

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：12604

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K02314

研究課題名（和文）食物繊維による健康長寿への可能性

研究課題名（英文）Potentiality of dietary fiber for healthy longevity

研究代表者

南 道子（Minami, Michiko）

東京学芸大学・教育学部・名誉教授

研究者番号：70272432

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：現代日本は様々な食品が溢れ、食生活の乱れが問題となっている。中でも現代日本の食事内容は、若年層を中心として、カルシウム摂取不足のうえ飽和脂肪酸の摂取が増加している。大学生を対象に再現食で栄養素の摂取状況を検討した結果、国民栄養調査の結果よりもかなり栄養状態の悪い学生がいることが判明した。栄養学の研究は、単独の栄養素について行なっているものが多いが、本研究は現代の食事内容を反映した複数の栄養素を調整した餌で動物実験を行っており、先行研究例は非常に少ない。幼若期のマウスに試験食を与え、成長期の臓器の免疫組織学的な研究を行った結果、生活習慣病発症に繋がる可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国民栄養調査では、年代別に栄養摂取の結果を公表しているが、同じ年代でも各々の生活習慣でかなり栄養摂取が違ふと考えられ、また健康に影響を及ぼす栄養摂取を行う人については、国民栄養調査に協力的な人の結果とは違ふと考えられる。そこで、まず大学生を運動習慣や食生活を管理してくれる食事を整えてくれる家族と同居の有無で食事調査を行うことにした。また、その結果をもとに動物実験を行って、生化学的な分析を行うことを計画した。現代日本の若年層の食生活を再現して、複数の栄養素の不足を食物繊維が増加することで、どの程度通常食物繊維量であるコントロールに近い値に改善するのか、または変化がみられないのかも検討する。

研究成果の概要（英文）：In modern Japan, there is an abundance of various foods, and disordered eating habits are becoming a problem. In particular, the diet of modern Japan is insufficient calcium and increasing the intake of saturated fatty acids, especially among the younger generation.

The study of nutrient intake in university students using a reproduced diet revealed that some students were in a significantly worse state of nutrition than the results of the National Nutrition Survey. While most nutritional studies focus on a single nutrient, this study conducted animal experiments using food containing multiple nutrients defects that reflect the diet of modern people, and there are very few previous studies on this topic. When young mice were fed the test diet and then biochemically analyzed in their organs when they reached the growth stage, it was found that the diet may lead to the development of lifestyle-related diseases.

研究分野：栄養学

キーワード：食物繊維 生化学的分析 食の欧米化 動物実験 遺伝子発現

1. 研究開始当初の背景

(1) 日本では、年々医療費の国の負担額の増加があり、その約3割が生活習慣によって起こる病気が原因となっている。その原因としては、運動不足もあるが食事の欧米化による脂質の摂取過多と若年層では際立った野菜摂取量の減少がみられ、さらにカルシウムの摂取不足が食生活での問題点であることが言われている。厚生労働省「日本人の食事摂取基準(2020年版)」では、18-29歳男性の脂質摂取目標量は、1日に摂取するエネルギー中の比率において、おおむね20-30%エネルギー比の範囲にすることとなっている。しかし、厚生労働省の2020年度国民健康・栄養調査を見ると、日本の20-29歳は脂質エネルギー比30%以上の割合が、男性35%女性は44%で年々増加傾向である。生活習慣病の罹患者の増加に伴い、脂質の摂取過多が原因の1つと考えられているが、特に乳がんと子宮頸がんの死者数の増加に関しては相関関係があるとされている。

(2) 食物繊維は主に野菜に含まれており、ヒトは消化できない。しかし、体からそのまま排泄されるわけではなく、人間の腸内細菌叢を変化させる物質として近年知られている。食物繊維については、70-79歳以外の全ての年齢で不足している。これらの傾向は高度成長期から徐々にその傾向が見られ、野菜不足である現代では、その食物繊維の摂取が困難で、厚生労働省では理想的には1日25gの摂取が望ましいが、現状はその半分程度なので、目標量を1日17gとしている。先行研究では、研究代表者はペクチンを用いた実験で、ペクチンの食餌中の量が多いほど血清のPAI-1レベルが減少する結果を得ている。一方、MCP-1はペクチンの濃度が高くなるほど血中の濃度が高くなった。MCP-1は、動脈硬化、遅延型アレルギー、関節リュウマチなどの炎症性疾患で単球やT cellの組織浸潤に関与すると考えられている。これらの結果は、食物繊維単独での投与量の変化で動物実験を行なったものである。

