

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11784

研究課題名(和文) 基質としてのプリン体がもたらす健康障害の本態

研究課題名(英文) The essence of health disorder caused by purine bodies as the substrates

研究代表者

榎山 暁史 (Kushiyama, Akifumi)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30435820

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)：血漿XOR活性抑制のためのXOワクチンは、大阪大学医学系研究科の中神啓徳教授によってデザインされた。本システムでは細胞膜上および血漿中のXORのみが攻撃され、実際血漿中のXORの低下が得られており、マクロファージXORKOマウスの血漿中XOR活性とほぼ同様のレベルまで低下させた。XORワクチンを投与したマウスでは、コントロールワクチンを投与したマウスと比較すると肝臓での脂肪蓄積が低下し、内臓脂肪重量や褐色細胞重量の低下がみられ、炎症が抑制された。すなわち、細胞外におけるXORの量の低下によって、代謝異常が是正されることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

組織特異的XORKOマウスでの検討と比較すると、マクロファージXOR欠損の場合と臨床像としては似通っており、NASHにおける炎症の病態はマクロファージの細胞表面にXORの作用が関与していることが示唆された。本研究成果を発表することにより、ワクチンを用いた生活習慣病治療、血管障害の治療が可能となる端緒となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The XO vaccine for suppression of plasma XOR activity was designed by Professor Keinori Nakagami of Osaka University Graduate School of Medicine. The system attacked only XOR on cell membranes and in plasma, and actually reduced plasma XOR to a level similar to plasma XOR activity in macrophage XORKO mice. The XOR vaccine-treated mice showed lower fat accumulation in the liver, lower visceral fat weight and brown cell weight, and reduced inflammation compared to control vaccine-treated mice. In other words, the metabolic abnormalities were corrected by the reduction of extracellular XOR levels.

研究分野：生活習慣病

キーワード：尿酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

プリン体代謝は痛風、あるいは血清尿酸値との関連で語られることが多いが、プリン体代謝自体による生体への影響、特に生活習慣病(インスリン抵抗性)への影響は十分検討されていない。そこで、プリン体の摂取、特に過剰な摂取によってもたらされた代謝変化および代謝産物が、キサンチンオキシダーゼ(XOR)を介し、高尿酸血症と独立して臓器障害をもたらすかを検討することとした。XOR 阻害による治療効果、特に抗炎症による臓器保護効果、また臓器・細胞による働きの特異性についての検討は独自のものであり、世界的に蔓延している生活習慣病上の課題を解決できる点は、非常に生産性があると考えている。また、プリン体代謝と生活習慣病の関係に新たな理論が創造できると考えていた。

2. 研究の目的

本研究では、プリン体代謝亢進に伴って生じる生活習慣病を、組織特異的な XORKO と、最近開発中の XOR ワクチンによって血漿中、あるいは細胞外の XOR の活性を阻害することで抑制できるかを検討することとしていた。

3. 研究の方法

各種組織特異的 XOR 欠損マウスおよび、XOR のペプチドワクチンによって、肝・脂肪・小腸といった主要 XOR 産生臓器および、臓器障害を生じる XOR の候補である血漿・マクロファージ・血管内皮での XOR 活性を抑制した際の、インスリン作用(肝臓・筋肉・脂肪) 熱産生、非アルコール性肝炎について、検討する。XOR ワクチン化による血漿 XOR 活性抑制は、大阪大学医学系研究科の中神啓徳教授によってデザインされた XOR ペプチド断片にキャリアタンパクである KLH を抱合し、アジュバントと共にマウスに皮下注射する。T 細胞 epitope を含まないペプチド断片を免疫原として、B 細胞が提示し、認識した Helper T 細胞がアジュバントの作用を介して活性化されると、B 細胞は形質細胞へ分化して XOR への抗体を産生するが、細胞障害性 T 細胞はペプチド断片に T 細胞 epitope を含まないことから活性化しないため、XOR 産生細胞は攻撃されない。したがって、本システムでは細胞膜上および血漿中の XOR のみが攻撃される。検討する指標はインスリン抵抗性(耐糖能、血清脂質)および NASH 誘発食併用による脂肪肝と線維化、臓器ごとのプリン体代謝産物の分布と血中濃度、遺伝子発現である。エネルギー消費についてはマクロファージ XOR 欠損で高まり、脂肪重量の減少とインスリン抵抗性の改善に寄与するという機序が現在の仮説だが、褐色脂肪細胞は減少するのに UCP-1 などは変化せず、基質量変化による発熱変化を推定している。そこでプリン体処理が行えない臓器・細胞からの余剰核酸の所在と代謝を臓器、血漿、尿で検討する。熱産生、呼吸商の検討は、KN-91-AD1687-M マウス用体温記録計による体温記録と OxyMax による呼吸商(RER)およびエネルギー消費(Energy Expenditure:EE)の計測により実施する。OxyMax による RER の検討にはケージへの流入・流出酸素および同二酸化炭素の測定から $VO_2 = ViO_2i - VoO_2o$ $VCO_2 = VoCO_2o - ViCO_2i$ $RER = VCO_2 / VO_2$ で求め、エネルギー消費は、 $Cv = 3.815 + 1.232 * RER$ 、 $EE = Cv * VO_2 = 3.815 * VO_2 + 1.232 * VCO_2$ で求める。

