

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：16101
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2018～2020
課題番号：18K08480
研究課題名(和文) 肥満脂肪組織慢性炎症におけるマクロファージH-フェリチンの機能解明と治療への応用
研究課題名(英文) The function and therapeutic application of macrophage-specific H-ferritin in chronic inflammation of obese adipose tissue
研究代表者
池田 康将 (IKEDA, Yasumasa)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授
研究者番号：60432754
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)：肥満・糖尿病におけるマクロファージ鉄の役割をLysM^{Cre}Fth^{KO}マウスで検討した。KOマウスではマクロファージ鉄量が野生型(WT)マウスの約半分であった。高脂肪飼料(HFD)を与えて肥満糖尿病を誘導し、通常飼料群と比較した。HFDを与えたWTマウスは、肥満(体重増加・脂肪肥大)ならびに耐糖能異常を呈したがKOマウスでその程度は軽度であった。肥大脂肪組織における炎症関連遺伝子発現と炎症細胞浸潤の増加も抑制されていた。またKOマウスでは体温、エネルギー消費量、熱産生遺伝子発現が上昇していた。マクロファージ鉄は脂肪組織炎症とエネルギー代謝制御を介して肥満糖尿病の進展に関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
健康長寿のための栄養素の重要性、特に微量元素についての研究が進展するにつれて新しい知見が次々と明らかにされている。鉄摂取量や生体内鉄量が多いと様々な疾患のリスクが高まることが報告されており、鉄摂取が病態をむしろ悪化させることが危惧される。その一方で、生体内鉄量を減らすことで病態の改善が得られるも、従来の除鉄は非特異的であり限界があった。本研究によって、マクロファージ鉄が慢性炎症制御の標的であること、FTHが新規の鉄制御標的遺伝子であることが明らかとなり、マクロファージ特異的に鉄除去可能な新たな治療法の創出へと応用・展開につながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the role of macrophage H-ferritin in obesity and diabetes using conditional macrophage-specific H-ferritin knockout (LysM-Cre Fth KO) mice. Iron concentration reduced, and mRNA expression of ferroportin increased, in macrophages from KO mice. HFD-induced obesity was lower in KO mice with the reduced mRNA expression of inflammatory cytokines, infiltrated macrophages and oxidative stress in the adipose tissue than WT mice. WT mice fed HFD had elevated iron concentration in fat and spleen, which was not observed in KO mice fed an HFD. Impaired both glucose tolerance and insulin sensitivity by HFD was alleviated in KO mice. Additionally, energy expenditure, mRNA expression of thermogenic genes, and body temperature were higher in KO mice with HFD than WT mice with HFD. The findings from this study highlight macrophage iron levels involves in the development of obesity and diabetes through regulating inflammatory response and energy metabolism in adipose tissue.

研究分野：循環代謝薬理学

キーワード：鉄 マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

鉄は生体内に最も多く存在する微量元素で生命機能維持に必須である一方、Fenton 反応の触媒を介して酸化ストレス産生にも関与する。ここ 20 年の間に、鉄は様々な疾患病態に関与しており、鉄除去により病態が改善することが明らかにされた。鉄は新たな病態増悪因子かつ治療標的であると考えられる。

肥満、糖尿病においても、生体内鉄量が増加すること(Diabetes Care 2005)や、鉄摂取量や生体内鉄量が多いほど罹患率、発症率が上昇すること(JAMA 2004)が報告されている。我々は、鉄キレート剤や鉄摂取制限による除鉄は、肥満・糖尿病ならびに糖尿病性腎症の進展を抑制することを明らかにした(Tajima and Ikeda, Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012, Ikeda et al. Am J Physiol Renal Physiol 2013)。このように生体内鉄量を減少させることで肥満糖尿病とその関連疾患の病態を改善できることが示唆される。しかしながら、これらは非特異的除鉄であるため、貧血をはじめとする副作用によって、その実臨床への適用には限界があった。そこで除鉄が最も効果を発揮する主たる臓器・組織を同定することによって副作用の少ない治療法開発につながる可能性がある。

