

令和 3 年 5 月 16 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08240

研究課題名(和文) 2型糖尿病性腎症モデルゼブラフィッシュの構築および治療標的遺伝子の探索

研究課題名(英文) Development of a zebrafish model for diabetic nephropathy and the identification of the therapeutic target genes

研究代表者

臧 黎清 (Zang, Liqing)

三重大学・地域イノベーション学研究科・助教

研究者番号：10437105

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病性腎症は末期腎不全の第1位の原因疾患であり、2型糖尿病患者の生命予後を左右する。糖尿病性腎症を克服するには、発症分子機構の解明と治療標的遺伝子の探索が不可欠である。我々は、ゼブラフィッシュを用いた2型糖尿病性腎症モデルの開発を行い、持続する高血糖状態、漏れ続けるタンパク尿と腎臓系球体の病変が確認され、世界で初めて糖尿病性腎症モデルゼブラフィッシュの構築が成功した。さらに、RNA-seqによるトランスクリプトーム解析を行った結果、糖尿病性腎症の発症並びに治療に関連する遺伝子群を抽出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病性腎症は、高血糖状態の長期化により引き起こされる2型糖尿病の合併症であり、末期腎不全患者の生命予後を左右するが、現時点では完治することができない。本研究は2型糖尿病性腎症ゼブラフィッシュモデルの構築が成功し、糖尿病性腎症の発症及び治療関連遺伝子候補群を同定した。ヒト腎疾患新規治療法・ゲノム創薬のツールとしてのターゲットを提案し、将来の慢性腎疾患に対する治療薬の開発に向けての貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)： Diabetic nephropathy is the major causative disorder of end-stage renal disease and affects the prognosis of patients with type 2 diabetes. It is essential to clarify the underlying molecular mechanism of the onset of this disease and identify the therapeutic target genes. This study successfully developed a type 2 diabetic nephropathy model using zebrafish. The characteristics of this model include persistent hyperglycemia, continuously leaking proteinuria, and renal glomerular lesions. To our knowledge, this is the first time to create a diabetic nephropathy model in zebrafish. Furthermore, we performed transcriptome analysis by RNA-seq. As the results, candidate genes related to the onset of diabetic nephropathy and therapeutic target genes were identified.

研究分野：医歯薬学

キーワード：糖尿病性腎症 2型糖尿病 ゼブラフィッシュ モデル動物 メカニズム解析 治療標的遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

2型糖尿病は、糖尿病患者全体4億人の約90%を占めており、世界的な最優先課題の1つである。高血糖状態が長期化すると全身の動脈硬化が進行し、三大合併症として知られる「糖尿病性腎症」「糖尿病性網膜症」「糖尿病性神経障害」を発症する。糖尿病性腎症は末期腎不全の第1位の原因疾患であり、糖尿病患者の生命予後を左右する。糖尿病初期には血糖コントロールでその発症を遅らせることは可能だが、一度尿中にタンパク質が漏出したと確実に腎不全に至る。その発症メカニズムとしては、血中の過剰なグルコースにより微小血管障害が誘導され、毛細血管の塊である腎系球体でもダメージが蓄積し、その過機能をはじめとする腎臓のさまざまな働きに異常が出ると考えられている。現在、発症初期時の厳格な血糖・血圧コントロールの他、アンジオテンシン受容体拮抗薬等の有効性が報告されたが[1]、腎症の進行抑制や寛解が目的であり、根本的な治療には至っていない。糖尿病性腎症の発症分子機構と病態進行機序の解明とそれを基盤とした治療戦略が求められている。

ゼブラフィッシュは、約50年前からヒト疾患モデル動物として用いられ、マウス・ラットに続く第三のモデル動物として注目されている。ゼブラフィッシュのネフロン組成は哺乳類動物と組織学的特徴を共有しているため、近年ヒト腎障害・腎再生のための実験動物として注目されている[2]。哺乳類動物では糖尿病性腎症が発症すると、腎臓に進行性瘢痕を形成し、腎機能が失われて自然に再生・回復することはない。一方、ゼブラフィッシュでは、腎臓の元となる腎臓前駆細胞が存在し(哺乳類動物では胎児期に消失するため腎臓再生能がない)、急性腎損傷から回復することできる[3]。このメカニズムを解明し、ヒト腎障害の回復・再生研究への応用が世界的に活発化している。