2. 研究の目的

若年層の栄養摂取の状況は、和食を主に摂取していた昭和の中頃に比べ、肉やその加工品の摂取を増やし、野菜・果物摂取の減少、菓子類から摂取する砂糖や脂質の増加、牛乳ばなれによるカルシウム摂取量の減少がみられる。国民栄養調査では、それら栄養素について年代別に結果を公表しているが、同じ年代でもそれぞれの生活習慣でかなり栄養摂取が違ふと考えられ、また健康に影響を及ぼすような群の栄養摂取状況については国民栄養調査のような表層に現れない。そこで、まず大学生を運動習慣や食生活を管理してくれる食事を整えてくれる家族との同居の有無で食事調査を行うことにした。また、その結果をもとに動物実験を行って、生化学的な分析を行うことを計画した。また、今回の目的として食物繊維が老化に関してどのような影響を及ぼすかについての基盤研究であるが、同時に現代日本の食生活を再現して、複数の栄養素の不足が食物繊維を増加することで、どの程度通常食物繊維量であるコントロールに近い値に改善するのか、または変化がみられないのかも検討する。

3. 研究の方法

(1) 秤量法による大学生の生活環境と栄養摂取状況

大学生の有志26名は、自宅・下宿、運動習慣の有無の4グループに分けて1週間の食事をスケールとともに写真に撮影し、摂取した調理品に含まれている食品名も併せて記録してもらい、その写真を元に再現食を作成した。作った食事については電子天秤で食品ごとに計量し、エクセル栄養君で栄養価計算を行いグループごとの差異を検討した。続いて栄養素の不足を食事摂取基準2020と比較し、居住形態と運動の有無の4グループについて摂取栄養素を統計的に解析し、比較した。その後、摂取状況の悪いグループの食事の充足率はマウスの餌に反映させた。今回の研究は、生活習慣病の罹患者を減らすのが目的なので、充足率の悪いグループの食事を試験食としてマウスに摂取させることとした。

(2) 動物実験

マウスはC57BL/6マウスを用い、ヒトの若年層を想定し4週齢から飼育をはじめ成長期までの餌をAIN93Gおよびそれに準拠した試験食については、2022年の予備実験ではオリエンタル酵母に、2023年の本実験はアメリカのResearch Diet社に依頼し作成してもらった。予備実験及び本実験の脂肪組成は、現代の日本が洋食傾向のため、大豆油ではなくラードとし、さらに野菜不足を反映させ、試験食は食物繊維とタミンミックスの量を半量減じた餌をオリエンタル酵母にて作成した。高脂肪食群はAIN93Gの脂肪組成の2倍量に設定した。タンパク質源は洋食過多の生活を考慮し、大豆タンパクではなくカゼインとした。これら、複数の栄養素を実際の大学生の食事を検討して実施した例はないと考えられる。

体重や臓器重量のほか、切片の染色を行い脂肪の沈着状況を観察し、臓器の老化に係る遺伝子のqPCRを行い、発現状態をコントロール食と比較した。これらの因子についての食物繊維を野菜由来のセルロースにした今回の実験での変動を検討する。予備実験は、コントロール食(C)、高脂肪食(F)、高脂肪低食物繊維低ビタミン食(FVC)、低食物繊維低ビタミン食(VC)の4群で行った。各群6匹で5週間飼育した。

本実験は、2023年に4週齢のC57BL/6マウスを36匹購入し、コントロール群(C)と高脂肪

低食物繊維、低ビタミン(HFLVLC)、低ミネラル群と低食物繊維、低ビタミン、低ミネラル群(LVLC)の3群にわけ、19 週間飼育後半数を解剖し解析を行い、残りについてはコントロール食で更に12 週間飼育を行った。これによって、若年層で単身の食生活の悪い状態が、その後家庭を持って食生活が良くなることで、食事バランスの良いマウスと同じ生理状態に回復するか検討を行える。分析は臓器切片の染色を行うほか、qPCR を行い炎症性サイトカインについて検討するとした。