肥満・糖尿病の基盤病態には、低レベルではあるが緩徐に持続・遷延する慢性炎症があり、その分子機序の解明は新たな治療標的の同定につながる。肥満脂肪組織における浸潤マクロファージの増加は、脂肪細胞との相互作用を介して炎症持続の悪循環形成に関わる。一方、マクロファージは老化赤血球食食による鉄リサイクル機構によって鉄恒常性維持に重要な役割を果たしているが、炎症性 M1 へと極性が転換した活性化マクロファージでは、鉄保持タンパク質 H-フェリチン (FTH) 発現の増加と鉄排出輸送体フェロポルチン(FPN)発現の低下によって鉄放出が抑制されるため鉄リサイクルが障害される (Haematologica. 2010)。また、マクロファージ鉄量増加は炎症性サイトカイン産生増加を促進する (Am J Physiol Gastrointest. Liver Physiol. 1999)。よって、マクロファージ FTH 発現の増加は細胞内鉄貯留の増加につながり、炎症性 M1 への極性転換を促進し慢性炎症悪循環を促進することが示唆される。

鉄貯蔵タンパクフェリチンには、FTH と L-フェリチン(FTL)の 2 種類のサブユニットがあるが、FTH は鉄を二価から三価に酸化する ferroxidase 活性を有し Fenton 反応を触媒する二価鉄を減少させるため、FTH は防御的作用を発揮する一方で、マクロファージ特異的 FTH 欠損により腎線維化抑制効果もいわれている。申請者は肥満マウスの脂肪組織において、FTH 発現が浸潤増加したマクロファージ局在と一致していること、除鉄によって FTH 発現/マクロファージ浸潤が抑制されること (Tajima and Ikeda, Am J Physiol Endocrinol Metab.2012) を見出した。マクロファージでは、FTH 発現増加は細胞内鉄貯留につながり炎症を促進することから、FTH とマクロファージ極性/鉄制御の関連性が示唆された。

2. 研究の目的

本研究の目的は、肥満・糖尿病の脂肪組織慢性炎症におけるマクロファージ FTH の機能について、マクロファージ極性変化と細胞内鉄代謝の関連性の明らかにすることにより、マクロファージ鉄制御による新規の炎症治療法の開発・応用へと展開するための基礎的知見を集積・確立することを目的とした。

3. 研究の方法

Lysosome M(LysM)-Cre マウスと FTH-floxed マウスを交配させてマクロファージで FTH を欠失するコンディショナルノックアウト(KO)マウスを作成した。LysM Cre-FTHKO マウスと野生型(WT)マウスを用いて、高脂肪飼料(HFD)負荷肥満・糖尿病群と正常飼料(ND)群を作成し、12 週間後に比較検討した。

(1) 肥満の慢性炎症におけるマクロファージ FTH の機能解析

①臓器鉄量変化と鉄代謝関連遺伝子の検討: 精巢上体脂肪、肝臓、腹腔内マクロファージ、脾臓の鉄量をフェロジン法で測定した。また腹腔内マクロファージにおいて細胞内鉄代謝に関わる transferrin receptor, ferroportin, heme oxygenase(HO)-1 の発現を調べた。

②マクロファージ極性の検討: 腹腔内マクロファージにおける FTH 欠損がマクロファージ極性に与える影響について、M1 マーカーである CD11b, TNF- α 、M2 マーカーである CD163, arginase-1 などで検討した。

③脂肪重量と脂肪細胞径の検討: 体重、脂肪組織重量、脂肪組織の HE 染色で脂肪細胞径を検討した。

④炎症性サイトカインとマクロファージ浸潤の解析: 肥満脂肪組織の炎症性サイトカイン・アディポカインの遺伝子発現、JNK, ERK の炎症性シグナルをリアルタイム PCR とウエスタンブロットで調べた。また、脂肪組織へのマクロファージ浸潤は F4/80 免疫組織化学で評価した。

⑤酸化ストレス評価: 脂肪組織の 4-hydroxynonenal(HNE)免疫組織化学、NADPH oxidase コンポーネントの p22phox 発現をリアルタイム PCR とウエスタンブロットで調べた。

⑥耐糖能、インスリン感受性、インスリンシグナル評価: 腹腔内ブドウ糖負荷、腹腔内インスリン負荷で耐糖能とインスリン感受性をそれぞれ検討した。また、脂肪組織、肝臓、骨格筋におけ

るインスリンにより活性化する糖取込みシグナル IRS-Akt シグナル経路についてウエスタンブロットで調べた。

⑦エネルギー代謝・消費量・熱量産生の測定：動物用メタボリックケージを用いて、代謝率、エネルギー消費量 (EE)、呼吸交換比 (RER) などの間接熱量測定を行った。加えて、直腸温測定を行った。