我々はこれまでの研究では、2型糖尿病モデルゼブラフィッシュの開発に成功し、その研究成果を2017年に公表した[4]。この誘導技術を用いることにより、野生型のゼブラフィッシュでも、誘導なしの正常個体に比べて約2倍高い空腹時血糖値を呈し、脂質異常症や脂肪肝など血管障害(動脈硬化)に起因する病態も伴っている。また、共同研究者である米国ヴァンダービルト大学医学部の Wenbiao Chen 教授が開発した骨格筋インスリン抵抗性ゼブラフィッシュ(*Tg(acta1:dnIGF1R-EGFP)*; skeletal muscle insulin-resistant zebrafish(zMIR))を活用し[5]、我々が開発した2型糖尿病ゼブラフィッシュ作製技術を組み合わせると、空腹時血糖値が正常値の4倍程度も上昇できることが確認できた。2型糖尿病モデルゼブラフィッシュにおける糖尿病性網膜症[6]や神経障害[7]はすでに報告されており、遺伝子組換え技術を用いた糖尿病性腎症モデルの可能性を考察した報告もある[8]。これらの背景により、ゼブラフィッシュを用いた糖尿病腎症を含む微小血管障害性の糖尿病合併症が構築可能と予想される。

## 2. 研究の目的

本研究では、2型糖尿病性腎症モデルゼブラフィッシュの構築および治療標的遺伝子の探索を目指して、(1)2型糖尿病モデルゼブラフィッシュは腎症になるのか、(2)糖尿病性腎症になる場合、治療により腎機能の回復ができるのか、(3)回復できる場合、そのメカニズムは何かの3つの疑問について解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1)2型糖尿病性腎症モデルゼブラフィッシュの構築:

#### zMIR/VDBP 系統の作製

糖尿病性腎症では本来漏出しないサイズのタンパク質が尿中に排泄される。本研究室が所有する腎機能評価EGFP系統(*Tg(l-fabp::vdbp:EGFP)*; l-fabp/VDBP)は、腎機能が傷害されるとVDBP-EGFPタンパク質が尿中に排泄される。そのEGFP蛍光タンパク質の量を測定することにより腎障害の発症や重篤度を評価することができる[9]。骨格筋インスリン抵抗性ゼブラフィッシュzMIRと腎機能評価EGFP系統ゼブラフィッシュl-fabp/VDBPを交配し、得られた世代に対し、zMIR系統の特有のシグナル(筋肉)とl-fabp/VDBP系統の特有のシグナル(血管)によりダブルポジティブ個体を選別し、さらに数世代の交配&選別により、安定するダブルトランスジェニック系統zMIR/VDBPゼブラフィッシュを得られた。

#### zMIR/VDBP 系統を用いた糖尿病性腎症モデルの開発

zMIR/VDBP系統の成魚を用い、特殊な餌の過剰給餌による2型糖尿病誘導を行った[4]。試験期間中は、体重・BMI・空腹時血糖値の測定に加え、ELISA法により飼育水中のEGFPシグナルを定量した。糖尿病性腎症の発症(タンパク尿漏れの確認)及び重篤度を評価するため、EGFPシグナルの追跡は半年間も及んだ。また、実験終了時に血中脂質、CTによる内臓脂肪の蓄積や電子顕微鏡による腎臓の病理学的な特徴などの解析を行った。

## (2) 糖尿病治療により腎症ゼブラフィッシュの腎機能評価

糖尿病の治療法において、カロリー制限は運動療法と薬物療法に並び、有力な治療法であるため、糖尿病性腎症 zMIR/VDBP 系統に対し、6 週間のカロリー制限を行い(過剰給餌群の 1/6 の給餌量)、体重・空腹時血糖値・尿中タンパク質の漏出量 (EGFP シグナル) を測定した。

