

令和 5 年 6 月 30 日現在

機関番号：33915

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03989

研究課題名(和文)超音波照射による骨格筋・脂肪由来エクソソームの糖尿病性微小血管障害に対する効果

研究課題名(英文)Effect of skeletal muscle/fat-derived exosomes on diabetic microangiopathy by ultrasound irradiation

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) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病の合併症は血管内皮傷害に起因し、慢性的な微小炎症が関与すると考えられている。本研究では培養骨格筋細胞に超音波を照射し、放出されるエクソソームを抽出して、炎症性マクロファージへの添加によりマクロファージの機能の変化について検証した。超音波照射はエクソソームの放出量を増加し、炎症性マクロファージの炎症を減弱させた。また、免疫応答遺伝子であるIRG1発現を増加させ、イタコン酸が増加することが確認された。さらにNRF2発現を抑制し、炎症を抑制した。これらの結果から超音波照射は炎症性マクロファージを制御することができ、糖尿病で生じる合併症を予防できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病における骨格筋の血管障害は重症化に関連し高齢化社会に大きな影響を及ぼしている。本研究課題では超音波照射により骨格筋細胞から放出されるエクソソームの存在と作用を明らかにし、超音波刺激の影響とその細胞間コミュニケーションのメカニズムを解明することによって、代謝障害に起因する疾患の予防や治療に細胞レベルの知見をもたらし、高齢化社会の健康寿命の延伸に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Complications of diabetes mellitus are thought to be caused by vascular endothelial injury and involve chronic microinflammation. In the present study, cultured skeletal muscle cells were irradiated with ultrasound and exosomes released from the cells were extracted. The exosomes were added to macrophages, and the functional changes of macrophages were examined. Ultrasound irradiation increased the released exosomes and attenuated inflammation of macrophages. In addition, the expression of IRG1, an immune response gene, was increased, and itaconic acid was increased. Furthermore, NRF2 expression was suppressed and was reduced inflammation. These results suggest that ultrasound irradiation can regulate inflammatory macrophages and may prevent complications caused by diabetes mellitus.

研究分野：健康科学

キーワード：微小血管 糖尿病 エクソソーム 骨格筋 超音波

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病の合併症は血管内皮傷害と密接な関係があり、慢性的な微小炎症が関与すると考えられている。糖尿病の骨格筋組織では異常な微小血管が形成され、血管退行へと進行することが観察された。一方、超音波は抗炎症作用があり、線維芽細胞に対して超音波を照射することでヒストン脱アセチル化を抑制させ、抗炎症作用があることを明らかにした。また、細胞外に放出されるエクソソームの存在が報告され、細胞間のコミュニケーションにエクソソームが関与し、炎症反応に関与する炎症性マクロファージの制御に関わる可能性が示唆されている。本研究では骨格筋細胞への超音波照射が放出されるエクソソームに与える影響や放出されたエクソソームのマクロファージへの炎症制御について解析する。本研究から得られる成果は微小血管障害や細胞間コミュニケーション機構の解明に寄与できるものと考えられる。

2. 研究の目的

糖尿病の合併症は血管内皮傷害に起因し、慢性的な微小炎症が関与すると考えられている。慢性炎症はマクロファージの浸潤や活性化を引き起こし、病態の進行と関連する。そこで慢性炎症の要因となるマクロファージを制御することで合併症の進行を予防できるのではないかと考えた。また、研究代表者らは骨格筋細胞への超音波の照射によって炎症を抑制できる可能性を示唆する結果を得ていたために超音波照射による抗炎症作用について検証することにした。

一方、生体内のあらゆる種類の細胞から細胞間コミュニケーションの役割をもつエクソソームが放出されている。エクソソームは免疫細胞に吸収されることからマクロファージを制御できる可能性が示唆される。本研究では培養骨格筋細胞に超音波を照射し、放出されるエクソソームを抽出して、炎症性マクロファージへの添加によりマクロファージの機能がどのように変化するかについて検証すると共に、糖尿病の骨格筋の微小血管障害に対する改善効果について検討した。

3. 研究の方法

筋芽細胞C2C12を分化誘導した筋管細胞に対して、超音波照射を実施し、回収した上清からエクソソームを抽出した。超音波照射はプローブ上に留置した筋管細胞に超音波の液面からの反射を除去する工夫をして照射した。超音波刺激の実験系について、各種出力や周波数を検討し、最適な条件を検証した。また、エクソソームのサイズや量の検出について各種検討を行った。培養液からのエクソソームの抽出方法についても超遠心法やその他の方法について条件検討を実施した。

骨格筋の微小血管障害の検証では共焦点レーザー法による毛細血管三次元構造、血管新生抑制に関連する因子や遺伝子発現、慢性微小炎症に関する因子を解析し、エクソソームを介した超音波の効果を総合的に評価した。これらの評価から糖尿病性微小血管障害に対する超音波照射の効果について検討した。

4. 研究成果

(1) 筋管細胞培養の確立と超音波刺激の検討

筋芽細胞C2C12を分化誘導させた筋管細胞培養を継続的に確立した。また、超音波刺激の実験系について各種条件を検討し確立した。培養筋管細胞に超音波照射した結果、培養液中にコントロールと比べて有意にエクソソームの放出が促進されることを観察した。