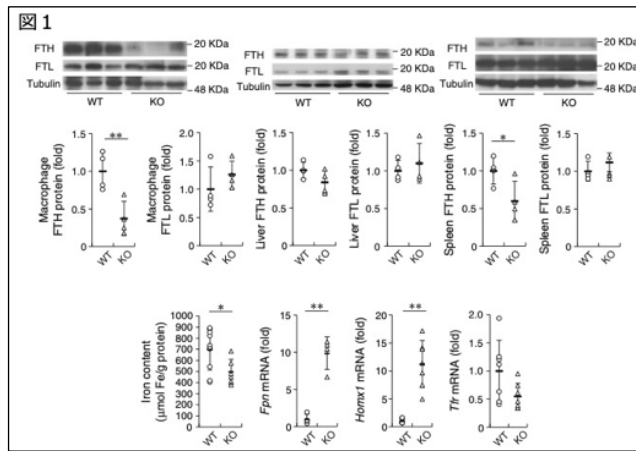
(2) 培養マクロファージを用いた検討：マウス由来マクロファージ RAW264.7 細胞に FTH siRNA をトランスフェクションして、lipopolysaccharide (LPS) 刺激による各種の遺伝子発現変化について評価した。

(3) 肥満糖尿病関連臓器障害におけるマクロファージ FTH の役割の解析
糖尿病性腎臓病におけるマクロファージ FTH の役割について、ストレプトゾトシン (STZ) 腹腔内投与により 1 型糖尿病モデルを作成して、また動脈硬化性病変におけるマクロファージ FTH の役割について、ApoEKO マウスと交配しダブルノックアウトマウスを作成し、それぞれ検討した。

4. 研究成果 (文献①より引用)

(1) マクロファージ FTH 欠損における表現型の解析

LysM Cre-FTHKO マウス (以下 KO マウス) の FTH 欠損を確認するため、マクロファージ、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣上体脂肪組織、骨格筋における FTH 遺伝子発現を検討し、KO マウスでは、マクロファージと肝臓において FTH の発現低下を認めた。FTH と FTL のタンパク発現は、マクロファージと脾臓において KO マウスで発現低下を認めたが、肝臓では差を認めなかった。また、KO マウスのマクロファージの鉄量は、野生型と比べて約 2/3 に減少しており、フェロポルチン、HMOX1 発現は増加、トランスフェリン発現は低下しており、KO マウスのマクロファージは M2 様表現型を呈していた (図 1)。



(2) HFD 負荷肥満糖尿病におけるマクロファージ FTH の役割の解析

HFD 負荷により、WT マウスは経過とともに体重と脂肪組織重量の増加がみられたが、KO マウスではその程度は軽度であった。また、飼料ベースのカロリー摂取では ND、HFD ともに WT と KO で差は認めなかった。脂肪組織 HE 染色による脂肪細胞経測定とそれによる分布においても、HFD 負荷 WT マウスでみられた脂肪細胞肥大は KO マウスで抑制されており、脂肪重量測定の結果と一致していた (図 2・3)。

末梢血検査では、KO では貧血を呈しておらず、WT と差がみられなかった。また WT、KO ともに HFD 負荷にて赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の増加がみられた。HFD 負荷による空腹時血糖上昇とインスリン値低下が WT マウスでみられたが、KO マウスでは WT と比べて空腹時血糖上昇とインスリン値低下の程度は軽度であった。(表 1)。

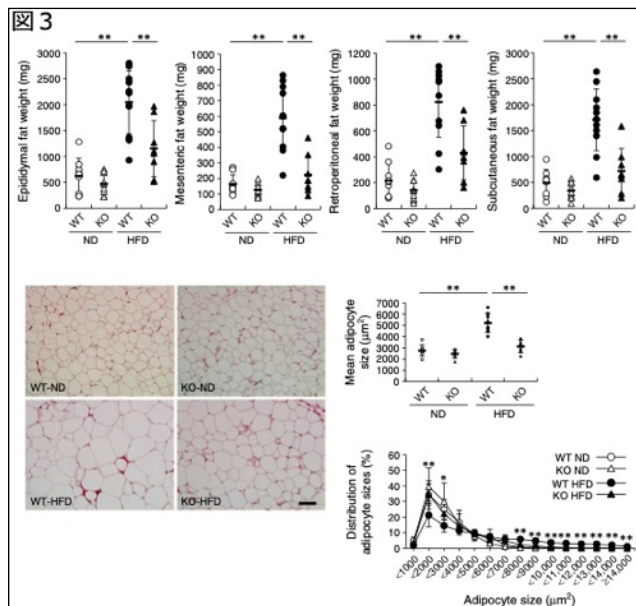
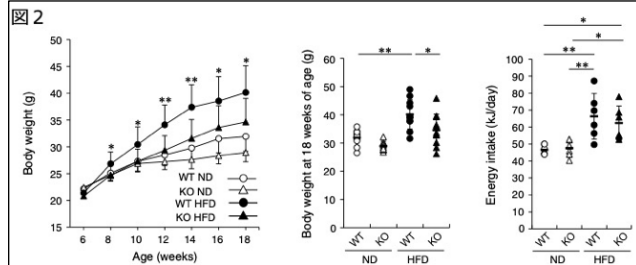


