

令和 4 年 6 月 12 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01611

研究課題名(和文) 末期腎不全における血管と腸内環境のリン関連メカニズムの解明と新規栄養療法への応用

研究課題名(英文) Involvement of hyperphosphatemia and microbiota in vascular endothelial function with in the end-stage renal diseases.

研究代表者

坂上 元祥 (SAKAUE, MOTOYOSHI)

兵庫県立大学・環境人間学部・特任教授(名誉教授)

研究者番号：20283913

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：高リン血症の血管機能への影響を解析した。腎不全モデルラットに高リン食と低リン食を交互に与え一過性の高リン血症起こすと高リン食を与えたラットと同程度の血管石灰化を引き起こした。食物繊維を同時に与えると高リン血症が抑制され、腸内細菌叢の解析では尿毒素産生にかかわる細菌が有意に減少していた。この結果から腸内細菌叢を介した分子機構が明らかになった。

血液透析患者においても水溶性食物繊維の効果を検証した。水溶性食物繊維(15g/日)を2週間摂取させると血中尿素窒素濃度は有意に低下し、フェニル硫酸などの血中尿毒素物質も減少した。腸内細菌叢ではビフィズス菌などが有意に増加した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国の透析患者の最大の死因である心血管疾患の発症には高リン血症が大きく関わっている。血液透析患者の食生活でも加工食品の摂取が増加しており、加工食品には吸収率の高い無機リンが多く含まれている。本研究では無機リンの多い食事によって生じる一過性の高リン血症に注目し、血管機能と血管石灰化への影響を解析した。ここに本研究の学術的意義がある。

本研究ではラットで明らかにした結果を透析患者においても検討した。血液透析患者に水溶性食物繊維を摂取させると血中尿素窒素濃度と血中尿毒素物質が減少することが実証でき、血液透析現場での応用が期待できる。ここに社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：The effect of hyperphosphatemia on vascular function was analyzed in this study. Alternative administration of high and low phosphorus diets to renal failure model rats caused transient hyperphosphatemia, and vascular calcification to the same extent as rats fed a high phosphorus diet. Co-administration of dietary fiber with the diet suppressed plasma phosphorus concentration. Analysis of the intestinal flora revealed that administration of water-soluble dietary fiber significantly reduced bacteria involved in urinary toxin production, clarifying the molecular mechanism mediated by the intestinal flora.

The effect of water-soluble dietary fiber was also verified in hemodialysis patients. Ingestion of water-soluble dietary fiber (15 g/day) for 2 weeks significantly reduced concentrations of blood urea nitrogen and urinary toxins such as phenyl sulfate. Amount of bifidobacteria in the intestinal flora was significantly increased.

研究分野：糖尿病・代謝学、病態栄養学

キーワード：慢性腎臓病 高リン血症 リンスパイク 血管石灰化 腸内細菌叢

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血液透析を受ける患者の生命予後は悪く、透析患者の死因の約 40%は動脈硬化病変である心筋梗塞や脳梗塞などの心血管疾患である。透析患者の動脈硬化には高リン血症が強く関与している。高リン血症は血管内皮機能障害を惹起し、さらにリンはカルシウムと結合して沈着して血管石灰化を引き起こす。従って、透析患者で血管の機能を維持するには摂取するリンを制限することが大変重要である。

食事からのリン供給源には植物性食品に含まれる有機リン、動物性食品に含まれる有機リンがある。さらに加工食品には無機リンを含む添加物が入っている。これらのリンの生物学的利用率には違いがあり、植物性食品が 20 ~ 40%、動物性由来食品は 40 ~ 60%、無機リンはほぼ 100%と考えられている。特に問題となるのが食品添加物として含まれる無機リンである。現代の食生活では外食や中食が頻りに利用され、加工食品の摂取量が増加している。また無機リンを含む食品添加物に使用制限はなく、しかも食品の栄養成分表示にはリン含有量が示されていない。これらが末期腎不全患者のリン管理と食事指導に大きな障害となっている。

2. 研究の目的

日常の食生活では毎回の食事に含まれるリン含有量に大きな差がある。吸収率の高い無機リンを多く含む食品を摂取すると一過性に高リン血症が生じる。私たちはこれをリンスパイクと名付けている。私たちはこれまでに健常者においてこのリンスパイクが血管内皮機能(血流依存性血管拡張反応: FMD)を低下させること、さらに無機リン含有量が多い人工高リン食は天然食品でつくった高リン食よりも血管内皮機能の低下が大きいことを明らかにした。

本研究では透析患者の血管機能への便秘の影響とそのメカニズムを解析する。便秘となる主な要因は透析患者での水分制限と食物繊維の摂取不足となりやすい食事にある。透析患者では高カリウム血症の予防のためカリウムが豊富な野菜類やいも類などを制限しており、食物繊維が不足しやすい。また、高リン血症に対するリン吸着薬やカリウム吸着レジンは便秘の原因となる。