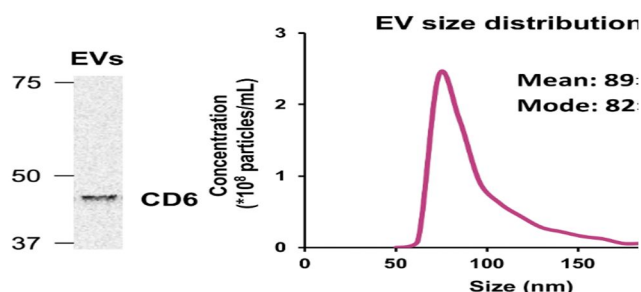


図1. 超音波刺激によるエクソソームの検出

特に3.0W/cm²の高強度の超音波を20%のデューティーサイクルで照射すると放出されるエクソソームの数の促進が観察され、培養筋管からのエクソソーム分泌を強力に誘導することを明らかにした。また、この刺激強度において筋管細胞の生存率には悪影響を与えないことが確認できた。

これらの検証から超音波刺激が培養筋繊維からのエクソソーム放出を促進する効果が明らかになり国際英文誌に報告した。

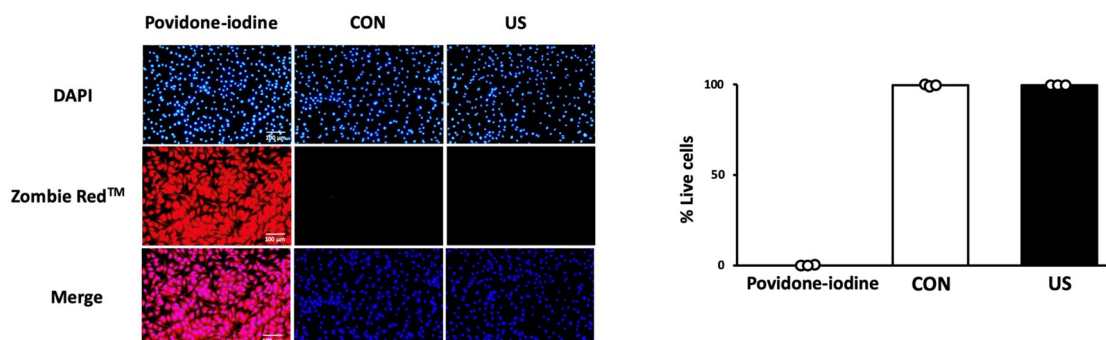


図2. 超音波刺激による骨格筋細胞への影響

(2) 骨格筋の炎症と超音波照射の影響

骨格筋の炎症を誘発し、筋管径、筋原線維、ミオシン重鎖の発現を解析した。また、炎症状態はIRAK4のリン酸化を有意に増加させ、p38リン酸化MAPKを有意に増加させた。この結果、atrogen-1 mRNAのレベルが約2倍増加した。一方、超音波照射はミオシン-1 mRNAの低下を抑制し、ミオシン重鎖タンパク質と筋原線維タンパク質、筋管径の減少を減衰させた。

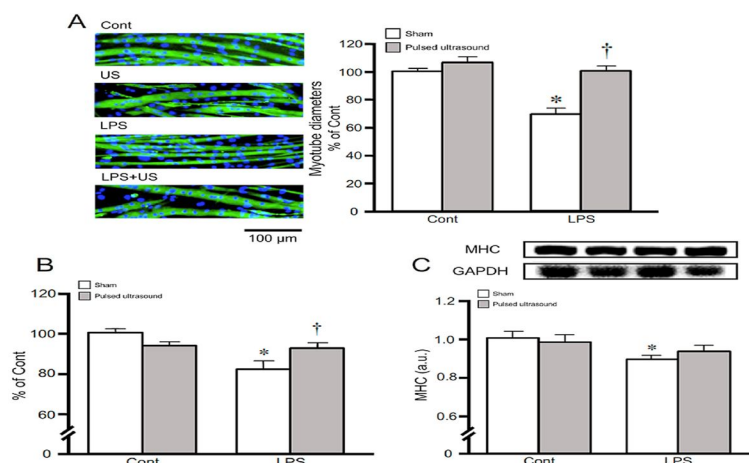


図3. 骨格筋の筋管，ミオシン重鎖に対する炎症反応と超音波照射による影響

さらに超音波照射でp38 MAPKリン酸化やatrogen-1 mRNA発現を抑制することが観察された。IRAK4のリン酸化レベルには変化がなかったが、超音波照射はFAKのリン酸化を増加させ。パルス超音波刺激がインテグリン/FAKシグナルを活性化し、p38 MAPKのリン酸化とatrogen-1のmRNA発現を抑制し、炎症による筋萎縮を抑制することを明らかにした。これらの結果から超音波照射が筋管細胞の炎症誘導に伴う異化作用を減衰させることや、Integrin/focal adhesion kinase (FAK) を増加させ、p38MAPKリン酸化を抑制し、炎症性サイトカインの発現を減衰させることを観察した。