4. 研究成果

(1) 秤量法による大学生の生活環境と栄養摂取需要強

大学生を対象とした調査結果では、朝食欠食は33%と高い数値であった。特に下宿で運動をしていない学生の朝食欠食率が高く、1日に必要な栄養素の摂取量を悪くしている要因と考えられた。栄養摂取に関しては、下宿で運動あり>自宅で運動あり>自宅で運動なし>下宿で運動なしの順に悪くなっており、特に下宿で運動なしの学生は脂質と炭水化物、タンパク質は摂取基準並であるが、ビタミンとミネラルの充足率の低い栄養素が多かった。以上の結果は、大学紀要と2022年度の国際栄養学会 ICNTOKYO2022 で報告した。

本申請は、老化における食物繊維の役割である。ミネラルやビタミンの栄養摂取状況の悪い状況でも食物繊維が十分であれば生理機能として、悪い食事でおこる生理状態をカバーできるかの検討とも言い換えられる。老化はもちろん運動不足などでもおこるが、本申請はあくまで食事に関しての生理状態の変化を検討するものである。

(2) 動物実験

コロナ禍もあり、動物実験は2022年度に開始した。実験動物としてマウスを用い、AIN93Gの食餌群をコントロールとして(C)とし、それを高脂肪食に置き換えた群を(F)とし、洋食過多で野菜不足の群を高脂肪食でビタミンを不足させた群(FVC)として、また、1日2食だとどの栄養素も不足気味なので、脂肪量はC群と同じにし、ビタミンと食物繊維を減少させた餌(VC)を作成し4群で5週間飼育を予備実験として行った。

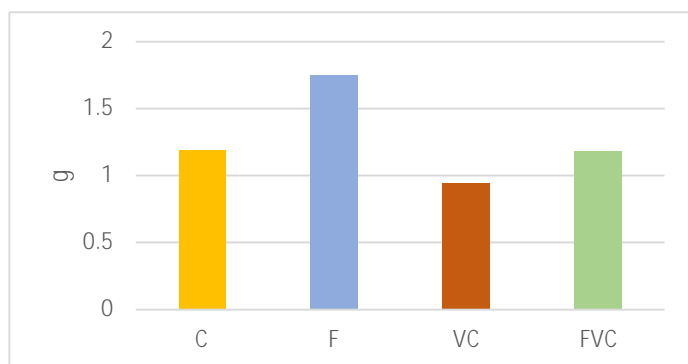


図1 各群の食餌効率

飼育後の体重は、F>FVC>C>VCであった。いずれのマウスでも体重は増加している。また、食餌効率も同じ順番であった。食習慣の中でも高脂以上にビタミンの欠乏が体重増加に起因しており、野菜の少ない食事はより肥満になりやすい食習慣であると考えられた。

マウスの臓器重量について各群の平均値を出し、群別にT検定をしたところ特にC vs F、F vs VC、VC vs FVC で有意差が見られた。

白色脂肪細胞 WAT は中性脂肪の一種であり、血中に過剰に存在する脂質や糖を取り込み肥大化・増大すると肥満症を引き起こすが、C vs F 群でのみ有意差があった。また C vs VC 比較では有意差が出なかったことも含めて考えると、WAT の発現・肥大化には一番に高脂肪食が関連するということが考えられた。

心臓の重量に C vs F 群間で有意差が得られた。心肥大は、高血圧により発達した筋肉が必要になることで引き起こされるが、ここで出た有意差も F 群が高脂肪の食事を続けたことに起因した結果、ヒトの高血圧に近い症状が誘発されていたのではないかと考えられた。心臓は、F vs FVC、VC vs FVC 間でもそれぞれ有意差が見られたが、このことから高脂肪を与えた時の心臓の肥大化をさらに裏付ける結果である。

腎臓は C vs F、及び VC vs FVC にて有意差が得られた。腎臓の肥大化は高脂肪食が強く関連しているという結果を得ることが出来るが、これは慢性腎不全が高血圧によって引き起こされる疾患であることから考えると、高脂肪食で飼育した結果、心臓での結果のように高血圧が惹起されていたとしたら、妥当な結果ともいえる。精巣は、C vs F でのみ有意差が見られ、F 群で精巣は肥大化していると考えられた。