表1

	WT-ND	LysM-Cre <i>Fth</i> KO-ND	WT-HFD	LysM-Cre <i>Fth</i> KO-HFD
Erythrocytes ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	783 \pm 53	767 \pm 101	881 \pm 69 ^{*††}	901 \pm 115 ^{*††}
Haemoglobin (g/l)	115 \pm 8	117 \pm 4	132 \pm 11 ^{**††}	134 \pm 17 ^{**†}
Haematocrit (l)	0.361 \pm 0.030	0.363 \pm 0.038	0.414 \pm 0.035 ^{*†}	0.412 \pm 0.063 ^{*†}
MCV (fl)	46.1 \pm 2.2	47.6 \pm 2.5	45.9 \pm 1.6	45.5 \pm 1.8
MCH (pg/cell)	14.7 \pm 0.4	15.2 \pm 0.5*	15.0 \pm 0.6	14.8 \pm 0.4
MCHC (g/l)	318 \pm 9	321 \pm 9	328 \pm 9	326 \pm 13
Blood glucose (mmol/l)	4.2 \pm 0.6	4.3 \pm 0.5	6.1 \pm 1.0 ^{**††}	4.7 \pm 0.8 ^{††}
Plasma insulin (pmol/l)	18.8 \pm 2.1	29.2 \pm 22.2	428.5 \pm 355.6 ^{**††}	163.9 \pm 256.3 [†]

Data represent mean \pm SD; n = 10–15 in each group
^{*}p < 0.05, ^{**}p < 0.01 vs WT-ND; [†]p < 0.05, ^{††}p < 0.01 vs LysM-Cre *Fth* KO-ND; [‡]p < 0.05, ^{†††}p < 0.01 vs WT-HFD
MCH, mean corpuscular haemoglobin; MCHC, mean corpuscular haemoglobin concentration; MCV, mean corpuscular volume

病理組織像において、浸潤マクロファージは、HFD 負荷 WT マウスで増加していたが、KO マウスでは抑制されていた (図4)。また、脂肪組織における炎症性サイトカインも HFD 負荷 WT マウスで増加していたが、KO マウスでは軽減しており、炎症シグナル JNK のリン酸化の増加も KO マウスで抑制された。

酸化ストレスについて、脂肪組織の 4-HNE 染色の評価では、HFD 負荷によって WT マウスでは蛍光輝度の増強を認め、KO マウスは抑制された (図5)。

組織鉄量について、HFD 負荷によって WT マウスでは脂肪組織、脾臓の鉄量は増加し、KO マウスでは抑制された一方、マクロファージ鉄量は KO マウスで減少していたものの、HFD 負荷 WT マウスで増加はみられなかった (図6)。

耐糖能、インスリン抵抗性についてブドウ糖負荷試験、インスリン負荷試験でそれぞれ評価を行った。WT では HFD 負荷により両者とも増悪したが、KO マウスではそれらは軽減されており、加えて、脂肪組織において、HFD 負荷によるインスリンによる糖取り込みシグナル (Akt-IR β) の活性化の抑制も KO マウスでは軽度であった (図7)。

HFD 負荷による体重増加が KO マウスで軽度であったため、メタボリック装置を用いて間接熱量測定を行った。HFD 負荷群において、エネルギー代謝・消費量・熱量産生は WT と比較して KO マウスで増加を認め、直腸温も KO マウスで高値であった。また脂肪組織における熱量産生に関与する遺伝子発現も KO マウスで高値であり、脂肪組織のベージュ化が示唆された (図8)。

