

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：35305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11706

研究課題名(和文)キノリン酸蓄積型慢性腎臓病モデルの提唱とそれに基づく「腎」を守る食品成分の探索

研究課題名(英文)The proposal of Quinolinic acid induced chronic kidney disease (CKD) model and the search of bioactive compounds with preventive effect in CKD

研究代表者

小林 謙一 (Ken-Ichi, Kobayashi)

ノートルダム清心女子大学・人間生活学部・教授

研究者番号：80434009

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)：本研究では、まずQPRTノックアウトマウスを用い、キノリン酸蓄積型腎線維化の分子メカニズムの解明を行った。その結果、14週齢ではNMDA受容体が影響を受け、60週齢にはRAGEにまで影響することを明らかにした。また、培養細胞モデルを用いた解析で、キノリン酸蓄積による腎間質線維化は、キノリン酸による「直接的」な影響ではなく、Tgf β を介した「間接的」な影響であることを示した。そして、培養細胞モデルを用い、腎を守る機能性食品成分の探索を行った結果、オレウロペインやヒドロキシチロソール、クロロゲン酸やコーヒー酸などに腎線維化予防・改善効果がある可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、トリプトファン代謝産物であるキノリン酸が、慢性腎臓病の共通の合併症である腎線維化のトリガーとなる分子となることを示すことができた。また、その分子メカニズムの一端を明らかにすることができたことは、慢性腎臓病の発症メカニズムの解明につながるものと考えられる。また、腎線維化を予防・改善する機能性食品成分を探索した結果、オリーブ葉やコーヒー、ブドウなどのポリフェノールが候補分枝となることを示すことができた。本研究の成果は、慢性腎臓病発症の新しいメカニズムを明らかにするだけでなく、発症を食品で予防・改善する可能性を示すことができ、医学的、栄養学的、食品機能学的に重要な知見が得ることができた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we first used QPRT knockout mice to elucidate the molecular mechanisms of quinolinic acid-accumulating renal fibrosis. We found that NMDA receptors were affected at 14 weeks of age, and even RAGE was affected at 60 weeks of age. Analysis using a cultured cell model also showed that renal interstitial fibrosis caused by quinolinic acid accumulation is not a "direct" effect of quinolinic acid, but an "indirect" effect via Tgf β . Then, using the cultured cell model, they searched for functional food ingredients that protect the kidney, and found that oleuropein, hydroxytyrosol, chlorogenic acid, and caffeic acid may be effective in preventing and improving renal fibrosis.

研究分野：栄養生化学

キーワード：慢性腎臓病 腎線維化 キノリン酸 トリプトファン ポリフェノール オレウロペイン ヒドロキシチロソール コーヒー酸

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病は、腎機能の障害が3か月以上継続した状態であり、糖尿病、高血圧などのメタボリックシンドロームとも密接に関連しており、近年先進国を中心に患者数が爆発的に増加している。治療法については、人工透析や腎臓移植が一般的であるが、生命予後が悪いばかりか、ベターな選択肢に過ぎず、かつ医療経済上の圧迫要因ともなっている。そこで、慢性腎臓病の病態解明を進めるとともに、それを予防・改善しうる因子、とくに食生活因子の探索が急務となっている。しかし、腎疾患をターゲットにした機能性食品成分の探索は、本格的にほとんど行われていないのが実情である。そこで、Kobayashiらは慢性腎臓病の共通の合併症である腎線維化と腎性貧血に着目し、そのトリガーになる因子の探索を進めてきた。

キノリン酸は、必須アミノ酸であるトリプトファンからナイアシンの活性型である NAD⁺を生成するキヌレニン代謝経路の中間代謝産物である。このキノリン酸は、グルタミン酸を認識して神経興奮に関与している NMDA 受容体のアゴニストであり、強力な神経毒性を有することが知られている。これまで、脳神経関連分野での研究の結果、キノリン酸やその他のキヌレニン代謝産物が、神経変性や神経炎症と関連していることが明らかにされてきたが末梢組織に及ぼす影響については知られていなかった。そんな中、尿毒症モデルラットでは、血中キノリン酸濃度が増加するとともに、腎臓で合成される造血ホルモンであるエリスロポエチン産生量が減少するという報告がなされ、キノリン酸が腎機能に影響を及ぼす可能性が示唆されたものの、以降その詳細については、ほとんど明らかにされることはなかった。

