

令和 2 年 7 月 15 日現在

機関番号：32618

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K00809

研究課題名(和文) 血管病予防食品開発の新展開-血漿中エクソソームの疾病予防バイオマーカーの探索-

研究課題名(英文) New Development of Foods for Preventing Vascular Diseases-Search for Biomarkers for Disease Prevention on the plasma Exosomes-

研究代表者

中村 彰男 (Nakamura, Akio)

実践女子大学・生活科学部・教授

研究者番号：30282388

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)：タバコの主流煙に含まれるニコチンをヒト血管平滑筋細胞に暴露することで、動脈硬化疾患モデル細胞を構築した。このヒト疾患モデル細胞を用いて、血管平滑筋細胞の収縮型から遊走・増殖型への形質転換に関わる分子の同定を血管平滑筋細胞が分泌するエクソソームに着目して行った。血管平滑筋細胞から分泌されるエクソソームの培養上清からの単離法を確立した。このエクソソームに含まれるマイクロRNAやペプチドを解析したところ、特徴的なマイクロRNAやペプチドがいくつか同定された。今後はそれらの中から疾患バイオマーカーとなる候補を探すとともに、食品成分から動脈硬化の予防となる化合物の探索に応用する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究代表者は、喫煙において、タバコの主流煙に含まれるニコチンがアテローム性動脈硬化症の危険因子であり、このニコチンが血管平滑筋細胞を収縮型から増殖型に形質転換することでアテローム形成を促すことを明らかにした。近年、細胞が分泌するエクソソームと呼ばれる小胞に含まれる分子ががんの早期発見のための疾患バイオマーカーとして世界中で注目されている。我々は独自に構築したアテローム性動脈硬化症ヒト疾患モデル細胞を用いて、分泌されるエクソソームが運搬する分子をバイオマーカーとして利用し、動脈硬化性疾患に対して改善効果が期待されている機能性食品成分の科学的根拠を調べることで一次予防に貢献できると考えている。

研究成果の概要(英文)：We constructed the model cell of arteriosclerosis by exposing human vascular smooth muscle cells to the nicotine contained in the mainstream of cigarette smoke. Using this human disease model cell, the identification of molecules involved in the transformation of vascular smooth muscle cells from contraction type to migration/proliferation type was carried out focusing on exosomes secreted from the vascular smooth muscle cells. At first, we established an isolation method of exosomes secreted from vascular smooth muscle cells from the culture supernatant. Secondary, we analyzed the micro RNAs and peptides contained in this exosome. As a result, we found some characteristic microRNAs and peptides. In the future, we would like to search for candidates for disease biomarkers among them and apply them to search for compounds that prevent arteriosclerosis from food ingredients.

研究分野：分子栄養学

キーワード：喫煙 ニコチン アテローム性動脈硬化症 血管平滑筋細胞 形質転換 オミックス研究 マイクロRNA ヒト疾患モデル細胞

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

近年、我が国においては深刻な高齢化社会を迎えており、さらに食生活の欧米化がもたらす生活習慣の変化により、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症などの動脈硬化性疾患が増加している。特にアテローム性動脈硬化症の患者は、のちに冠動脈性心疾患や脳卒中を起こすことが多く、その予防と治療が重要な課題となっている。このアテローム性動脈硬化症の起因の一つとして血管平滑筋細胞の収縮型細胞から遊走・増殖型細胞への形質転換が注目されている。

血管平滑筋細胞は血管の中膜を形成し、通常は血管収縮や弾力性などに寄与しているが、ニコチンやストレスなどの外因により血管平滑筋細胞は形質転換を引き起こし、収縮能のない脱分化した増殖・遊走型細胞に変化する。それらはまるで癌細胞のように活発に増殖を繰り返しながら中膜から内膜へと遊走し、コレステロールを蓄積したマクロファージと共に血管内膜に蓄積しながら、動脈内膜に肥厚を形成する。最終的には患部は動脈硬化症により狭窄やがて閉塞する。