次に、脂肪細胞の qPCR を行った結果では、いくつかの知見が得られた。

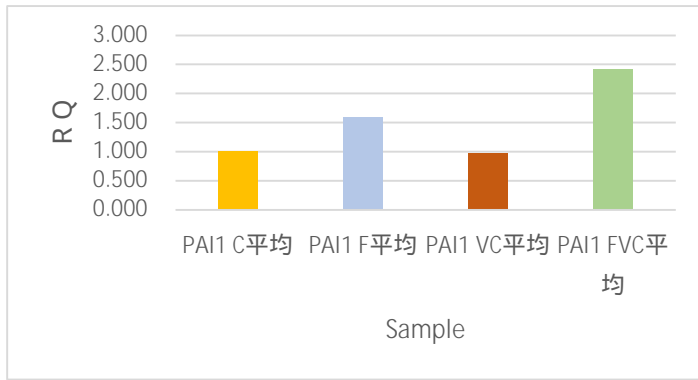


図2. C群を基準とした脂肪細胞中のPAI-1の発現率

PAI-1は、コントロール群Cに比べ、FVC群F群の順で多く発現していることが分かった。本実験結果からは、このことから、高脂肪食を摂り続けると通常よりもPAI-1産生が高まり、より糖尿病やメタリックシンドローム発症のリスクが高い状況になるということが確認できた。

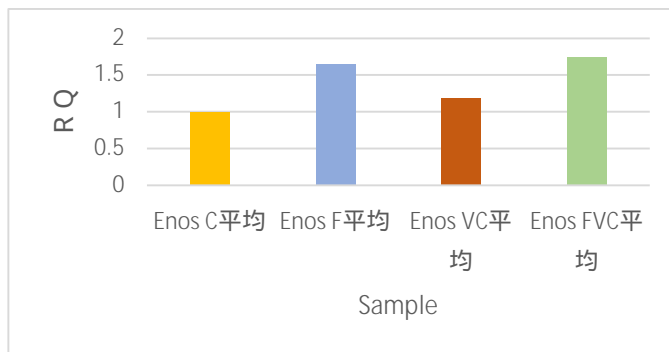


図3. C群を1としたときのEnosの各群の脂肪細胞での発現量の相対比率

eNOSの発現はFVC>F>VCの順で発現が多く、これはF群、FVC群では肥満化が進み血管新生が活発に行われるようになったことでeNOSの発現量が増加する可能性が考えられる。動脈硬化変が起こった血管ではeNOSの活性が低下しているという研究結果も挙げられており、高脂肪・低ビタミン食でeNOSの発現量が低下しNOの産生量が減少した可能性が考えられる。eNOSは、血管拡張物質である一酸化窒素(NO)の合成酵素である。

血中のMCP-1濃度が増加するとインスリンシグナルが抑制される他、アディポネクチン等の抗炎症性サイトカインの産生が減少するなどの影響がある。MCP-1を調べた結果では、F群で発現が多くなり、次いでFVC>VC>Cの順の発現量であった。このことから、MPC-1もPAI-1と同様に高脂肪の食事を継続的に摂ることでより多く産生され、動脈硬化をはじめ血栓による疾病の発症リスクが高まる他、これらの食事はインスリンの産生が低下し、糖尿病やメタリックシンドロームなどの疾病を引き起こす因子になりうることは知られている。しかし、低ビタミンではそれらの高脂肪食での発現量にブレーキをかけることがわかり、発現のステップでビタミンの関与が重要であることも示唆された。

以上のように予備実験で行った通常食群、高脂食群、ビタミン不足群、高脂肪・ビタミン不足群の4群間で各遺伝子の発現を検討した結果、高脂肪食・ビタミン不足群で通常食とは異なる遺伝発現の結果となった。また、高脂肪食は白色脂肪細胞の肥大化に関与しているが、ビタミン不足が加わった際にさらに肥大化が進むとは限らない可能性を得た。そのほか、Leptineは、F>FVC>VC>Cの順で発現が多かった。またAdiponectineでは、F>FVC>VC=Cの順であり、IGF-1については、F>C=VC=FVCでF群の発現量が多く、他の3群に差がほとんどみられなかった。今回の餌では、ラードを用いたことで、そこに含まれる脂溶性ビタミンが補充されていた可能性が否定できず、ビタミン不足群であるFVC、VCといっても、水溶性ビタミン不足の群であった可能性が否定できない。しかし、これもヒトでも同じことが言えるわけである。