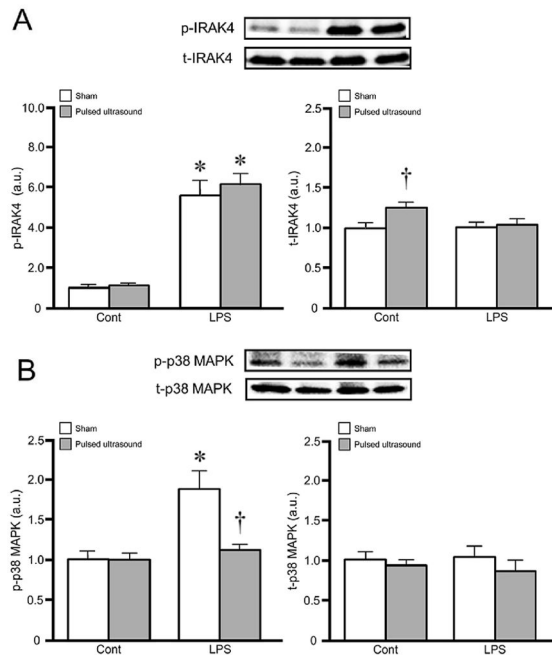


図 5. 骨格筋の炎症誘導に対する超音波照射によるシグナル伝達

(3) 超音波照射で骨格筋から放出される細胞外小胞と抗炎症作用

超音波照射によるエクソソームの放出量は、ナノトラッキング解析により非照射に比較して有意に増加することを確認した。次に骨髄由来マクロファージを炎症誘導し、超音波照射により放出されたエクソソームを添加した。その結果、マクロファージの炎症マーカーであるTNF- α 、IL-6の発現を減弱させた。また、超音波照射は免疫応答遺伝子であるIRG1発現を増加させることや、メタボローム解析によりイタコン酸が増加することが確認された。さらにイタコン酸はNRF2発現を抑制し、IL-1 β 、IL-6、TNF- α の発現を抑制した。

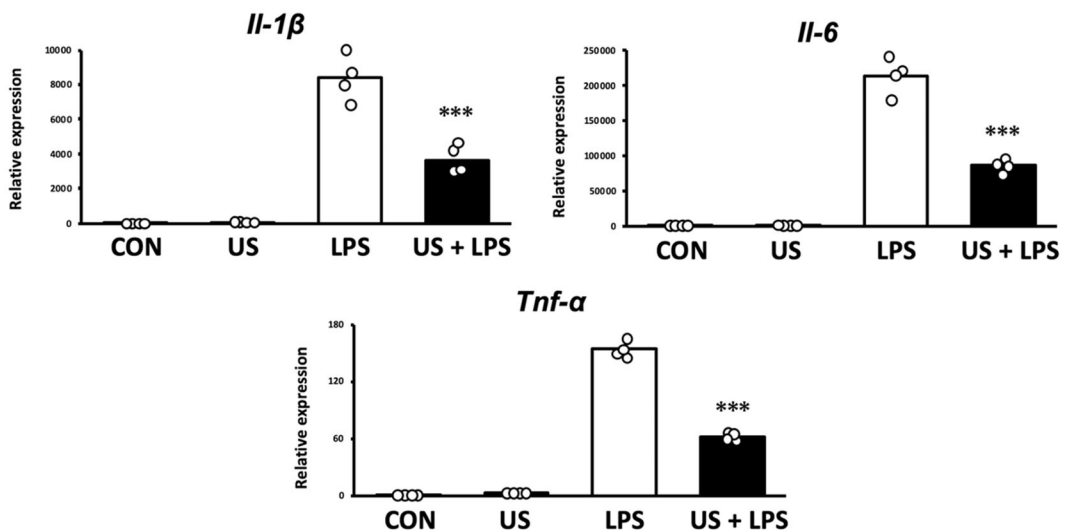


図 6. 骨格筋由来エクソソームの炎症性サイトカインの影響

RNAシーケンス解析により、エクソソーム処理後のマクロファージではPI3K-Akt経路および

JAK-STAT経路の活性化が認められた。超音波照射によるエクソソームに最も多く含まれるmiRNAは骨格筋に多く発現するmiR-206-3pであったが、刺激をしない骨格筋では発現のないmiR-378a-3p、miR-30d-5p、miR-21a-5pが多く含まれていることが観察された。これらの結果から超音波照射はIRG1発現の促進し、イタコン酸の産生を増加させると考えられた。

本結果から、この抗炎症作用には、PI3K-Akt経路とJAK-STAT経路が関与していることが示唆された。また、エクソソームのmiRNAプロファイルから超音波刺激特異的に含まれるmiR-378a-3p、miR-30d-5p、miR-21a-5pが抗炎症作用に関与している可能性が示唆された。