多くの疾患や病態で腸内細菌叢が健康状態や疾病の発症に関与することが明らかとなってきた。便秘においても善玉とされる *Lactobacillus* などの腸内細菌叢が減少し、腎や血管の保護作用があるプロピオン酸や酪酸などの短鎖有機酸も減少する。しかし、腎不全患者において腸内細菌叢と短鎖有機酸を研究した報告は少なく、また、末期腎不全患者に便秘が合併するとインドキシル硫酸や p-クレシル硫酸などの尿毒素物質がさらに増加する。これらの尿毒素物質が体内に蓄積すると、酸化ストレスや炎症などを介して血管合併症などの臓器障害がさらに生じやすくなる。この観点においても末期腎不全患者への便秘の影響は重要な課題であり、解決すべきことも多い。

水溶性食物繊維が健常者において血管内皮機能を改善することを明らかにした。腎不全動物モデルを用いて腸内細菌叢や尿毒素物質についても研究を行ってメカニズムを解明し、さらに末期腎不全の透析患者において血管合併症を防ぐ栄養療法の開発を進める必要がある。

3. 研究の方法

すべての研究は、兵庫県立大学環境人間学部の研究倫理委員会の承認を得て実施した。

1. 腎不全モデル動物を用いたリンスパイクによる血管障害機構の解析

1.1 実験デザイン

CKD 早期モデルとして、片側腎摘出術を受けたラットを用いた。10 週齢で片側腎摘出術を受けた 11 週齢の雄性 Sprague-Dawley (SD) ラットを日本エスエルシー株式会社から購入した。

試験食は、タンパク質源としてカゼインを含む AIN93-G をベースとした。群分け前に、すべてのラット (n=27) に MF を 1 週間与え、順応させた。12 週齢で、ラットは 4 群に分け、それぞれ特定の試験食を 36 日間与えた。CP 群 (n=6) にはコントロールリン食 (P 0.6%、Ca 0.6%)、HP 群 (n=7) には高リン食 (P 1.2%、Ca 0.6%) を与えた。リンスパイク群は LH 群 (n=7) と HL 群 (n=7) の 2 群に分け、それぞれ低リン食 (P 0.02%、Ca 0.6%) と高リン食を 2 日ごと交互に与えた。試験最終日の食餌性リン摂取量の影響を考慮するために、LH 群は、低リン食から始め、高リン食で終わらせた。一方、HL 群は、高リン食から始め、低リン食で終わらせた。36 日後、すべての群のラットは、イソフルラン (を投与し麻酔をかけた後、開腹した。下大静脈から血液サンプルを採取し、胸腹部大動脈、腎臓を採取した。

1.2 解析項目

血中および尿中のリン・カルシウム、クレアチニン濃度、血中 CRP 濃度、血中 TNF- α 濃度、尿中 8-OHdG 濃度を測定した。腎組織を組織学的に評価するために、腎臓はパラフィン包埋し、切片はマッソントリクローム染色試薬を用いてメーカーの指示に従って染色した。

採取した胸腹部大動脈の約 3 分の 1 を、石灰化を可視化するために使用した。切片は、Von Kossa Method for Calcium Kit を用いて染色した。残りの胸腹部大動脈を使用して、大動脈のカルシウム含有量を測定した。大動脈は 6 M 塩酸に、48 時間室温で懸濁しながら浸漬した。上清のカルシウム含有量を測定し、組織重量で補正した。各実験結果の値は平均値 \pm 標準誤差 (SE) として示した。群間の差は、Kruskal-Wallis 検定後、Steel-Dwass 法を用いて解析した。すべての検定にお

いて、両側 p 値が 0.05 未満のものを統計的に有意であるとみなした。

2. 慢性腎臓病早期における食餌誘発性リンスパイクへの食物繊維の効果

2.1 実験デザイン

研究 1 に加えて、リンスパイク+食物繊維摂取群 (LH+F 群) (n=8) には、低リン食と、3%食物繊維を含む高リン食を 2 日ごと交互に与えた。食物繊維は、水溶性食物繊維であるグァーガム分解物を用いた。

2.2 解析項目

研究 1 と同様に実施した。腸内細菌叢の解析は、タカナシ乳業に依頼した。解析は Chao1、Shannon、Simpson を含む α -多様性指標を用いて、 β -多様性指標は、主座標分析プロット (PCoA) を用いて可視化を行った。データは、平均値 \pm 標準誤差 (SE)、中央値 (四分位範囲)、および総数 (パーセンテージ) として適宜示した。すべての検定において、両側 p 値が 0.05 未満のものを統計的に有意であるとみなした。