## (3) 次世代シーケンサーを用いた糖尿病性腎症発症及び腎機能回復メカニズムの解明

カロリー制限により腎機能が回復したことを確認できたため、正常、糖尿病性腎症、腎機能が回復したゼブラフィッシュの腎臓を摘出し、トータル RNA を抽出し、RNA-seq によるトランスクリプトーム解析を行った。得られた網羅的な遺伝子発現情報がバイオインフォマティクス分析を行い、糖尿病性腎症関連遺伝子群を探索した。また、ヒト糖尿病性腎症との比較トランスクリプトーム解析を行い、種間の共通パスウェイネットワークも抽出した。

## 4. 研究成果

### (1) 2 型糖尿病性腎症モデルゼブラフィッシュの構築が成功

zMIR/VDBP 系統を用いて 2 型糖尿病の誘導を行った結果、体重増加、脂肪肝、高脂血症などの肥満症状を加え、持続する高血糖状態も確認できた。毎週飼育水中の EGFP シグナルを測定した結果、肥満誘導を 6 週目から尿中タンパク質の漏れが出始め (腎症が発症) その後タンパク尿が漏れ続け、漏れ出す量も時間とともに増加していたことが確認できた (腎症が増悪) また、腎臓を摘出して病理切片を作製し、電子顕微鏡観察を行った。足突起の消失、基底膜の肥厚や後期の糸球体硬化・廃絶像などが確認され、腎臓糸球体の病変が明らかになった。これらの表現型により、世界で初めて糖尿病性腎症モデルゼブラフィッシュの構築が成功した。

### (2) カロリー制限による糖尿病治療が腎機能を改善

カロリー制限腎症群に対し 6 週間の食事制限を行った結果、腎症群と比べて体重と空腹血糖値が有意に減少したと同時に、腎臓から漏れ出した EGFP シグナルも著しく減少した。腎症ゼブラフィッシュは糖尿病治療により、腎機能が回復したことが明らかになった。

### (3) 糖尿病性腎症の発症及び腎機能回復に関連する遺伝子群を同定

正常、腎症及びカロリー制限により腎機能を回復したゼブラフィッシュの 3 群の個体の腎臓を摘出し、RNA-seq によるトランスクリプトーム解析を行った。バイオインフォマティクス解析の結果、糖尿病性腎症群と正常群の比較により、腎症発症に関連する遺伝子群を抽出し (95 個; |Fold change|>1.5, FDR<0.05) 腎機能回復群と糖尿病性腎症群の比較により、糖尿病性腎症の治療標的遺伝子群を抽出した (168 個; |Fold change|>1.5, FDR<0.05) 次に、変動する遺伝子群を用いた分子メカニズム解析を行い、糖尿病性腎症の発症及び治療に関連する分子間ネットワーク・パスウェイを解明した。さらに、ヒト糖尿病性腎症のトランスクリプトームデータとの比較解析を行い、その発症メカニズムが生物種間を超えて共通していることを明らかにした。

## 総括

本研究において、2 型糖尿病性腎症ゼブラフィッシュモデルの構築が成功し、糖尿病性腎症の発症及び治癒関連遺伝子候補群を同定した。ヒト腎疾患新規治療法・ゲノム創薬のツールとしてのターゲットを提案し、将来の慢性腎疾患に対する治療薬の開発に向けての貢献が期待できる。現在、論文投稿準備中である。

## 引用文献

1. Makino, H., Haneda, M., Babazono, T., Moriya, T., Ito, S., *et al.* Prevention of Transition From Incipient to Overt Nephropathy With Telmisartan in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **2007**, 30, (6), 1577-1578.
2. Mccampbell, K. K., Wingert, R. A. New tides: using zebrafish to study renal regeneration. *Transl Res* **2014**, 163, (2), 109-122.
3. Diep, C. Q., Ma, D. D., Deo, R. C., Holm, T. M., Naylor, R. W., *et al.* J. Identification of adult nephron progenitors capable of kidney regeneration in zebrafish. *Nature* **2011**, 470, (7332), 95-U108.
4. Zang, L. Q., Shimada, Y., Nishimura, N. Development of a Novel Zebrafish Model for Type 2 Diabetes Mellitus. *Sci Rep* **2017**, 7.

