshige N, Ueno M, Yoshikawa Y, Terashi H, Fujino H.	4. 巻 13(5)
2. 論文標題 Modulation of plantar pressure and gastrocnemius activity during gait using electrical stimulation of the tibialis anterior in healthy adults.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0195309.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakanishi R, Hirayama Y, Tanaka M, Maeshige N, Kondo H, Ishihara A, Roy RR, Fujino H.	4. 巻 36
2. 論文標題 Nucleoprotein supplementation enhances the recovery of rat soleus mass with reloading after hindlimb unloading-induced atrophy via myonuclei accretion and increased protein synthesis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nutr Res	6. 最初と最後の頁 1335-1344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirayama Y, Nakanishi R, Tategaki A, Maeshige N, Kondo H, Ishihara A, Roy RR, Fujino H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Enterococcus faecium strain R30 increases red blood cell velocity and prevents capillary regression in the soleus of hindlimb unloaded rats via the eNOS/VEGF pathway.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Microcirculation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/micc.12356.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchida K, Tanaka M, Kondo H, Ishihara A, and Fujino H.	4. 巻 35
2. 論文標題 L-arginine supplementation attenuates capillary regression without increasing integrated succinate dehydrogenase activity and VEGF expression in skeletal muscle during hindlimb unloading.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 General Physiology and Biophysics	6. 最初と最後の頁 425-432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maezawa T, Tanaka M, Kanazashi M, Maeshige N, Kondo H, Ishihara A, and Fujino H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Astaxanthin supplementation attenuates immobilization-induced skeletal muscle fibrosis via suppression of oxidative stress.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-016-0492-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計47件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 18件)

1. 発表者名 Fujino H, Kondo H, Matsumoto T, Ono K, Ikeji T, Takuwa M, Hirabayashi T, Ishihara A
2. 発表標題 Preventive effects of capillary regression on Brazilian honeybee propolis in disused skeletal muscle of rats
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakita M, Murakami S, Isobe W, Kameyama K, Hayashi S, Fujino H
2. 発表標題 Serum Brain-derived neurotrophic factor promotes repair and regeneration of aged myelinated fibers via aerobic exercise
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murakami S, Sakita M, Huo M, Kondo H, Hayashi S, Kameyama K, Fujino H
2. 発表標題 Capillary density and succinate dehydrogenase in skeletal muscle on chronic kidney disease rats.
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kondo H, Tani T, Naito K, Niimi Y, Nakane M, Sugiyama Y, Okayasu K, Takemoto H, Matsumoto T, Takuwa M, Hirabayashi T, Ikeji T, Ono K, Fujino H.
2. 発表標題 Effects of Transcutaneous Application of Carbon Dioxide on diabetic muscle atrophy
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤野英己, 近藤浩代, 松本智博, 宅和美穂, 平林卓己, 石原昭彦
2. 発表標題 骨格筋の毛細血管退行に対するミツバチ産品摂取による予防効果
3. 学会等名 日本予防医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤浩代, 市川祐理江, 杉山皇花, 永野真理, 中根もえみ, 石原昭彦, 藤野英己
2. 発表標題 軽度高気圧高酸素曝露が糖尿病ラットの血糖値と骨格筋量に及ぼす効果
3. 学会等名 日本予防医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森藤武, 藤野英己
2. 発表標題 静的ストレッチングが骨関節疾患を有する運動習慣のない高齢者の動脈スティッフネスに及ぼす効果
3. 学会等名 日本運動生理学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤浩代, 松本智博, 藤野英己
2. 発表標題 経皮的炭酸ガス吸収が糖尿病ラットの骨格筋及び血糖値に及ぼす影響
3. 学会等名 日本運動生理学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤野英己, 松本智博, 近藤浩代
2. 発表標題 高齢女性の筋機能に対するブラジル産プロポリス摂取の改善効果
3. 学会等名 日本運動生理学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujino H, Kondo H, Kanazashi M, Tanaka M, Ishihara A.