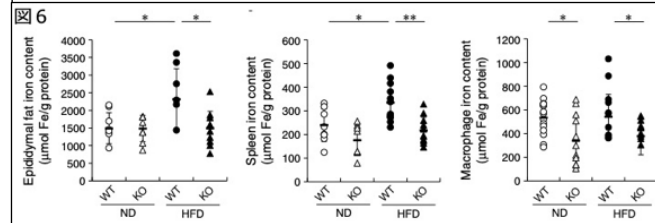
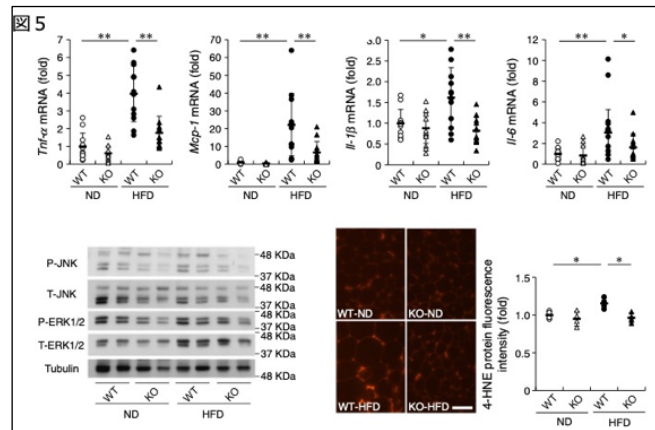
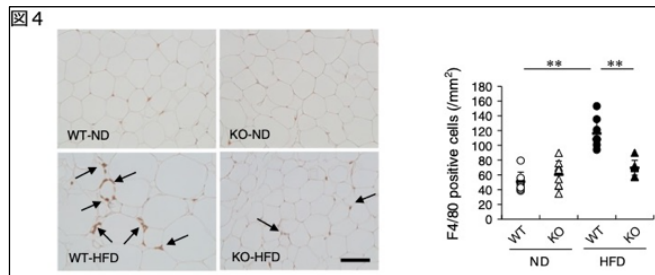
(3) 培養マクロファージを用いた検討

RAW264.7 マクロファージ細胞を用いて、FTH siRNA をトランスフェクションすると、KO マウス腹腔内マクロファージ同様の遺伝子発現を示しており、LPS 刺激による TNF α 発現の増加は FTH ノックダウンによって抑制された。

以上の結果から、肥満・糖尿病の進展において、マクロファージ鉄量が重要な役割を担っており、マクロファージ特異的に鉄量を減少させることで、従来の非特異的除鉄でみられる貧血などの副作用を引き起こさずに病態を改善できる可能性が示唆された。

(4) 肥満糖尿病関連臓器障害におけるマクロファージ FTH の役割の解析

①ApoE KO マウスと交配させて、FTH KO とのダブル欠損マウスを作成し、HFD 負荷を3ヶ月行い評価した。摘出大動脈弁基部におけるプラーク形成ならびに大動脈における炎症性サイ



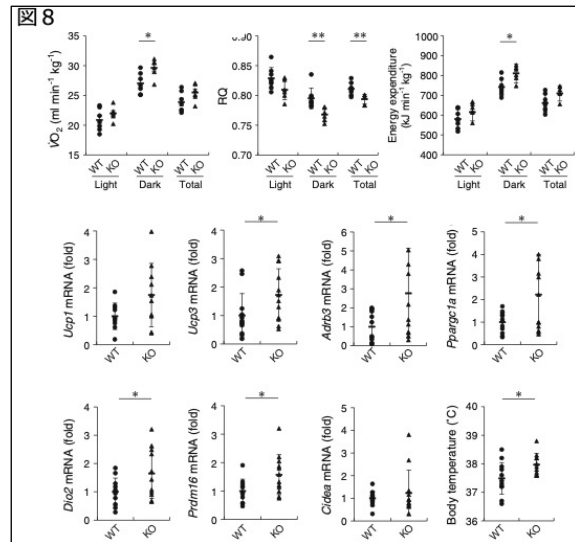
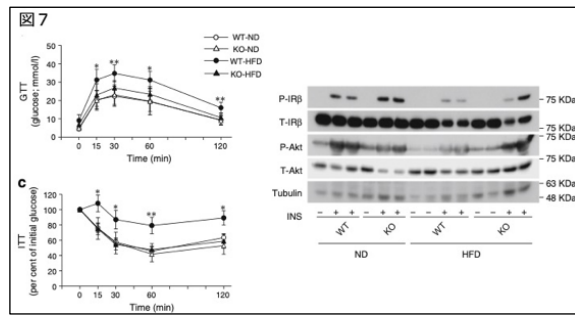
トカイン mRNA 発現ともに WT、KO ともに差がみられなかった。

