

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04055

研究課題名(和文) 抗動脈硬化作用を有する極長鎖一価不飽和脂肪酸の基盤・応用研究

研究課題名(英文) Basic and applied research of long-chained unsaturated fatty acid for preventing anti-arteriosclerosis

研究代表者

阪上 浩(SAKAUE, Hiroshi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授

研究者番号：60372645

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)：サンマ由来の極長鎖一価不飽和脂肪酸は、アッカーマンシア菌の増加など腸内細菌叢の変化を介して短鎖脂肪酸とGLP-1発現を誘導し、動脈硬化モデルマウスのアテローム性動脈硬化を抑制した。さらに極長鎖一価不飽和脂肪酸は二重盲検試験にてヒトの血中のTMAO濃度を低下させ、さらには血中GLP-1濃度を上昇させた。またFMD検査により内皮機能を改善させることが明らかとなった。加えてEPAと極長鎖一価不飽和脂肪酸は異なる機序で血管内皮機能の改善し、相乗効果をもたらすことが明らかとなった。以上のことから、心血管疾患を予防する産業シースとしての極長鎖一価不飽和脂肪酸の可能性が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

極長鎖一価不飽和脂肪酸は既存のEPAやDHAとは異なるコレステロール低下作用などの代謝改善作用や動脈硬化発症の重症化を強力に予防する。EPAと異なる作用機序から優位性を有しており、本研究成果である抗動脈硬化作用の解明によって、極長鎖一価不飽和脂肪酸の新たな学術的な意義が得られた。海に囲まれ、世界でも有数の海域をもつ本邦の強みを活かした新たな産業基盤の創出として、魚由来の極長鎖一価不飽和脂肪酸に着目し、その生活習慣病に対する機能性の解明とする本研究成果は学術的な独自性のみでなく、新たな創造性をもって科学技術基本計画に沿った形で社会に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Healthy participants from the LCMUFA group in a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study showed improvements in endothelial function and a lower trimethylamine-N-oxide level, which is a predictor of coronary artery disease. LCMUFA significantly improved atherosclerotic lesions in mice with an improvement in the gut microbiota environment, as evident from the decreased ratio of Firmicutes/Bacteroidetes, increase in the abundance of Akkermansia, and upregulation of short-chain fatty acid (SCFA)-induced glucagon-like peptide-1 (GLP-1) expression and serum GLP-1 level. We also found the synergistic effects between LCMA and EPA with different actions. Fish oil-derived long-chain monounsaturated fatty acids might thus help to protect against cardiovascular disease.

研究分野：代謝栄養学分野

キーワード：一価不飽和脂肪酸 生活習慣病 抗動脈硬化作用 腸内細菌 TMAO GLP-1 RCT

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病などの生活習慣病は、その合併症の重症化予防が最も重要な課題の一つである。合併症の一つである動脈硬化に対しては多くの研究者が参集し、主にイワシから抽出のされる多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) などを利用した新たな予防法が既に確立されている。研究代表者らは、サンマから抽出した炭素数 20 以上の極長鎖一価不飽和脂肪酸に EPA や DHA とは異なった動脈硬化発症予防効果や脂質改善作用があることを明らかにするとともに、その有効成分として炭素数 20 または 22 の一価不飽和脂肪酸の同定に成功した。本研究では、動脈硬化の予防に対して、魚油由来の新規油脂の抗動脈硬化作用の解明と、その臨床応用への可能性を検討することを目的とし、産業技術シーズとしてのサンマ魚油由来の極長鎖一価不飽和脂肪酸の可能性を最大限に探索し、最終的には実証研究を経て臨床応用を目指す。一方、食品とその機能に関しては、科学的に信頼できる情報がもたれている。実際、EPA はグリーンランドの疫学研究によって同定されてきたものであることから、日本人が魚から摂取する脂肪酸の血中組成をヒトで検証することで科学的に信頼のおける情報を提供する。