3. 早期 CKD モデルラットにおける日常的なリンスパイクの影響

3.1 予備検討

予備検討として、1/2 腎摘出ラットに HP 食または HP 食 + 水溶性食物繊維を与えた 5 週間与えた群で、リンの血液指標、尿毒素、無加温型非観血式血圧計による血圧測定、Transdermal mini GFR Monitor を用いた腎機能測定を行った。また、代謝変動の解析のため、呼気ガスについて小動物用代謝計測システム (MK-5100MSII) を用いて分析した。健常ラットを絶食させ、糖液もしくは糖 + リン水溶液を投与し、その代謝変動を測定した。

3.2 本試験の実験デザイン

11 週齢雄性 SD ラットを用い、無処置の normal CP 群 (n=4) と、早期 CKD モデルラットとして 1/2 腎臓摘出ラットを CP 群 (n=7)、HP 群 (n=7)、SP 群 (n=8)、SP+F 群 (n=8) の 4 群に分け、計 5 群に対して 60 日間の摂食試験を行った。食餌は CP 群には、CP 食 (P 0.6%) を、HP 群には HP 食 (P 1.5%) を毎日、SP 群には CP 食と HP 食を 2 日おき交互に、SP+F 群には SP 群の餌に粉末重量 1% の水溶性食物繊維を添加したものとし、常時自由飲水とした。飼育期間中は採血、採糞、採尿は計 11 回、体重は週に 2 回、摂食量測定は毎日行った。摂食試験終了後に解剖を行い、血液および臓器を採取した。

3.3 解析項目

血圧、腎機能評価、血中 Pi、Ca、クレアチニン (Cr)、FGF23 濃度、尿中 Pi、Ca、Cr、血管:フォンコッサ染色、Ca 含有量、腎臓:フォンコッサ染色、Ca 含有量、尿毒素物質:インドキシル硫酸、p-クレシル硫酸。

4. 透析患者における食事調査と腸内環境との関連

外来透析患者 13 名を対象とし、通常の食生活に加えて、毎食前にグァーガム分解物を 5g ずつ、1 日あたり 15g 摂取を 2 週間依頼した。摂取前後で身体計測、採血 (一般生化学項目、尿毒素物質)、便調査、腸内細菌叢解析を実施した。

5. 透析患者における食事調査と食意識の調査

播磨地域の血液透析施設に通院する血液透析患者を対象に食意識・食態度の調査と判定良識食物摂取頻度調査を行った。

4. 研究成果

1. 腎不全モデル動物を用いたリンスパイクによる血管障害機構の解析

36 日間の総リン摂取量は、CP 群とリンスパイク群は同量、HP 群はそれら 2 群の約 2 倍量であった。リンスパイク群はリン摂取量に応じて血中リン濃度が変動つまり、リンスパイクが生じた (Fig.1-1)。HP 群で生じた腎繊維化が、リンスパイク群でも観察された。血管は、リンスパイク群の血管中膜に明らかなカルシウム沈着が観察され、HP 群の血管において観察されたカルシウム沈着の程度と類似していた。さらに血管カルシウム含有量を測定した結果、リンスパイク群は CP 群に比して有意に高値を示し、HP 群と同程度のカルシウム量であった (Fig.1-2)。腎機能低下状態においてリンスパイクは、総リン摂取量が CP 群と同量であったにもかかわらず、慢性的な高リン食摂取と同程度に腎繊維化や血管石灰化が進行したことから、CKD 早期においてリンスパイクを防ぐリン管理が重要となる可能性が示唆された。

Tani M., et al. Effects of repetitive diet-induced fluctuations in plasma phosphorus on vascular calcification and inflammation in rats with early-stage chronic kidney disease. J Clin Biochem Nutr. 2020;66(2):139-145.

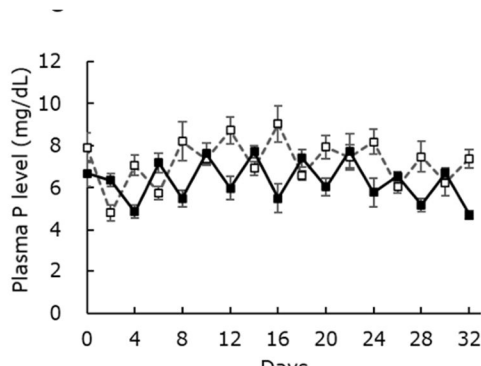


Fig.1-1. Change in daily plasma P levels in P spike groups. White squares indicate the LH group, and black squares indicate the HL group.

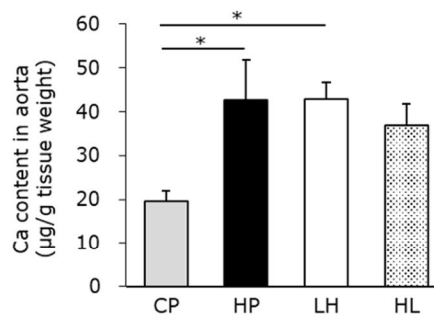


Fig.1-2. Effects of dietary P on vascular calcification. Quantification of calcium content in the thoracoabdominal aorta.