そこで Kobayashi らは、キノリン酸を代謝する唯一の律速酵素であるキノリン酸リボシルトランスフェラーゼ (QPRT) 遺伝子を欠損させ、人為的にキノリン酸を蓄積させた実験動物 (QPRT ノックアウトマウス) を用いて、エリスロポエチン遺伝子の発現や血液学的解析を行った。その結果、エリスロポエチン遺伝子発現が減少するとともに、ヘマトクリット値やヘモグロビン濃度の有意な減少が認められた。このことから、体内のキノリン酸蓄積が腎性貧血と関連していることが示唆された。近年、Yanagita らによって、腎性貧血は、エリスロポエチン産生細胞が線維化されることによって引き起こされると報告され、腎線維化と腎性貧血との関連が俄然注目を集めるようになった。そこで、本マウスの腎臓における DNA マイクロアレイおよび定量的 PCR の結果、コラーゲン遺伝子発現が軒並み増加していることを見出した。また組織学的解析の結果、コラーゲンの蓄積や平滑筋アクチンの陽性像なども認められ、本マウスが腎線維化を起こしていること、軽度の腎性貧血の状態であることを明らかにした。これは、トリプトファン代謝異常が慢性腎臓病と関連している可能性を示唆した初めての例である。また、本マウスが、これまでにほとんど存在しなかった非侵襲性の慢性腎臓病モデルマウスとなりうることも明らかにしてきた。

一方、薬理効果を期待する機能性食品成分の探索が、近年のメタボリックシンドロームの罹患者の増加に伴い、注目をさらに集めている。それに加え、その研究手法に関しても、従来の食品機能学の研究手法に加え、薬理学的手法、特に薬物動態的視点を取り入れられ、その精度の向上と科学的エビデンスの蓄積が図られつつある。また Kobayashi らは、CLEM (光学 - 電子線相関顕微鏡解析) 法を用いた、薬物動態的視点に立った新たな機能性食品成分の細胞内動態追跡技術の構築を進めてきた。その結果として、オリブ葉ポリフェノールであるヒドロキシチロソール (Ht) を皮切りに、レスベラトロール、クルクミン、ゲニステイン、コーヒー酸 (CA) などの蛍光標識化を完成させ、その細胞内動態追跡を行い、新たな食品の機能性評価法として認知されつつある。

2. 研究の目的

本研究の最大の目的は、「トリプトファン代謝産物であるキノリン酸が慢性腎臓病とくに腎線維化のトリガー分子であることを明らかにすること」ならびにこの病態メカニズムに立脚して「慢性腎臓病を予防もしくは改善しうる食品因子を探索すること」にある。

本計画は、トリプトファン代謝異常モデルマウスが新規の非侵襲性腎線維化モデルであるという申請者の研究知見に基づくものである。本マウスおよび本マウスの腎臓の状態をミミックした各種培養細胞モデルも使い、*in vivo*、*in vitro* 両面から新たな腎線維化の発症メカニズムを解明する。また、これらの実験系をまるごと用いて、「腎」を守る機能性食品成分の探索を実施する。

本研究の達成によって、慢性腎臓病の治療戦略に、これまで難しいとされてきた食品からのアプローチが可能であることを証明できるであろう。

3. 研究の方法

1) キノリン酸蓄積による腎障害の分子メカニズムの解析

キノリン酸蓄積による腎障害の分子メカニズムを明らかにする目的で、キノリン酸受容機構に及ぼす影響について QPRT ノックアウトマウスを用いた解析を行った。候補となるキノリン酸受容体として、キノリン酸がアゴニストであることが従来知られてきた NMDA 受容体、他の