②ストレプトゾトシン (STZ) 負荷糖尿病モデルによる糖尿病性腎臓病の評価では、STZ で一旦生じた糖尿病が6ヶ月後に回復しており解析が不可能であった。マウス系統が影響した可能性があるため、糖尿病性腎臓病を発症する別マウス系統にしてから再度解析を行う予定である。

③HFD 負荷 WT マウスでは脂肪肝を呈しており、肝臓中性脂肪含有量も増加していたが、対称的に FTHKO マウスではその程度は軽度であった。HFD 負荷によって、肝臓での炎症性サイトカインの遺伝子発現増加は、KO マウスでは抑制されており、また F4/80 免疫組織化学染色での肝臓へのマクロファージ浸潤も WT と比べて FTHKO マウスで抑制されていた。マクロファージ鉄が、メタボリック症候群の肝臓表現型である非アルコール性肝疾患の病態と関連する可能性があり、疾患モデルを作成して更なる解析を行う予定である。

<引用文献>

- ① Ikeda, et al. Diabetologia. 63:1588-1602. 2020.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tsuchihashi Yuki, Abe Shinji, Miyamoto Licht, Tsunematsu Honoka, Izumi Toshihiro, Hatano Aya, Okuno Hiroko, Yamane Megumi, Yasuoka Takashi, Ikeda Yasumasa, Tsuchiya Koichiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Novel Hydrophilic Camptothecin Derivatives Conjugated to Branched Glycerol Trimer Suppress Tumor Growth without Causing Diarrhea in Murine Xenograft Models of Human Lung Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1049-1058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00249	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 Horinouchi Yuya, Ikeda Yasumasa, Tamaki Toshiaki	4. 巻 154
2. 論文標題 Body iron accumulation in obesity, diabetes and its complications, and the possibility of therapeutic application by iron regulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 316 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.154.316	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 Hamano Hirofumi, Niimura Takahiro, Horinouchi Yuya, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Goda Mitsuhiro, Imanishi Masaki, Chuma Masayuki, Izawa-Ishizawa Yuki, Miyamoto Licht, Fukushima Keijo, Fujino Hiromichi, Tsuchiya Koichiro, Ishizawa Keisuke, Tamaki Toshiaki, Ikeda Yasumasa	4. 巻 318
2. 論文標題 Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxicology Letters	6. 最初と最後の頁 86 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxlet.2019.10.016	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 Ikeda Yasumasa, Satoh Akiho, Horinouchi Yuya, Hamano Hirofumi, Watanabe Hiroaki, Imao Mizuki, Imanishi Masaki, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Izawa-Ishizawa Yuki, Miyamoto Licht, Hirayama Tasuku, Nagasawa Hideko, Ishizawa Keisuke, Aihara Ken-ichi, Tsuchiya Koichiro, Tamaki Toshiaki	4. 巻 33
2. 論文標題 Iron accumulation causes impaired myogenesis correlated with MAPK signaling pathway inhibition by oxidative stress	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 9551 ~ 9564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201802724RR	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 池田 康将	4. 巻 11
2. 論文標題 鉄と腎：腎疾患と鉄代謝異常	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 腎臓内科	6. 最初と最後の頁 146-152
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 Tsuda Katsunori, Miyamoto Licht, Hamano Shuichi, Morimoto Yuri, Kangawa Yumi, Fukue Chika, Kagawa Yoko, Horinouchi Yuya, Xu Wenting, Ikeda Yasumasa, Tamaki Toshiaki, Tsuchiya Koichiro	4. 巻 41
2. 論文標題 Mechanisms of the pH- and Oxygen-Dependent Oxidation Activities of Artesunate	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 555 ~ 563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00855	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 Horinouchi Yuya, Ikeda Yasumasa, Fukushima Keijo, Imanishi Masaki, Hamano Hirofumi, Izawa-Ishizawa Yuki, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Miyamoto Licht, Fujino Hiromichi, Ishizawa Keisuke, Tsuchiya Koichiro, Tamaki Toshiaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Renoprotective effects of a factor Xa inhibitor: fusion of basic research and a database analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29008-2	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 Hamano Hirofumi, Mitsui Marin, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Nimura Takahiro, Okada Naoto, Fukushima Keijo, Imanishi Masaki, Chuma Masayuki, Horinouchi Yuya, Izawa-Ishizawa Yuki, Kirino Yasushi, Nakamura Toshimi, Teraoka Kazuhiko, Ikeda Yasumasa, Fujino Hiromichi, Yanagawa Hiroaki, Tamaki Toshiaki, Ishizawa Keisuke	4. 巻 27
2. 論文標題 Irinotecan-induced neutropenia is reduced by oral alkalization drugs: analysis using retrospective chart reviews and the spontaneous reporting database	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 849 ~ 856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00520-018-4367-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 -