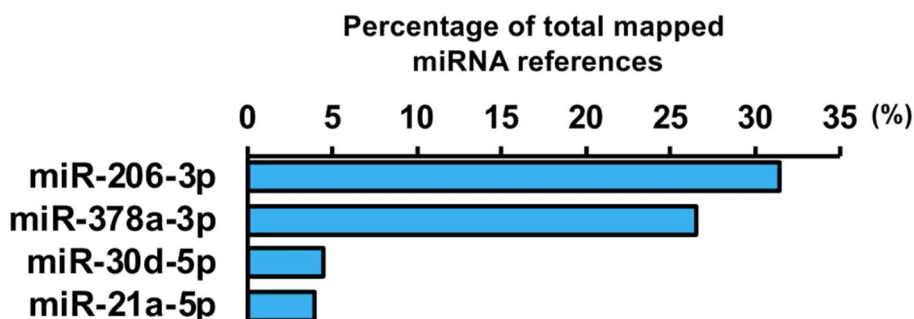


図 7. 超音波誘導骨格筋由来エクソソームの miRNA

(4) 糖尿病の毛細血管障害と超音波による改善作用

マウス内での抗炎症作用の効果検証実験において、マウスの下肢骨格筋に対する超音波刺激が血中エクソソームを増加させる効果について再現性が確認された。超音波照射による誘導性エクソソームの抗炎症作用を明らかにし、超音波誘導性エクソソームに筋特有のmicroRNAが含まれることが確認された。

以上の結果から、超音波によって骨格筋細胞から放出されたエクソソームが血中に放出・運搬されることにより、糖尿病による毛細血管退行における炎症に対して抗炎症作用を高めて改善効果を示す可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Maeshige N, Moriguchi M, Fujii M, Kanazawa H, Yoshikawa Y, Kitamura K, Okuno F, Yamaguchi A, Uemura M, Hosomi M, Hara K, Terashi H, Fujino H.	4. 巻 2023
2. 論文標題 Acute effects of combination therapy by triceps surae stretching and electrical stimulation to the tibialis anterior on medial forefoot plantar pressure during gait in patients with diabetes mellitus.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Low Extrem Wounds	6. 最初と最後の頁 1.53473E+14
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 Yamaguchi A, Maeshige N, Yan J, Ma X, Uemura M, Matsuda M, Nishimura Y, Hasunuma T, Kondo H, Fujino H, Yuan ZM.	4. 巻 14
2. 論文標題 Skeletal myotube-derived extracellular vesicles enhance itaconate production and attenuate inflammatory responses of macrophages	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 1099799
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 該当する
1. 著者名 Yamaguchi A, Maeshige N, Ma X, Uemura M, Noguchi H, Matsuda M, Nishimura Y, Hasunuma T, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Pulsed-Ultrasound Irradiation Induces the Production of Itaconate and Attenuates Inflammatory Responses in Macrophages.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Inflamm Res.	6. 最初と最後の頁 2387-2395
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 Ma X, Yamaguchi A, Maeshige N, Uemura M, Noguchi H, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 49
2. 論文標題 Enhancement of astaxanthin incorporation by pulsed high-intensity ultrasound in LPS-stimulated macrophages.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Med Ultrason	6. 最初と最後の頁 125-132
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 Ueno M, Maeshige N, Hirayama Y, Yamaguchi A, Ma X, Uemura M, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Pulsed ultrasound prevents lipopolysaccharide-induced muscle atrophy through inhibiting p38 MAPK phosphorylation in C2C12 myotubes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 184-190
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 Nisa BU, Nakanishi R, Tanaka M, Lin H, Hirabayashi T, Maeshige N, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Mild hyperbaric oxygen exposure enhances peripheral circulatory natural killer cells in healthy young women.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Life (Basel)	6. 最初と最後の頁 408
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 Maeshige N, Langston PK, Yuan ZM, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 110
2. 論文標題 High-intensity ultrasound irradiation promotes the release of extracellular vesicles from C2C12 myotubes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ultrasonics.	6. 最初と最後の頁 106243
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 該当する