トリプトファン由来尿毒素の受容体として知られている AhR (芳香族炭化水素受容体) 近年キノリン酸と相互作用することが報告された RAGE (最終糖化産物受容体) に焦点を当てることにした。具体的には、本マウス (14 週齢と 60 週齢) 腎組織を用い、定量的 PCR を行った。検討遺伝子は、AhR 標的遺伝子である *CYP1a1* と *CYP1b1*, *RAGE*, *NMDA* 受容体サブユニットである *NR1*, *2A*, *2B*, *2C*, *2D*, *3A*, 内部標準は β -*actin* とした。また、*NR1*, *2A*, *2B*, *2C*, *3A/B*, キノリン酸抗体を用いた免疫組織学的解析 (IHC) を行った。

2) ラット腎間質由来細胞株 NRK49F 細胞およびヒト尿細管培養細胞株 HK-2 細胞を用いたキノリン酸添加実験

両細胞を 1×10^5 個播種し、培養した。その後、培養した細胞にキノリン酸を最終濃度で 0, 250, 500, 1000 μ M になるように添加し、72 時間それぞれ培養した。培養した細胞から、RNA を抽出し、 α -SMA, QPRT, エリスロポエチン (EPO) についてそれぞれの遺伝子発現量をリアルタイム PCR で解析した。さらに、添加時間 24 時間についても、同様に RNA を抽出し、 α -SMA, カドヘリン, Tgf- β 遺伝子発現をリアルタイム PCR にて検討した。

3) HK-2 細胞における各受容体の検討

ヒト腎尿細管上皮細胞由来細胞株 (HK-2) を 1×10^5 個になるように播種し、1~2 日間培養した。キノリン酸を最終濃度が 0, 250, 500, 1000 μ M となるように添加した。その後、それぞれの条件の細胞から全 RNA を抽出し、RNA 濃度および純度を測定した。次に、全 RNA 250 ng を逆転写反応させ、cDNA を作製しリアルタイム PCR を行った。検討遺伝子は AhR とその標的遺伝子である *CYP1a1* と *CYP1b1*, *RAGE*, *NR1*, *2A*, *2B*, *2C*, *2D*, 内部標準は β -*actin* とし、それぞれのプライマーセットを作製し実験に供した。

4) NRK49F 細胞を用いた各種ポリフェノール (オリーブ葉ポリフェノールとコーヒーポリフェノール) が腎線維化に及ぼす影響

NRK49F を 1×10^5 個になるように播種し、1~2 日間培養した。オリーブ葉ポリフェノールであるオレウロペイン, Ht, チロソール (Tyr) を最終濃度が 0, 125, 250, 500 μ M となるように添加し、24 時間反応させた。また、コーヒーポリフェノールに関しては、クロロゲン酸 (ChA), CA, キナ酸 (QA) を最終濃度が 0, 50, 100, 200, 400 μ M となるように添加後、24 時間反応させた。それぞれの条件の細胞から全 RNA を抽出し、RNA 濃度および純度を測定した。次に、全 RNA 500 ng を逆転写反応させ、cDNA を作製しリアルタイム PCR を行った。Target は腎線維化因子である平滑筋アクチン (α -SMA) と型コラーゲン (Col1a1), 腎線維化惹起因子である形質転換増殖因子 β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3), 内部標準は GAPDH とし、それぞれのプライマーセットを作製し、実験に供した。

4. 研究成果

QPRT ノックアウトマウスの腎組織を定量的 PCR によって検討した結果、まず 14 週齢 Homo 型において、NR2C の発現が有意な増加がみられ、NR1 と 3A 発現では上昇傾向が認められた。RAGE, *CYP1a1*, *CYP1b1* は変化がなかった。60 週齢 Homo 型では、NR2C と 3A, RAGE の有意な発現の減少、NR1 の発現低下傾向が認められた。*CYP1a1*, *CYP1b1* については変化がなかった。IHC の結果、NR1, 2A は 60 週齢 Homo 型の遠位尿細管で顕著に低下し、14 週齢 Homo 型で遠位および近位尿細管で顕著な陽性像が確認された。