研究代表者は嗜好品のタバコの煙に含まれるニコチンがどのようなメカニズムで血管平滑筋細胞に直接作用し、形質転換を引き起こすかをオミックス研究によりその分子機構を明らかにしてきた (*Atherosclerosis*, 2014, *J. Pharmacol. Sci.*, 2011)。そして、ヒト血管平滑筋細胞のオミックス研究において動脈硬化性疾患に血管平滑筋細胞の形質転換機構の調節因子としての小さなマイクロRNAが関与していることを発見した。

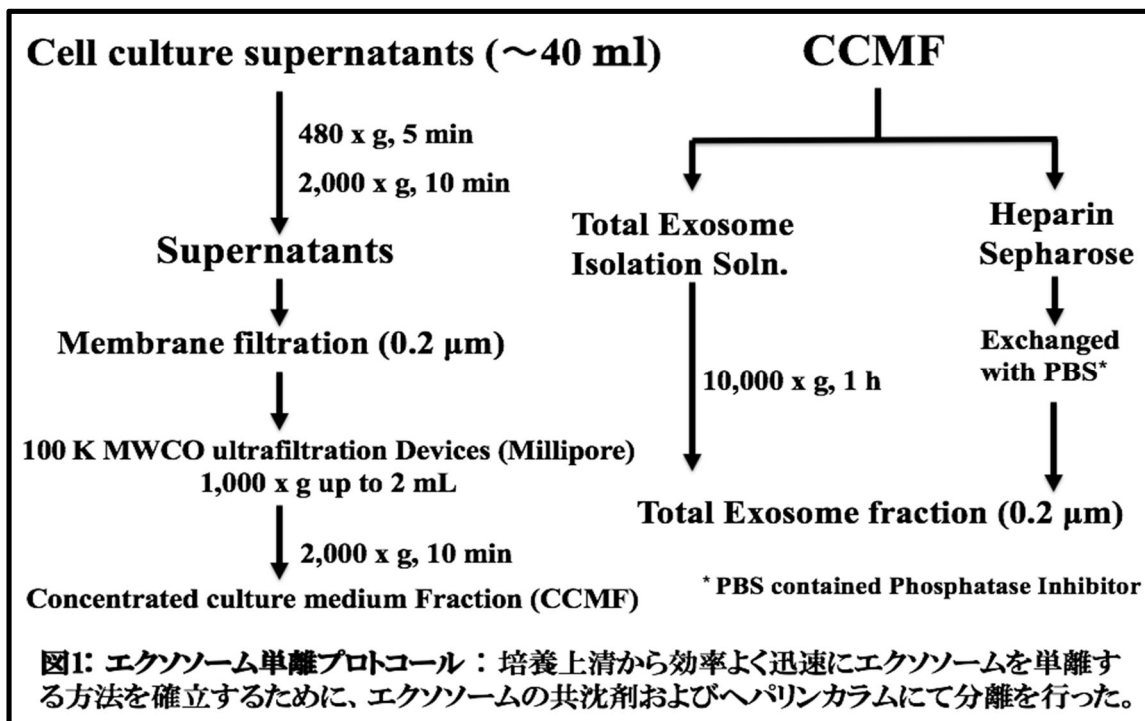
2. 研究の目的

ヒト血管平滑筋細胞 (HuSMC) にニコチンを暴露させ、遊走・増殖型へと形質転換した血管平滑筋細胞の培養上清に特異的に含まれるマイクロRNAの網羅的遺伝子解析から、細胞遊走能を促進させる4種類のmiRNAを発見した。さらに、これらのmiRNAが、がん細胞をはじめとする様々な細胞から細胞外に分泌されるエクソソームと呼ばれる細胞外小胞体にも含まれる可能性が浮上した。そこで、HuSMCにニコチンを暴露することで、動脈硬化性疾患で見られるヒト疾患モデル細胞を構築した。この細胞が分泌するエクソソームから、1) 正常な収縮型の細胞が遊走・増殖型へと形質転換する分子機構の解明と2) エクソソームに含まれる新規バイオマーカーの探索から血管病を予防する食品成分のスクリーニングを目指した応用研究に発展させることを目的として研究を遂行した。