## 2. 研究の目的

研究代表者らが同定した極長鎖一価不飽和脂肪酸は既存の脂肪酸とは異なり、植物にはほぼ含有せず、さらにはサンマやスケソウダラなどの魚種特有の成分であることから独自性を有するものであり、また EPA や DHA とは異なるコレステロール低下作用などの代謝改善作用や動脈硬化発症の重症化を強力に予防する作用を既に確認した。イワシ由来の EPA などと研究段階で競合はするが、EPA と異なる作用機序から優位性を有していると考えられ、抗動脈硬化作用の解明によって、極長鎖一価不飽和脂肪酸の新たな学術的な創造性が得られると考えられ、さらに実証化研究に発展・展開させることで当該分野の科学的発展に貢献すると考えられる。総合科学技術会議の「科学技術基本計画」では、「医療・介護・健康サービス等の産業を創成し、活性化することで、我が国の持続的な成長と社会の発展を実現する必要」とあるとされたが、海に囲まれ、世界でも有数の海域をもつ本邦の強みを活かした新たな産業基盤の創出として、魚由来の極長鎖一価不飽和脂肪酸に着目し、その生活習慣病に対する機能性の解明とする本研究は学術的な独自性のみでなく、新たな創造性をもって科学技術基本計画に沿った形で貢献できる。

## 3. 研究の方法

本研究課題においては、極長鎖一価不飽和脂肪酸の抗動脈硬化作用機序の解明を目指し、さらに本脂肪酸を応用した動脈硬化の治療法の開発を目標として、以下の研究計画を立案した。

### (1) 極長鎖一価不飽和脂肪酸の抗動脈硬化作用機序の解明

動脈硬化モデル動物で見出された抗動脈硬化作用に対して、培養細胞等を利用することで作用機序の解明に取り組む。既にマクロファージなどの炎症性細胞に対する抗炎症作用は見出しているが、臨床研究により極長鎖一価不飽和脂肪酸を含有するサンマ魚油の摂取により血管内皮機能の改善 (血流依存性血管拡張反応検査の改善作用) を確認し、極長鎖一価不飽和脂肪酸を給餌した動脈硬化モデル動物から極長鎖一価不飽和脂肪酸の標的分子を明らかとする。さらに腸内細菌叢を介した抗動脈硬化作用の可能性を検討する。具体的には、腸内細菌叢による代謝作用に対する影響を腸内細菌 - 肝臓代謝の観点から動脈硬化モデル動物 (腸内細菌叢、血清、各種臓器) とヒト検体 (腸内細菌叢、血清) を用いて検討する。また、極長鎖一価不飽和脂肪酸と EPA などの既存脂肪酸との比較試験を、疾患モデル動物や培養細胞を用いて実施し、既存脂肪酸にはない新規な作用や既存脂肪酸に対する非劣性を検討する。非劣性が明らかでない作用においては上乗せ効果を検討し、魚油由来の脂肪酸の動脈硬化の予防効果を明らかとする。

### (2) 極長鎖一価不飽和脂肪酸の血管内皮機能に対する有効性確認試験の実施

血管内皮機能に対して「健常成人に対する有効性を検討する臨床試験」を開始する。オリーブオイルなどの長鎖一価不飽和脂肪酸との二重盲検試験を行い、試験により得られたサンプル分析を行い、その技術の実用性を高めるとともに、投与脂肪酸の代謝産物の分析を行う。これは魚油摂取にてターゲットとなる脂肪酸の血中上昇を確認するとともに、ターゲット脂肪酸の代謝物のみでなく、数多くの各種脂肪酸の変動をモデル動物投与実験にて認めためたため、投与した一価不飽和脂肪酸より長鎖の脂肪酸 (C<sub>22</sub>) も確認されたため、さらに詳細な分析をガスクロマトグラフィーや質量分析にて実施する。また動脈硬化予防に対する最小有効投与量を決定する。さらに一価不飽和長鎖脂肪酸の安全性について急性毒性試験、変異原性試験等を実施するとともに、その有効性の確立を目指す。

### (3) 極長鎖一価不飽和脂肪酸分析の実施とヒト健常者の基準値調査

極長鎖一価不飽和脂肪酸をガスクロマトグラフィーで異性体を正確に分離する方法を確立し、一価不飽和長鎖脂肪酸の各種動物実験や臨床試験のサンプルの脂肪酸分析を質量分析にて継続し、一価不飽和長の異性体分析など、その技術的成果を高める。さらに一価不飽和長鎖脂肪酸分析を徳島県内陸の山間部と海岸部の健常ヒトサンプルで実施し、基準値の調査をおこなう。魚の摂取状況と血中の極長鎖一価不飽和脂肪酸濃度の関係を検討することで、脂肪酸分画測定とく