次に、QA 0, 250, 500, 1000 μ M 処理が HK-2 細胞における 3 受容体遺伝子発現に及ぼす影響をリアルタイム PCR で測定を行った。その結果、AhR や標的遺伝子 (*CYP1a1*, *CYP1b1*), *RAGE*, *NR1*, *NR2B*, *NR2C*, *NR2D* において有意な減少が認められた。

これらの結果より、QPRT ノックアウトマウスにおける腎障害には AhR は関与しないこと、腎障害初期は NMDA 受容体が影響を受け、後期には RAGE にまで影響することが明らかとなった。また、若齢期 (14 週齢) では尿細管における NMDA 受容体の発現が亢進するのに対し、腎線維化の表現型を呈した 60 週齢では尿細管における NMDA 受容体の発現が減少していくことが示唆された。これらの NMDA 受容体の発現と局在の変化がキノリン酸蓄積型腎線維化と関連している可能性が示唆された。HK-2 細胞においては、ほぼすべての受容体の遺伝子発現で減少がみられた。このことからキノリン酸はヒト近位尿細管細胞に存在する 3 受容体に関与する可能性が示唆された。

以上より、この腎障害が既知の尿毒素誘導型腎障害の発症機序の他にも、**異なる新規の機序でも発症する可能性**が示唆された。

キノリン酸添加が NRK49F 細胞の線維化関連因子の遺伝子発現量に与える影響を検討した結果、キノリン酸 24 時間添加では、 α -SMA, cadherin, QPRT, TGF 1, TGF 2, TGF 3 遺伝子発現量すべてに有意な変化はなかった。また、キノリン酸 72 時間添加では、 α -SMA, cadherin, QPRT, TGF 1, 遺伝子発現量では変化はなかったものの、TGF 2, TGF 3 遺伝子発現量では増加が認められた。以上より、キノリン酸は TGF を介して、線維化を惹起していることが示唆された。HK2

細胞を用いたキノリン酸添加実験では、 α -SMA 遺伝子発現への影響は見られなかった。しかし、cadherin 遺伝子発現量への影響では、有意な低下を示し、細胞間接着の減弱、細胞の線維化が示唆された。QPRT 遺伝子発現量への影響では、濃度依存的な有意な低下が示され、キノリン酸の蓄積が示唆された。このことから、キノリン酸は尿細管上皮細胞に対し毒性を持つ可能性が考えられた。

以上の結果より、腎間質細胞では、キノリン酸が直接作用するのではなく、TGF による腎線維化誘導の可能性が示唆された。実際、QPRT ノックアウトマウスを用いた解析で、腎組織における TGF 遺伝子発現量の上昇と Smad シグナル伝達系が活性化している知見も得ている。

本研究より、**キノリン酸蓄積による腎線維化が、「直接的」な作用ではなく、腎細胞における TGF 遺伝子の発現誘導を介した「間接的」なものであると結論付けた。**

今後は、HK2 細胞でも TGF 遺伝子発現量の検討や、NRK49F で TGF β 3 遺伝子がどのように働くのか検討を行っていくことが課題となった。

次に、NRK49F 細胞を用いて、オリーブ葉ポリフェノール添加が腎線維化関連因子に及ぼす影響について検討した。その結果、Ht では α -SMA および Tgf 遺伝子発現の濃度依存的な低下が認められた。本結果より、オリーブ葉ポリフェノールに腎線維化抑制機能がある可能性が示唆された。コーヒーポリフェノールについては、ChA, CA は腎線維化誘導予防効果を、ChA, CA, QA は腎線維化改善効果を有する可能性が示唆された。まとめると、本研究より ChA はその加水分解物も含めて、腎間質細胞における線維化を軽減させる効果があるものと結論した。また、これらの作用は腎臓尿細管上皮細胞では起こらなかったことから、コーヒーポリフェノールの腎線維化抑制効果は、上皮間葉転換に及ぼしたものではないことも明らかにすることができた。