2. 発表標題 Honeybee products attenuate capillary regression in skeletal muscle under disuse condition
3. 学会等名 ACSM conference on Integrative biology of exercise (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kondo H, Fujino H, Ishihara A
2. 発表標題 Transcutaneous carbon dioxide attenuates muscle loss in rats with type 2 diabetes
3. 学会等名 ACSM conference on Integrative biology of exercise (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中稔, 藤本拓, 謝可宇, 栗波仁美, 赤坂憲, 藤野英己, 杉本研
2. 発表標題 癌液質に伴う筋萎縮に対する低強度全身運動の萎縮予防効果
3. 学会等名 日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中稔, 森藤武, 藤野英己
2. 発表標題 糖尿病性筋萎縮に対する血流制限下での低強度電気刺激が筋タンパク質の合成系経路に与える効果
3. 学会等名 日本物理療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤野英己, 村上慎一郎, 李 興, 陳 宏坤, Saad Al-Nassan, 田中孝平, 田中 稔, 近藤浩代
2. 発表標題 Effects of exercise training and electrical stimulation on cachectic muscle wasting
3. 学会等名 アジアリハビリテーション科学学会国際学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 藤野英己
2. 発表標題 健康寿命延伸をもたらす運動器機能に対するアスタキサンチンへの期待
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤野英己
2. 発表標題 高齢者の運動機能に対してアスタキサンチンが期待できること
3. 学会等名 第56回日本リハビリテーション医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤野英己
2. 発表標題 筋萎縮に伴う毛細血管退行と食成分による制御
3. 学会等名 第22回健康栄養シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤野英己
2. 発表標題 糖尿病による微小循環の変化と酸素の関わり
3. 学会等名 健康気圧セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤野英己
2. 発表標題 微小循環と酸素の関わり
3. 学会等名 健康気圧セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宅和美穂, 平林卓己, 田中稔, 前重伯壮, 藤野英己
2. 発表標題 廃用性筋萎縮に対するヌクレオチド摂取の予防効果
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平林卓己, 宅和美穂, 田中稔, 近藤浩代, 藤野英己
2. 発表標題 低栄養が速筋及び遅筋線維の酸化的リン酸化能に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平林卓己, 中西亮介, 前重伯壮, 藤野英己
2. 発表標題 心不全の骨格筋における速筋化とミトコンドリア機能障害に対するパルス磁気刺激の効果
3. 学会等名 第27回日本物理療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中稔, 杉本研, 藤本拓, 謝可宇, 安延由紀子, 栗波仁美, 赤坂憲, 山本浩一, 藤野英己, 楽木宏実
2. 発表標題 がん悪液質に伴う筋萎縮に対するPre-Exerciseによる予防効果
3. 学会等名 第6回日本サルコペニア・フレイル学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中稔, 杉本研, 藤本拓, 謝可宇, 安延由紀子, 栗波仁美, 赤坂憲, 山本浩一, 藤野英己, 楽木宏実
2. 発表標題 がん悪液質に伴う筋萎縮に対するPre-Exerciseが筋タンパク質の合成系経路に与える効果
3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宅和美穂, 平林卓巳, 田中稔, 前重伯壮, 藤野英己
2. 発表標題 骨格筋萎縮に対する核酸摂取がユビキチン依存性筋タンパク分解酵素発現に及ぼす効果
3. 学会等名 第65回日本宇宙航空環境医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuwa M, Matsumoto T, Hirabayashi T, Ikeji T, Ono K, Honda S, Yamamoto A, Maeshige N, Kondo H, Fujino H.
2. 発表標題 Responses of Muscle Satellite Cells to Lemon Myrtle Supplementation Combined with Electrical Stimulation in Disuse-induced Skeletal Muscle Atrophy.
3. 学会等名 Experimental Biology, San Diego (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hirabayashi T, Tanaka T, Matsumoto T, Ikeji T, Ono K, Takuwa M, Maeshige N, Kondo H, Fujino H.
2 . 発表標題 Preventive effects of medium-chain triglycerides supplementation on the dysfunction of mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle under cachectic condition.
3 . 学会等名 Experimental Biology, San Diego (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Fujino H, Kondo H, Matsumoto T, Ono K, Ikeji T, Takuwa M, Hirabayashi T, Ishihara A.
2 . 発表標題 Preventive effects of capillary regression on Brazilian honeybee propolis in disused skeletal muscle of rats.
3 . 学会等名 Experimental Biology, San Diego (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Ikeji T, Hirayama Y, Matsumoto T, Ono K, Takuwa M, Hirabayashi T, Takegaki A, Maeshige N, Kondo H, Fujino H.
2 . 発表標題 Protective effects of Enterococcus faecium strain R30 on transformation of slow to fast fiber under inactive condition.
3 . 学会等名 Experimental Biology, San Diego (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kondo H, Tani T, Naito K, Niimi Y, Nakane M, Sugiyama Y, Okayasu K, Takemoto H, Matsumoto T, Takuwa M, Hirabayashi T, Ikeji T, Ono K, Fujino H.
2 . 発表標題 Effects of Transcutaneous Application of Carbon Dioxide on diabetic muscle atrophy.
3 . 学会等名 Experimental Biology, San Diego (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤浩代, 市川祐理江, 杉山皇花, 永野真理, 中根もえみ, 石原昭彦, 藤野英己.
2. 発表標題 軽度高気圧高酸素曝露が糖尿病ラットの血糖値と骨格筋量に及ぼす効果.
3. 学会等名 第16回日本予防医学会学術総会. 兵庫
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤野英己, 近藤浩代, 松本智博, 宅和美穂, 平林卓己, 石原昭彦.
2. 発表標題 骨格筋の毛細血管退行に対するミツバチ産品摂取による予防効果.
3. 学会等名 第16回日本予防医学会学術総会. 兵庫
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤野英己, 松本智博, 近藤浩代
2. 発表標題 高齢女性の筋機能に対するブラジル産プロポリス摂取の改善効果
3. 学会等名 第26回日本運動生理学会大会, 大阪
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kondo H, Fujino H, Ishihara A.
