

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K00904

研究課題名(和文) 柑橘系機能性成分のストレス改善・予防効果と安全性を評価するための基礎研究

研究課題名(英文) Basic research on stress improvement, preventive effect and safety in citrus phytochemicals

研究代表者

豊平 由美子 (Toyohira, Yumiko)

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90269051

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ノミリンとオーラプテンはニコチン性アセチルコリン(nACh)受容体刺激によるカテコールアミン(CA)分泌と細胞内へのCaイオン流入を濃度依存性(10-100 μ M)に抑制した。チロシン水酸化酵素のSer40のリン酸化を促進した。ノミリン・ノビレチンはノルアドレナリントランスポーターを介した[3H]ノルアドレナリン取り込みを濃度依存的(10-100 μ M)に抑制した。

ノミリンとオーラプテンは副腎髄質細胞において、イオンチャネルの機能を阻害してCA分泌を抑制することが示唆された。ノミリン・ノビレチンには抗うつ薬様の薬効が期待できるが、有害作用等について詳細な検討が今後の課題である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

柑橘系機能性成分は抗酸化作用などの生理調節機能については研究が進んでいるが、神経系への影響についての研究は緒に就いたばかりであり、因果関係を明らかにした研究は非常に少ない。ストレス反応に重要な役割を担っているカテコールアミン神経系への作用を検討し、抗うつ作用、気分安定作用や抗不安作用の期待できる機能性成分を見出し、特定することはストレス軽減効果の有る予防薬やメンタルヘルス不調の治療薬としての適応の可能性を評価することができる基礎研究は社会的に重要な意義を持つと考えている。柑橘系機能性成分のストレス関連疾患への影響について細胞レベルで詳細な検討を行い、神経機能への影響の評価を可能とする研究である。

研究成果の概要(英文)：Catecholamine secretion induced by acetylcholine, an agonist of nicotinic acetylcholine receptor, were suppressed by nomilin and auraptene, but not by hesperidin, rutin and - cryptoxanthin. Auraptene decreased catecholamine secretion caused by acetylcholine in a concentration dependent manner (10 - 100 μ M). The treatment with auraptene stimulated the phosphorylation of Ser40 in tyrosine hydroxylase. Nomilin decreased catecholamine secretion through suppression of nicotinic acetylcholine receptor, in a concentration-dependent manner (10-100 μ M). Nomilin (1 - 100 μ M) also inhibited 45Ca^{2+} influx induced by acetylcholine in a concentration-dependent manner similar to that of catecholamine secretion. Treatment with Nomilin and Nobiretin (10 nM-10 μ M) inhibited [3H]noradrenaline (NA) uptake by adrenal medullary cells. Auraptene and Nomilin modulate the functions of the adrenal medulla and probably noradrenergic neurons.

研究分野：薬理学

キーワード：カテコールアミン ノルアドレナリントランスポーター チロシン水酸化酵素 ポリフェノール ストレス

1. 研究開始当初の背景

植物が身を守るために自ら作り出した「色」「香り」「苦味」「辛味」等の成分であるフィトケミカル (phytochemical) が機能性成分として、病気の予防や健康維持に重要な役割を担っているとして注目を集めている。柑橘類には多くの機能性成分が含まれており、果物の種類によっても、分布は様々だが、健康維持や疾病の予防に有効な食品素材と考えられている。

柑橘類は国内生産の主要果実で、代表的な機能成分としてフラボノイド、カロテノイド、クマリン、テルペン、リモノイドを含有している。フラボノイドは多種多様で、一般的に果皮内側の白い部分のアルベドに高濃度で存在している。ルチンやケルセチンなどの野菜や果実一般にみられるフラボノール類、ヘスペリジンやナリンギンといった柑橘特有のフラバノン類、ロイフォリン、ディオスミンなどのフラボン類、ノビレチン、タンゲレチンなどのポリメトキシフラボノイドに分類できる。カロテノイドには柑橘類 (温州みかん) に特徴的に含まれる β -クリプトキサントニンがある。クマリンは柑橘では他の植物由来のものとは異なる構造のものが含まれ、

