

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：34104

研究種目：挑戦的研究(開拓)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H05299・20K20320

研究課題名(和文)高齢者健康寿命延伸を可能にする栄養-腸内細菌叢-多臓器健全連関の分子機序解明

研究課題名(英文) Elucidation of mechanisms underlying the link between nutritional modulation of gut microbiota and gut-multiorgan crosstalk that can promote health span extension in the elderly people

研究代表者

豊田 長康 (TOYODA, NAGAYASU)

鈴鹿医療科学大学・公私立大学の部局等・学長

研究者番号：40126983

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高齢者に特定の栄養改善を施した際に観察される腸内細菌叢のバランス変化と、高齢者で問題となっているフレイル状態や筋肉機能、皮膚機能への関連性を検討した。8週間亜鉛を摂取した高齢者に下腿周囲長の改善が観察された。下腿周囲長は筋肉量の指標の一つであり亜鉛が高齢者筋肉量の維持に関与していることが示唆された。加えて、亜鉛改善による筋肉量と関連する腸内細菌種を調べたところ、リケネラ科が下腿周囲長の増加に伴って菌占有率も増加することが確認できた。以上の結果より、高齢者で観察された筋肉量低下を改善するための新しい指標としての腸内細菌種を同定し、高齢者フレイル予防の新しいアプローチを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦の高齢者における低栄養状態は年齢が上がるとともに悪化し、低栄養は、認知症・サルコペニア・フレイルと深く関連している。本研究では、高齢者を対象とし、特定の栄養改善を施した際に観察される腸内細菌叢のバランス変化、産生される腸内細菌由来代謝物の同定することで、高齢者の低栄養問題を改善するための新たなアプローチを見出すことを目的とした。結果、栄養素の一つである亜鉛が高齢者の筋肉量維持に関わっていることを示し、特定の腸内細菌種と関連性を示唆した。今回の知見により、高齢者の栄養改善と疾病予防を広く提案でき、各個人の腸内細菌叢の個別診断が高齢者フレイル予防の指標となりうることを示した。

研究成果の概要(英文)： This study examined the changes in the balance of the intestinal microbiota in the elderly under specific nutritional improvement treatment and their relationship to frailty status, muscle and skin function, which are common problems in the elderly. An improvement in lower leg circumference was observed in the elderly who took zinc for 8 weeks. Leg circumference is one of the indicators of muscle mass, suggesting that zinc is involved in the maintenance of muscle mass in the elderly. In addition, when we examined the intestinal bacterial species associated with increased muscle mass by zinc improvement, we confirmed that the occupancy of the Rikenellaceae was found to increase with increasing leg circumference. Based on these results, we have identified the intestinal bacterial species that can serve as a new indicator to assess the improvement of the muscle mass in the elderly and found a new approach to preventing frailty in the elderly.

研究分野：公衆衛生学・健康科学

キーワード：健康寿命延伸 腸内細菌叢 亜鉛 フレイル サルコペニア

### 1. 研究開始当初の背景

申請者が所属する機関は医療系大学であり、様々な独立した医療哲学に基づいた研究活動を実施してきた。近年、医療系の総合大学である特色をいかすため、多くの研究連携や技術協力を実現している。特に地域包括ケアシステム構築を志向した研究拠点を形成する目的で高齢者の健康寿命延伸に関する研究を展開しつつある。このような地域包括ケアシステムの構築への取り組みは本学に限らず、本邦における産学官連携プロジェクトの一つの柱になっている。本学の産学連携の取り組みの1つとして、中鎖脂肪酸を含む食材を推奨し、鈴鹿市民を対象とした大規模試験を実施し、その科学的根拠に基づいた健康メニューの提案や疾病予防の啓発について、大学をあげて実施してきた。このように高齢者の健康寿命延伸に寄与する取り組みを実施してきたものの、高齢者に対する栄養改善が、具体的に健康寿命延伸にどのようなメカニズムで関わっているのかに対する具体的なアプローチはなされていなかった。

近年のヒト腸内細菌に関連する研究が、次世代シーケンサーの導入により飛躍的な展開が進められつつある。食習慣が腸内細菌叢に与える影響は容易に想像できるものの、実際に高齢者における栄養状態と腸内細菌叢との関連は未だ十分には理解されていない。本研究提案では、本学が実施してきた高齢者に対する栄養改善の科学的根拠を見出すために、腸内細菌叢に着目し、高齢者で特に健康問題が重視される臓器である筋肉・皮膚・脳・大腸・血管/血液を含む腸-多臓器連関の分子的基盤の構築を目指すに至った。