肝臓については、eNOS、MCP-1のFVC群が最も発現量が多く、PAI-1はどの群もほぼ同量の発現をしていた。

2023年度は、ミネラルとビタミンの両者を調整し、高脂肪食としてラードを用いた食餌を作成し、幼若マウスから試験食で飼育し、成長期で半数を解剖し、残りのマウスは老齢期に差し掛かった時期である30週齢以降に解剖をし、若年層での長い期間の栄養不足状態が通常食に戻ることで、健康状態に差が生じなくなるか検討した。長期飼育のため2024年2月に最終的な解剖を行っており、生化学的な検査結果は出ていないが、低ビタミン・低ミネラル・低食物繊維群の肝臓のヘマトキシリン・エオジン染色で疾患に特徴的な結果を得ている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 榑山 櫻、早川 尚子、横山 英史子、南 道子	4. 巻 74
2. 論文標題 緑黄色野菜に関する行政上の分類および教科書記述の分析と大学生の緑黄色野菜に関する知識	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 東京学芸大学紀要	6. 最初と最後の頁 406-417
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 本間 典子、榑山 櫻、南 道子	4. 巻 74
2. 論文標題 シームレスな「人体の構造と機能」の学習を実現するための医療系大学入学前後の学習項目の調査	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 東京学芸大学紀要	6. 最初と最後の頁 418-428
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 横山 英史子、齋藤 美奈子、榑山 櫻、南 道子	4. 巻 74
2. 論文標題 現行教科書に記載されている食領域の教育内容分析（献立作成フローおよび調理品の記載例に着目して）	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 東京学芸大学紀要	6. 最初と最後の頁 394-405
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nagano H, Tomori K, Koiwa M, Kobayashi S, Takahashi M, Makabe H, Okada H, Kushiya A	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of Prescribing Patterns in Hemodialysis Outpatients Taking Multiple Medications.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmacy	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmacy11020043.	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 Takase K, Yokota H, Ohno A, Watanabe M, Kushiyama A, Kushiyama S, Yamagami S, Nagaoka T	4. 巻 227
2. 論文標題 A pilot study of diabetic retinopathy in a porcine model of maturity onset diabetes of the young type 3 (MODY3)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Exp Eye Res.	6. 最初と最後の頁 109379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2022.109379	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 Kobayashi S, Tanaka K, Hoshino J, Hara S, Kushiyama A, Tanaka Y, Motonishi S, Sakai K, Ozawa T.	4. 巻 44
2. 論文標題 Synergistic deterioration of prognosis associated with decreased grip strength and hyporesponse to erythropoiesis-stimulating agents in patients undergoing hemodialysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ren Fail	6. 最初と最後の頁 1801-1810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/0886022X.2022.2106873.	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 Kawaji T, Morimoto T, Aizawa T, Hojo S, Kushiyama A, Yaku H, Nakatsuma K, Kaneda K, Kato M, Yokomatsu T, Miki S, Kimura T.	4. 巻 62
2. 論文標題 Different Kinetics of Activated Clotting Time Among Uninterrupted Oral Anticoagulants During Catheter Ablation Procedure.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 792-800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcph.2018.	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 斎藤美奈子、櫛山櫻、南道子	4. 巻 73
2. 論文標題 高等学校家庭科における食生活への気づきをもたらす献立作成学習	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 東京学芸大学紀要	6. 最初と最後の頁 347-361
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 本間典子、櫛山櫻、南 道子	4. 巻 73
2. 論文標題 拡張現実 (AR) 技術を用いた人体構造の理解を深めるための三次元教材の開発とその有効性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 東京学芸大学紀要	6. 最初と最後の頁 239-254
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 櫛山櫻、斎 麻倫、南 道子	4. 巻 73
2. 論文標題 学校現場における栄養に関する教育内容の変遷と課題-学習指導要領および教科書における食物繊維の記載に着目して-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 東京学芸大学紀要	6. 最初と最後の頁 363-374
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugawa SW, Yoshida Y, Hikima Y, Sato H, Shimada A, Noda M, Kushiyama A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Characteristics Associated with Early Worsening of Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Diagnosed with Retinopathy at Their First Visit: A Retrospective Observational Study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Res.	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) 10.1155/2021/7572326	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 Matsunaga Y, Hasei S, Yamamoto T, Honda H, Kushiyama A, Sakoda H, Fujishiro M, Ono H, Ito H, Okabe T, Asano T, Nakatsu Y.	4. 巻 2021
2. 論文標題 Pathological Role of Pin1 in the Development of DSS-Induced Colitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell	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) 10.3390/cells10051230.	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 Hanaguri J, Yokota H, Watanabe M, Yamagami S, Kushiya A, Kuo L, Nagaoka T.	4. 巻 2021
2. 論文標題 Retinal blood flow dysregulation precedes neural retinal dysfunction in type 2 diabetic mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	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/s41598-021-97651-3.	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 Yokota H, Hayashi H, Hanaguri J, Yamagami S, Kushiya A, Nakagami H, Nagaoka T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Effect of prorenin peptide vaccine on the early phase of diabetic retinopathy in a murine model of type 2 diabetes.	5. 発行年 2022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.0262568.	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 Fujishiro M, Ishihara H, Ogawa K, Murase T, Nakamura T, Watanabe K, Sakoda H, Ono H, Yamamoto Y, Nakatsu Y, Asano T, Kushiya A.	4. 巻 19
2. 論文標題 Impact of Plasma Xanthine Oxidoreductase Activity on the Mechanisms of Distal Symmetric Polyneuropathy Development in Patients with Type 2 Diabetes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines.	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) 10.3390/biomedicines9081052	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 Sai A, Tanaka K, Ohashi Y, Kushiya A, Tanaka Y, Motonishi S, Sakai K, Hara S, Ozawa T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Quantitative sonographic assessment of quadriceps muscle thickness for fall injury prediction in patients undergoing maintenance hemodialysis: an observational cohort study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Nephrol	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) 10.1186/s12882-021-02347-5.	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 Kushiya A, Takahashi M, Kushiya S, Kikuchi T, Asano T	4. 巻 142