側鎖に多様な炭化水素鎖を有するオーラプテンがある。テルペンは柑橘中に含まれる精油成分で、表皮のプツプツとした油胞とよばれる細胞の中に含まれ、リモネン、ピネンなどのさまざまな香りをもった化合物が含まれている。リモノイドは、柑橘特有の主要な苦味成分の一つで、リモニンおよびノミリンは果汁や加工品の製品価値を下げる成分としてみなされてきた (表 1)。

心理的・社会的ストレスから生じる病気や、ストレスによって経過が悪くなると考えられる病気を「ストレス関連疾患」と呼び、胃潰瘍のようにはっきりと臓器の障害が認められる体の疾患から、頭痛、腰痛などのように原因となる臓器の異常が認められない不定愁訴、さらには神経症、抑うつ状態などの精神的な疾患、食欲不振症といった食行動異常も含まれている。昨今、ストレスが起因となる精神疾患は生活習慣病と並んで大きな問題となっている。突然のストレスがかかると自律神経系と内分泌系が活性化され、交感神経が活発化して生体を防御する。しかしその一方で、副交感神経は抑制されるので、免疫系も抑制されて生体の防御機能は低下する。その結果、ストレスが長引くと、身体疾患や精神疾患へと発展してしまう。

多くの成分が混在している柑橘類のストレスへの作用については報告されているが、神経機能への機能性成分が特定されている研究は非常に少ない。以前我々はポリメトキシフラビン類のノビレチンの副腎髄質細胞への作用について、ニコチン性アセチルコリン受容体イオンチャネルを抑制してカテコールアミン分泌を抑制する (Han Zhang et.al. J Neurochem (2010) 114:1030-1038) こと、カテコールアミン生合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素の Ser19 と Ser40 をリン酸化して生合成を促進する (Han Zhang et.al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (2014) 387:15-22) ことを報告している。リモネンには中枢神経の興奮を鎮静化する作用が報告されている (Matsumoto T, et.al. J Altern Complement Med (2014) 20:500-506)。

2. 研究の目的

生活習慣病においては、精神的なストレスも疾患を誘発する一因となり、メンタルヘルス対策が重視されている。本研究では、精神鎮静作用やリラックス効果の知られる柑橘類に含まれる個々の機能性成分について、交感神経系機能へ作用を示すものを細胞レベルで同定し、細胞系での作用機序等の解析と動物を用いた系で、生体内での影響の関連性を解析して、最小有効摂取量・許容限界量や作用機序を多角度から検討していくことを目的としている。多くの成分が混在している柑橘類のストレスへの作用については報告されているが、神経機能への機能性成分が特定されている研究は非常に少ない。本研究では上記機能性成分を始めとして異なる作用部位・作用機序でカテコールアミン動態に影響を与える柑橘類機能性成分を細胞レベルで新たに特定し、動物実験系で生体におけるストレス軽減効果を解析し、さらに作用機序等を多角度から検討していくことを目的としている。

3. 研究の方法

スクリーニングにより特定したカテコールアミン神経系に作用する柑橘系機能成分について培養細胞等を用いて、カテコールアミン分泌と細胞内への ^{45}Ca 、チロシン水酸化酵素活性とカテコールアミン生合成、ノルアドレナリントランスポーターへの作用部位・細胞内シグナル・作用機序を検討する (図 1)。マウスを被験体として、柑橘類機能性成分の腹腔内投与や経口摂取による特定した機能性成分の薬効評価を行なう。

表 1 柑橘類機能成分の生理機能

分類	成分名	生理作用	構造式
Flavonoid (Polyphenol)	Nobiletin	抗炎症作用 腫瘍の浸潤、拡散、転移防止作用 抗認知症作用	
	Rutin	抗炎症作用	
	Hesperidin	脂質代謝改善作用 抗炎症作用	
	Naringin	抗アレルギー作用 Cytochrome P450活性阻害	
Limonoid (苦味成分)	Nomilin	抗炎症作用 アポトーシス促進作用	
	Limonin	抗ウイルス作用	
Terpene (精油成分)	Limonen	香料 (中枢神経の興奮を鎮静化)	
Coumarin	Auraptene	発がん抑制作用 抗炎症作用	
Carotenoid (色素)	β -Cryptoxanthin (β -CRP)	プロビタミンA活性 抗酸化作用	