今後は、食品成分のケミカルライブラリーを用いて、腎線維化抑制効果を有する成分のスクリーニングを行っていく予定である。それらによって、腎線維化を抑制する可能性のある食品成分を絞り出すことができれば、著者らが編み出した非侵襲性慢性腎臓病モデルである QPRT ノックアウトマウスを用いて、これらの機能性食品成分の影響を評価したいと考えている。これらが達成できれば、これまででない「腎」を守る機能性食品の創出につながるかもしれない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 8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 橋高 充加、高橋 万由花、高須賀 茉衣子、石川 真美子、大木 淳子、安原 香子、小林 謙一	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 トリプトファン代謝異常から見た肥満誘導型疾患の多臓器連関とこの視座から見た機能性食品の創出	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 79-83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 Kazami Machiko, Sakamoto Tomoya, Suzuki Tsukasa, Inoue Hirofumi, Kato Hayato, Kobayashi Ken-ichi, Tadokoro Tadahiro, Yamamoto Yuji	4. 巻 87
2. 論文標題 Ca ²⁺ /Calmodulin induces translocation of membrane-associated TSC2 to the nucleus where it suppresses CYP24A1 expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 45 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbac174	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 高須賀 茉衣子、高橋 万由花、橋高 充加、安原 香子、小林 謙一	4. 巻 6(9)
2. 論文標題 臓器「線維化」から身体を守る食品成分の探索	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 57-60
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 Matsumoto Yu, Fujita Saya, Yamagishi Ayano, Shirai Tomomi, Maeda Yukie, Suzuki Tsukasa, Kobayashi Ken-ichi, Inoue Jun, Yamamoto Yuji	4. 巻 151
2. 論文標題 Brown Rice Inhibits Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Zucker (<i>fa</i>/<i>fa</i>) Rats by Increasing Lipid Oxidation Via Activation of Retinoic Acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Nutrition	6. 最初と最後の頁 2705 ~ 2713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jn/nxab188	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 Seishu Gen, Yu Matsumoto, Ken-Ichi Kobayashi, Tsukasa Suzuki, Jun Inoue, Yuji Yamamoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Stability of tuberous sclerosis complex 2 is controlled by methylation at R1457 and R1459	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78274-6	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 小林 謙一	4. 巻 4(13),
2. 論文標題 蛍光標識技術を用いた食品成分の機能性の「見える化」	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 47-50
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 Tsukasa Suzuki, Momoko Kojima, Yu Matsumoto, Ken-Ichi Kobayashi, Jun Inoue, Yuji Yamamoto	4. 巻 533(4)
2. 論文標題 Niclosamide activates the AMP-activated protein kinase complex containing the 2 subunit independently of AMP	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun .	6. 最初と最後の頁 758-763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.09.071	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 小林 謙一	4. 巻 58(8)
2. 論文標題 慢性腎臓病発症に関する第2の「キノリン酸仮説」の提唱 腎線維化の発症メカニズムの解明と「腎」を守る機能性食品の創出を目指して	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 化学と生物	6. 最初と最後の頁 469-476
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 小林 謙一	4. 巻 4(7)
2. 論文標題 機能性食品による強「腎」化は可能か	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 61-65
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 Eri Matsumoto, Kaho Akiyama, Takuya Saito, Yu Matsumoto, Ken-Ichi Kobayashi, Jun Inoue, Yuji Yamamoto, Tsukasa Suzuki	4. 巻 477(12)