1. 著者名 Tanaka M, Kanazashi M, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 65
2. 論文標題 Time course of capillary regression and an expression balance between vascular endothelial growth factor-A and thrombospondin-1 in the soleus muscle of hindlimb unloaded rats.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Muscle Nerve.	6. 最初と最後の頁 350-360
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 Xing J, Pan H, Lin H, Nakanishi R, Hirabayashi T, Nakayama E, Ma X, Maeshige N, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 42
2. 論文標題 Protective effects of chlorogenic acid on capillary regression caused by disuse muscle atrophy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 257-264
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, Morifuji T, Sugimoto K, Akasaka H, Fujimoto T, Yoshikawa M, Nakanishi R, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 131
2. 論文標題 Effects of combined treatment with blood flow restriction and low-current electrical stimulation on capillary regression in the soleus muscle of diabetic rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Appl Physiol.	6. 最初と最後の頁 1219-1229
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 Hirabayashi T, Nakanishi R, Tanaka M, Nisa BU, Maeshige N, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Reduced metabolic capacity in fast and slow skeletal muscle via oxidative stress and the energy-sensing of AMPK/SIRT1 in malnutrition.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiol Rep.	6. 最初と最後の頁 14763
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 Morifuji T, Tanaka M, Nakanishi R, Hirabayashi T, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Preventive effects of low-intensity endurance exercise for severe hyperglycemia-induced capillary regression in non-obese type 2 diabetes rat skeletal muscle.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiol Rep.	6. 最初と最後の頁 14712
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 Qatamish MA, Al-Nassan SM, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 41
2. 論文標題 Protective effects of low-intensity exercise on metabolic oxidative capacity and capillarization in skeletal muscle of non-obese diabetic rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 227-236
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 Ueno M, Maeshige N, Hirayama Y, Yamaguchi A, Ma X, Uemura M, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Pulsed ultrasound prevents lipopolysaccharide-induced muscle atrophy through inhibiting p38 MAPK phosphorylation in C2C12 myotubes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 184-190
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 Yamaguchi A, Nishida Y, Maeshige N, Moriguchi M, Uemura M, Ma X, Miyoshi M, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 45
2. 論文標題 Preventive effect of docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) against endotoxin-induced muscle atrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Nutr ESPEN	6. 最初と最後の頁 503-506
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 Jihao Xing, Han Pan, Hao Lin, Ryosuke Nakanishi, Takumi Hirabayashi, Emi Nakayama, Xiaoqi Ma, Noriaki Maeshige, Hiroyo Kondo, Hidemi Fujino	4. 巻 42
2. 論文標題 Protective effects of chlorogenic acid on capillary regression caused by disuse muscle atrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 257-264
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 Badur U Nisa, Takumi Hirabayashi, Noriaki Maeshige, Hiroyo Kondo, Hidemi Fujino	4. 巻 62
2. 論文標題 Beneficial effects of mild hyperbaric oxygen exposure on microcirculation in peripheral tissues in healthy subjects: a pilot study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Sports Med Phys Fitness	6. 最初と最後の頁 1600-1604
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 Kanazashi M, Iida T, Nakanishi R, Tanaka M, Ikeda H, Takamiya N, Maeshige N, Kondo H, Nishigami T, Harada T, Fujino H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Brazilian propolis intake decreases body fat mass and oxidative stress in community-dwelling elderly females: A randomized placebo-controlled trial.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 364
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 Li X, Matsumoto T, Takuwa M, Saeed Ebrahim, Shaiku Ali M, Hirabayashi T, KondoH, Fujino H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Protective Effect 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 E18
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, Kanazashi M, Maeshige N, Kondo H, Ishihara A, Fujino H.	4. 巻 69
2. 論文標題 Protective effects of Brazillianpropolis 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 Nakanishi R, Tanaka M, Maeshige N, Kondo H, Roy RR, Fujino H.	4. 巻 106
2. 論文標題 Nucleoprotein-enriched diet enhances protein synthesis pathway and satellite cell activation via ERK1/2 phosphorylation in unloaded rat muscles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	6. 最初と最後の頁 1587-1596
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, Ikeji T, Nakanishi R, Hirabayashi T, Ono K, Hirayama Y, Takegaki A, Kondo H, Ishihara A, Fujino H.	4. 巻 106
2. 論文標題 Protective effects of Enterococcus faecium strain R30 supplementation on decreased muscle endurance under disuse in rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	6. 最初と最後の頁 1961-1970
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, Kanazashi M, Kondo H, Ishihara A, Fujino H.	4. 巻 61
2. 論文標題 Licorice flavonoid oil supplementation promotes a reduction of visceral fat in exercised rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The journal of Sports Medicine and Physical Fitness	6. 最初と最後の頁 480-488
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, Kanazashi M, Matsumoto T, Kondo H, Ishihara A, Fujino H.	4. 巻 42
2. 論文標題 Mild hyperbaric oxygen exposure attenuates rarefaction of capillary vessels in streptozotocin-induced diabetic soleus muscle in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 1-11
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 Hirabayashi T, Tanaka M, Matsumoto T, Maeshige N, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 41
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 Biomed Res	6. 最初と最後の頁 179-186
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 Ono K, Tanaka M, Ikeji T, Nakanishi R, Hirabayashi T, Takegaki A, Kondo H, Ishihara A, Fujino H.	4. 巻 84
2. 論文標題 Acute effects of lactic acid-fermented and enzyme-digested soybean on protein synthesis via mTOR signaling in the skeletal muscle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2360-2366
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 Qatamish MA, Al Nassan saad M, Kondo H, Fujino H.	4. 巻 41
2. 論文標題 Protective effects of low-intensity exercise on metabolic oxidative capacity and capillarization in skeletal muscle of non-obese diabetic rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 227-236
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 藤野英己	4. 巻 70
2. 論文標題 身体活動量の低下に伴う筋萎縮に対する運動療法と微小循環の改善	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 体育の科学	6. 最初と最後の頁 859-865
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 -