(1) ウシ副腎髄質細胞の分離と培養

ウシ副腎髄質切片から、コラゲナーゼ処理により副腎髄質細胞を分離し、Eagle's MEM においてCO₂インキュベーター内で培養した。

(2) 副腎髄質細胞からのカテコールアミン分泌反応及び定量

培養ウシ副腎髄質細胞はアセチルコリン (ニコチン性アセチルコリン受容体刺激) 56mM HighK (電位依存性 Ca チャネル活性化) による刺激によって引き起こされるカテコールアミン分泌反応に対する柑橘類機能成分の影響を検討する。メディウム中及び細胞内カテコールアミンを水酸化アルミニウム法にて分離濃縮し、エチレンジアミン法にて蛍光定量した。

(3) 副腎髄質細胞内の ⁴⁵Ca²⁺流入量の定量

⁴⁵Ca²⁺存在下で細胞を刺激して、細胞内へ流入する ⁴⁵Ca²⁺を液体シンチレーションカウンターにて測定し、イオンチャネルへの影響を検討する。

(4) [Ca²⁺]_i 変動の測定

培養ウシ副腎髄質細胞に Fura-2 を取り込ませ、刺激による [Ca²⁺]_i 変動をレシオイメージングシステムにて測定した。

(5) チロシン水酸化酵素リン酸化の測定

抗体を用いて Western blotting 法を行い、チロシン水酸化酵素のリン酸化を測定した。

(6) 副腎髄質細胞内への [³H]Noradrenaline(NA)取り込みへの測定

細胞内へ取り込まれる [³H]NA 量をシンチレーションカウンターにて測定した。

(7) 高架式十時迷路試験にて不安水準の評価

マウスにノビレチンを腹腔内投与し、高架式十時迷路にて不安水準を評価した。

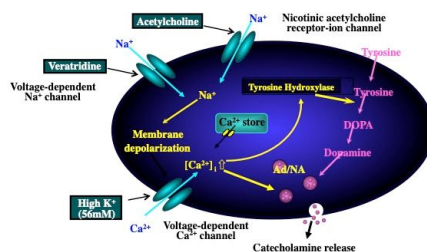


図1 カテコールアミン生成・分泌機構

4. 研究成果

(1) 培養ウシ副腎髄質細胞におけるカテコールアミン分泌・生成への影響

カテコールアミン神経系に影響を与える柑橘類機能成分の選定

アセチルコリンによるニコチン性アセチルコリン(nACh)受容体刺激による副腎髄質細胞からのカテコールアミン(CA)分泌を抑制する柑橘類機能成分としてノミリンとオーラプテンを同定した(図2)。

カテコールアミン分泌に及ぼすノミリン・オーラプテンの影響

柑橘系クマリン類であるオーラプテンは副腎髄質細胞における ACh 受容体を介した CA 分泌と Ca 流入を濃度依存性(10-100 μM)に抑制した(図3,4)。