5. Maddison, L. A., Joest, K. E., Kammeyer, R. M., Chen, W. B. Skeletal muscle insulin resistance in zebrafish induces alterations in beta-cell number and glucose tolerance in an age- and diet-dependent manner. *Am J Physiol-Endoc M* **2015**, 308, (8), E662-E669.
6. Alvarez, Y., Chen, K., Reynolds, A. L., Waghorne, N., O'Connor, J. J., *et al.* Predominant cone photoreceptor dysfunction in a hyperglycaemic model of non-proliferative diabetic retinopathy. *Dis Model Mech* **2010**, 3, (3-4), 236-245.
7. Heckler, K., Kroll, J. Zebrafish as a Model for the Study of Microvascular Complications of Diabetes and Their Mechanisms. *Int J Mol Sci* **2017**, 18, (9).
8. Teng, B., Schroder, P., Muller-Deile, J., Schenk, H., Staggs, L., *et al.* CIN85 Deficiency Prevents Nephrin Endocytosis and Proteinuria in Diabetes. *Diabetes* **2016**, 65, (12), 3667-3679.
9. Zhou, W., Hildebrandt, F. Inducible podocyte injury and proteinuria in transgenic zebrafish. *J. Am. Soc. Nephrol* **2012**, 23, (6), 1039-47.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Zang Liqing, Kagotani Kazuhiro, Nakayama Hiroko, Bhagat Jacky, Fujimoto Yuki, Hayashi Akihito, Sono Ryoji, Katsuzaki Hirota, Nishimura Norihiro, Shimada Yasuhito	4. 巻 9
2. 論文標題 10-Gingerol Suppresses Osteoclastogenesis in RAW264.7 Cells and Zebrafish Osteoporotic Scales	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	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) 10.3389/Fcell.2021.588093	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Bhagat Jacky, Zang Liqing, Nishimura Norihiro, Shimada Yasuhito	4. 巻 728
2. 論文標題 Zebrafish: An emerging model to study microplastic and nanoplastic toxicity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science of The Total Environment	6. 最初と最後の頁 138707 ~ 138707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scitotenv.2020.138707	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Matsuura Nobuo, Zang Liqing, Nishimura Norihiro, Shimada Yasuhito	4. 巻 23
2. 論文標題 Lacto-Fermented Cauliflower Fungus ( <i>Sparassis crispa</i> ) Ameliorates Hepatic Steatosis by Activating Beta-Oxidation in Diet-Induced Obese Zebrafish	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Food	6. 最初と最後の頁 803 ~ 810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/jmf.2019.4571	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 Morikane Daizo, Zang Liqing, Nishimura Norihiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Evaluation of the Percutaneous Absorption of Drug Molecules in Zebrafish	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3974 ~ 3974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/Molecules25173974	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yang Bingyuan, Maddison Lisette A., Zaborska Karolina E., Dai Chunhua, Yin Linlin, Tang Zihan, Zang Liqing, Jacobson David A., Powers Alvin C., Chen Wenbiao	4. 巻 6
2. 論文標題 RIPK3-mediated inflammation is a conserved cell response to ER stress	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabd7272 ~ 7272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd7272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakayama Hiroko, Hata Kanae, Matsuoka Izumi, Zang Liqing, Kim Youngil, Chu Djongchi, Juneja Lekh Raj, Nishimura Norihiro, Shimada Yasuhito	4. 巻 25