に極長鎖一価不飽和脂肪酸の意義を明らかとする。

#### 4. 研究成果

研究代表者らは、EPA や DHA とは異なるコレステロール低下作用などの代謝改善作用や動脈硬化を予防する作用を有する極長鎖一価不飽和脂肪酸を魚油から分離した。生活習慣病とその重症化予防に対する革新的な技術開発を目的に、その作用機序を解明するとともに標的分子を明らかとし、動脈硬化症への有効性の検証と分析法を確立するため、研究の課題(1)～(3)に取り組み、得られた研究成果は以下の通りである。

##### (1) 極長鎖一価不飽和脂肪酸の抗動脈硬化作用

血管内皮細胞・血管平滑筋細胞や極長鎖一価不飽和脂肪酸を給餌した動脈硬化モデル動物から単離した動脈を用いて、標的分子としてNO産生酵素を同定した。

腸内細菌叢を介した抗動脈硬化作用の可能性を動脈硬化モデル動物で検討したところ、アッカマンシア属が極長鎖一価不飽和脂肪酸の標的細菌叢として見出された。

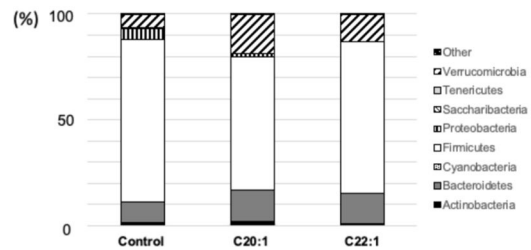


図1. 腸内細菌叢の割合

オリーブオイルなどの極長鎖一価不飽和脂肪酸との二重盲検試験を行ったヒト血液サンプルから抗動脈硬化作用の標的分子として腸内細菌関連代謝物であるトリメチルアミン-N-オキシド (trimethylamine N-oxide、以下 TMAO) を同定した。

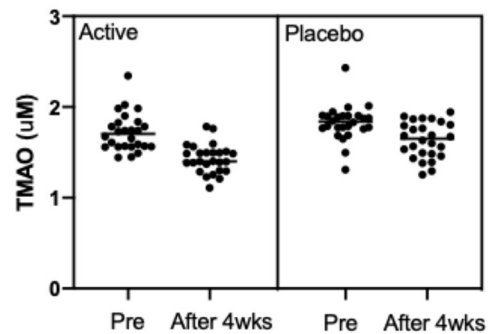


図2 .ヒト血清 TMAO 濃度(二重盲検試験前後)

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  versus control olive oil group.

腸内細菌叢の変化により短鎖脂肪酸 (Short-Chain Fatty Acids、以下 SCFA) が産生され、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) の分泌を惹起されることを見出した。

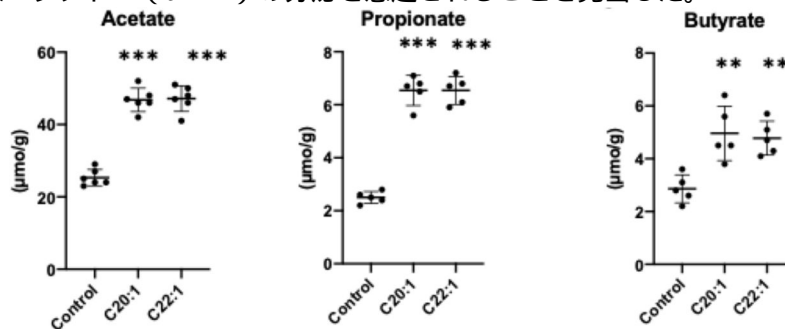


図3 . 動脈硬化モデル動物での極長鎖一価不飽和脂肪酸投与による短鎖脂肪酸濃度

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  versus control group.

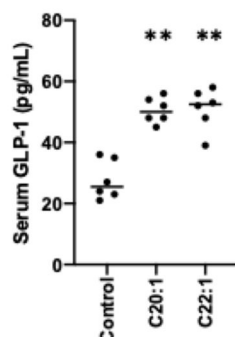


図4 . 動脈硬化モデル動物での血清 GLP-1 濃度 \*\* $p < 0.01$  versus control group.