2. 慢性腎臓病早期における食餌誘発性リンスパイクへの食物繊維の効果

食物繊維がリンスパイクに及ぼす効果を検討するために、血中リン濃度の経時変化を測定した。LH 群と LH+F 群の間に有意な差はなく、食物繊維の摂取による血中リン濃度上昇の抑制効果は認められなかった。

食物繊維が血管石灰化に及ぼす効果を検討するために、大動脈のカルシウム含有量を測定した (Figure 2-1)。カルシウム含有量は、CP 群に比して、HP 群は有意に高値であり、さらに LH 群も有意に高値であった。興味深いことに、LH+F 群のカルシウム含有量は、LH 群に比して、有意に低値であった。

食物繊維の摂取が血管石灰化の進行を抑制するメカニズムを明らかにするために尿毒素と腸内細菌の解析を行った。食物繊維の摂取は高リン食摂取後の血中インドキシル硫酸濃度の上昇を抑制した (Fig2-2)。また、尿毒症毒素産生に関わることが報告されている腸内細菌である *Bacteroides* 属や *Desulfovibrio* 属を有意に減少させた。以上のことより、水溶性食物繊維は、CKD 早期ラットにおいて、尿毒症毒素を産生する腸内細菌を減少させることにより、リンスパイクによる血管石灰化の進行を抑制するのに役立つ可能性が示唆された。

Tani M., et al. Effects of dietary fiber on vascular calcification by repetitive diet-induced fluctuations in plasma phosphorus in early-stage chronic kidney disease rats. *J Clin Biochem Nutr.* 2020; 2020 Nov;67(3):283-289. doi: 10.3164/jcbn.20-46. Epub 2020 Aug 6

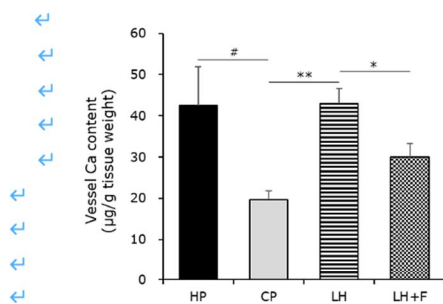


Fig.2-1. Quantification of calcium content in the thoracoabdominal aorta. Values are given as mean \pm SE. Sharp denotes statistical significance between the HP and CP groups. Asterisks denote statistical significance among the CP, LH and LH+F groups. # $p < 0.05$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

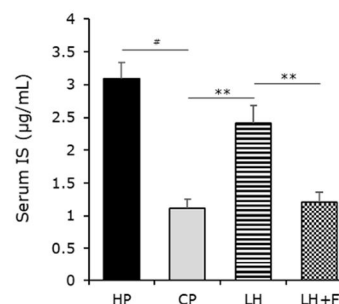


Fig.2-2. Serum indoxyl sulfate and urinary IS at 36 days. Sharp denotes a significant difference between the HP and CP groups. Asterisks denote statistical significance among the CP, LH and LH+F groups. # $p < 0.01$, ** $p < 0.01$

3. 早期 CKD モデルラットにおける日常的なリンスパイクの影響

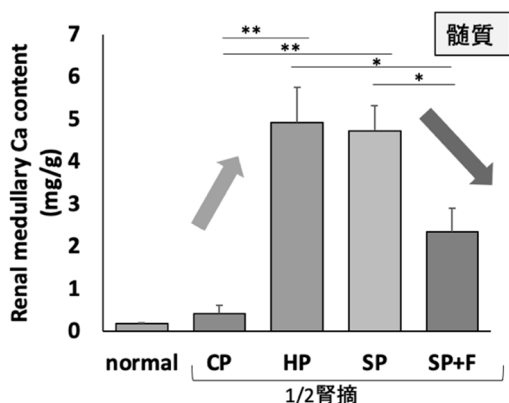
予備検討の結果、腎機能障害が軽度である 1/2 腎摘出ラットの 5 週間の飼育では血圧は変化せず、GFR は低下傾向を示した。代謝測定方法の確立、リンによる代謝変動を確認したが、本試験においては採血、採尿、体重測定、血圧測定、腎機能評価などを優先したため、解析項目からは除外した。今後、本試験の件の結果を踏まえて、代謝に着目した新たな実験デザインを構築し、詳細な検討を行う。

本試験の結果として総リン摂取量はすべての群において実験デザイン通りで、CP 群と比較し SP 群では 1.4 倍であった。解剖時 24 時間尿中リン排泄量は HP 群、SP 群で有意に高値であり、前日の食餌性リン摂取量を反映していた。一方、リン摂取量が等しい SP 群と SP+F 群では SP+F 群が低値を示す傾向にあった。血中 Pi、Cr は各群ともに有意差はなかった。一方、腎機能低下に伴って増加する血清 FGF23 は CP 群と比較し SP 群で有意に高値を示した。血中 p-クレチル硫