### 2. 研究の目的

我が国における人口の急速な超高齢化につれて、様々な疾病患者数が急増している。生活・体質改善といったセルフメディケーションにより未病を継続させることは、高齢者の健康寿命延伸をもたらす、ひいては本邦で増え続ける医療費の効率的な削減にもつながる。

本研究では、加齢による腸内細菌叢変化と疾病の発症の関連性を「腸-多臓器連関」として包括的に精査し、腸からの疾病発症を「栄養-腸内細菌叢」によって予防する全く新たな分子機序解明を目的としている。本研究で、腸内細菌叢-高齢者多臓器連関の科学的根拠を導くために、高齢者特有に観察される筋肉の老化ともいべきサルコペニア、脳と運動器の老化によるロコモティブシンドローム（運動器症候群）、脳の老化である認知機能低下、皮膚のたるみや色素沈着に起因する皮膚老化といった各臓器における老化現象が腸内細菌叢のバランスが崩れることで生じるという仮説を立て、高齢者に特定の栄養改善を施した際に観察される腸内細菌叢のバランス変化、産生される腸内細菌由来代謝物の同定を実施する。最終的に同定された代謝物が高齢者の筋肉、皮膚、脳、大腸、血管/血液といった臓器や組織に与える影響を明らかとし、将来的な疾病予防と健康寿命延伸に貢献する。

### 3. 研究の方法

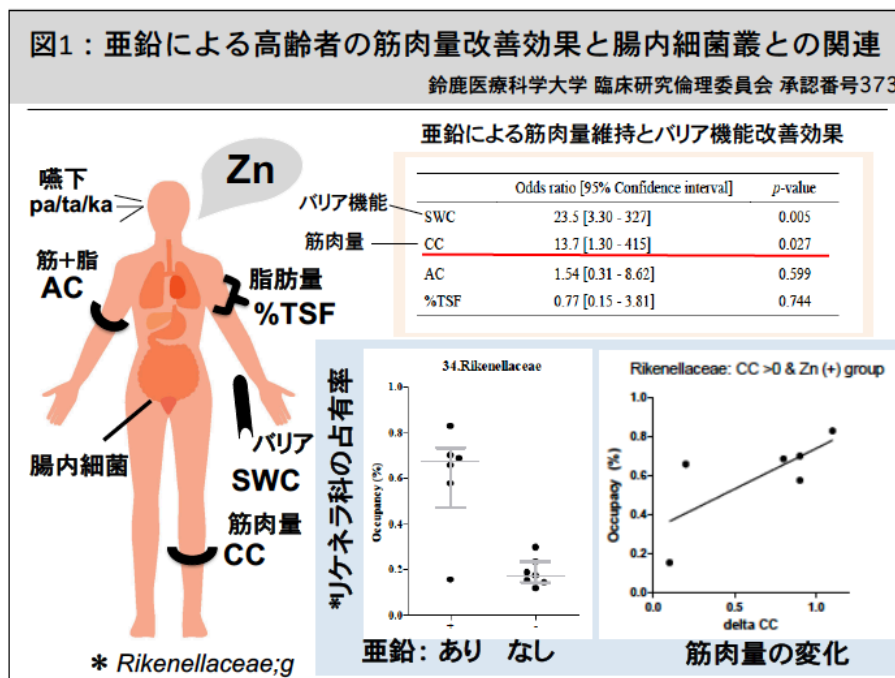
本研究提案では、本学の関連施設である社会福祉法人サルス会 白子の森ホームに入居している高齢者を対象に特定の栄養成分を一定期間与える介入試験を実施する。定期的に糞便、血液採取を行い、糞便から核酸抽出し、16SrRNA 領域特異的プライマーを用いて PCR 増幅、次世代シーケンサーで遺伝子配列の解析を実施する。得られた配列により系統分類解析を行うことでヒト腸内細菌叢の菌種組成を明らかとする。また、糞便中の短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸）・胆汁酸（コール酸、デオキシコール酸等）の解析、血液は GC-MS によるメタボローム解析も行う。栄養成分は標的とする臓器、筋肉、脳、皮膚、血管等によってそれぞれ抗老化作用が指摘されるものを用い、介入試験後、筋肉機能試験、認知症試験、皮膚バリア機能試験といった非侵襲性の機能試験で高齢者における栄養改善効果を評価した。