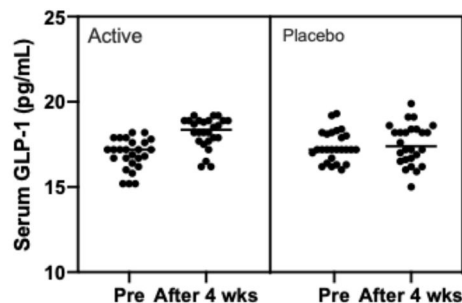


図5 .ヒト血清 TMAO 濃度(二重盲検試験前後)

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

EPA などの既存脂肪酸に対する極長鎖一価不飽和脂肪酸の上乗せ効果を見出した (未発表)

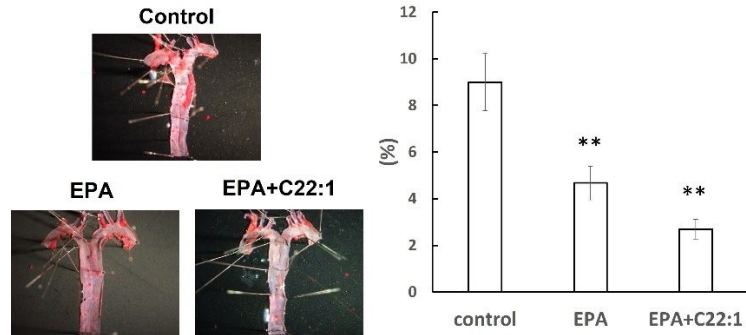


図6. 動脈硬化モデル動物での抗動脈硬化作用に対する EPA+C22:1 の相乗効果  
左) 大動脈のズダン染色、右) 染色量の定量 \*\* $p < 0.01$  versus control group.

(2) 極長鎖一価不飽和脂肪酸の血管内皮機能に対する有効性確認試験の実施

極長鎖一価不飽和脂肪酸を給餌した動脈硬化モデル動物から単離した動脈を用いて、極長鎖一価不飽和脂肪酸の内皮機能改善作用への有効性が確認された。

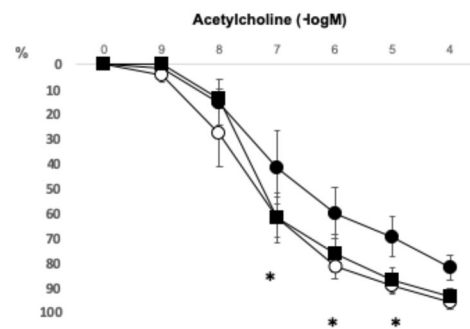


図7. アセチルコリンによる血管の反応性  
コントロール、C20、C22 投与を投与した動脈硬化モデル動物の血管  
\* $p < 0.05$  versus control group.

「健常成人に対する有効性を検討する臨床試験」として、オリーブオイルなどの極長鎖一価不飽和脂肪酸との二重盲検試験を行い、極長鎖一価不飽和脂肪酸の内皮機能改善作用への有効性が確認された。

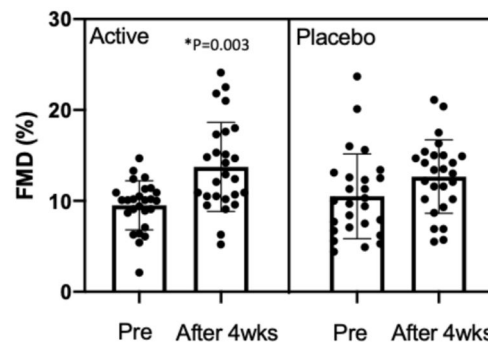


図8. ヒト FMD(血管内皮機能)検査(二重盲検試験前後)

以上の(1) - から(1) - 、(2) - から(2) - までの結果は Translational Research 紙 (237:16-30, 2021) にて発表した。

極長鎖一価不飽和脂肪酸の健常成人に対する有効性と、試験により得られたサンプル分析を行い、投与脂肪酸の代謝産物の分析から適切な有効性を示す投与量を決定した (未発表)