2. 論文標題 Anti-Obesity Natural Products Tested in Juvenile Zebrafish Obesogenic Tests and Mouse 3T3-L1 Adipogenesis Assays	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 5840 ~ 5840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/Molecules25245840	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 臧黎清、島田康人、中山寛子、西村訓弘	4. 巻 26(3)
2. 論文標題 2型糖尿病モデル動物におけるCENPX遺伝子発現抑制による血糖低下作用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本未病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 65-68
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 松岡いづみ、中山寛子、幡佳苗、臧黎清、金英一、朱政治、ジュネジャレカ、西村訓弘、島田康人	4. 巻 26(3)
2. 論文標題 ゼブラフィッシュ稚魚を用いた抗肥満スクリーニング技術の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本未病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 74-77
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 臧黎清、中山寛子	4. 巻 4
2. 論文標題 ゼブラフィッシュを用いた緑茶抽出物の抗肥満作用メカニズムの解明	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 58-60
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 Kagotani Kazuhiro, Nakayama Hiroko, Zang Liqing, Fujimoto Yuki, Hayashi Akihito, Sono Ryoji, Nishimura Norihiro, Shimada Yasuhito	4. 巻 25
2. 論文標題 Lecithin-Based Dermal Drug Delivery for Anti-Pigmentation Maize Ceramide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1595 ~ 1595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25071595	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Yuka, Chensom Sasicha, Yonemoto Hisataka, Nakayama Hiroko, Zang Liqing, Nishimura Norihiro, Mishima Takashi, Shimada Yasuhito	4. 巻 23
2. 論文標題 Water Extract of Yamato Tachibana (Citrus tachibana) Induces Food Intake in Adult and Larval Zebrafish	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Food	6. 最初と最後の頁 65 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/jmf.2019.4484	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 Zang Liqing, Shimada Yasuhito, Nakayama Hiroko, Chen Wenbiao, Okamoto Ayaka, Koide Hiroyuki, Oku Naoto, Dewa Takehisa, Shiota Masayuki, Nishimura Norihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Therapeutic Silencing of Centromere Protein X Ameliorates Hyperglycemia in Zebrafish and Mouse Models of Type 2 Diabetes Mellitus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	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) 10.3389/fgene.2019.00693	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Monma Yasuyuki, Shimada Yasuhito, Nakayama Hiroko, Zang Liqing, Nishimura Norihiro, Tanaka Toshio	4. 巻 11
2. 論文標題 Aging-associated microstructural deterioration of vertebra in zebrafish	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone Reports	6. 最初と最後の頁 100215 ~ 100215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bonr.2019.100215	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zang Liqing, Shimada Yasuhito, Nakayama Hiroko, Kim Youngil, Chu Djong-Chi, Juneja Lekh Raj, Kuroyanagi Junya, Nishimura Norihiro	4. 巻 24
2. 論文標題 RNA-seq Based Transcriptome Analysis of the Anti-Obesity Effect of Green Tea Extract Using Zebrafish Obesity Models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3256 ~ 3256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24183256	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okazaki Fumiyoshi, Zang Liqing, Nakayama Hiroko, Chen Zhen, Gao Zi-Jun, Chiba Hitoshi, Hui Shu-Ping, Aoki Takahiko, Nishimura Norihiro, Shimada Yasuhito	4. 巻 9