#### 4. 研究成果

##### 4-1) 亜鉛による高齢者の筋肉量改善効果と腸内細菌叢との関連

本学の関連施設である桜の森白子ホームに入居している高齢者に栄養成分を8週間与える介入試験を軸としたヒト臨床研究をコロナ禍前の2019年に実施した。ヒト介入試験の対象栄養素として必須微量元素の一つである亜鉛に着目した。亜鉛は鉄について生体内含量が多い必須微量元素で、不足すると、味覚障害、食欲不振、皮膚炎、脱毛、貧血、口内炎、易感染症などを引き起こすことが知られている。また、血清亜鉛が加齢に伴って減少していくことも示されている。特別養護老人ホームの高齢者に8週間亜鉛を摂取してもらい腸内細菌叢を次世代シーケンサーにより解析した。合わせて高齢者のフレイル状態や筋肉機能、皮膚機能への影響についての調査結果をまとめた。

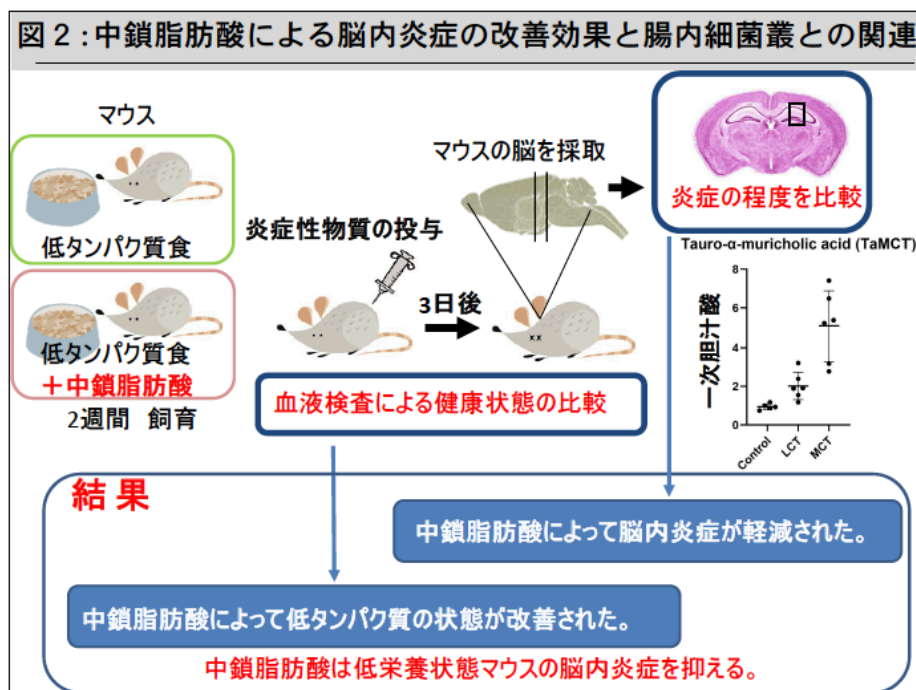
8週間亜鉛摂取した高齢者の下腿周囲長と亜鉛との関連性が示された(図1)。下腿周囲長は筋肉量の指標の一つであり亜鉛が高齢者筋肉量の維持に関与していることが示唆された。加えて、亜鉛摂取により有意に高齢者の乾燥肌が改善された。乾燥肌は皮膚バリア機能の指標となっており、高齢者におけるバリア機能改善と亜鉛との関連性が考えられた。亜鉛を摂取した高齢者の糞便を回収し、腸内細菌の解析を実施した。亜鉛摂取群と非摂取群を比較したところ、亜鉛摂取群において有意に減少する属として13種類の腸内細菌を確認し、亜鉛摂取によって有意に増加する属として6種類の腸内細菌の同定に成功した。亜鉛摂取によって全体の細菌量には変化が認められなかったため、腸内細菌叢のパターンは腸内細菌叢の占有率の変化を示している。さらに、亜鉛によって改善効果が観察された筋肉量と乾燥肌と関連する腸内細菌種の探索を実施したところ、リケネラ科(*Rikenellaceae*)が下腿周囲長の増加に伴って菌占有率も増加する関連性が確認できた(図1)。一方、乾燥肌改善と関連性を示す腸内細菌の菌種は今回の条件下では見出すことができなかった。以上の結果より、高齢者で観察された筋肉量低下を改善するための新しい指標としての腸内細菌を同定し、高齢者サルコペニア予防の新しいアプローチを見出した。