2. 論文標題 AMP-activated protein kinase regulates alternative pre-mRNA splicing by phosphorylation of SRSF1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem J	6. 最初と最後の頁 2237-2248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20190894	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 Yu, Ishimi Yoshiko, Suzuki Tsukasa, Kobayashi Ken-ichi, Inoue Jun, Yamamoto Yuji	4. 巻 75
2. 論文標題 Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma/small heterodimer partner pathway prevents high fat diet-induced obesity and hepatic steatosis in Sprague?Dawley rats fed soybean meal	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Nutritional Biochemistry	6. 最初と最後の頁 108250 ~ 108250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jnutbio.2019.108250	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 小林 謙一	4. 巻 41
2. 論文標題 蛍光標識化レスベラトロールのヒト大腸癌由来培養細胞Caco-2における細胞内動態解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 消化と吸収	6. 最初と最後の頁 127-130
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28件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 高橋 万由花、鈴木 美咲、石川 真美子、大木 淳子、安原 香子、小林 謙一、
2. 発表標題 Gubra Amylin NASH (GAN) 飼料誘導型肥満マウスにおける臓器線維化とNAD+代謝変動の肝腎比較
3. 学会等名 日本食生活学会 第65回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋高 充加、高橋 万由花、安原 香子、小林 謙一
2. 発表標題 肥満誘導性非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) では、肝線維化のみならず膵線維化も誘導される
3. 学会等名 日本食生活学会 第65回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高須賀 茉衣子、安原 香子、小林 謙一
2. 発表標題 クロロゲン酸とその加水分解物の腎間質細胞線維化抑制効果
3. 学会等名 日本食生活学会 第65回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Maiko Takasuga, Mayuka Takahashi, Mika Kittaka, Yoshiko Mori, Ken-Ichi Kobayashi
2. 発表標題 Analysis of the effect of coffee polyphenols on the prevention and/or improvement of renal fibrosis
3. 学会等名 IUNS-ICN 22nd International Congress of Nutrition in Tokyo, Japan (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mayuka Takahashi, Misaki Suzuki, Maiko Takasuga, Mika Kittaka, Mamiko Ishikawa, Junko Ohki, Alato Okuno, Yoshiko Mori, Ken-ichi Kobayashi
2. 発表標題 Kynurenine metabolism is involved in the link between nonalcoholic fatty liver disease (NASH) and chronic kidney disease (CKD)
3. 学会等名 IUNS-ICN 22nd International Congress of Nutrition in Tokyo, Japan (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高須賀 茉衣子、高橋 万由花、安原 香子、小林 謙一
2. 発表標題 クロロゲン酸とその加水分解物は腎臓における線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化転換 (FMT) を軽減させる。
3. 学会等名 日本食品科学工学会関西支部 第5回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安原 香子, 高橋 万由花, 鈴木 美咲, 奥野 海良人, 小林 謙一
2. 発表標題 肥満を伴う非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) が肝腎のキヌレニン経路と線維化に及ぼす影響
3. 学会等名 日本アミノ酸学会第16回学術大会, 麻布大学 (神奈川県相模原市)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高須賀 茉衣子, 安原 香子, 小林 謙一
2. 発表標題 コーヒー酸の腎間質細胞維化抑制効果に関する検討
3. 学会等名 おかやまバイオアクティブ研究会 第61回シンポジウム・第27回学生プレゼンテーション
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 万由花、鈴木 美咲、安原 香子、小林 謙一
2. 発表標題 肥満を伴う非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）が肝腎NAD+代謝経路と腎炎症・線維化に及ぼす影響