4. 研究成果

実際血漿中の XOR の低下が得られており、マクロファージ XORKO マウスの血漿中 XOR 活性とほぼ同様になった。

しかしながら、新型コロナウイルス感染症対策で大学への立ち入り禁止や学生の立ち入り禁止などのため研究の進行には半年以上の支障があり、動物実験はほぼ不可能となった。そこで、細胞を用いた予備的検討を当初予定よりも詳細に行い、XOR 阻害剤および XOR の siRNA による発現抑制を用い、マクロファージ様細胞系列である J774.1 細胞における糖代謝・脂質代謝・エネルギー産生に関連する遺伝子の発現変動を検討した。その結果、XOR の活性低下に伴い脂質の取り込みに関連する遺伝子の発現抑制を認めた。

また、細胞内の ATP/ADP/AMP の比率の変化を、アデニルプリンのエテノ化反応を用いて HPLC で検討を行った。また、脂質代謝に関連する AMPK の活性化についても検討を行い、XOR の阻害により ATP/AMP は比率が大幅に低下し AMPK が活性化されることを見出した。これらの検討結果については第 141 回日本薬学会年会のシンポジウムとして一部を発表することができた。また、第 142 回日本薬学会年会においても、XOR の阻害による ATP/AMP 比の変化と他の薬剤やフルクトースによる急速な代謝の影響を比較し、二つの演題として発表することが出来た。

また、予定からは遅れたが 2021 年よりペプチドワクチンの投与実験を実施した。XOR ワクチンを投与したマウスでは、コントロールワクチンを投与したマウスと比較すると肝臓での脂肪蓄積が低下し、内臓脂肪重量や褐色細胞重量の低下がみられた。肝臓の免疫染色では、Mac1 陽性細胞の減少、ICAM1 染色強度の低下がみられ、肝臓 WB での検討では肝臓内の XOR レベルは変化しないか、やや増加していたが ERK1/2、JNK、MCP-1 の低下が認められた。すなわち、細胞外における XOR の量の低下によって、代謝異常が是正されることが示された。組織特異的 XORKO マウスでの検討と比較すると、マクロファージ XOR 欠損の場合と臨床像としては似通っており、NASH

における炎症の病態はマクロファージの細胞表面における XOR の作用が関与していることが示唆された。

2022 年度以降は再度本研究を再開し、研究成果をまとめることとしている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 26件）