#### 4-2) 中鎖脂肪酸による脳内炎症の改善効果と腸内細菌叢との関連

本研究は、本学の関連施設である桜の森白子ホームに入居している高齢者に協力していただき、中鎖脂肪酸による栄養改善と高齢者の認知機能に関する試験を実施する予定であったが、新型コロナウイルス感染症の影響により特別養護老人ホームの高齢者施設への立ち入りが叶わない状況に陥った。よって、アルツハイマー病の病態に関与している脳内炎症マウスモデルを用いて、栄養改善と腸内細菌叢の解析を実施した。

アルツハイマー型認知症 (AD) の病態は高齢者の低栄養状態 (PEM) で発症および進行しやすいことが知られている。一方、脳内炎症も AD の発症および進行に寄与しており、PEM による免疫力低下が脳内炎症を促進する可能性を示唆している。これまでに、PEM+長鎖脂肪酸 (LCT) 食を与えたマウスでは通常タンパク質量の食餌を与えたマウスよりもリポポリサッカライド投与による脳内炎症の度合いが高くなり、中鎖脂肪酸 (MCT) ではその炎症を軽減するデータを得ている。脂肪酸に注目して栄養状態の変化と腸内細菌叢の関連を調査するために、対照、PEM+LCT、PEM+MCT 群に分けた食事を与えた際の腸内細菌叢の解析を実施した。PEM+ LCT 群の腸内細菌叢のうち、*Lachnospiraceae* および *Erysipelotrichia* の菌量が対象群よりも増加していたが、PEM+MCT 群において対象群レベルに戻っていた。またその際、PEM+MCT 群は、PEM+LCT 群に比較して、有意な一次胆汁酸の増加、二次胆汁酸の低下が認められた (図2)。以上より、中鎖脂肪酸を摂取させた際に、特異的に増加する腸内細菌種を同定し、それらと関連することが考えられる一次、二次胆汁酸の変化を捉えることに成功した。今後、今回同定した腸内細菌種や代謝物と脳内炎症との関係を示すことで、高齢者における認知機能の改善に寄与することが考えられた。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計36件（うち査読付論文 33件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Deguchi Masataka, Machida Hirofumi, Yasui Hiroyuki, Hiraoka Jun, Nishida Keigo, Hiramoto Keiichi, Jose Hidehiko, Takeuchi Misao, Ooi Kazuya	4. 巻 4
2. 論文標題 Association between Whole Blood Manganese and Dry Skin in Hemodialysis Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 124 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpbreports.4.4_124	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 那須隆斗, 古川絢子, 竹内正義, 郡山恵樹	4. 巻 5
2. 論文標題 グリセルアルデヒド由来終末糖化産物起因性のアルツハイマー病発症機序の解明	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 64 ~ 67
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 西田 圭吾	4. 巻 73
2. 論文標題 亜鉛/亜鉛トランスポーターによる皮膚創傷治癒の制御機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 500 ~ 505
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 Tochitani Shiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Taurine: A Maternally Derived Nutrient Linking Mother and Offspring	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 228 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo12030228	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 Deguchi Masataka, Jose Hidehiko, Nishida Keigo, Ooi Kazuya	4. 巻 140
2. 論文標題 Transepidermal Water Loss (TEWL)-decreasing Effect by Administration of Zinc in the Elderly People	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 313 ~ 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.19-00198	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 Uchida Ryota, Kato Michiko, Hattori Yuka, Kikuchi Hiroko, Watanabe Emi, Kobayashi Katsuomi, Nishida Keigo	4. 巻 21
2. 論文標題 Identification of 5-Hydroxymethylfurfural (5-HMF) as an Active Component Citrus Jabara That Suppresses Fc RI-Mediated Mast Cell Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2472 ~ 2472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21072472	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 Yoneshige Azusa, Hagiwara Man, Takashima Yasutoshi, Ueno Satoru, Inoue Takao, Kimura Ryuichiro, Koriyama Yoshiki, Ito Akihiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Elevated Hydrostatic Pressure Causes Retinal Degeneration Through Upregulating Lipocalin-2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 664327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.664327	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 Kimura Hitomi, Yoneya Yutaka, Mikawa Shoma, Kaji Noriyuki, Ito Hiroki, Tsuchida Yasuaki, Komatsu Hirotsugu, Murata Takahisa, Ozaki Hiroshi, Uchida Ryota, Nishida Keigo, Hori Masatoshi	4. 巻 123
2. 論文標題 A new zinc chelator, IPZ-010 ameliorates postoperative ileus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 109773 ~ 109773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2019.109773	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 Deguchi Masataka, Enokiya Tomoyuki, Kentaro Nakanishi, Nishida Keigo, Ooi Kazuya	4. 巻 3
2. 論文標題 An exploratory study of factors affecting stratum corneum moisture content and BMI in elderly outpatients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Geriatric Pharmacy	6. 最初と最後の頁 30 ~ 34
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 Wang Guifeng, Hiramoto Keiichi, Ma Ning, Yoshikawa Nobuji, Ohnishi Shiho, Murata Mariko, Kawanishi Shosuke	4. 巻 22
2. 論文標題 Glycyrrhizin Attenuates Carcinogenesis by Inhibiting the Inflammatory Response in a Murine Model of Colorectal Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2609 ~ 2609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22052609	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 Hiramoto Keiichi, Nishioka Junji, Suzuki Koji	4. 巻 75
2. 論文標題 Innate immune activation and antitumor effects of Lactobacillus-fermented Sparassis crispa extract in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Functional Foods	6. 最初と最後の頁 104215 ~ 104215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jff.2020.104215	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 Okada Masahiko, Tominaga Norio, Honda Goichi, Nishioka Junji, Akita Nobuyuki, Hayashi Tatsuya, Suzuki Koji, Moriuchi Hiroyuki	4. 巻 4