酸は SP 群と比較して SP+F 群で低値を示す傾向にあり、尿中では、有意に低値を示した。腎臓では、腎 Ca 含有量が特に髄質で有意に増加し、石灰化が生じていた。興味深いことに 1%食物繊維を与えることで、腎臓の石灰化が抑制された。

日常的なリンスパイクでは血中 Pi、Cr には変化がなかったが、FGF23 は有意に上昇した。このことから、見かけ上の腎機能は維持されているが、今後腎機能を低下させる可能性があると考えられた。また、CP 群と比較し SP 群での尿毒素物質に差がなかったことから、本研究では血管石灰化が発症しなかったと考えられた。一方、腎機能が維持されているにもかかわらず、腎臓では石灰化が生じた。血管よりもリンが沈着しやすく、早期に石灰化の影響が現れると考えられた。1%食物繊維は腎石灰化を抑制した。これは、過剰なリンが便へ排泄されていると考えられ、日常的なリンスパイクにおける 1%食物繊維の効果を見出した。

以上、研究 1～3 より CKD 早期のリン、水溶性食物繊維摂取に関する食事療法の提言につながるエビデンスを示唆した。これはリン管理を行うための食事療法の確立につながり、CKD 患者における心疾患発症・進行の予防、生命予後の改善への一助につながると期待する。



4. 透析患者における食事調査と腸内環境との関連

水溶性食物繊維の摂取遵守率より、8名を解析対象とした。対象者は男性、年齢 67.5 ± 1.2 歳、透析歴は 6.9 ± 1.4 年であった、水溶性食物繊維摂取による排便状況の変化はなかった。血中の尿素窒素濃度は摂取により有意な低下が見られた。また、腸内細菌叢に変化が見られ、ビフィドバクテリム科は有意に増加した。血中尿毒素物質を測定した結果、フェニル硫酸は有意に減少し、トリメチルアミン-N-オキシド(TMAO)は有意差がなかったが 8名中 7名は減少した。その他の尿毒素は個人差が大きく、有意差はなかった。透析患者において 2 週間の水溶性食物繊維の摂取は、腸内細菌叢を変化させ、血中尿毒素物質を改善させる可能性が示された。

しかしながら、本検討では、対象者が少ないこと、期間や摂取の遵守性の点などに改善の余地がある。そのため、水溶性食物繊維の摂取は安価で患者に対する負担が少ないことから、一定の効果を見込める有用な手段であると考えられる。対象者を増やしたさらなる検討により、有効な栄養療法につながることを期待される。現在、学術論文への投稿準備中である。

5. 透析患者における食事調査と食意識の調査

2019 年には播磨地域の血液透析医療機関に通院する末期腎症患者 60 名(男性 39 名、女性 21 名)を対象にリンとカリウムに対する意識調査を実施した。慢性疲労症候群の自己診断疲労度チェックリストを用いて疲労度が高い群(15 名)と低い群(45 名)を比較した。摂取エネルギーや栄養素摂取量や食品群摂取量には差が認めなかった。一方、SF-8 における健康関連 QOL は疲労度の低い群において身体的サマリースコアが優位に低かった。心理的サマリースコアには有意差は認めなかった。

透析現場ではカリウムの栄養指導が行われている。血液透析患者のカリウムに対する意識が高いとその効果がリンにも及ぶかを調査した。5 項目のカリウムに対する食意識質問票を用い、意識の高い群(32 名)と低い群(28 名)に分けて比較した。両群の血清カリウム値や血清リン値、カリウムとリンの摂取量には差を認めなかった。しかし、食意識において肉類の摂取に気を付けていることが優位に明らかとなり、さらに加工食品や乳製品、外食にも気を付けていた。これらはリン摂取にかかわる項目である。したがって、カリウムに関する指導がリン摂取の関わる食行動に影響していることが明らかになった。

2020 年と 2021 年は新型コロナウイルス感染が流行しており、血液透析医療機関への立ち入りが制限されたため、調査は限定的になり、2021 年には実施しなかった。2020 年には通院する 44 名(男性 27 名、女性 17 名)を対象に外食の頻度調査と間食の摂取状況の調査を行った。外食を週 1 回以上とる外食利用群とほとんど利用しない群を比較解析した。摂取エネルギーや栄養素摂取量には差が認めなかった。一方、食態度と食意識のスコアにおいて有意な差があり、外食利用群において食態度と食意識が低いことが明らかになった。