「境界型脂質異常を有する成人に対する有効性を検討する臨床第 相試験」を実施し、極長鎖一価不飽和脂肪酸の内皮機能改善作用への有効性のほか睡眠改善作用などを確認した(投稿準備中)

(3) 極長鎖一価不飽和脂肪酸分析の実施とヒト健常者の基準値調査

有効成分である一価不飽和長鎖脂肪酸の臨床試験のサンプルの脂肪酸分析を質量分析にて実施し、極長鎖一価不飽和脂肪酸(炭素数 20 または 22 の脂肪酸)の異性体として 2 種類 n-9、n-11 の単離に成功した。

有効成分である一価不飽和長鎖脂肪酸の各種動物実験や臨床試験のサンプルの脂肪酸分析を質量分析にて実施し、一価不飽和長の異性体分析など、その技術的成果を高めた。予定していた研究代表者・阪上と研究分担者・堤が共同して一価不飽和長鎖脂肪酸分析を徳島県内陸の山間部と海岸部の健常ヒトサンプルでの基準値の調査は、COVID-19 の影響で延期されたが、徳島県在

住の健常成人や境界型脂質異常を有する成人サンプル調査を実施したところ、極長鎖一価不飽和脂肪酸（炭素数 20 または 22 の脂肪酸）は同定できなかった（未発表）。さらに徳島工業技術センター吉本研究員（当時）らの協力を得て徳島県近海で採取される魚種における極長鎖一価不飽和脂肪酸の含有量を調べたが、どの魚種にも含まれていなかった（未発表）。これは極長鎖一価不飽和脂肪酸が北極圏などのプランクトンにより合成されることから矛盾のない結果であった。

以上の結果をまとめると、極長鎖一価不飽和脂肪酸は腸内細菌叢の変化を介してアテローム性動脈硬化を抑制し、EPA と極長鎖一価不飽和脂肪酸は異なる機序で血管内皮機能の改善し、相乗効果をもたらすことが明らかとなった（図 9）。本研究成果により、産業技術シーズとしてのサンマ魚油由来の極長鎖一価不飽和脂肪酸の可能性が明らかとなったことから、今後は実社会への応用を目指すことで科学技術基本計画に貢献する。