1. 著者名 Hanaguri Junya, Yokota Harumasa, Kushiya Akifumi, Kushiya Sakura, Watanabe Masahisa, Yamagami Satoru, Nagaoka Taiji	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 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1362 ~ 1362
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hanaguri Junya, Nagai Noriaki, Yokota Harumasa, Kushiya Akifumi, Watanabe Masahisa, Yamagami Satoru, Nagaoka Taiji	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 384 ~ 384
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 Hanaguri Junya, Yokota Harumasa, Kushiya Akifumi, Kushiya Sakura, Watanabe Masahisa, Yamagami Satoru, Nagaoka Taiji	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 Frontiers in Physiology	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) 10.3389/fphys.2022.788034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Takeshi, Hasei Shun, Akasaka Yasuyuki, Ohata Yukino, Nakatsu Yusuke, Kanna Machi, Fujishiro Midori, Sakoda Hideyuki, Ono Hiraku, Kushiya Akifumi, Misawa Hidemi, Asano Tomoichiro	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 Scientific Reports	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 Yokota Harumasa, Hayashi Hiroki, Hanaguri Junya, Yamagami Satoru, Kushiyama Akifumi, Nakagami Hironori, Nagaoka Taiji	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 e0262568
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 PRIZE Study Investigators	4. 巻 45
2. 論文標題 Effect of febuxostat on left ventricular diastolic function in patients with asymptomatic hyperuricemia: a sub analysis of the PRIZE Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 106 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00752-9	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 Takao Toshiko, Yanagisawa Hiroyuki, Suka Machi, Yoshida Yoko, Onishi Yukiko, Tahara Tazu, Kikuchi Takako, Kushiyama Akifumi, Anai Motonobu, Takahashi Kazuyuki, Wakabayashi Sugawa Sayaka, Yamazaki Hiroki, Kawazu Shoji, Iwamoto Yasuhiko, Noda Mitsuhiko, Kasuga Masato	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 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	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 Hanaguri Junya, Yokota Harumasa, Watanabe Masahisa, Yamagami Satoru, Kushiyama Akifumi, Kuo Lih, Nagaoka Taiji	4. 巻 11
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 Scientific Reports	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 Fujishiro Midori, Ishihara Hisamitsu, Ogawa Katsuhiko, Murase Takayo, Nakamura Takashi, Watanabe Kentaro, Sakoda Hideyuki, Ono Hiraku, Yamamotoya Takeshi, Nakatsu Yusuke, Asano Tomoichiro, Kushiya Akifumi	4. 巻 9
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 1052 ~ 1052
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugawa Sayaka Wakabayashi, Yoshida Yoko, Hikima Yusuke, Sato Haruhiko, Shimada Akira, Noda Mitsuhiro, Kushiya Akifumi	4. 巻 2021
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 Journal of Diabetes Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
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 Muramatsu Taichi, Takahashi Masahiro, Kakinuma Rena, Sato Tomoyo, Yamamoto Mitsuyo, Akazawa Manabu, Tanaka Kentaro, Kikuchi Takako, Kushiya Akifumi	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 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 102 ~ 111
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 Matsunaga Yasuka, Hasei Shun, Yamamotoya Takeshi, Honda Hiroaki, Kushiya Akifumi, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Ono Hiraku, Ito Hisanaka, Okabe Takayoshi, Asano Tomoichiro, Nakatsu Yusuke	4. 巻 10
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 Cells	6. 最初と最後の頁 1230 ~ 1230
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 該当する

1. 著者名 Sai Asuka, Tanaka Kentaro, Ohashi Yasushi, Kushiyama Akifumi, Tanaka Yoshihide, Motonishi Shuta, Sakai Ken, Hara Shigeko, Ozawa Takashi	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 Nephrology	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 Hasei Shun, Yamamotoya Takeshi, Nakatsu Yusuke, Ohata Yukino, Itoga Shota, Nonaka Yuji, Matsunaga Yasuka, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Kushiyama Akifumi, Asano Tomoichiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Carnosic Acid and Carnosol Activate AMPK, Suppress Expressions of Gluconeogenic and Lipogenic Genes, and Inhibit Proliferation of HepG2 Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4040 ~ 4040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22084040	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 該当する

1. 著者名 Nakatsu Yusuke, Yamamotoya Takeshi, Okumura Mizuki, Ishii Tetsuhiro, Kanamoto Mayu, Naito Miki, Nakanishi Mikako, Aoyama Shunya, Matsunaga Yasuka, Kushiyama Akifumi, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Ono Hiraku, Asano Tomoichiro	4. 巻 115
2. 論文標題 Prolyl isomerase Pin1 interacts with adipose triglyceride lipase and negatively controls both its expression and lipolysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolism	6. 最初と最後の頁 154459 ~ 154459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metabol.2020.154459	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 Takahashi Masahiro, Shibasaki Misa, Echizen Hiroto, Kushiyama Akifumi	4. 巻 15
2. 論文標題 Comparisons between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other classes of hypoglycemic drugs using two distinct biomarkers of pancreatic beta-cell function: A meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e236603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0236603	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 Takao Toshiko, Takahashi Kazuyuki, Yoshida Yoko, Kushiya Akifumi, Onishi Yukiko, Tahara Tazu, Shimmei Asuka, Kikuchi Takako, Suka Machi, Yanagisawa Hiroyuki, Iwamoto Yasuhiko, Kasuga Masato	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of retinopathy in patients with type2 diabetes: An analysis using real world long term follow up data	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 930 ~ 937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13194	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 Nakatsu Yusuke, Yamamoto Takeshi, Okumura Mizuki, Ishii Tetsuhiro, Kanamoto Mayu, Naito Miki, Nakanishi Mikako, Aoyama Shunya, Matsunaga Yasuka, Kushiya Akifumi, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Ono Hiraku, Asano Tomoichiro	4. 巻 115
2. 論文標題 Prolyl isomerase Pin1 interacts with adipose triglyceride lipase and negatively controls both its expression and lipolysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolism	6. 最初と最後の頁 154459 ~ 154459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metabol.2020.154459	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 該当する