3. 研究の方法

(1) 培養上清からのエクソソームの単離

エクソソームの単離方法には(1)超遠心法、(2)エクソソーム共沈試薬、(3)特異的抗体アフィニティーカラム、(4)ヘパリンアフィニティーカラム法がある。(1)は古くから行われている方法であるが得られるエクソソームの純度が悪く、(3)は得られるエクソソームの純度は高いが費用対効果が悪い。そこで、培養上清のように希釈されているエクソソームを濃縮しながら精製する手法として、限外濾過と(2)エクソソーム共沈試薬あるいは(4)ヘパリンアフィニティーカラム法の組み合わせで、効率よくエクソソームを濃縮する方法の検討を行った。



(2) エクソソームに含まれるペプチドのプロテオーム解析

分化・収縮型の HuSMC にニコチンを暴露し、5 日間培養した培養上清から濃縮したエクソソームを (1) で確立した方法で Invitrogen 社の Total Exosome Isolation solution を用いて、エクソソームの沈澱として単離した。ニコチン暴露とコントロールの2つの細胞で濃縮・単離したエクソソームは TritonX-100 で脱膜し、8 M 尿素で溶解後、還元・アルキル化処理を行った。プロテアーゼによる切断は 37 でトリプシンとリシルエンドペプチダーゼにて24時間行った。切断したペプチドはジーエルサイエンス社のモノリス C18 スピнкаラム (MonoSpin® C18) にて脱塩・濃縮後、リン酸化ペプチドを解析することも踏まえて、Sciex QTRAP® 4500 LC/MS/MS にてポジティブモードとネガティブモードの両方で質量スペクトルデータを取得した。得られた質量スペクトルデータは Sciex 社の ProteinPilot ソフトウェアを用いて、PMF (Peptide Mass Fingerprint) 解析を行い、エクソソームに含有しているペプチドの同定を行った。