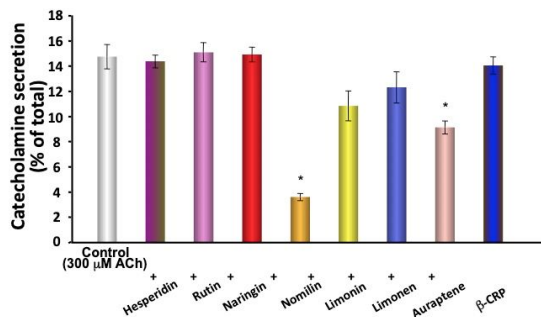


図2 アセチルコリン刺激によるカテコールアミン分泌における柑橘類機能成分の影響

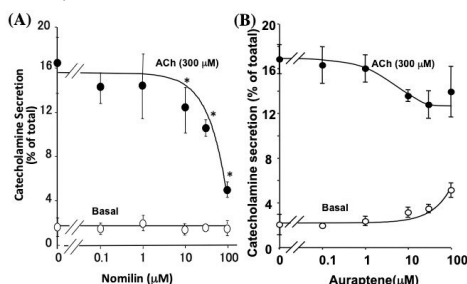


図3 アセチルコリン刺激によるカテコールアミン分泌における柑橘類の濃度反応曲線

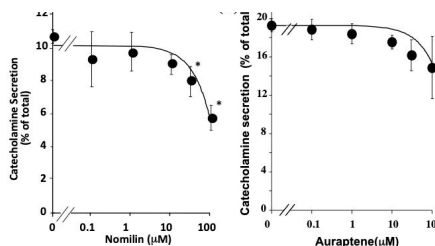


図4 高カルシウム溶液刺激によるカテコールアミン分泌における柑橘類の濃度反応曲線

ノミリンはニコチン性 ACh(nACh)受容体を介するカテコールアミン(CA)の分泌を濃度依存性に抑制した(図3,4) nACh 受容体を介する ⁴⁵Ca²⁺流入を濃度依存性(10-100 μM)に抑制し、[Ca²⁺]_i 変動も抑制した(図5)。電位依存性 Ca チャネル活性化による [Ca²⁺]_i 変動は抑制されなかった(図6)。

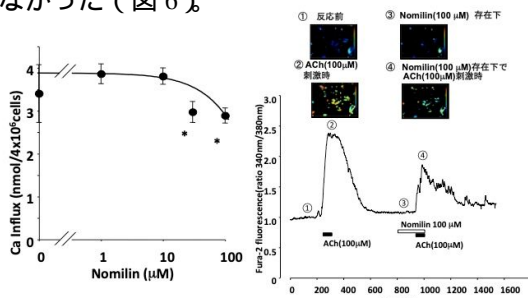


図5 アセチルコリン刺激における細胞内Ca濃度変動へのノミリンの影響

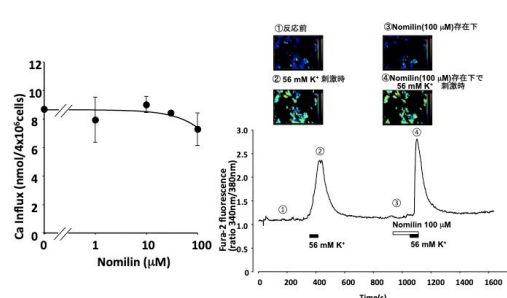


図6 高カルシウム濃度溶液刺激における細胞内Ca濃度変動へのノミリンの影響

チロシン水酸化酵素 (TH) に及ぼすオーラプテンの影響

オーラプテン 48 時間処理において Total CA 量の減少が認められたが、CA 生合成の律速酵素である TH 蛋白質量は増加した。オーラプテンは nACh 受容体を介するチロシン水酸化酵素のセリン 40 のリン酸化を増加させた。(図 7)

ノルアドレナリントランスポーターへの影響

ノミリン・ノビレチンはノルアドレナリントランスポーターを介した³H]NA 取り込みを濃度依存的 (10-100 μM) に抑制した。ノミリンによるノルアドレナリントランスポーター抑制は非拮抗阻害であった (図 8)。

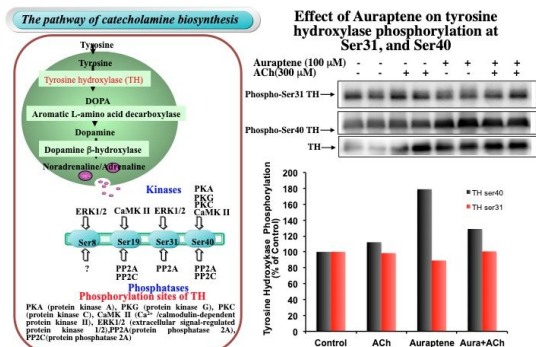


図7 チロシン水酸化酵素リン酸化におけるオーラプテンの影響

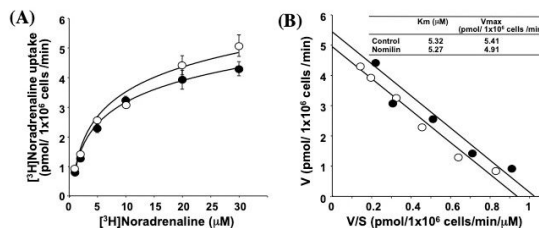


図8 副腎髄質細胞における³H]norepinephrine 取り込みの Saturation curves(A) と Eadie-Hofstee plots(B)へのノミリンの影響