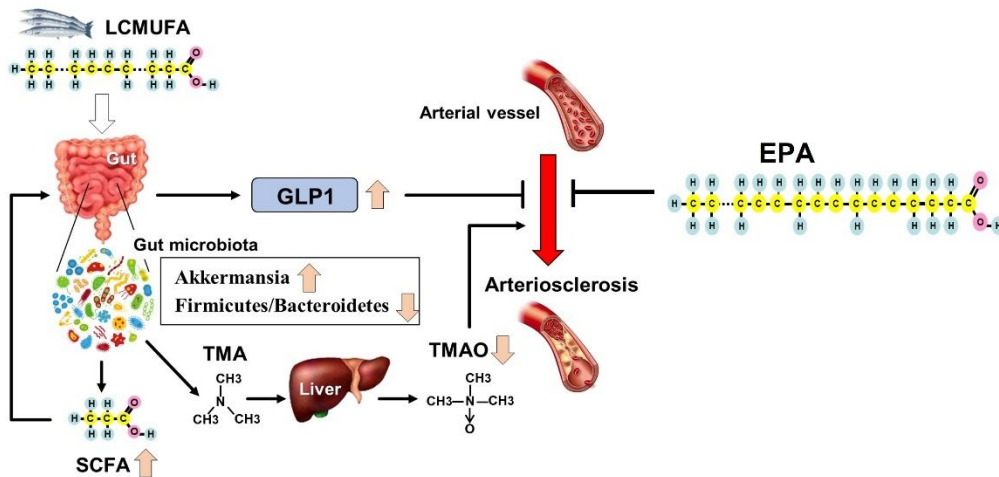


図 9 . 極長鎖一価不飽和脂肪酸 LCMUFA と EPA の作用部位(Graphical Abstract)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Tsutsumi Rie, Yamasaki Yuki, Takeo Jiro, Miyahara Hiroko, Sebe Mayu, Bando Masahiro, Tanba Yousuke, Mishima Yuna, Takeji Kana, Ueshima Nanako, Kuroda Masashi, Masumoto Saeko, Harada Nagakatsu, Fukuda Daiju, Yoshimoto Ryoko, Tsutsumi Yasuo M, Aihara Ken-ichi, Sata Masataka, Sakaue Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Long-chain monounsaturated fatty acids improve endothelial function with altering microbial flora	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Research	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) 10.1016/j.trsl.2021.03.016	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 Nakanishi Nobuto, Tsutsumi Rie, Hara Kanako, Matsuo Masafumi, Sakaue Hiroshi, Oto Jun	4. 巻 10
2. 論文標題 Urinary Titin N-Fragment as a Biomarker of Muscle Atrophy, Intensive Care Unit-Acquired Weakness, and Possible Application for Post-Intensive Care Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 614 ~ 614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10040614	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 Ishihara Manabu, Nakanishi Nobuto, Tsutsumi Rie, Hara Kanako, Machida Kyoka, Yamamoto Nobuaki, Kanematsu Yasuhisa, Sakaue Hiroshi, Oto Jun, Takagi Yasushi	4. 巻 30
2. 論文標題 Elevated Urinary Titin and its Associated Clinical Outcomes after Acute Stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 105561 ~ 105561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105561	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 Okamatsu-Ogura Yuko, Kuroda Masashi, Tsutsumi Rie, Tsubota Ayumi, Saito Masayuki, Kimura Kazuhiro, Sakaue Hiroshi	4. 巻 113
2. 論文標題 UCP1-dependent and UCP1-independent metabolic changes induced by acute cold exposure in brown adipose tissue of mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Metabolism	6. 最初と最後の頁 154396 ~ 154396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metabol.2020.154396	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 Nakanishi Nobuto, Oto Jun, Tsutsumi Rie, Yamamoto Tomoko, Ueno Yoshitoyo, Nakataki Emiko, Itagaki Taiga, Sakaue Hiroshi, Nishimura Masaji	4. 巻 48
2. 論文標題 Effect of Electrical Muscle Stimulation on Upper and Lower Limb Muscles in Critically Ill Patients: A Two-Center Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Critical Care Medicine	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) 10.1097/CCM.0000000000004522	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 Narasaki Yoko, Yamasaki Michiyo, Matsuura Sayaka, Morinishi Mayumi, Nakagawa Tomomi, Matsuno Mami, Katsumoto Misaki, Nii Sachi, Fushitani Yuka, Sugihara Kohei, Noda Tsuneyuki, Yoneda Takeshi, Masuda Masashi, Yamanaka-Okumura Hisami, Takeda Eiji, Sakaue Hiroshi, Yamamoto Hironori, Taketani Yutaka	4. 巻 30
2. 論文標題 Phosphatemic Index Is a Novel Evaluation Tool for Dietary Phosphorus Load: A Whole-Foods Approach	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Renal Nutrition	6. 最初と最後の頁 493 ~ 502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.jrn.2020.02.005	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 Nakanishi Nobuto, Tsutsumi Rie, Hara Kanako, Takashima Takuya, Nakataki Emiko, Itagaki Taiga, Matsuo Masafumi, Oto Jun, Sakaue Hiroshi	4. 巻 48
2. 論文標題 Urinary Titin Is a Novel Biomarker for Muscle Atrophy in Nonsurgical Critically Ill Patients: A Two-Center, Prospective Observational Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 1327 ~ 1333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CCM.0000000000004486	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 Miyatake Yumiko, Mishima Yuna, Tsutsumi Rie, Otani Tamaki, Suemasa Naoya, Masumoto Saeko, Kuroda Masashi, Sakaue Hiroshi	4. 巻 528