1. 著者名 Imanishi Masaki, Izawa-Ishizawa Yuki, Sakurada Takumi, Kohara Yusuke, Horinouchi Yuya, Sairyo Eriko, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Chuma Masayuki, Fukushima Keijo, Ikeda Yasumasa, Fujino Hiromichi, Yoshizumi Masanori, Tsuchiya Koichiro, Tamaki Toshiaki, Ishizawa Keisuke	4. 巻 102
2. 論文標題 Nitrosonifedipine, a Photodegradation Product of Nifedipine, Suppresses Pharmacologically Induced Aortic Aneurysm Formation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmacology	6. 最初と最後の頁 287 ~ 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000492577	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 Xu Wenting, Miyamoto Licht, Aihara Haruna, Yamaoka Tomomi, Tanaka Naonobu, Tsuchihashi Yuki, Ikeda Yasumasa, Tamaki Toshiaki, Kashiwada Yoshiki, Tsuchiya Koichiro	4. 巻 65
2. 論文標題 Methanol extraction fraction from Citrus Sudachi peel exerts lipid reducing effects in cultured cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 225 ~ 230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.65.225	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 Izawa-Ishizawa Yuki, Imanishi Masaki, Zamami Yoshito, Toya Hiroki, Nagao Tomoko, Morishita Marin, Tsuneyama Koichi, Horinouchi Yuya, Kihira Yoshitaka, Takechi Kenshi, Ikeda Yasumasa, Tsuchiya Koichiro, Yoshizumi Masanori, Tamaki Toshiaki, Ishizawa Keisuke	4. 巻 37
2. 論文標題 Development of a novel aortic dissection mouse model and evaluation of drug efficacy using in-vivo assays and database analyses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 73-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000001898	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 Kondo Masateru, Imanishi Masaki, Fukushima Keijo, Ikuto Raiki, Murai Yoichi, Horinouchi Yuya, Izawa-Ishizawa Yuki, Goda Mitsuhiro, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Chuma Masayuki, Ikeda Yasumasa, Fujino Hiromichi, Tsuchiya Koichiro, Ishizawa Keisuke	4. 巻 32
2. 論文標題 Xanthine Oxidase Inhibition by Febuxostat in Macrophages Suppresses Angiotensin II-Induced Aortic Fibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 249 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpy157	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 Hamano Hirofumi, Ikeda Yasumasa, Watanabe Hiroaki, Horinouchi Yuya, Izawa-Ishizawa Yuki, Imanishi Masaki, Zamami Yoshito, Takechi Kenshi, Miyamoto Licht, Ishizawa Keisuke, Tsuchiya Koichiro, Tamaki Toshiaki	4. 巻 33
2. 論文標題 The uremic toxin indoxyl sulfate interferes with iron metabolism by regulating hepcidin in chronic kidney disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 586 ~ 597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfx252	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 池田康将	4. 巻 74
2. 論文標題 糖尿病における微量栄養素「鉄」の役割	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 四国医学雑誌	6. 最初と最後の頁 13-20
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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 池田 康将, 濱野 裕章, 堀ノ内 裕也, 合田 光寛, 座間味 義人, 宮本 理人, 石澤 啓介, 土屋 浩一郎