2. 論文標題 A case of thrombomodulin mutation causing defective thrombin binding with absence of protein C and TAFI activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2631 ~ 2639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2019001155	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 Tochitani Shiro	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Vertical transmission of gut microbiota: Points of action of environmental factors influencing brain development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.11.006	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 栃谷 史郎	4. 巻 61
2. 論文標題 母と子を結びつける周産期母体腸内細菌叢と児の脳発達—動物モデルを用いた研究成果からの示唆—	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 児童青年精神医学とその近接領域	6. 最初と最後の頁 99~104
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 Takeuchi Masayoshi, Sakasai-Sakai Akiko, Takata Takanobu, Takino Jun-ichi, Koriyama Yoshiki, Kikuchi Chigusa, Furukawa Ayako, Nagamine Kentaro, Horii Takamitsu, Matsunaga Tamihide	4. 巻 11
2. 論文標題 Intracellular Toxic AGEs (TAGE) Triggers Numerous Types of Cell Damage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 387~387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11030387	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 Koinuma Shingo, Negishi Ryota, Nomura Riko, Sato Kazuki, Kojima Takuya, Segi Nishida Eri, Goitsuka Ryo, Iwakura Yoichiro, Wada Naoyuki, Koriyama Yoshiki, Kiryu Seo Sumiko, Kiyama Hiroshi, Nakamura Takeshi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 TC10, a Rho family GTPase, is required for efficient axon regeneration in a neuron autonomous manner	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15235	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 Nasu Ryuto, Furukawa Ayako, Suzuki Keita, Takeuchi Masayoshi, Koriyama Yoshiki	4. 巻 12
2. 論文標題 The Effect of Glyceraldehyde-Derived Advanced Glycation End Products on $\alpha$ -Tubulin-Inhibited Neurite Outgrowth in SH-SY5Y Human Neuroblastoma Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2958 ~ 2958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12102958	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 Yasuda Hiroyuki, Takishita Yutaka, Morita Akihiro, Tsutsumi Tomonari, Tsuchiya Masahiko, Sato Eisuke F.	4. 巻 689
2. 論文標題 DNA demethylation increases NETosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 108465 ~ 108465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2020.108465	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 Nishida Keigo, Hasegawa Aiko, Yamasaki Satoru, Uchida Ryota, Ohashi Wakana et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Mast cells play role in wound healing through the Znt2/GPR39/IL-6 axis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47132-5	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 Uchida Ryota, Xiang Huihui, Arai Hiroya, Kitamura Hidemitsu, Nishida Keigo	4. 巻 42
2. 論文標題 L-Type Calcium Channel-Mediated Zinc Wave Is Involved in the Regulation of IL-6 by Stimulating Non-IgE with LPS and IL-33 in Mast Cells and Dendritic Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 87 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00565	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 Takishita Yutaka, Yasuda Hiroyuki, Shimizu Mio, Matsuo Akane, Morita Akihiro, Tsutsumi Tomonari, Tsuchiya Masahiko, Sato Eisuke F.	4. 巻 66
2. 論文標題 Formation of neutrophil extracellular traps in mitochondrial DNA-deficient cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 15 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbr.19-77	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 Suzuki Koji, Terasawa Masahiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Biological Activities of Rhamnan Sulfate Extract from the Green Algae <i>Monostroma nitidum</i> (Hitoegusa)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Marine Drugs	6. 最初と最後の頁 228 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md18040228	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 Nishioka Junji, Hiramoto Keiichi, Suzuki Koji	4. 巻 43
2. 論文標題 Mushroom <i>Sparassis crispa</i> (Hanabiratake) Fermented with Lactic Acid Bacteria Significantly Enhances Innate Immunity of Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 629 ~ 638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00724	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 Okamoto Takayuki, Akita Nobuyuki, Terasawa Masahiro, Hayashi Tatsuya, Suzuki Koji	4. 巻 73
2. 論文標題 Rhamnan sulfate extracted from <i>Monostroma nitidum</i> attenuates blood coagulation and inflammation of vascular endothelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 614 ~ 619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-019-01289-5	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 Kapoor Mahendra Parkash, Suzuki Koji, Derek Timm, Ozeki Makoto, Okubo Tsutomu	4. 巻 17