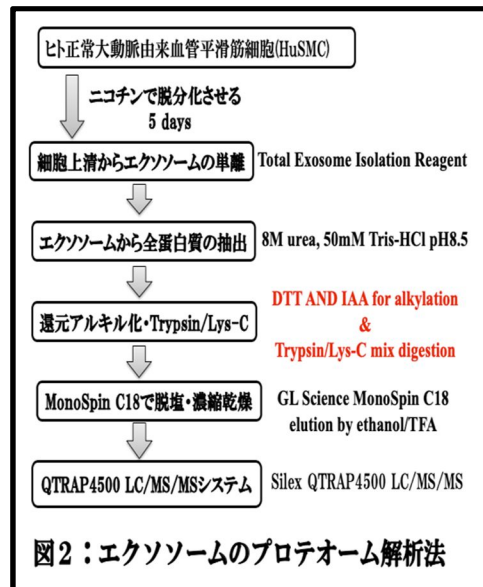


図2：エクソソームのプロテオーム解析法

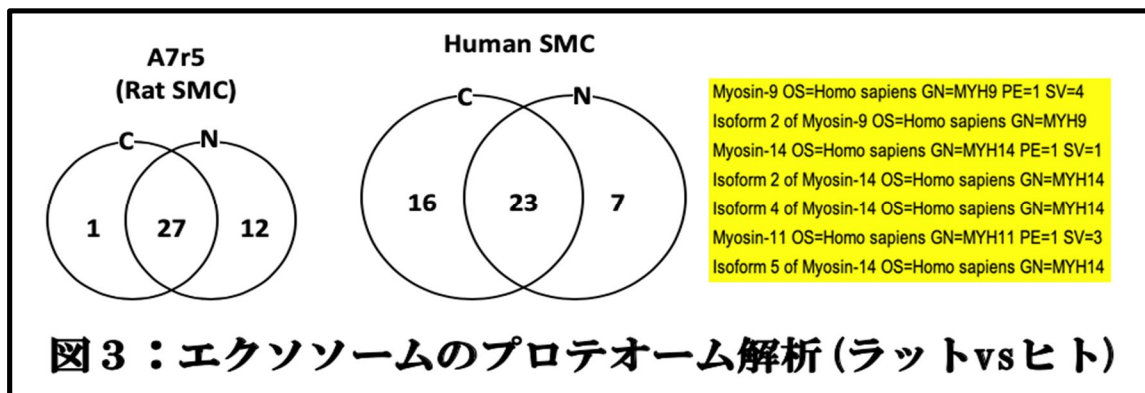
4. 研究成果

(1) 培養上清からのエクソソームの単離法の確立

培養上清に含まれるエクソソームは血漿などのサンプルと比較すると薄まっており濃縮過程を従来の超遠心法などと比較し検討した。その結果、図1で示すようなプロトコールを確立した。具体的には2ステップの遠心により細胞デブリスを取り除き、0.22 μm のポアサイズのディスクフィルターを通過させた濾液を Amicon® Ultra 遠心式限外ろ過フィルターユニット (MWCO:100K) で濃縮した。40 mL あったエクソソームを含む濾液はこの時点で数 mL まで濃縮された。エクソソームの濃度は簡易的に NanoDrop spectrophotometer を用いて 280nm の吸収波長から推定した。純度は抗CD63抗体を用いたウェスタンブロッティング法により決定した。ヘパリンアフィニティーカラムを用いたエクソソームの単離精製法が報告された (*Sci. Rep.* 2015 19;5: 10266.) ので、この論文の方法に従い、培養上清から濃縮したエクソソームを単離したが様々なタンパク質の混入があり、その後の質量分析には使用できなかった。そこで、Invitrogen 社の Total Exosome Isolation solution を用いて濃縮したエクソソームを単離したところ良好な結果が得られた。本研究では図1で示したエクソソームの共沈剤を用いた方法により濃縮・単離したエクソソームをマイクロ RNA およびプロテオーム解析に使用した。

(2) エクソソームのプロテオーム解析

HuSMC にニコチンを暴露したものとコントロール細胞をそれぞれ5日間培養した培養上清から単離したエクソソームを TritonX-100 で脱膜し、8 M 尿素でタンパク質を可溶化した。図2で示すように、上記の方法で述べたショットガン法により得られたペプチドは QTrap4500 LC/MS/MS により質量スペクトルデータを取得した。ProteinPilot の PMF 検索でコントロールの細胞から分泌されたエクソソームからは39種類のペプチドが、ニコチンを暴露した細胞から分泌されたエクソソームからは30種類のペプチドが同定された。そのうちニコチン暴露で特異的に同定された9種類のペプチドにはミオシン9、11および14のような非常に特殊なタンパク質が含まれていた。図3ではラットの大動脈血管平滑筋細胞株を用いて同様の方法で行ったプロテオーム解析で得られたデータも示している。現在、網羅的遺伝子解析で得られたマイクロ RNA のデータとあわせて、バイオマーカーとなる候補の検証を引き続き行っている。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 河原田律子, 小浜智子, 中村彰男	4. 巻 19
2. 論文標題 糖尿病妊娠モデル動物を用いた子宮内高血糖環境が次世代に与える影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 糖尿病と妊娠	6. 最初と最後の頁 49-52
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 河原田律子, 大上桜香, 小浜智子, 中村彰男	4. 巻 19
2. 論文標題 子宮内高血糖がラット新生仔の神経細胞に与える影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 糖尿病と妊娠	6. 最初と最後の頁 79-81
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 Okada, C. Y., Nakamura, A., Ogawa, K., Kohama, K., Kaneko, T. S.	4. 巻 77
2. 論文標題 Profiles of Physarum Microplasmodial Phosphatase Activity Crucial to Cytoplasmic Streaming and Spherule Formation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Biochem. Biophys.	6. 最初と最後の頁 357-366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12013-019-00885-2	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 河原田律子, 中村彰男	4. 巻 53
2. 論文標題 妊娠糖尿病の食事の重要性 n-3系不飽和脂肪酸の役割	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 食品と開発【2018年2月号・特集】食品抗酸化能評価の最前線	6. 最初と最後の頁 4-6
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 中村彰男、河原田律子	4. 巻 81
2. 論文標題 生活習慣病と子ども DOHaDの基礎 動物実験から	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児科診療	6. 最初と最後の頁 1273-1277
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 Kawaharada R, Masuda H, Chen Z, Blough E, Kohama T, Nakamura A.	4. 巻 57
2. 論文標題 Intrauterine hyperglycemia-induced inflammatory signalling via the receptor for advanced glycation end products in the cardiac muscle of the infants of diabetic mother rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European journal of nutrition	6. 最初と最後の頁 2701-2712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00394-017-1536-6.	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 該当する