次に食態度・食意識が高い群と低い群に分け、間食の摂取について調査結果を解析した。対象者数が限られていたため有意でなかったが、食態度・食意識が低い群において果物や菓子の摂取が多い傾向にあった。(ESPEN 2020 (欧州臨床栄養・代謝学会)で発表)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Suga Naoko, Murakami Akira, Arimitsu Hideyuki, Shioyama Kazuya, Tanaka Sarasa, Ito Mikiko, Kato Yoji	4. 巻 69
2. 論文標題 Elevation of the serotonin-derived quinone, tryptamine-4,5-dione, in the intestine of ICR mice with dextran sulfate-induced colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 61--67
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbn.20-161	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 黒川 浩美、黒川 通典、伊藤 美紀子	4. 巻 38
2. 論文標題 妊娠前女性における自己決定性からみた葉酸・カルシウム・鉄の摂取	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 微量栄養素研究	6. 最初と最後の頁 58～65
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.51029/jtnrs.38.0_58	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 Nakade Makiko, Kibayashi Etsuko, Morooka Ayumi	4. 巻 74
2. 論文標題 The Relationship between Eating Behavior and a Japanese Well-Balanced Diet among Young Adults Aged 20-39 Years	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nippon Eiyo Shokuryo Gakkaishi	6. 最初と最後の頁 265～271
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4327/jsnfs.74.265	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 Kawamoto Keisuke, Sakuma Masae, Tanaka Sarasa, Masuda Masashi, Nakao-Muraoka Mari, Niida Yuki, Nakamatsu Yurino, Ito Mikiko, Taketani Yutaka, Arai Hidekazu	4. 巻 72
2. 論文標題 High-fat diets provoke phosphorus absorption from the small intestine in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 110694～110694
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nut.2019.110694	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 Tani Mariko, Tanaka Sarasa, Takamiya Kana, Kato Yoji, Harata Gaku, He Fang, Sakaue Motoyoshi, Ito Mikiko	4. 巻 67
2. 論文標題 Effects of dietary fiber on vascular calcification by repetitive diet-induced fluctuations in plasma phosphorus in early-stage chronic kidney disease rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 283 ~ 289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.20-46	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 Tani Mariko, Tanaka Sarasa, Oeda Chihiro, Azumi Yuichi, Kawamura Hiromi, Sakaue Motoyoshi, Ito Mikiko	4. 巻 68
2. 論文標題 SLC37A2, a phosphorus-related molecule, increases in smooth muscle cells in the calcified aorta	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 23 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.19-114	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 Suga Naoko, Murakami Akira, Arimitsu Hideyuki, Shiogama Kazuya, Tanaka Sarasa, Ito Mikiko, Kato Yoji	4. 巻 69
2. 論文標題 Elevation of the serotonin-derived quinone, tryptamine-4,5-dione, in the intestine of ICR mice with dextran sulfate-induced colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 20 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.20-192	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 中出 麻紀子、木林 悦子、諸岡 歩	4. 巻 28
2. 論文標題 朝食時における家族との共食状況と成人の朝食欠食との関連	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本健康教育学会誌	6. 最初と最後の頁 198 ~ 206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11260/kenkokyoiku.28.198	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 Kibayashi Etsuko, Nakade Makiko, Morooka Ayumi	4. 巻 78
2. 論文標題 Dietary Habits and Health Awareness in Regular Eaters of Well-balanced Breakfasts (Consisting of <i>Shushoku</i>, <i>Shusai</i>, and <i>Fukusai</i>)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Nutrition and Dietetics	6. 最初と最後の頁 243 ~ 253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5264/eiyogakuzashi.78.243	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 中出 麻紀子, 岩城 なつ美, 中村 優花, 黒谷 佳代	4. 巻 29
2. 論文標題 女子大学生における主食・主菜・副菜の揃った食事と生活習慣, 知識・健康意識, 健康状態との関連	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本健康教育学会誌	6. 最初と最後の頁 51 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11260/kenkokyoiku.29.51	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 市橋きくみ, 坂上元祥	4. 巻 22
2. 論文標題 外来維持血液透析患者の細胞外水分比と塩味味覚閾値との関係について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本病態栄養学会誌	6. 最初と最後の頁 259 ~ 266
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 Nitta Yoko, Ito Hideyuki, Komori Hirohumi, Ueno Hiroshi, Takeshima Daiki, Ito Mikiko, Sakaue Motoyoshi, Kikuzaki Hiroe	4. 巻 83
2. 論文標題 The ellagitannin trimer rugosin G inhibits recombinant human histidine decarboxylase	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1315 ~ 1318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1606695	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 Tani Mariko, Tanaka Sarasa, Takamiya Kana, Sakaue Motoyoshi, Ito Mikiko	4. 巻 66
2. 論文標題 Effects of repetitive diet-induced fluctuations in plasma phosphorus on vascular calcification and inflammation in rats with early-stage chronic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 139 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.19-93	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 Kawamoto Keisuke, Sakuma Masae, Tanaka Sarasa, Masuda Masashi, Nakao-Muraoka Mari, Niida Yuki, Nakamatsu Yurino, Ito Mikiko, Taketani Yutaka, Arai Hidekazu	4. 巻 72
2. 論文標題 High-fat diets provoke phosphorus absorption from the small intestine in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 110694 ~ 110694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2019.110694	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 Imai Eri, Nakade Makiko	4. 巻 28
2. 論文標題 Fish and meat intakes and prevalence of anemia among the Japanese elderly.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 276 ~ 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6133/apjcn.201906_28(2).0010	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 Fujii Toru, Segawa Hiroko, Hanazaki Ai, Nishiguchi Shiori, Minoshima Sakura, Ohi Akiko, Tominaga Rieko, Sasaki Sumire, Tanifuji Kazuya, Koike Megumi, Arima Yuki, Shiozaki Yuji, Kaneko Ichiro, Ito Mikiko, Tatsumi Sawako, Miyamoto Ken-ichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Role of the putative PKC phosphorylation sites of the type IIc sodium-dependent phosphate transporter in parathyroid hormone regulation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 898 ~ 907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-019-01725-6	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 -