2. 論文標題 Clinical evaluation of Emblica Officinalis Gatertrn (Amla) in healthy human subjects: Health benefits and safety results from a randomized, double-blind, crossover placebo-controlled study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Contemporary Clinical Trials Communications	6. 最初と最後の頁 100499 ~ 100499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.conctc.2019.100499	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 Deguchi Masataka, Nishida Keigo, Enokiya Tomoyuki, Ooi Kazuya	4. 巻 5
2. 論文標題 Risk factor analysis of the decrease in gait speed among Japanese older outpatients with polypharmacy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-019-0152-4	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 Uchida Ryota, Egawa Tomonori, Fujita Yoshio, Furuta Kazuyuki, Taguchi Hiroaki, Tanaka Satoshi, Nishida Keigo	4. 巻 105
2. 論文標題 Identification of the minimal region of peptide derived from ADP-ribosylation factor1 (ARF1) that inhibits IgE-mediated mast cell activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Immunology	6. 最初と最後の頁 32 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molimm.2018.11.002	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 Nishida Keigo, Uchida Ryota	4. 巻 2018
2. 論文標題 Role of Zinc Signaling in the Regulation of Mast Cell-, Basophil-, and T Cell-Mediated Allergic Responses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Immunology Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/5749120	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 Uchida Ryota, Xiang Huihui, Arai Hiroya, Kitamura Hidemitsu, Nishida Keigo	4. 巻 42
2. 論文標題 L-Type Calcium Channel-Mediated Zinc Wave Is Involved in the Regulation of IL-6 by Stimulating Non-IgE with LPS and IL-33 in Mast Cells and Dendritic Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 87 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00565	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 Koriyama Yoshiki, Furukawa Ayako, Sugitani Kayo, Kubo Miwa, Harada Kenichi, Fukuyama Yoshiyasu	4. 巻 1074
2. 論文標題 Talaumidin Promotes Neurite Outgrowth of Staurosporine-Differentiated RGC-5 Cells Through PI3K/Akt-Dependent Pathways	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 649 ~ 653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-319-75402-4_79	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 Sugitani Kayo, Koriyama Yoshiki, Ogai Kazuhiro, Furukawa Ayako, Kato Satoru	4. 巻 1074
2. 論文標題 Alternative Splicing for Activation of Coagulation Factor XIII-A in the Fish Retina After Optic Nerve Injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 387 ~ 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-319-75402-4_48	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 Furukawa Ayako, Sugitani Kayo, Koriyama Yoshiki	4. 巻 1074
2. 論文標題 Protein Carbonylation-Dependent Photoreceptor Cell Death Induced by N-Methyl-N-nitrosourea in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 297 ~ 302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-319-75402-4_36	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 Yasuda Hiroyuki, Sonoda Annri, Yamamoto Maki, Kawashima Yuna, Takishita Yutaka, Morita Akihiro, Tsutsumi Tomonari, Tsuchiya Masahiko, Sato Eisuke F.	4. 巻 663
2. 論文標題 17- $\beta$ -estradiol enhances neutrophil extracellular trap formation by interaction with estrogen membrane receptor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 64 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2018.12.028	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 Goto Kenji, Hiramoto Keiichi, Kita Hijiri, Ooi Kazuya	4. 巻 37
2. 論文標題 Role of mast cells in the induction of dry skin in a mouse model of rheumatoid arthritis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cutaneous and Ocular Toxicology	6. 最初と最後の頁 61 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15569527.2017.1337784	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 Goto Kenji, Hiramoto Keiichi, Kawakita Mayu, Yamaoka Miyu, Ooi Kazuya	4. 巻 31
2. 論文標題 The Influence of Reactive Oxygen Species and Glucocorticoids on Dry Skin in a Mouse Model of Arthritis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Skin Pharmacology and Physiology	6. 最初と最後の頁 188 ~ 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000488250	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 Okamoto Takayuki, Akita Nobuyuki, Terasawa Masahiro, Hayashi Tatsuya, Suzuki Koji	4. 巻 -
2. 論文標題 Rhamnan sulfate extracted from <i>Monostroma nitidum</i> attenuates blood coagulation and inflammation of vascular endothelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	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/s11418-019-01289-5	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 -