2. 論文標題 Microbiome Alteration in Type 2 Diabetes Mellitus Model of Zebrafish	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-018-37242-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 CHEN Zhen, ZANG Liqing, WU Yue, NAKAYAMA Hiroko, SHIMADA Yasuhito, SHRESTHA Rojeet, ZHAO Yaoyao, MIURA Yusuke, CHIBA Hitoshi, HUI Shu-Ping, NISHIMURA Norihiro	4. 巻 34
2. 論文標題 Lipidomic Profiling on Oxidized Phospholipids in Type 2 Diabetes Mellitus Model Zebrafish	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 1201 ~ 1208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.18P281	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Nakayama Hiroko, Shimada Yasuhito, Zang Liqing, Terasawa Masahiro, Nishiura Kaoru, Matsuda Koichi, Toombs Charles, Langdon Chris, Nishimura Norihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Novel Anti-Obesity Properties of <i>Palmaria mollis</i> in Zebrafish and Mouse Models	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1401 ~ 1401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu10101401	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Zang Liqing, Maddison Lisette A., Chen Wenbiao	4. 巻 6
2. 論文標題 Zebrafish as a Model for Obesity and Diabetes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	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) 10.3389/fcell.2018.00091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計43件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 臧 黎清、島田 康人、中山 寛子、西村 訓弘
2. 発表標題 食餌性肥満モデルゼブラフィッシュを用いた緑茶抽出物の抗肥満作用メカニズムの解明
3. 学会等名 第84回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 臧 黎清、島田 康人、中山 寛子、西村 訓弘
2. 発表標題 CENPX発現抑制による2型糖尿病ゼブラフィッシュ・マウスにおける高血糖改善作用
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島田 康人、籠谷 和弘、中山 寛子、臧 黎清、藤本 祐希、林 彰人、園 良治、西村 訓弘
2. 発表標題 ゼブラフィッシュを用いた研究開発：レシチンを利用したセラミドの経皮移行性向上による色素沈着阻害
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松岡 いづみ、臧 黎清、中山 寛子、金 英一、朱 政治、ジュネジャ レカ、勝崎 裕隆、西村 訓弘、島田 康人
2. 発表標題 ゼブラフィッシュを用いた「自然の薬箱」モリンガに含まれる抗肥満成分の探索
3. 学会等名 第27回日本未病学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島田 康人、松浦 信男、臧 黎清、中山 寛子、西村 訓弘
2. 発表標題 ゼブラフィッシュを用いた乳酸発酵ハナビラタケの抗肥満作用増強メカニズムの解明
3. 学会等名 第27回日本未病学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島田 康人、籠谷 和弘、中山 寛子、臧 黎清、藤本 祐希、林 彰人、園 良治、西村 訓弘
2. 発表標題 PC70レシチンを用いたセラミド経皮薬物送達による色素沈着阻害
3. 学会等名 第138回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島田 康人、臧 黎清、籠谷 和弘、中山 寛子、Bhagat Jacky、藤本 祐希、林 彰人、園 良治、勝崎 裕隆、西村 訓弘
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ再生鱗における10-gingerolの破骨細胞分化阻害作用
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 臧 黎清、守金 大蔵、西村 訓弘
2. 発表標題 ゼブラフィッシュを用いた薬物分子の経皮吸収性評価
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Liqing Zang
2. 発表標題 Zebrafish model for studying the prevention of obesity
3. 学会等名 Food and Nutrition conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 臧 黎清、島田 康人、中山 寛子、松岡 いづみ、金 英一、朱 政治、ジュネジャ レカ、西村 訓弘
2. 発表標題 赤血球由来グロビンペプチドはUCP1の増加を介して内臓脂肪の蓄積を改善する
3. 学会等名 第94回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島田 康人、中山 寛子、岡崎 文美、臧 黎清、寺澤 匡博、松田 孝一、西浦 薫、内田 亮太、西村 訓弘
2. 発表標題 ゼブラフィッシュからヒト臨床試験へ：ラムナン硫酸による便秘改善作用について
3. 学会等名 第94回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中山 寛子、島田 康人、臧 黎清、幡 香苗、金 英一、朱 政治、ジュネジャ レカ、西村 訓弘
2. 発表標題 培養細胞とゼブラフィッシュを用いた、抗肥満作用を持つ天然物の探索スクリーニング
3. 学会等名 第93回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mayuko Yamakawa, Yuichi Masuda, Hiroko Nakayama, Liqing Zang, Masayuki Terasawa, Kaoru Nishimura, Norihiro Nishimura, Yasuhito Shimada
2. 発表標題 Discovery of anti-obese fucoxanthin in <i>Palmaria mollis</i> using zebrafish obesogenic test