2. 論文標題 Metabolism- dependent Vascular Pathophysiology in Adult Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Yakugaku Zasshi	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) 10.1248/yakushi.21-00176-3	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 Muramatsu T, Takahashi M, Kakinuma R, Sato T, Yamamoto M, Akazawa M, Tanaka K, Kikuchi T, Kushiya A.	4. 巻 13
2. 論文標題 Decline in renal function associated with cardiovascular autonomic neuropathy positively coordinated with proteinuria in patients with type2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 102-110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13625	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 Yamamotoya T, Hasei S, Akasaka Y, Ohata Y, Nakatsu Y, Kanna M, Fujishiro M, Sakoda H, Ono H, Kushiya A, Misawa H, Asano T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Involvement of neuronal and muscular Trk-fused gene (TFG) defects in the development of neurodegenerative diseases.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	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/s41598-022-05884-7	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 Hanaguri J, Nagai N, Yokota H, Kushiya A, Watanabe M, Yamagami S, Nagaoka T	4. 巻 14
2. 論文標題 Fenofibrate Nano-Eyedrops Ameliorate Retinal Blood Flow Dysregulation and Neurovascular Coupling in Type 2 Diabetic Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics.	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) 10.3390/pharmaceutics14020384	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 Kawaji T, Aizawa T, Hojo S, Kushiyama A, Yaku H, Nakatsuma K, Kaneda K, Kato M, Yokomatsu T, Miki S	4. 巻 15
2. 論文標題 Concomitant Spatiotemporal Electrogram Dispersion and Low Voltage During Atrial Fibrillation Is Associated With Refractory Atrial Fibrillation After Catheter Ablation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circ Arrhythm Electrophysiol.	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) 10.1161/CIRCEP.121.010707	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 Hanaguri J, Yokota H, Kushiyama A, Kushiyama S, Watanabe M, Yamagami S, Nagaoka T.	4. 巻 23
2. 論文標題 The Effect of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Tofogliflozin on Neurovascular Coupling in the Retina in Type 2 Diabetic Mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	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) 10.3390/ijms23031362	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 Hanaguri J, Yokota H, Kushiyama A, Kushiyama S, Watanabe M, Yamagami S, Nagaoka T	4. 巻 13
2. 論文標題 Beneficial Effect of Long-Term Administration of Supplement With Trapa Bispinosa Roxb. and Lutein on Retinal Neurovascular Coupling in Type 2 Diabetic Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Physiol.	6. 最初と最後の頁 788034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2022.788034	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 Takao T, Yanagisawa H, Suka M, Yoshida Y, Onishi Y, Tahara T, Kikuchi T, Kushiyama A, Anai M, Takahashi K, Wakabayashi Sugawa S, Yamazaki H, Kawazu S, Iwamoto Y, Noda M, Kasuga M	4. 巻 13
2. 論文標題 Synergistic association of the copper/zinc ratio under inflammatory conditions with diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes: The Asahi Diabetes Complications Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 299-307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13659	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 Kushiyama A, Nakatsu Y	4. 巻 142
2. 論文標題 Recent Advances in the Studies of Metabolic Syndromes and Applications to the Development of New Drugs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Yakugaku Zasshi	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) 10.1248/yakushi.21-00176-F	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 斎藤美奈子、櫛山櫻、南道子	4. 巻 72
2. 論文標題 若年層の食の課題と家庭科の食の授業	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 東京学芸大学紀要	6. 最初と最後の頁 323-338
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 淵上美咲、南道子、櫛山櫻	4. 巻 72
2. 論文標題 運動習慣の有無による食品と栄養素の摂取状況	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 東京学芸大学紀要	6. 最初と最後の頁 339-350
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 SHINODA Shoko, KATO Takako, OOTSHUKA Sae and MINAMI Michiko	4. 巻 71
2. 論文標題 Luminal ion deficiency upregulates Dmt1 mRNA expression in IEC-6, but not CACO2, monolayer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bulletin of Tokyo Gakugei University Division of Comprehensive Education science	6. 最初と最後の頁 395-403
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoue MK, Matsunaga Y, Nakatsu Y, Yamamotoya T, Ueda K, Kushiyama A, Sakoda H, Fujishiro M, Ono H, Iwashita M, Sano T, Nishimura F, Morii K, Sasaki K, Masaki T and Asano T	4. 巻 57
2. 論文標題 Possible involvement of normalized Pin1 expression level and AMPK activation in the molecular mechanisms underlying renal protective effects of SGLT2 inhibitors in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetol Metab Syndr.	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/S13098-019-0454-6	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 Mizuno Y, Yamamotoya T, Nakatsu Y, Ueda K, Matsunaga Y, Inoue MK, Sakoda H, Fujishiro M, Ono H, Kikuchi T, Takahashi M, Morii K, Sasaki K, Masaki T, Asano T and Kushiyama A.	4. 巻 20
2. 論文標題 Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Exerts an Anti-Inflammatory Action and Protects against Diabetic Nephropathy Development in KK-Ay Obese Diabetic Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.339/ijms20194680	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 -