〔学会発表〕 計28件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 中川直也、前田菜々子、市原武、沈輝棟、王向東、北村秀光、西田圭吾
2. 発表標題 亜鉛の大腸がんモデルマウスにおける腫瘍抑制効果
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中崇之、中上雄太、中川直也、栃谷史郎、西田圭吾
2. 発表標題 亜鉛摂取による腸内細菌叢の変化
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中川直也、西田圭吾
2. 発表標題 褥瘡患者における血清亜鉛値と肉芽組織中のサイトカイン転写量の関係
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中川直也、前田菜々子、沈輝棟、王向東、北村秀光、西田圭吾
2. 発表標題 亜鉛の大腸がん抑制効果に関する研究
3. 学会等名 第67回 日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 那須 隆斗、古川 絢子、竹内 正義、郡山 恵樹
2. 発表標題 AGEs阻害剤は -チューブリンのTAGE化を介した神経軸索伸長抑制を軽減する
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内 正義、逆井(坂井) 亜紀子、高田 尊信、瀧野 純一、郡山 恵樹、古川 絢子、那須 隆斗、菊池 千草、長嶺 憲太郎、堀 隆光、松永民秀
2. 発表標題 生活習慣病における新たな概念Toxic AGEs (TAGE)
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 朝倉 彩絵、郡山 恵樹
2. 発表標題 タミバロテン(Am80)による中枢神経再生作用とその作用機序解明について
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村 飛由馬、郡山 恵樹
2. 発表標題 HSP70を標的とした網膜色素変性症の新たな治療薬の可能性
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 那須 隆斗、古川 絢子、竹内 正義、郡山 恵樹
2. 発表標題 毒性終末糖化産物(TAGE)によるアルツハイマー尿神経原線維変化の可能性について
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 那須 隆斗、古川 絢子、竹内 正義、郡山 恵樹
2. 発表標題 グリセル-AGEs依存性 -チューブリン異常凝集による神経軸索伸長抑制効果
3. 学会等名 日本薬理学会 第94回年
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 那須 隆斗、古川 絢子、竹内 正義、郡山 恵樹
2. 発表標題 糖尿病由来アルツハイマー病発症における毒性終末糖化産物(TAGE)関与の可能性
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内 正義、逆井(坂井) 亜紀子、高田 尊信、瀧野 純一、郡山 恵樹、菊池 千草、古川 絢子、長嶺 憲太郎、堀 隆光、松永 民秀
2. 発表標題 細胞内Toxic AGEs (TAGE) の生成・蓄積は各種細胞障害のトリガーとなる
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 杉谷加代、大貝和裕、郡山 恵樹
2. 発表標題 Heat Shock Factor 1は魚類視神経再生初期においてHeat Shock Proteinsの発現誘導と同様に cellular Factor XIII-A の活性化にも重要である
3. 学会等名 第98回 日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 那須隆斗、郡山恵樹
2. 発表標題 フルボキサミンの Sigma-1受容体刺激を介した神経栄養因子様作用
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 郡山恵樹、古川絢子、那須隆斗、竹内正義
2. 発表標題 グリセルアルデヒド由来Toxic AGEs化 チュブリン由来の神経軸索伸長阻害について
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田 圭吾、内田 亮太、古川 絢子
2. 発表標題 必須微量元素である亜鉛は乾燥皮膚や皮膚バリア機能に関与する
3. 学会等名 第42回 基礎老化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishida Keigo, Uchida Ryota
2. 発表標題 Zinc plays roles in the inflammatory phase of wound healing through the GPR39/IL-6 axis
3. 学会等名 The 6th Meeting of International Society for Zinc Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田 圭吾、内田 亮太
2. 発表標題 亜鉛による疾病予防、創傷治癒との関わり合い
3. 学会等名 フォーラム2019 衛生薬学・環境トキシコロジー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiro Tochitani
2. 発表標題 A mouse model useful in studying the function of the gut microbiota in the development of offspring based on mother-infant interactions
3. 学会等名 Cell Symposia Neuro-Immune Axis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiro Tochitani
2. 発表標題 A preclinical mouse model inheriting perturbed maternal gut microbiota to screen for intervention materials to promote brain development of offspring
3. 学会等名 World of Microbiome (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田圭吾、内田亮太
2. 発表標題 TLRおよびサイトカイン受容体シグナル経路における亜鉛ウェーブの役割
3. 学会等名 第6回 メタロミクス研究フォーラム プラズマ分光分析研究会 第104回講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内田亮太、西田圭吾
2. 発表標題 亜鉛は亜鉛受容体GPR39を介してサイトカイン産生を促すはたらきを持つ
3. 学会等名 第64回 日本薬学会東海支部会総会 大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内田亮太、新井裕也、西田圭吾
2. 発表標題 Toll様受容体およびサイトカイン受容体のシグナル経路における亜鉛ウェーブの役割
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 郡山 恵樹、古川 絢子、那須 隆斗、竹内 正義
2. 発表標題 グリセルアルデヒド由来のAGEs化 チュブリンの異常重合と軸索伸長阻害について
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 郡山 恵樹
2. 発表標題 S-ニトロシル化のエピジェネティック制御による中枢神経再生制御機構
3. 学会等名 第34回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木宏治、秋田展幸、岡本貴行、西岡淳二、林辰弥
2. 発表標題 海藻アオサ（ヒトエグサ）由来ラムナン硫酸の抗血栓・血管内皮保護・抗腫瘍作用の検討
3. 学会等名 第40回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺澤匡博、岡本貴行、秋田展幸、西岡淳二、林辰弥、鈴木宏治
2. 発表標題 炎症性血管内皮障害に対するアオサ由来ラムナン硫酸の効果
3. 学会等名 第16回日本機能性食品医用学会年次総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木宏治
2. 発表標題 海藻アオサに含まれる成分の生理活性
3. 学会等名 第5回日本薬膳学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 西田圭吾、中川直也、北村秀光	4. 発行年 2021年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 82
3. 書名 食と医療 16号 WINTER-SPRING	