[学会発表] 計56件(うち招待講演 8件/うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Atomu Yamaguchi, Noriaki Maeshige, Xiaoqi Ma, Mikiko Uemura, Hikari Noguchi, Hiroyo Kondo, Hidemi Fujino.
2. 発表標題 Ultrasound irradiation induces the production of itaconate and attenuates inflammatory responses in macrophages.
3. 学会等名 39th Congress of the International Union of Physiological Sciences (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xiaoqi Ma, Noriaki Maeshige, Atomu Yamaguchi, Mikiko Uemura, Hiroyo Kondo, Hidemi Fujino
2. 発表標題 Metabolic patterns in myotubes after high-intensity ultrasound irradiation
3. 学会等名 39th Congress of the International Union of Physiological Sciences (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jihao Xing, Han Pan, Ryosuke Nakanishi, Takumi Hirabayashi, Xiaoqi Ma, Noriaki Maeshige, Hiroyo Kondo, and Hidemi Fujino.
2. 発表標題 Protective effects of chlorogenic acid on capillary regression caused by disuse muscle atrophy.
3. 学会等名 39th Congress of the International Union of Physiological Sciences (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xiaoqi Ma, Atomu Yamaguchi, Noriaki Maeshige, Mikiko Uemura, Hikari Noguchi, Hiroyo Kondo, Hidemi Fujino.
2. 発表標題 Enhancement of astaxanthin incorporation by pulsed high-intensity ultrasound in LPS-stimulated macrophages.
3. 学会等名 39th Congress of the International Union of Physiological Sciences (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Atomu Yamaguchi, Yuichi Nishida, Noriaki Maeshige, Maiki Moriguchi, Mikiko Uemura, Xiaoqi Ma, Makoto Miyoshi, Hiroyo Kondo, Hidemi Fujino.
2. 発表標題 Docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) prevent inflammation-induced muscle atrophy.
3. 学会等名 39th Congress of the International Union of Physiological Sciences (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hao LIN, Hao Ji XING, Han PAN, Takumi HIRABAYASHI, Noriaki MASHIGE, Hiroyo KONDO, Hidemi FUJINO
2. 発表標題 Niacin supplementation attenuates capillary regression and oxidative phosphorylation enzyme depletion in unloaded rat skeletal muscle
3. 学会等名 39th Congress of the International Union of Physiological Sciences (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷田健斗、Xiaoqi Ma、山口亜斗夢、前重伯壮、植村 弥希子、近藤浩代、藤野 英己
2. 発表標題 低パルス繰り返し周波数での超音波照射が培養筋管からの細胞外小胞放出に与える促進効果
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大橋惇人、中山慧美、近藤 浩代、前重 伯壮、藤野英己
2. 発表標題 骨格筋損傷後の低酸素環境が血管新生促進と組織修復に与える効果
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Badur Un Nisa, Hideki Amano, Akiko Fujisawa, Takumi Hirabayashi, Hiroyo Kondo, Hidemi Fujino
2. 発表標題 健康な若年女性における軽度高気圧酸素の末梢血単核細胞に対する効果
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 天野英紀, 藤澤秋子, 中山慧美, Badur Un Nisa, 近藤浩代, 藤野 英己
2. 発表標題 低圧低酸素環境により誘導される血管新生因子の発現と骨格筋損傷の治癒促進の効果
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤澤秋子, 天野英紀, Badur Un Nisa, Lin Hao, Dong Yi, 近藤浩代, 藤野英己
2. 発表標題 アンギオテンシン 転換酵素の遺伝子多型が低圧低酸素環境における酸素飽和度に及ぼす影響
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平林卓己, Jihao Xing, 前重伯壮, 近藤浩代, 藤野英己
2. 発表標題 低栄養状態の骨格筋に対する中鎖脂肪酸トリグリセリド摂取の効果
3. 学会等名 第31回日本脂質栄養学会大
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中稔, 杉本研, 高橋利匡, 赤坂憲, 山本浩一, 藤野英己, 樂木宏実
2. 発表標題 骨格筋におけるマイオカインIL-15がオートファジー機構に及ぼす影響
3. 学会等名 第27回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口亜斗夢, 前重伯壮, 植村弥希子, Ma Xiaoqi, 寺師浩人, 近藤 浩代, 藤野英己
2. 発表標題 培養筋管由来細胞外小胞によるイタコン酸産生を介したマクロファージ炎症反応抑制
3. 学会等名 第52回日本創傷治癒学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 植村弥希子, 前重伯壮, 山口亜斗夢, Ma Xiaoqi, 井上岳人, 寺師浩人, 近藤 浩代, 藤野, 英己
2. 発表標題 直流微弱電流はマクロファージ内グリコーゲン分解およびペントースリン酸経路の賦活を介して抗酸化・抗炎症作用を発揮する
3. 学会等名 第52回日本創傷治癒学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷田健斗, Xiaoqi Ma, 山口亜斗夢, 前重伯壮, 植村弥希子, 近藤浩代, 藤野英己
2. 発表標題 低パルス繰り返し周波数での超音波照射が培養筋管からの細胞外小胞放出に与える促進効果
3. 学会等名 第 77 回 日本体力医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本渚, 宅和美穂, 中西亮介, 植村弥希子, 藤野英己
2. 発表標題 骨格筋の毛細血管退行に対する核酸の抗酸化作用及び血管内皮細胞増殖因子の発現による予防効果
3. 学会等名 第 77 回 日本体力医学会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中稔, 赤坂憲, 杉本研, 高橋利匡, 山本浩一, 藤野英己, 樂木宏実
2. 発表標題 骨格筋内オートファジー制御に筋由来IL-15が及ぼす効果
3. 学会等名 第 77 回 日本体力医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hao LIN, Han PAN, Jihao XING, Takumi HIRABAYASHI, Noriaki MASHIGE, Hiroyo KONDO, Hidemi FUJINO
2. 発表標題 Niacin supplementation attenuates capillary regression and oxidative phosphorylation enzyme depletion in unloaded rat skeletal muscle
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jihao Xing, Han Pan, Hao Lin, Ryosuke Nakanishi, Takumi Hirabayashi, Xiaoqi Ma, Kazuya Iwai, Noriaki Maeshige, Hiroyo Kondo, Hidemi Fujino
2. 発表標題 Green coffee bean extract protects muscle capillary regression via decreased oxidative stress under disuse condition.
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口亜斗夢, 前重伯壮, 馬暁_, 植村弥希子, 野口ひかり, 近藤浩代, 藤野英己
2. 発表標題 超音波照射はマクロファージ内のイタコン酸産生を促進して過剰炎症反応を抑制する
3. 学会等名 日本物理療法合同学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中稔, 赤坂憲, 杉本研, 高橋利匡, 山本浩一, 藤野英己, 樂木宏実