3. 学会等名 3rd World Conference on Food science, Nutrition and Obesity Prevention Source (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Liqing Zang, Yasuhito Shimada, Lekh Juneja, Hidetoshi Segi, Youngil Kim, Norihiro Nishimura
2. 発表標題 Zebrafish as a Model for Screening Anti-obesity Natural Products
3. 学会等名 3rd World Conference on Food science, Nutrition and Obesity Prevention Source (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuhito Shimada, Fumiyoshi Okazaki, Liqing Zang, Hiroko Nakayama, Zhen Chen, Zi-Jun Gao, Hitoshi Chiba, Shu-Ping Hui, Norihiro Nishimura
2. 発表標題 Zebrafish model for human intestinal microbiome in Type 2 Diabetes Mellitus
3. 学会等名 3rd World Conference on Food science, Nutrition and Obesity Prevention Source (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Liqing Zang, Yasuhito Shimada, Lekh Juneja, Hidetoshi Segi, Youngil Kim, Norihiro Nishimura
2. 発表標題 Zebrafish as a Model for Screening Anti-obesity Natural Products
3. 学会等名 BIT's 8th Annual World Congress of Food and Nutrition-2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuhito Shimada, Mayuko Yamakawa, Hiroko Nakayama, Liqing Zang, Masayuki Terasawa, Kaoru Nishimura, Norihiro Nishimura
2. 発表標題 The red seaweed, <i>Palmaria mollis</i> , suppresses adiposity and affects the expression of lipid metabolism genes in diet-induced obese zebrafish and mice
3. 学会等名 BIT's 8th Annual World Congress of Food and Nutrition-2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Liqing Zang
2. 発表標題 Zebrafish as a model for obesity and diabetes: development, applications, and future
3. 学会等名 Environmental Toxicology for Fishes (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 臧 黎清、島田 康人、中山 寛子、西村 訓弘
2. 発表標題 Therapeutic silencing of centromere protein X ameliorates hyperglycemia in diabetic models
3. 学会等名 第26回日本未病システム学会学術總會
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島田 康人、岡崎 文美、臧 黎清、中山 寛子、恵 淑萍、西村 訓弘
2. 発表標題 ヒト2型糖尿病およびその腸内細菌叢異常モデルとしてのゼブラフィッシュの開発
3. 学会等名 第26回日本未病システム学会学術總會
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中山 寛子、臧 黎清、島田 康人、黒柳 淳哉、金 英一、朱 政治、ジュネジャ レカ、西村 訓弘
2. 発表標題 肥満ゼブラフィッシュを用いた緑茶カテキンの抗肥満作用メカニズムの解明
3. 学会等名 第26回日本未病システム学会学術總會
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松岡 いづみ、幡 佳苗、島田 康人、臧 黎清、中山 寛子、金 英一、朱 政治、ジュネジャ レカ、西村 訓弘
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ・スクリーニングを用いた抗肥満作用を持つ新規天然物の発見
3. 学会等名 第26回日本未病システム学会学術總會
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 臧 黎清、島田 康人、中山 寛子、西村 訓弘
2. 発表標題 2型糖尿病ゼブラフィッシュおよびマウスモデルを用いたCENPX遺伝子発現 抑制により高血糖への影響に関する研究
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島田 康人、岡崎 文美、臧 黎清、中山 寛子、三谷 隆敦、恵 淑萍、先沖 陽貴、西村 訓弘
2. 発表標題 新たな創薬資源としてのゼブラフィッシュ・マイクロバイオーム
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中山 寛子、臧 黎清、島田 康人、黒柳 淳哉、金 英一、朱 政治、ジュネジャ レカ、西村 訓弘
2. 発表標題 ヒトとゼブラフィッシュに共通する緑茶カテキンの抗肥満トランスクリプトームの解明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松岡 いづみ、幡 佳苗、臧 黎清、中山 寛子、西村 訓弘、金 英一、朱 政治、ジュネジャ レカ、勝崎 裕隆、島田 康人
2. 発表標題 「奇跡の木」モリンガに含まれる内臓脂肪量を減少させる成分の発見
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 臧 黎清、島田 康人、中山 寛子、西村 訓弘
2. 発表標題 2型糖尿病ゼブラフィッシュおよびマウスモデルを用いたCENPX遺伝子発現抑制により高血糖への影響に関する研究
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島田 康人、臧 黎清、中山 寛子、幡 佳苗、松岡 いづみ、金 英一、朱 政治、ジュネジャ レカ、西村 訓弘
2. 発表標題 ゼブラフィッシュスクリーニングによる天然物創薬～培養細胞とマウスを組み合わせた抗肥満成分の探索
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Liqing Zang, Yasuhito Shimada, Norihiro Nishimura
2. 発表標題 Therapeutic Target Discovery using Zebrafish Model of Type 2 Diabetes Mellitus