1. 著者名 中村彰男、河原田律子	4. 巻 55
2. 論文標題 子宮内高血糖環境より胎児の心臓を保護する -3系不飽和脂肪酸の役割	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 化学と生物	6. 最初と最後の頁 319-325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1271/kagakutoseibutsu.55.319	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 河原田律子、小浜智子、中村彰男	4. 巻 17
2. 論文標題 妊娠中の -3系不飽和脂肪酸の摂取とその有益な効果	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 糖尿病と妊娠	6. 最初と最後の頁 7-14
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 Zhang, Y., Kawamichi, H., Kohama, K., and Nakamura, A.	4. 巻 48
2. 論文標題 Calcium-mediated regulation of recombinant hybrids of full-length Physarum myosin heavy chain with Physarum/scallop myosin light chains.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Acta. Biochim. Biophys. Sin.	6. 最初と最後の頁 536-543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/abbs/gmw031.	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 Kawaharada, R., Nakamura, A., Takahashi, K., Kikuchi, H., Oshima, Y., and Kubohara, Y.	4. 巻 155
2. 論文標題 Oral administration of Dictyostelium differentiation-inducing factor 1 lowers blood glucose levels in streptozotocin- induced diabetic rats.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Life Sci.	6. 最初と最後の頁 56-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2016.04.032.	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 河原田律子・小浜智子・中村彰男	4. 巻 17
2. 論文標題 妊娠中の -3系不飽和脂肪酸摂取とその有用な効果	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 糖尿病と妊娠	6. 最初と最後の頁 91-95
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 Yokota, H., Tsuzuki, A., Shimada, Y., Imai, A., Utsumi D, Tsukahara T, Matsumoto M, Amagase, K., Iwata, K., Nakamura, A., Yabe-Nishimura, C., and Kato, S.	4. 巻 360
2. 論文標題 NOX1/NADPH Oxidase Expressed in Colonic Macrophages Contributes to the Pathogenesis of Colonic Inflammation in Trinitrobenzene Sulfonic Acid-Induced Murine Colitis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Pharmacol. Exp. Ther.	6. 最初と最後の頁 192-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.116.235580	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