1. 著者名 Tani Mariko, Tanaka Sarasa, Oeda Chihiro, Azumi Yuichi, Kawamura Hiromi, Sakaue Motoyoshi, Ito Mikiko.	4. 巻 -
2. 論文標題 SLC37A2, a phosphorus-related molecule, increases in smooth muscle cells in the calcified aorta.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	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) 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 Tani Mariko, Tanaka Sarasa, Takamiya Kana, Kato Yoji, Harata Gaku, He Fang, Sakaue Motoyoshi, Ito Mikiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of dietary fiber on vascular calcification by repetitive diet-induced fluctuations in plasma phosphorus in early-stage chronic kidney disease rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	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) 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 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 田中 更沙、博多 涼、多田 恭歌、守本 彩乃、橋本 渚、坂上 元祥、伊藤 美紀
2. 発表標題 軽度リフィーディングシンドロームモデル動物における栄養投与方法の違いが代謝変動に及ぼす影響
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 2田中更沙、谷真理子、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 慢性腎臓病早期における食事誘発性リンスパイクへの水溶性食物繊維の効果
3. 学会等名 第9回日本腎栄養代謝研究会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中更沙、井貫雅子、橋本渚、安部綾、小関誠、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 透析患者における尿毒素物質に着目した水溶性食物繊維摂取の影響
3. 学会等名 第24・25回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakade M, Nakamura Y, Iwaki N
2. 発表標題 Nutrient intake from university cafeteria lunches A comparison between students who are health-conscious and those who are not.
3. 学会等名 International Congress of dietetics 2020 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakade M, Matsushita M, Fukui R, Nakamura K, Fujishiro M
2. 発表標題 Effect of a nudge intervention for increasing vegetable intake among university students in a university cafeteria.
3. 学会等名 Society for nutrition education and behavior annual conference 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中出麻紀子、中村こころ、福井涼太、松下真子、藤城美穂
2. 発表標題 現在の主食・主菜・副菜を組み合わせた食事と学童期の食習慣、食環境、食体験との関連
3. 学会等名 第68回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Muneishi M, Ozasa R, Fujimoto C, Kihara N, Sakaue M
2. 発表標題 Dietary intake of patients with type 2 diabetes was adversely affected by the psychological burden related to diabetes and its treatment.
3. 学会等名 ESPEN 2020 (欧州臨床栄養・代謝学会) Virtual Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fujimoto C, Kaji Y, Muneishi M, Kamimura K, Sakaue M
2. 発表標題 Dietary awareness, eating attitudes, and phosphorus intake in hemodialysis patients with protein-energy wasting (PEW).
3. 学会等名 ESPEN 2020 (欧州臨床栄養・代謝学会) Virtual Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inuki M, Fujimoto C, Muneishi M, Sakaue M
2. 発表標題 Association of nutrient intakes with physical activity in patients on chronic hemodialysis.
3. 学会等名 ESPEN 2020 (欧州臨床栄養・代謝学会) Virtual Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒井亜月1、小笹里歩、田中久美、井野隆弘、坂上元祥
2. 発表標題 2型糖尿病外来通院患者における糖尿病治療に関する心理的負担度と食物摂取量の関連
3. 学会等名 第57回日本糖尿病学会近畿地方会 (Web ポスター発表)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹林希歩、森倉美月、田中久美、井野隆弘、坂上元祥
2. 発表標題 生活習慣病を有する高齢女性患者のフレイルと食習慣・運動習慣の関係
3. 学会等名 第31回日本老年医学会近畿地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中更沙、緒方茉衣、博多涼、谷真理子、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 軽度リフィーディングの肝臓における網羅的代謝変動解析
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会（誌上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中更沙、博多涼、多田恭歌、藤川晴奈、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 リフィーディングシンドロームモデル動物における栄養投与法が代謝変動に及ぼす影響
3. 学会等名 第59回 日本栄養・食糧学会 近畿支部大会（Web 開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kibayashi E, Nakade M, Morooka A
2. 発表標題 Association of a healthy dietary habit with dietary practices for lifestyle disease prevention and with health awareness.