2. 発表標題 Transcutaneous carbon dioxide attenuates muscle loss in rats with type 2 diabetes.
3. 学会等名 Integrative biology of exercise, San Diego. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujino H, Kondo H, Kanazashi M, Tanaka M, Ishihara A.
2. 発表標題 Honeybee products attenuate capillary regression in skeletal muscle under disuse condition. ACSM conference on Integrative biology of exercise
3. 学会等名 Integrative biology of exercise, San Diego. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平林卓巳, 田中稔, 松本智博, 宅和美穂, 池治拓也, 小野紘平, 近藤浩代, 藤野英己.
2. 発表標題 中鎖脂肪酸トリグリセリド摂取はリポ多糖誘導性のケトン体低下を減衰する.
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会. 福井
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤野英己, 村上慎一郎, 李 興, 陳 宏坤, Saad Al-Nassan, 田中孝平, 田中 稔, 近藤浩代.
2. 発表標題 Effects of exercise training and electrical stimulation on cachectic muscle wasting.
3. 学会等名 第4回アジアリハビリテーション科学学会国際学術大会, 北京 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤浩代
2. 発表標題 運動器 - 骨と筋 -
3. 学会等名 名古屋市教育スポーツ協会生涯学習講座 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤浩代
2. 発表標題 栄養と運動と健康
3. 学会等名 日本産業衛生学会東海支部会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kondo H, Fujino H, Kanazashi M, Tanaka M, Ishihara A.
2. 発表標題 Propolis supplementation prevents capillary regression and endothelial cell death via inhibiting thrombospondin-1 activation in atrophied muscle.
3. 学会等名 63rd Annual Meeting of the American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松原菜美, 小倉茉莉, 小栗紗智, 藤野英己, 近藤浩代.
2. 発表標題 メタボリックシンドロームに対する紅麹の機能性の検証
3. 学会等名 第70回日本食糧・栄養学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Murakami S, Sakita M, Huo M, Kondo H, Kanazashi M, Tanaka M, Tanaka M, Fujino H.
2. 発表標題 Capillary architecture in skeletal muscle on chronic kidney disease rats.
3. 学会等名 Experimental Biology 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中西亮介, 平山佑介, 上野瑞季, 吉川まどか, 前重伯壮, 近藤浩代, 石原昭彦, 藤野英己.
2. 発表標題 廃用性筋萎縮の回復期における筋衛星細胞を活性化するヌクレオプロテインの効果と作用成分の検証.
3. 学会等名 第51回日本理学療法学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Fujino H, Kondo H, Kanazashi M, Tanaka M, Ishihara A.
2. 発表標題 Dietary astaxanthin supplementation improves walking performance and blood lactate level after walking test in community-dwelling elderly individuals.
3. 学会等名 63rd Annual Meeting of the American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 平山佑介, 松本智博, 前田拓寛, 立垣愛郎, 前重伯壮, 近藤浩代, 藤野英己.
2. 発表標題 乳酸菌R30株摂取による赤血球速度の増加作用と筋萎縮に伴う骨格筋毛細血管の退行抑制.
3. 学会等名 第24回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 田中孝平, 本田真一, 前重伯壮, 前田拓寛, 松本智博, 近藤浩代, 藤野英己.
2. 発表標題 レモンマートル摂取による筋衛星細胞の活性化を介した廃用性筋萎縮の予防効果.
3. 学会等名 第24回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2016年



1. 発表者名 田中孝平, 本田真一, 前重伯壮, 前田拓寛, 松本智博, 近藤浩代, 藤野英己.
2. 発表標題 筋衛星細胞の活性化によるレモンマートルの廃用性筋萎縮の減弱効果.
3. 学会等名 日本体力医学会大会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 北田善三, 須崎尚, 太田貴久, 大坪勇, 小川博, 岸本満, 近藤浩代, 武山英磨, 野原潤子, 渡邊智之	4. 発行年 2020年
2. 出版社 建帛社	5. 総ページ数 196
3. 書名 社会・環境と健康 改訂公衆衛生学	

1. 著者名 北田善三, 須崎尚, 大坪勇, 小川博, 岸本満, 近藤浩代, 坂口武洋, 武山英磨, 渡邊智之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 建帛社	5. 総ページ数 194
3. 書名 社会・環境と健康, 公衆衛生学 第3版	

1. 著者名 城憲秀, 宮下和久, 武田眞太郎, 近藤浩代 他	4. 発行年 2017年
2. 出版社 培風館	5. 総ページ数 220
3. 書名 エビデンスにもとづく公衆衛生学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石原 昭彦  (Ishihara Akihiko)  (90184548)	京都大学・人間・環境学研究科・教授    (14301)	
研究分担者	藤野 英己  (Fujino Hidemi)  (20278998)	神戸大学・保健学研究科・教授    (14501)	