ノビレチンを腹腔内に単回投与したマウスの急性実験においては不安水準には差が認められなかった。7 日間にわたって腹腔内にノビレチンを投与したマウスでは不安水準に抑制傾向が認められたが、有意な差は得られなかった。投与量、投与方法、投与期間について詳細な検討を行うことが今後の課題であり、再度の検討が必要であると考えられる。

(2) まとめ

ノミリン、オーラプテン、リモニンはニコチン性アセチルコリン (nACh) 受容体刺激による CA 分泌を抑制した。抑制作用はノミリン> オーラプテン> リモニンであった。ノミリンは nACh 受容体刺激による CA 分泌と細胞内への Ca イオン流入を濃度依存的 (10-100 μM) に抑制し、[Ca²⁺]_i 変動も抑制した。電位依存的 Ca チャネル活性化による[Ca²⁺]_i 変動は抑制しなかった。

オーラプテンは nACh 受容体を介する CA 分泌を抑制し、TH の Ser40 のリン酸化を促進した。

ノミリンとオーラプテンは副腎髄質細胞において、イオンチャネルの機能を阻害して CA 分泌を抑制することが示唆された。オーラプテンは TH 活性とリン酸化に影響を及ぼすことは明らかになったが、その作用機序については検討中である (図 9)。

ノミリン・ノビレチンは抗うつ薬の標的タンパク質であるノルアドレナリントランスポーターを介した³H]NA 取り込みを濃度依存的 (10-100 μM) に抑制した。ノミリンによるノルアドレナリントランスポーター抑制は非拮抗阻害であった。

(3) 考察

柑橘系リモノイドであるノミリンとクマリンであるオーラプテンは、nACh 受容体のイオンチャネルを阻害することにより、カテコールアミン分泌を抑制することが示唆された。カテコールアミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素のリン酸化への影響は今後の検討課題である。