〔学会発表〕 計29件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 中村彰男、小濱一弘
2. 発表標題 ミオシン軽鎖キナーゼのアクチン連関による非キナーゼ活性について
3. 学会等名 第61回日本平滑筋学会総会(名古屋) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村彰男、大上桜香、清水愛美、徳永弥生、大井聡美、河原田律子
2. 発表標題 子宮内高血糖環境が胎児の神経グリア細胞に及ぼす影響に関して
3. 学会等名 第8回日本DOHaD学会学術集会(東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tokunaga, Y., Kawaharada, R., Ishida, C., and Nakamura, A.
2. 発表標題 Effects of saturated fatty acids on skeletal muscle differentiation in an intrauterine hyperglycemic environment.
3. 学会等名 93rd Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society (Yokohama, Japan)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakamura, A., Ookami, H., Shimizu, M., Ooi, S., Tokunaga, Y., Sasaki, Y., and Kawaharada, R.
2. 発表標題 Effects of AGEs on the rat neuronal cells in the intrauterine hyperglycaemic environment.
3. 学会等名 93rd Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society (Yokohama, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河原田律子、大上桜香、中野美穂、石田千聡、柿澤 朱音、辻野 真衣、柳 美帆、中村彰男
2. 発表標題 子宮内高血糖環境が新生仔ラットの神経細胞に及ぼす影響
3. 学会等名 日本糖尿病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chisa Y Okada, Akio Nakamura, Susumu Takekoshi, Kazuhiro Kohama and Takako S
2. 発表標題 Molecular imaging and biochemical analysis for the Physarum starvation response
3. 学会等名 第91回 日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大上桜香、河原田律子、中村彰男
2. 発表標題 糖尿病妊婦から生まれてきた子供はアルツハイマー型認知症を発症するか？
3. 学会等名 第65回 日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河原田律子、小浜智子、中村彰男
2. 発表標題 子宮内高血糖がラット新生仔の脳神経細胞に及ぼす影響
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・妊娠学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ritsuko Kawaharada and Akio Nakamura
2. 発表標題 Effects of intrauterine hyperglycaemia on brain neurons in neonatal rats
3. 学会等名 The 14th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases (AD/PD 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 彰男、岸 博子、河原田 律子、小林 誠、小濱 一弘
2. 発表標題 酸化ストレスにより生じたヒト大動脈平滑筋細胞のカルボニル修飾タンパク質の機能プロテオーム解析
3. 学会等名 第59回日本平滑筋学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakamura, A., Imai, M., Inoue, A., Okami H., Sato, A., Yano, A., Kawaharada, R.,
2. 発表標題 Intrauterine hyperglycemia induced the inflammatory signalling in the cardiac muscle of the infants of diabetic mother rats
3. 学会等名 10th World Congress on Development Origins of Health and Disease
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村彰男, 今井美緒, 井上梓, 大上桜香, 佐藤亜耶, 矢野杏菜, 河原田律子
2. 発表標題 子宮内高血糖環境はAGEs/RAGEシグナルによる心筋細胞の慢性炎症を引き起こす。
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田 千沙、中村 彰男、小濱 一弘、金子 堯子
2. 発表標題 新規ホスファターゼが担う飢餓ストレス応答機構解明に向けた分子イメージング手法の開発
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakamura, A., and Kawaharada, R.
2. 発表標題 Myocardial protection by fish oil on infants of diabetic mother.
3. 学会等名 18th World Congress of Food Science and Technology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nakamura, A., Kishi, H., Kawaharada, R., Kobayashi, S. and Kohama, K.
2. 発表標題 Analysis of Protein modification by the active ingredient from nicotine- and tar- free cigarette smoke extract.
3. 学会等名 19th International Vascular Biology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nakamura, A., and Kawaharada, R.
2. 発表標題 Intrauterine hyperglycemia induced impaired insulin signaling and insulin resistance on the cardiac muscle in infant of diabetic mothers.
3. 学会等名 5th Conference on Prenatal Programming and Toxicity (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nakamura, A., and Kawaharada, R.
2. 発表標題 The effect of maternal eicosapentaenoic acid supplementation on infant cardiovascular disease.
3. 学会等名 5th Annual Global Health Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 河原田律子・中村彰男
2. 発表標題 高血糖環境がラット心筋細胞のインスリンシグナル伝達に及ぼす影響
3. 学会等名 第59回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 河原田律子・中村彰男
2. 発表標題 高血糖環境のラット心筋細胞におけるEPAの影響
3. 学会等名 第63回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 野口 礼於奈、大沢 湧雅、齋藤 和真、河原田 律子、中村 彰男
2. 発表標題 高グルコース培地中でのラット心筋芽細胞における EPAの影響
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中村彰男、陳震一、吉山伸司、河原田律子、小濱一弘
2. 発表標題 ニコチンは血管平滑筋細胞に直接作用し、収縮型から遊走・増殖型に形質転換させる
3. 学会等名 2017年 生体運動研究合同班会議
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村彰男・河原田律子
2. 発表標題 EPAは子宮内高血糖により誘発される糖尿病の母親の仔の心臓のインシュリンシグナル異常を改善した
3. 学会等名 第90回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村彰男、野口玲於奈、河原田律子
2. 発表標題 子宮内高血糖環境が胎児心筋細胞に与える影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2017年度大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawaharada R, Ichikawa S, Kofude C, Yajima M, Muramoto M, Nakamura A.
2. 発表標題 Eicosapentaenoic acid may improve the impaired signaling pathway of the cardiac muscle of infants.
3. 学会等名 12th Asian Congress of Nutrition (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 中村彰男, 吉山伸司, 陳震一, 河原田律子, 小濱一弘
2. 発表標題 ニコチンは血管平滑筋細胞に直接作用して形質転換を引き起こす
3. 学会等名 第57回日本平滑筋学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 河原田律子, 飯塚祐里, 石川春香, 中村碧乃, 横山未歩, 小浜智子, 中村彰男
2. 発表標題 高グルコース状態でのラット心筋芽細胞の分化過程におけるEPAの影響.
3. 学会等名 第31回 日本糖尿病・妊娠学会学術集会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 中村彰男, 河原田律子
2. 発表標題 高グルコース状態でのラット心筋細胞のシグナル伝達におけるEPAの影響.
3. 学会等名 第23回 日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Nakamura, A., and Kawaharada, R.
2. 発表標題 Eicosapentaenoic acid has improved the impaired insulin-signaling pathway of the cardiac muscle of infants
3. 学会等名 International Conference on Lipid Science & Technology 2015 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Kawaharada R, and Nakamura A.
2. 発表標題 Eicosapentaenoic acid supplementation during pregnancy improved the insulin signalling pathway in the cardiac muscles of infants of diabetic mothers.
3. 学会等名 International Conference on Lipid Science & Technology 2015 (国際学会)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 園田勝、佐々木康人、中村彰男	4. 発行年 2019年
2. 出版社 第一出版	5. 総ページ数 192
3. 書名 生化学 (サクセス管理栄養士・栄養士養成講座)第4版	