3. 学会等名 おかもやまバイオアクティブ研究会 第61回シンポジウム・第27回学生プレゼンテーション
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高須賀 茉衣子、高橋 万由花、橘高 充加、安原 香子、小林 謙一
2. 発表標題 コーヒーポリフェノールの腎線維化抑制効果に関する検討
3. 学会等名 日本食品科学工学会 第69回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 万由花、石川 真美子、高須賀 茉衣子、大木 淳子、小林 謙一
2. 発表標題 肥満を伴う非アルコール性脂肪肝モデルマウスにおけるNAD代謝関連遺伝子発現の肝腎比較
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林 謙一
2. 発表標題 「腎」を守る機能性食品の創出を目指して
3. 学会等名 栄養学若手研究者の集い2022年度総会講演（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 万由花, 石川 真美子, 高須賀 茉衣子, 大木 淳子, 小林 謙一
2. 発表標題 GAN食餌誘発肥満マウスモデルの肝臓ではNAD+代謝関連遺伝子発現が軒並み低下する
3. 学会等名 日本トリプトファン研究会 第40回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 キノリン酸蓄積が腎NMDA受容体サブユニットに及ぼす影響
2. 発表標題 石川 真美子, 高橋 万由花, 高須賀 茉衣子, 福岡 伸一, 佐々木 隆造, 柴田 克己, 小林 謙一
3. 学会等名 日本トリプトファン研究会 第40回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 万由花, 石川 真美子, 小林 謙一
2. 発表標題 肥満を伴う非アルコール性脂肪肝(NASH)ではキヌレニン代謝酵素遺伝子発現が抑制される
3. 学会等名 日本アミノ酸学会第15回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川 真美子, 高橋 万由花, 有吉 葉都希, 小林 英里奈, 福岡 伸一, 佐々木 隆造, 柴田 克己, 小林 謙一
2. 発表標題 キノリン酸誘導型腎障害の発症メカニズムの解析
3. 学会等名 おかもやまバイオアクティブ研究会 第58回シンポジウム・第24回学生プレゼンテーション
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川 真美子, 高橋 万由花, 有吉 葉都希, 小林 英里奈, 福岡 伸一, 佐々木 隆造, 柴田 克己, 鈴木 司, 井上 順, 山本 祐司, 小林 謙一
2. 発表標題 トリプトファン代謝性尿毒素キノリン酸によって誘導される腎線維化の発症プロセスに関する受容体の特定
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高須賀 茉衣子, 仙田 あゆ美, 多賀 実紀, 小林 謙一
2. 発表標題 コーヒー酸の腎線維化抑制効果に関する検討
3. 学会等名 日本食生活学会 第61回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高須賀 茉衣子, 仙田 あゆ美, 多賀 実紀, 小林 謙一
2. 発表標題 コーヒー酸が腎間質細胞の形質転換増殖因子Tgf- 遺伝子発現に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第3回日本食品科学工学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川 真美子, 仙田 あゆ美, 有吉 葉都希, 後藤 圭太, 松本 雄宇, 鈴木 司, 井上 順, 山本 祐司, 福岡 伸一, 佐々木 隆造, 柴田 克己, 多賀 実紀, 小林 謙一
2. 発表標題 キノリン酸蓄積型腎線維化における腎NMDA受容体発現の関与
3. 学会等名 日本アミノ酸学会第14回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仙田 あゆ美, 高須賀 茉衣子, 多賀 実紀, 小林謙一
2. 発表標題 「腎」を守る機能性食品成分としてのオリーブ葉ポリフェノールに関する研究
3. 学会等名 おかもやまバイオアクティブ研究会第57回シンポジウム・第23回学生プレゼンテーション
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本 雄宇, 藤田 沙也, 亀井 康富, 鈴木 司, 小林 謙一, 井上 順, 山本 祐司
2. 発表標題 PGC-1 に着目した非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 予防効果を有する玄米成分の探索
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 仙田 あゆ美, 本山 陽子, 山本 菜乃, 岩室 麻衣, 多賀 実紀, 小林 謙一
2. 発表標題 ブドウポリフェノールが腎臓における形質転換因子Tgf- 遺伝子発現に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川 真美子, 有吉 葉都希, 小林 英里奈, 福岡 伸一, 佐々木 隆造, 柴田 克己, 多賀 実紀, 小林 謙一
2. 発表標題 キノリン酸蓄積が腎線維化プロセスに及ぼす影響の解析
3. 学会等名 日本トリプトファン研究会 第39回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林 謙一
2. 発表標題 レジスタントスターチの新たな機能性を考える～レジスタントスターチ・腸内細菌・アミノ酸代謝・腸腎連関～
3. 学会等名 令和元年日本応用糖質科学会中部支部三重講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松原 侑香里, 多賀 実紀, 福岡 伸一, 小林 謙一
2. 発表標題 腎GPI-アンカー型タンパク質Tamm-Horsfall Proteinの細胞膜遊離に及ぼす原尿生理学的条件の検討
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 仙田あゆ美、多賀実紀、小林謙一
2. 発表標題 オリーブ葉ポリフェノールの腎線維化抑制効果の検討
3. 学会等名 日本食生活学会 第59回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仙田あゆ美、多賀実紀、小林謙一
2. 発表標題 オリーブ葉ポリフェノールの腎線維化抑制効果の検討
3. 学会等名 日本食生活学会 第59回大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------