2. 発表標題 骨格筋内オートファジーにマイオカインIL-15が及ぼす効果
3. 学会等名 第33回日本老年医学会近畿地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 植村弥希子, 前重伯壮, 山口亜斗夢, Ma Xiaoqi, 井上岳人, 近藤浩代, 藤野英己
2. 発表標題 電気刺激はマクロファージのHIF-1 を抑制し細胞内代謝を変化させることで抗炎症・抗酸化作用を発揮する
3. 学会等名 日本物理療法合同学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中 稔, 杉本 研, 赤坂 憲, 高橋 利匡, 山本 浩一, 藤野 英己, 樂木 宏実
2. 発表標題 筋由来IL-15が骨格筋内オートファジー制御に及ぼす効果
3. 学会等名 第8回日本筋学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口亜斗夢, 前重伯壮, 植村弥希子, Ma Xiaoqi, 寺師浩人, 近藤 浩代, 藤野英己
2. 発表標題 培養筋管由来細胞外小胞によるイタコン酸産生を介したマクロファージ炎症反応抑制
3. 学会等名 第52回日本創傷治癒学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 植村弥希子, 前重伯壮, 山口亜斗夢, Ma Xiaoqi, 井上岳人, 寺師浩人, 近藤 浩代, 藤野, 英己
2. 発表標題 直流微弱電流はマクロファージ内グリコーゲン分解およびペントースリン酸経路の賦活を介して抗酸化・抗炎症作用を発揮する
3. 学会等名 第52回日本創傷治癒学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷田健斗, Xiaoqi Ma, 山口亜斗夢, 前重伯壮, 植村弥希子, 近藤浩代, 藤野英己
2. 発表標題 低パルス繰り返し周波数での超音波照射が培養筋管からの細胞外小胞放出に与える促進効果
3. 学会等名 第 77 回 日本体力医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口亜斗夢, 前重伯壮, 馬暁_, 植村弥希子, 野口ひかり, 近藤浩代, 藤野英己
2. 発表標題 超音波照射はマクロファージ内のイタコン酸産生を促進して過剰炎症反応を抑制する
3. 学会等名 日本物理療法合同学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 植村弥希子, 前重伯壮, 山口亜斗夢, Ma Xiaoqi, 井上岳人, 近藤浩代, 藤野英己
2. 発表標題 電気刺激はマクロファージのHIF-1 を抑制し細胞内代謝を変化させることで抗炎症・抗酸化作用を発揮する
3. 学会等名 日本物理療法合同学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kondo H, Fujino H, Matsumoto T, Ishihara A.
2. 発表標題 Amelioration of Diabetes-associated Muscle Atrophy by Transcutaneous Carbon Dioxide Exposure.
3. 学会等名 66th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口ひかり, 中山慧美, 林浩, Bardur Un Nisa Safdar, 平林卓己, 植村弥希子, 中西亮介, 田中稔, 近藤浩代, 前重伯壮, 藤野英己
2. 発表標題 高強度超音波照射が培養筋管由来の細胞外小胞放出に与える効果
3. 学会等名 第110回理学療法科学学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野口ひかり, 中山慧美, 平林卓己, 近藤浩代, 前重伯壮, 藤野英己
2. 発表標題 超音波照射による細胞内カルシウム濃度上昇が骨格筋由来エクソソーム放出に与える効果
3. 学会等名 第75回日本体力医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平林卓己, 中西亮介, 前重伯壮, 近藤浩代, 藤野英己
2. 発表標題 低栄養状態の骨格筋におけるSIRT1/PGC-1 経路の低下がミトコンドリア機能に及ぼす影響
3. 学会等名 第75回日本体力医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamaguchi A, Maeshige N, Langston PK, Noguchi H, Ma X, Ichikawa Y, Uemura M, Kondo H, Fujino H.
2. 発表標題 Conditioned Media from Ultrasound treated C2C12 Myotubes Regulate Macrophage Inflammatory Responses.
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Noguchi H, Maeshige N, Langston PK, Yamaguchi A, Uemura M, Nakanishi R, Kondo H, Fujino H.
2. 発表標題 Effect of high intensity ultrasound irradiation on exosomes release from cultured myotubes.
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市川祐介, 山口垂斗夢, 野口ひかり, Ma X, 近藤浩代, 前重伯壮, 藤野英己.
2. 発表標題 電気刺激による筋収縮の骨格筋由来エクソソーム放出促進の効果.
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口亜斗夢、前重伯壮、Langston PK、野口ひかり、馬暁琪、市川祐介、植村 弥希子、近藤浩代、藤野 英己
2. 発表標題 超音波誘導性の骨格筋細胞由来細胞外小胞によるマクロファージ炎症反応制御効果
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前重伯壮、山口亜斗夢、馬 暁琪、野口ひかり、植村 弥希子、吉川義之、近藤 浩代、藤野英己
2. 発表標題 培養筋管由来エクソソームがマクロファージM1gene発現に与える抑制効果
3. 学会等名 第23回日本褥瘡学会学術集会（招待講演）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 馬暁琪、前重伯壮、山口 亜斗夢、植村弥希子、近藤 浩代、藤野英己
2. 発表標題 マクロファージに対するアスタキサンチンと超音波照射の併用による抗炎症効果
3. 学会等名 第76 回 日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市川祐介、山口亜斗夢、野口ひかり、馬暁琪、近藤 浩代、前重伯壮、藤野英己
2. 発表標題 電気刺激を用いた筋収縮が骨格筋細胞からのエクソソームの放出に及ぼす影響
3. 学会等名 第76 回 日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口亜斗夢、前重伯壮、植村弥希子、馬曉琪、野口 ひかり、寺師浩人、近藤 浩代、藤野英己
2. 発表標題 超音波刺激による細胞外小胞放出促進は筋管培養上清のマクロファージ炎症反応制御を増強する
3. 学会等名 第51回日本創傷治癒学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前重伯壮
2. 発表標題 慢性潰瘍評価の最前線
3. 学会等名 日本物理療法合同学術大会2023（招待講演）（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近藤浩代
2. 発表標題 骨格筋の健康と栄養
3. 学会等名 第523回衛生学研究会（招待講演）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中稔、森藤武、中西亮介、近藤浩代、藤野英己
2. 発表標題 糖尿病に伴う毛細血管退行に対する血流制限下での電気刺激の予防効果
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 200 μ Aの単相性パルス電流刺激はマクロファージのM1極性変化を抑制する
2. 発表標題 植村弥希子, 前重伯壮, 山口亜斗夢, Ma X, 野口ひかり, 寺師浩人, 近藤浩代, 藤野英己
3. 学会等名 第51回日本創傷治癒学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤野英己
2. 発表標題 骨格筋における微小循環障害と予防対策
3. 学会等名 第45回日本微小循環学会 (招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤野英己
2. 発表標題 酸素環境に応じた毛細血管適応と筋細胞とのクロストーク
3. 学会等名 第77回日本体力医学会 (招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fujino H, Takegaki A, Kondo H, Ishihara A
2. 発表標題 Enterococcus Faecium Strain R30attenuates capillary regression in type 2 diabetic muscle.
3. 学会等名 67th Annual Meeting of the ACSM
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirabayashi T, Badur un Nisa, Kondo H, Fujino H
2. 発表標題 Undernutrition promotes increased oxidative stress and capillary regression in skeletal muscle.
3. 学会等名 67th Annual Meeting of the ACSM
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Badur un Nisa, Kondo H, Ishihara A, Fujino H
2. 発表標題 Beneficial effect of expose to mildhyperbaric oxygen on microcirculation in peripheral tissues.
3. 学会等名 67th Annual Meeting of the ACSM
4. 発表年 2020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 2020年