3. 学会等名 第82回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山 寛子、山川 真由子、臧 黎清、寺澤 匡博、松田 孝一、西浦 薫、西村 訓弘、島田康人
2. 発表標題 紅藻類ガルス( <i>Palmaria mollis</i> )のゼブラフィッシュおよびマウスにおける脂肪肝・内臓脂肪蓄積改善作用メカニズムの解明
3. 学会等名 第82回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 山川 真由子、中山 寛子、臧 黎清、寺澤 匡博、松田 孝一、西浦 薫、西村 訓弘、島田 康人
2. 発表標題 紅藻類ダルス ( <i>Palmaria mollis</i> ) の抗肥満作用メカニズムの解明
3. 学会等名 第133回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Liqing Zang, Yasuhito Shimada, Norihiro Nishimura
2. 発表標題 Development of a Novel Zebrafish Model for Type 2 Diabetes Mellitus
3. 学会等名 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhito Shimada, Hiroko Nakayama, Liqing Zang, Kunihiro Terasawa, Koichi Matsuda, Kaoru Nishiura, Charles Toombs, Chris Langdon, Norihiro Nishimura
2. 発表標題 Marine Drug Discovery: Anti-obesity Mechanism of <i>Palmaria mollis</i> in Zebrafish and Mice
3. 学会等名 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Liqing Zang, Hiroko Nakayama, Yasuhito Shimada, Masahiro Terasawa, Kaoru Nishiura, Koichi Matsuda, Charles Toombs, Chris Langdon, Norihiro Nishimura
2. 発表標題 <i>Palmaria mollis</i> exerts anti-obesity effects in zebrafish and mice by inhibiting lipogenesis and promoting lipolysis
3. 学会等名 ZDM11 - Zebrafish Disease Models Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhito Shimada, Fumiyoshi Okazaki, Liqing Zang, Hiroko Nakayama, Norihiro Nishimura
2. 発表標題 Microbiome Alteration in Type 2 Diabetes Mellitus Model of Zebrafish
3. 学会等名 ZDM11 - Zebrafish Disease Models Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Liqing Zang
2. 発表標題 Zebrafish Models for Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus Research
3. 学会等名 ORIP/DPCPSI/OD-NIH Workshop (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 臧 黎清、島田 康人、西村 訓弘
2. 発表標題 Therapeutic Target Discovery using Novel Zebrafish Model for Type 2 Diabetes Mellitus
3. 学会等名 第25回日本未病システム学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 幡 佳苗、島田 康人、臧 黎清、中山 寛子、西村 訓弘
2. 発表標題 ゼブラフィッシュを用いた抗肥満成分スクリーニング技術の開発
3. 学会等名 第25回日本未病システム学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田 康人、山川 真由子、中山 寛子、臧 黎清、寺澤 匡博、松田 孝一、西浦 薫、西村 訓弘
2. 発表標題 未病モデルゼブラフィッシュを用いた紅藻類 <i>Palmaria mollis</i> の肥満抑制作用の発見
3. 学会等名 第25回日本未病システム学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田 康人、岡崎 文美、臧 黎清、中山 寛子、恵 淑萍、西村 訓弘
2. 発表標題 2型糖尿病ゼブラフィッシュの腸内細菌叢解析およびその機能性予測
3. 学会等名 第4回ゼブラフィッシュ・メダカ創薬研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田 康人、岡崎 文美、臧 黎清、中山 寛子、西村 訓弘
2. 発表標題 2型糖尿病ゼブラフィッシュ腸内マイクロバイオーーム機能性予測によるヒト疾患モデルとしての可能性
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 幡 佳苗、島田 康人、臧 黎清、中山 寛子、西村 訓弘
2. 発表標題 ゼブラフィッシュを用いた抗肥満成分スクリーニング技術の開発
3. 学会等名 第8回日本地域イノベーション学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山 寛子、山川 真由子、臧 黎清、寺澤 匡博、松田 孝一、西浦 薫、島田 康人、西村 訓弘
2. 発表標題 新たな機能的食品、紅藻Palmaria mollisの内臓脂肪抑制作用の発見
3. 学会等名 第8回日本地域イノベーション学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 骨代謝改善組成物及びその製造方法	発明者 籠谷和弘、辻威彦、 臧黎清、島田康人、 西村訓弘	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-083444	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 腸内環境における乳酸菌群を増やす化合物	発明者 大谷浄治、寺澤匡 博、松田孝一、西浦 薫、島田康人、臧黎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-098041	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	島田 康人  (Shimada Yasuhito)  (40378427)	三重大学・医学系研究科・講師    (14101)	
研究 分 担 者	齊藤 成  (Saitoh Sei)  (10456444)	藤田医科大学・医学部・講師    (33916)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------