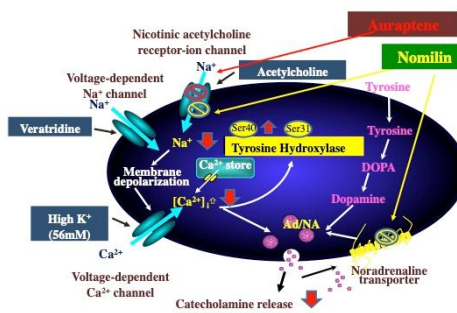


図9 副腎髄質細胞への植物機能成分の作用

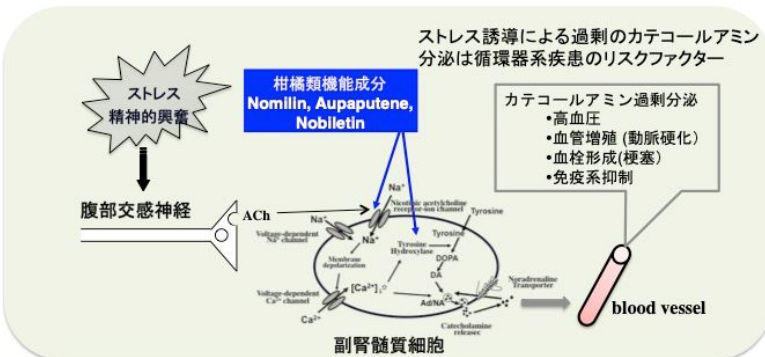


図10 ストレスとカテコールアミン

ノミリンとオーラプテンは過度のストレスにより誘導される過度のカテコールアミン分泌を抑制することによりストレスに拮抗する可能性が期待される(図10)。

ノミリンとノビレチンは抗うつ薬の標的タンパク質であるノルアドレナリントランスポーター機能を抑制することが示唆された。このことはセントジョーンズワート成分のハイパフォリンと同様の作用があると考えられるので、気分障害等に有効な作用があるのではないかと考えられる。しかしながらこれらの作用は高濃度で認められたので、他の有害作用について慎重に検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6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 Ishikane S, Hosoda H, Nojiri T, Tokudome T, Mizutani T, Miura K, Akitake Y, Kimura T, Imamichi Y, Kawabe S, Toyohira Y, Yanagihara N, Takahashi-Yanaga F, Miyazato M, Miyamoto K, Kangawa K	4. 巻 154
2. 論文標題 Angiotensin II promotes pulmonary metastasis of melanoma through the activation of adhesion molecules in vascular endothelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 136-147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2018.04.012.	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 Ogoshi T, Tsutsui M, Kido T, Sakanashi M, Naito K, Oda K, Ishimoto H, Yamada S, Wang KY, Toyohira Y, Izumi H, Masuzaki H, Shimokawa H, Yanagihara N, Yatera K, Mukae H	4. 巻 198
2. 論文標題 Protective Role of Myelocytic Nitric Oxide Synthases against Hypoxic Pulmonary Hypertension in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Respir Crit Care Med.	6. 最初と最後の頁 232-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.201709-17830C.	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 伊藤英明、豊平由美子、佐伯 覚	4. 巻 27
2. 論文標題 脳卒中後の気分障害に対する治療 アプローチを基礎の観点から考える 脳循環代謝改善薬のニセルゴリンについて	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 1205-1209
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 Li X, Horishita T, Toyohira Y, Shao H, Bai J, Bo H, Song X, Ishikane S, Yoshinaga Y, Satoh N, Tsutsui M, Yanagihara N	4. 巻 133
2. 論文標題 Inhibitory effects of pine nodule extract and its component, SJ-2, on acetylcholine-induced catecholamine secretion and synthesis in bovine adrenal medullary cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci.	6. 最初と最後の頁 268-275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2017.03.006	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 Ogoshi T, Tsutsui M, Kido T, Sakanashi M, Naito K, Oda K, Ishimoto H, Yamada S, Wang KY, Toyohira Y, Izumi H, Masuzaki H, Shimokawa H, Yanagihara N, Yatera K, Mukae H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Protective Role of Myelocytic Nitric Oxide Synthases Against Hypoxic Pulmonary Hypertension in Mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Respir Crit Care Med.	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) 10.1164/rccm.201709-17830C	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 Harada Keita, Matsuoka Hidetada, Toyohira Yumiko, Yanagawa Yuchio, Inoue Masumi	4. 巻 158
2. 論文標題 Mechanisms for establishment of GABA signaling in adrenal medullary chromaffin cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 153 ~ 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15345	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 Kato Kaori, Tsutsui Masato, Noguchi Shingo, Iha Yukitoshi, Naito Keisuke, Ogoshi Takaaki, Nishida Chinatsu, Tahara Masahiro, Yamashita Hirotaka, Wang Ke-Yong, Toyohira Yumiko, Yanagihara Nobuyuki, Masuzaki Hiroaki, Shimokawa Hiroaki, Tanimoto Akihide, Yatera Kazuhiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Spontaneous pulmonary emphysema in mice lacking all three nitric oxide synthase isoforms	5. 発行年 2021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/s41598-021-01453-6	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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 石兼 真, 幾島 栄悟, 瀧口 知浩, 松永 洋明, 岸上 趙大, 豊平 由美子, 高橋 富美