1. 発表者名 骨指標・骨格筋量における運動習慣と栄養の関連
2. 発表標題 近藤浩代, 天野ほのか, 石田ゆき奈, 北本彩花, 石原昭彦, 藤野英己
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 藤野英己, 近藤浩代, 坂本裕規, 中西亮介, 石原昭彦
2. 発表標題 高齢者におけるブラジル産プロポリス摂取による歩行機能の改善効果
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 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 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 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

〔図書〕 計6件

1. 著者名 近藤浩代 他 (角野猛, 岸本満 編)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 建帛社	5. 総ページ数 152
3. 書名 新版公衆衛生学実験実習	

1. 著者名 石原昭彦, 藤野英己 他	4. 発行年 2020年
2. 出版社 国際学園	5. 総ページ数 140
3. 書名 高気圧酸素の仕組みと生体機能に与える効果	

1. 著者名 近藤浩代 他 (鈴木和春 編)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 光生館	5. 総ページ数 220
3. 書名 ライフステージ栄養学第2版	

1. 著者名 近藤浩代 他 (北田善三, 須崎尚 編)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 建帛社	5. 総ページ数 196
3. 書名 改訂 社会・環境と健康公衆衛生学	

1. 著者名 近藤浩代 他（渡邊早苗，山田哲雄，吉野陽子，旭久美子 編）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 149
3. 書名 スタンダード人間栄養学応用栄養学第3版	

1. 著者名 藤野英己（森谷敏夫 編）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 342
3. 書名 筋肉研究最前線：代謝メカニズム，栄養，老化・疾病予防，科学的トレーニング法	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 糖尿病性筋毛細血管退行抑制剤	発明者 藤野英己，立垣愛郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、KP19-036	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 歯周病菌繁殖抑制装置	発明者 藤野英己，石原昭彦	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 実用新案、JP20190000565U	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔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	藤野 英己 (Fujino Hidemi) (20278998)	神戸大学・保健学研究科・教授 (14501)	疾患モデルの超音波治療と微小循環の解析
研究分担者	前重 伯壮 (Maeshige Noriaki) (90617838)	神戸大学・保健学研究科・助教 (14501)	細胞外小胞体の条件検討

6. 研究組織（つづき）

	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・環境学研究所・教授 (14301)	骨格筋等組織の形態解析

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			
米国	Harvard University			