[学会発表] 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Sakura Kushiyama, Minako Saito, Misaki Fuchigami, Eriko Yokoyama, Noriko Homma, Akifumi Kushiyama, Michiko Minami
2. 発表標題 Analysis of trends in food and nutrition intake and eating habits of younger generation in modern Japan using quantification of the tendency toward the basic "Washoku" pattern and "Japanese Dietary" Pattern
3. 学会等名 国際栄養学会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内田 彩友美、高橋 雅弘、富田 結惟、天池 律樹、鍵山 菜菜子、山口 創大、畑山 竣吏、野澤 玲子、櫛山 暁史
2. 発表標題 J774.1マクロファージ様細胞における糖の違いによる代謝への影響
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 横山 尚哉、櫛山 暁史、高橋 雅弘、馬場 めぐみ
2. 発表標題 細胞質内Ca ²⁺ 濃度における小胞体ストレス応答のSGLT2の膜上発現量への影響
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 馬場 めぐみ、横山 尚哉、高橋 雅弘、櫛山 暁史
2. 発表標題 筋肉細胞におけるROS産生増加によるミトコンドリア形態変化への影響
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 櫛山 暁史
2. 発表標題 糖尿病網膜症のバイオマーカーと代謝への介入
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 南 道子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 全国学校栄養士協議会	5. 総ページ数 8
3. 書名 季刊栄養教諭 食育読本	

1. 著者名 南 道子、櫛山櫻、篠田粧子、大池秀明、西村直道、佐川まさの、阿部志磨子、江口昭彦、雨海照祥、原一雄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版 第9版	5. 総ページ数 194
3. 書名 最新基礎栄養学	

1. 著者名 伊藤順子、井上久美子、笠原賀子、小築康弘、小林実夏、小松渡、志田万里子、篠田粧子、南 道子、村上淳	4. 発行年 2020年
2. 出版社 三共出版	5. 総ページ数 188
3. 書名 わかりやすい栄養学 改訂6版	

〔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	櫛山 暁史 (Kushiyama Akifumi) (30435820)	明治薬科大学・薬学部・教授 (32684)	

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