1. 著者名 鈴木 宏治	4. 発行年 2020年
2. 出版社 産学社	5. 総ページ数 162
3. 書名 海藻（ラムナン）で健康寿命を延ばす！	

1. 著者名 栃谷 史郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 (株)エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 10
3. 書名 ヒトマイクロバイオーム Vol.2 ~解析技術の進展とデータ駆動型・ターゲット機能型研究最前線~ 服部 正平監修	

1. 著者名 栃谷 史郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 5
3. 書名 腸内微生物叢最前線 内藤 裕二 編集	

1. 著者名 Nishida Keigo, Kato Michiko, Uchida Ryota	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 413
3. 書名 Zinc signaling	

〔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	中東 真紀 (Nakahigashi Maki)  (00440785)	鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・准教授  (34104)	
研究分担者	川西 正祐 (Kawanishi Shosuke)  (10025637)	鈴鹿医療科学大学・なし・客員教授  (34104)	
研究分担者	畠中 泰彦 (Hatanaka Yasuhiko)  (10309601)	鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・教授  (34104)	
研究分担者	大井 一弥 (Ooi Kazuya)  (40406369)	鈴鹿医療科学大学・薬学部・教授  (34104)	
研究分担者	佐藤 英介 (Sato Eisuke)  (60211942)	鈴鹿医療科学大学・薬学部・教授  (34104)	

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	鈴木 宏治  (Suzuki Koji)  (70077808)	鈴鹿医療科学大学・薬学部・教授    (34104)	
研究分担者	葛原 茂樹  (Kuzuhara Shigeki)  (70111383)	鈴鹿医療科学大学・看護学部・教授    (34104)	
研究分担者	郡山 恵樹  (Koriyama Yoshiki)  (70397199)	鈴鹿医療科学大学・薬学部・教授    (34104)	
研究分担者	西田 圭吾  (Nishida Keigo)  (80360618)	鈴鹿医療科学大学・薬学部・教授    (34104)	
研究分担者	栃谷 史郎  (Tochitani Shiro)  (90418591)	鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・准教授    (34104)	

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