2. 論文標題 Assessment of insulin resistance in the skeletal muscle of mice using positron emission tomography/computed tomography imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 499 ~ 505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.165	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 Nagakatsu, Gotoda Yuka, Hatakeyama Adzumi, Nakagawa Tadahiko, Miyatake Yumiko, Kuroda Masashi, Masumoto Saeko, Tsutsumi Rie, Nakaya Yutaka, Sakaue Hiroshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Differential regulation of Actn2 and Actn3 expression during unfolded protein response in C2C12 myotubes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Muscle Research and Cell Motility	6. 最初と最後の頁 199 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10974-020-09582-7	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 Kuroda Masashi, Nishiguchi Misa, Ugawa Naho, Ishikawa Etsuko, Kawabata Yasuyo, Okamoto Saya, Sasaki Waka, Miyatake Yumiko, Sebe Mayu, Masumoto Saeko, Tsutsumi Rie, Harada Nagakatsu, Sakaue Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Interferon regulatory factor 7 mediates obesity-associated MCP-1 transcription	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0233390	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 Hosooka Tetsuya, Tamori Yoshikazu, Aoki Chikako, Matsui Sho, Sasaki Tsutomu, Kitamura Tadahiro, Kuroda Masashi, Sakaue Hiroshi, Nomura Kazuhiro, Yoshino Kei, Nabatame Yuko, Itoh Yoshito, Yamaguchi Kanji, Hayashi Yoshitake, Nakae Jun, Accili Domenico, Yokomizo Takehiko, Ogawa Wataru	4. 巻 117
2. 論文標題 The PDK1-FoxO1 signaling in adipocytes controls systemic insulin sensitivity through the 5-lipoxygenase leukotriene B4axis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 11674 ~ 11684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1921015117	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 Horiguchi Taigo, Miyatake Yumiko, Miyoshi Keiko, Tanimura Ayako, Hagita Hiroko, Sakaue Hiroshi, Noma Takafumi	4. 巻 67
2. 論文標題 Gene-expression profile reveals the genetic and acquired phenotypes of hyperactive mutant SPORTS rat	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 51 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.67.51	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 Sebe Mayu, Tsutsumi Rie, Oyama Takuro, Horikawa Yousuke T., Uemura Yuta, Kakuta Nami, Sakai Yoko, Morio Atsushi, Miyoshi Hirotsugu, Kondo Takashi, Urabe Tomoaki, Noda Yuko, Kamiya Satoshi, Saeki Noboru, Kuroda Masashi, Tanaka Katsuya, Tsutsumi Yasuo M., Sakaue Hiroshi	4. 巻 67
2. 論文標題 Assessment of postoperative nutritional status and physical function between open surgical aortic valve replacement and transcatheter aortic valve implantation in elderly patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 139 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.67.139	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 Satomi Shiho, Morio Atsushi, Miyoshi Hirotsugu, Nakamura Ryuji, Tsutsumi Rie, Sakaue Hiroshi, Yasuda Toshimichi, Saeki Noboru, Tsutsumi Yasuo M.	4. 巻 245
2. 論文標題 Branched-chain amino acids-induced cardiac protection against ischemia/reperfusion injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 117368 ~ 117368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2020.117368	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 Masuda Masashi, Yamamoto Hironori, Takei Yuichiro, Nakahashi Otoki, Adachi Yuichiro, Ohnishi Kohta, Ohminami Hirokazu, Yamanaka-Okumura Hisami, Sakaue Hiroshi, Miyazaki Makoto, Takeda Eiji, Taketani Yutaka	4. 巻 477
2. 論文標題 All-trans retinoic acid reduces the transcriptional regulation of intestinal sodium-dependent phosphate co-transporter gene (Npt2b)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical Journal	6. 最初と最後の頁 817 ~ 831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20190716	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 Kuroda Masashi, Onoyama Rumi, Sasaki Waka, Sebe Mayu, Kitamura Tadahiro, Masumoto Saeko, Tsutsumi Rie, Harada Nagakatsu, Sakaue Hiroshi	4. 巻 525
2. 論文標題 DNA methylation status influences insulin-induced glucose transport in 3T3-L1 adipocytes by mediating p53 expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 39 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.038	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 Horiguchi Taigo, Miyatake Yumiko, Miyoshi Keiko, Tanimura Ayako, Hagita Hiroko, Sakaue Hiroshi, Noma Takafumi	4. 巻 67