1. 著者名 Akio Nakamura and Ritsuko Kawaharada	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Humana Press, Cham	5. 総ページ数 514
3. 書名 Fish Oil and Cardiac Akt/mTOR-Mediated Insulin Resistance in Infants with Maternal Diabetes: Nutrition and Diet in Maternal Diabetes	

1. 著者名 Akio Nakamura	4. 発行年 2018年
2. 出版社 IntechOpen	5. 総ページ数 118
3. 書名 Effects of Nicotine Contained in Tobacco Mainstream Smoke on Vascular Smooth Muscle Cells; Atherosclerosis - Yesterday, Today and Tomorrow	

1. 著者名 Nakamura, A., and Kawaharada, R.	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer Press,	5. 総ページ数 14
3. 書名 Fish Oil and Cardiac Akt/mTOR-Mediated Insulin Resistance in Infants with Maternal Diabetes. In: "Nutrition and Diet in Maternal Diabetes: An Evidence-Based Approach (Nutrition and Health)". Edited by Rajkumar Rajendram, Victor R. Preedy, Vinood B. Patel.	

1. 著者名 Nakamura, A., and Kawaharada, R.	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Nova publisher	5. 総ページ数 p105-129
3. 書名 The Long-Term Cardiovascular Effects and Safety of Fish Oil among Women with Diabetes and Their Infants.;Fish Oil: Uses, Properties and Role in Human Healt. Edited by Frankie Burton.	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 後発酵茶由来の血圧上昇抑制作用を有する剤並びにそれを含む飲食品及び医薬	発明者 中村彰男、吉山伸司、田中夏女、河原田律子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、P150011345	取得年 2018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	岸 博子 (Kishi Hiroko) (40359899)	山口大学・大学院医学系研究科・准教授 (15501)	
研究分担者	河原田 律子(那須律子) (Kawaharada Ritsuko) (60383147)	高崎健康福祉大学・健康福祉学部・講師 (32305)	