2. 発表標題 シスプラチン腎障害における鉄依存性細胞死の検討
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 池田 康将, 堀ノ内 裕也
2. 発表標題 シスプラチン腎障害における鉄依存性細胞死の役割の検討
3. 学会等名 第23回日本心血管内分泌代謝学会学術総会【CVMW2019 心血管代謝週間】
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田 守美子, 池田 康将, 粟飯原 賢一, 安倍 正博
2. 発表標題 心血管病におけるアンドロゲン受容体の意義
3. 学会等名 第30回 日本性機能学会学術総会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木 秀介, 粟飯原 賢一, 吉田 守美子, 池田 康将, 赤池 雅史, 佐田 政隆
2. 発表標題 心血管病における性機能障害と男性ホルモンの心血管保護作用
3. 学会等名 日本性機能学会第30回学術集会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱野 裕章, 池田 康将, 堀ノ内 裕也, 合田 光寛, 座間味 義人, 桐野 靖, 中村 敏己, 寺岡 和彦, 石澤 啓介
2. 発表標題 プロトンポンプ阻害剤はヘプシジンを介して鉄代謝異常に関与する
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuya Horinouchi, Yasumasa Ikeda, Keijo Fukushima, Masaki Imanishi, Hirofumi Hamano, Yuki Izawa-Ishizawa, Yoshito Zamami, Hiromichi Fujino, Keisuke Ishizawa, Koichiro Tsuchiya, Toshiaki Tamaki
2. 発表標題 Utilizing Real-World Big Data in the Search for New Renoprotective Drugs
3. 学会等名 HBPR 2018 AHA Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuya Horinouchi, Yasumasa Ikeda, Keijo Fukushima, Masaki Imanishi, Yuki Izawa-Ishizawa, Yoshito Zamami, Hiromichi Fujino, Keisuke Ishizawa, Koichiro Tsuchiya and Toshiaki Tamaki
2. 発表標題 Renoprotective effects of edoxaban, a factor Xa inhibitor
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirofumi Hamano, Yasumasa Ikeda, Yuya Horinouchi, Yoshito Zamami, Masaki Imanishi, Yuki Izawa-ishizawa, Licht Miyamoto, Koichiro Tsuchiya, Keisuke Ishizawa, Toshiaki Tamaki
2. 発表標題 Proton Pump Inhibitor Involves Abnormality of Iron Metabolism through Hepcidin Regulation
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田 康将, 玉置 俊晃
2. 発表標題 シンポジウム1「腎疾患(CKD)の治療と研究の最前線」慢性腎臓病における鉄代謝の意義と治療応用
3. 学会等名 第48回日本腎臓学会西部学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田 康将
2. 発表標題 シンポジウム2:「心血管系のNO/活性酸素と臨床応用展開」心腎血管代謝疾患における鉄の新たな知見
3. 学会等名 第18回日本NO学会学術集会・第71回日本酸化ストレス学会学術集会合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀ノ内 裕也、池田 康将、濱野 裕章、今西 正樹、福島 圭穰、合田 光寛、武智 研志、宮本 理人、石澤 有紀、座間味 義人、藤野 裕道、石澤 啓介、土屋 浩一郎、玉置 俊晃
2. 発表標題 慢性腎不全関連骨格筋萎縮における鉄代謝異常
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 池田 康将、佐藤 明穂、堀ノ内 裕也、石澤 有紀、宮本 理人、石澤 啓介、土屋 浩一郎、玉置 俊晃
2. 発表標題 鉄蓄積は骨格筋分化を抑制する
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 堀ノ内 裕也、池田 康将、玉置 俊晃
2. 発表標題 シンポジウム2「必須微量元素研究のパラダイムシフト」疾患における鉄の意義と治療応用
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 堀ノ内 裕也、池田 康将、玉置 俊晃
2. 発表標題 シンポジウム4「心疾患腎代謝疾患の制御因子としての微量元素栄養素「鉄」の新たな展開」肥満・糖尿病における鉄制御の意義
3. 学会等名 第48回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀ノ内 裕也, 池田 康将, 渡邊 大晃, 濱野 裕章, 石澤 有紀, 今西 正樹, 座間味 義人, 武智 研志, 宮本 理人, 石澤 啓介, 土屋 浩一郎, 玉置 俊晃
2. 発表標題 マクロファージフェリチン欠損は肥満・糖尿病における脂肪炎症を抑制する
3. 学会等名 第48回日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀ノ内 裕也, 池田 康将, 渡邊 大晃, 濱野 裕章, 石澤 有紀, 今西 正樹, 座間味 義人, 武智 研志, 宮本 理人, 石澤 啓介, 土屋 浩一郎, 玉置 俊晃
2. 発表標題 マクロファージ鉄の肥満・糖尿病における役割
3. 学会等名 第42回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野HP https://yasuike2.wixsite.com/website
--

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