3. 学会等名 Society for nutrition education and behavior annual conference 2020（Web 開催）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中出麻紀子, 木林悦子, 諸岡歩
2. 発表標題 20、30歳代成人における主食・主菜・副菜の揃った食事と関連する食習慣
3. 学会等名 第67回日本栄養改善学会学術総会 (誌上发表)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中出麻紀子
2. 発表標題 大学生における昼食時の料理選択と食事に対する意識との関連
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会総会 (Web 発表)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Uda Kaede, Inoue Aina, Miyamae Natsumi, Ozasa Riho, Furusato Maho, Sakaue Motoyoshi
2. 発表標題 The relation between dietary phosphorus-protein ratio and nutritional status in hemodialysis patients.
3. 学会等名 PENSA (Parenteral and Enteral Nutrition Society of Asia) 2019 Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小笹里歩, 森倉美月, 田中久美, 井野隆弘, 坂上元祥
2. 発表標題 生活習慣病で外来通院する患者における食習慣・運動習慣とフレイルの 関係について
3. 学会等名 第56回日本糖尿病学会近畿地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市橋きくみ、坂上元祥
2. 発表標題 外来維持血液透析患者の細胞外水分比と塩味味覚閾値 との関係について
3. 学会等名 第23回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tani Mariko, Takamiya Kana, Tanaka Sarasa, Sakaue Motoyoshi, Ito Mikiko
2. 発表標題 Effects of diet-induced repetitive spikes in plasma phosphorus on vascular calcifications in rats with mild kidney dysfunction.
3. 学会等名 41th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka Sarasa, Tani Mariko, Kawamura Hiromi, Sakaue Shiori, Matsui Mayu, Ishitani Midori, Sakaue Motoyoshi, Ito Mikiko.
2. 発表標題 Effect of soluble dietary fiber on plasma phosphorus and endothelial function.
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中更沙、本玉紗友香、尾田桃子、河村弘美、井元夢乃、浦田侑里、谷真理子、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 軽度リフィーディングシンドロームにおけるリン・糖代謝への影響
3. 学会等名 第73回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷 真理子、田中更沙、高宮佳奈、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 食餌による一過性血中リン濃度上昇の反復が血管へ及ぼす影響
3. 学会等名 第7回 日本腎栄養代謝研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中更沙、本玉紗友香、尾田桃子、河村弘美、谷真理子、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 リフィーディング時におけるインスリン分泌能にリンが及ぼす影響
3. 学会等名 第23回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kibayashi Etsuko, Nakade Makiko, Nobuki Yukiko, Yamawaki Natsumi, Morooka Ayumi
2. 発表標題 Association between dietary practices for lifestyle disease prevention and breakfast habits.
3. 学会等名 Society for nutrition education and behavior annual conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakade Makiko, Shiozawa Yuhya, Aiba Naomi.
2. 発表標題 Vegetable intake at breakfast and associated factors among young adults in Japan.
3. 学会等名 The 13th Asian Congress of Nutrition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中出麻紀子、木林悦子、信木由紀子、山脇奈津実、諸岡歩.
2. 発表標題 朝食時における家族との共食の状況と朝食欠食との関連
3. 学会等名 第66回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新杉知沙、中出麻紀子、黒谷佳代
2. 発表標題 「生活困窮世帯およびその子どもへの健康支援のあり方」12-4：生活困窮世帯の子どもに対する支援活動：国内の取り組み状況とその課題
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 坂上 元祥（田中 明、藤岡 由夫 編）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 320（51～61）
3. 書名 第3章 疾患の治療、臨床医学 疾病の成り立ち（第3版）	

1. 著者名 坂上元祥、谷口 洋	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 1384（pp.584-596）
3. 書名 生活習慣病：糖尿病とメタボリックシンドローム、図説作業療法技術ガイド（第4版）	

1. 著者名 中出麻紀子、編集：荒牧礼子、今井絵理	4. 発行年 2020年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 192
3. 書名 公衆栄養学 第3章栄養政策	

1. 著者名 瀧本秀美、中出麻紀子、今井絵理、編集：吉池信男、林宏一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 318
3. 書名 公衆栄養学（改訂第7版）国民健康・栄養調査	

〔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	伊藤 美紀子 (ITO Mikiko) (50314852)	兵庫県立大学・環境人間学部・教授 (24506)	
研究分担者	中出 麻紀子 (NAKADE Makiko) (80508185)	兵庫県立大学・環境人間学部・准教授 (24506)	
研究分担者	田中 更沙 (TANAKA Sarasa) (90733387)	兵庫県立大学・環境人間学部・助教 (24506)	

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