2. 発表標題 Differentiation-inducing factor-1による骨髄由来間葉系幹細胞の脂肪細胞分化促進・骨芽細胞分化抑制作用
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 幾島 栄悟, 石兼 真, 岸上 赳大, 松永 洋明, 瀧口 知宏, 豊平 由美子, 高橋 富美
2. 発表標題 心筋梗塞後心臓リモデリングにおける筋線維芽細胞形質転換に対するジメチルセレコキシブの作用の検討
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 幾島 栄悟, 石兼 真, 岸上 赳大, 松永 洋明, 瀧口 知宏, 豊平 由美子, 高橋 富美
2. 発表標題 心筋梗塞後心臓リモデリングに対する筋線維芽細胞へのジメチルセレコキシブの作用の検討
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石兼 真, 幾島 栄悟, 瀧口 知浩, 松永 洋明, 岸上 赳大, 豊平 由美子, 高橋 富美
2. 発表標題 Differentiation-inducing factor-1は骨髄由来間葉系幹細胞の脂肪細胞分化を促進し、骨芽細胞分化を抑制する
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊平由美子, 坂巻路可, 石兼 真, 高橋富美
2. 発表標題 シリマリン類のMIN6細胞におけるインスリン分泌に及ぼす影響
3. 学会等名 第4回黒潮カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 豊平由美子, 坂巻路可, 石兼 真, 柳原延章, 高橋富美
2. 発表標題 レスベラトロールによるノルアドレナリントランスポーター機能調節
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石兼 真, 幾島栄悟, 瀧口知浩, 豊平由美子, 高橋富美
2. 発表標題 骨髄由来間葉系幹細胞に対するdifferentiation-inducing factor-1による分化誘導調節機序の解明
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 豊平由美子, 坂巻路可, 石兼 真, 高橋富美
2. 発表標題 MIN6細胞におけるインスリン分泌に及ぼす Silymarin類の影響
3. 学会等名 第11回トランスポーター研究会九州部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 豊平由美子, 石兼 真, 柳原延章, 高橋富美
2. 発表標題 ノルアドレナリントランスポーター機能調節における赤ワインポリフェノールの影響
3. 学会等名 第11回トランスポーター研究会九州部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 幾島栄悟, 石兼 真, 瀧口知浩, 豊平由美子, 高橋富美
2. 発表標題 心筋梗塞後心臓リモデリングにおける筋線維芽細胞へのジメチルセレコキシブの作用の検討
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石兼 真, 幾島栄悟, 瀧口知浩, 豊平由美子, 高橋富美
2. 発表標題 Differentiation-inducing factor-1は骨髄由来間葉系幹細胞の脂肪細胞への分化誘導を促進する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 豊平由美子, 坂巻路可, 石兼 真, 高橋富美
2. 発表標題 フラボノリグナンのシルピニンがカテコールアミン分泌・チロシン水酸化酵素活性に及ぼす影響
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂巻路可, 豊平由美子, 石兼 真, 高橋富美
2. 発表標題 フラボノリグナン類であるシリマリンがカテコールアミン分泌とインスリン分泌に及ぼす影響
3. 学会等名 第13回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 豊平由美子, 坂巻路可, 長友 逸郎, 小代 麻由, 石兼 真, 高橋富美
2. 発表標題 柑橘類フィトケミカルのカテコールアミン生成・分泌に及ぼす影響
3. 学会等名 第13回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 豊平 由美子、坂巻 路可、石兼 真、高橋 富美
2. 発表標題 カテコールアミン動態に及ぼす柑橘類機能成分の影響
3. 学会等名 第71回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石兼 真, 細田 洋司, 山原 研一, 秋武 義治, 池田 智明, 豊平 由美子, 高橋 富美
2. 発表標題 慢性心筋梗塞モデルにおける卵膜由来間葉系幹細胞シートの他家移植 による心機能改善効果
3. 学会等名 第71回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂巻 路可, 豊平 由美子, 石兼 真, 高橋 富美
2. 発表標題 Flavonolignan である Silybin のカテコールアミン分泌とインスリン分泌 に及ぼす影響
3. 学会等名 第71回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yumiko Toyohira, Ruka Sakamaki, Shin Ishikane, Fumi Takahashi
2. 発表標題 Effects of silybin, a flavonolignan, on insulin secretion from MIN6 mouse pancreatic β -cell line
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shin Ishikane, Hiroshi Hosoda, Yoshiharu Akitake, Tomoaki Ikeda, Yumiko Toyohira, Fumi Takahashi
2. 発表標題 Therapeutic effects of allogeneic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells sheet transplantation to chronic myocardial infarction
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumi Takahashi, Shin Ishikane, Yumiko Toyohira
2. 発表標題 Differentiation-Inducing Factors modulates Hippo signaling pathway through YAP in HeLa cells
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂巻路可, 豊平由美子, 吉永有香里, 石兼真, 高橋富美
2. 発表標題 マリアアザミのフラボノリグナン類のシリマリニンが膵細胞由来細胞株MIN6からのインスリン分泌に及ぼす影響
3. 学会等名 第35回産業医科大学学会 10月21日 ラマツィーニホール(福岡県北九州市)
4. 発表年 2017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
研究協力者	李 暎佳 (Li Xiaojia)		
研究協力者	吉永 有香里 (Yoshinaga Yukari)		
連携研究者	坂巻 路可 (Sakamaki Ruka) (80389486)	西南女学院大学・保健福祉学部・准教授 (37119)	

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