2. 論文標題 Gene-expression profile reveals the genetic and acquired phenotypes of hyperactive mutant SPORTS rat	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 51 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.67.51	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 Kuroda Masashi, Nishiguchi Misa, Ugawa Naho, Ishikawa Etsuko, Kawabata Yasuyo, Okamoto Saya, Sasaki Waka, Miyatake Yumiko, Sebe Mayu, Masumoto Saeko, Tsutsumi Rie, Harada Nagakatsu, Sakaue Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Interferon regulatory factor 7 mediates obesity-associated MCP-1 transcription	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0233390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0233390	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 Shinohara Masakazu, Senga Yoko, Tamori Yoshikazu, Aoki Chikako, Matsui Sho, Sasaki Tsutomu, Kitamura Tadahiro, Sakaue Hiroshi, Nomura Kazuhiro, Yoshino Kei, Nabatame Yuko, Itoh Yoshito, Yamaguchi Kanji, Hayashi Yoshitake, Accili Domenico, Yokomizo Takehiko, Seino Susumu, Kasuga Masato, Ogawa Wataru	4. 巻 117
2. 論文標題 The PDK1-FoxO1 signaling in adipocytes controls systemic insulin sensitivity through the 5-lipoxygenase-eukotriene B4 axis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 11674-11684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1921015117	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 Sebe Mayu, Tsutsumi Rie, Oyama Takuro, Horikawa Yousuke T., Uemura Yuta, Kakuta Nami, Sakai Yoko, Morio Atsushi, Miyoshi Hirotsugu, Kondo Takashi, Urabe Tomoaki, Noda Yuko, Kamiya Satoshi, Saeki Noboru, Kuroda Masashi, Tanaka Katsuya, Tsutsumi Yasuo M., Sakaue Hiroshi	4. 巻 67
2. 論文標題 Assessment of postoperative nutritional status and physical function between open surgical aortic valve replacement and transcatheter aortic valve implantation in elderly patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 139 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.67.139	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 Shiuchi Tetsuya, Miyatake Yumiko, Otsuka Airi, Chikahisa Sachiko, Sakaue Hiroshi, Sei Hiroyoshi	4. 巻 514
2. 論文標題 Role of orexin in exercise-induced leptin sensitivity in the mediobasal hypothalamus of mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 166 ~ 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.145	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 Bando Masahiro, Masumoto Saeko, Kuroda Masashi, Tsutsumi Rie, Sakaue Hiroshi	4. 巻 66
2. 論文標題 Effect of olive oil consumption on aging in a senescence-accelerated mice-prone 8 (SAMP8) model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 241 ~ 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.66.241	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 Nakanishi Nobuto, Tsutsumi Rie, Okayama Yoshihiro, Takashima Takuya, Ueno Yoshitoyo, Itagaki Taiga, Tsutsumi Yasuo, Sakaue Hiroshi, Oto Jun	4. 巻 7
2. 論文標題 Monitoring of muscle mass in critically ill patients: comparison of ultrasound and two bioelectrical impedance analysis devices	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Intensive Care	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40560-019-0416-y	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6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 阪上 浩, 丹波 洋介, 宮原 裕子, 竹尾 仁良, 板東 正浩, 瀬部 真由, 山崎 幸, 竹治 香菜, 黒田 雅士, 升本 早枝子, 堤 理恵
2. 発表標題 血管内皮機能改善作用を有する新たな機能性脂質の同定
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阪上 浩, 丹波 洋介, 宮原 裕子, 竹尾 仁良, 板東 正浩, 瀬部 真由, 山崎 幸, 竹治 香菜, 黒田 雅士, 升本 早枝子, 堤 理恵
2. 発表標題 血管内皮機能改善作用を有する新たな機能性脂質の同定
3. 学会等名 日本糖尿病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阪上 浩 堤 理恵
2. 発表標題 肥満から読み解く高齢者栄養の問題点と管理の実際
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

1. 発表者名 米田 祥広、阪上浩
2. 発表標題 極長鎖一価不飽和脂肪酸は腸内細菌叢の変化を介して血管内皮機能を改善する
3. 学会等名 徳島医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米田 祥広、阪上浩
2. 発表標題 極長鎖一価不飽和脂肪酸は腸内細菌叢の変化を介して血管内皮機能を改善する
3. 学会等名 日本栄養食糧学会 中国四国支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rie Tsutsumi, Hiroshi sakaue
2. 発表標題 Long-chain monounsaturated fatty acids improve endothelial function with altering microbial flora
3. 学会等名 International Symposium on Atherosclerosis (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1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
研究分担者	黒田 雅士 (KURODA Masashi)  (00803579)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・特任助教  (16101)	
研究分担者	堤 理恵 (TSUTSUMI Rie)  (80510172)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・講師  (16101)	

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	National Institutes of Health		