1. 著者名 Hasei Shun, Yamamoto Takeshi, Nakatsu Yusuke, Ohata Yukino, Itoga Shota, Nonaka Yuji, Matsunaga Yasuka, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Kushiya Akifumi, Asano Tomoichiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Carnosic Acid and Carnosol Activate AMPK, Suppress Expressions of Gluconeogenic and Lipogenic Genes, and Inhibit Proliferation of HepG2 Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4040 ~ 4040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22084040	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 該当する

1. 著者名 Sai Asuka, Tanaka Kentaro, Ohashi Yasushi, Kushiya Akifumi, Tanaka Yoshihide, Motonishi Shuta, Sakai Ken, Hara Shigeo, Ozawa Takashi	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 Nephrology	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 Takao Toshiko, Takahashi Kazuyuki, Yoshida Yoko, Kushiya Akifumi, Onishi Yukiko, Tahara Tazu, Shimmei Asuka, Kikuchi Takako, Suka Machi, Yanagisawa Hiroyuki, Iwamoto Yasuhiko, Kasuga Masato	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of retinopathy in patients with type2 diabetes: An analysis using real world long term follow up data	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 930 ~ 937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13194	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 Kanai Norihito, Shono Aiko, Kushiya Akifumi, Akazawa Manabu	4. 巻 42
2. 論文標題 Characteristics and Early Hypoglycemic Medications of Patients at Risk of Progression to Type 2 Diabetes in Japan: A Retrospective Cohort Study of Health Checkup and Claims Data	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 2016 ~ 2023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00505	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 Nakatsu Yusuke, Yamamoto Takeshi, Ueda Koji, Ono Hiraku, Inoue Masa-Ki, Matsunaga Yasuka, Kushiya Akifumi, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Matsubara Akio, Asano Tomoichiro	4. 巻 470
2. 論文標題 Prolyl isomerase Pin1 in metabolic reprogramming of cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 106 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2019.10.043	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 該当する

1. 著者名 Mizuno Yu, Yamamoto Takeshi, Nakatsu Yusuke, Ueda Koji, Matsunaga Yasuka, Inoue Masa-Ki, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Ono Hiraku, Kikuchi Takako, Takahashi Masahiro, Morii Kenichi, Sasaki Kensuke, Masaki Takao, Asano Tomoichiro, Kushiya Akifumi	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 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4680 ~ 4680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/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 該当する

1. 著者名 Inoue Masa-Ki, Matsunaga Yasuka, Nakatsu Yusuke, Yamamotoya Takeshi, Ueda Koji, Kushiyama Akifumi, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Ono Hiraku, Iwashita Misaki, Sano Tomomi, Nishimura Fusanori, Morii Kenichi, Sasaki Kensuke, Masaki Takao, Asano Tomoichiro	4. 巻 11
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 Diabetology & Metabolic Syndrome	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/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 該当する

1. 著者名 Kuki Atsumi, Tanaka Kentaro, Kushiyama Akifumi, Tanaka Yoshihide, Motonishi Shuta, Sugano Yasuji, Furuya Toru, Ozawa Takashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Association of gait speed and grip strength with risk of cardiovascular events in patients on haemodialysis: a prospective study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	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/s12882-019-1370-6	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 -

〔学会発表〕 計42件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 櫛山暁史 朝長 修 五十川 陽洋 西村 秀樹 長坂 昌一郎 加藤 光敏 折笠 秀樹 岩本 安彦
2. 発表標題 Luseogliflozinの治療におけるQOLの変化に関する検討 (ルセフィQOL研究) 第2報
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本屋 武 長谷井 竣 中津 祐介 迫田 秀之 藤城 緑 櫛山 暁史 浅野 知一郎
2. 発表標題 脂肪細胞のTrk-fused gene (TFG) はPPAR 発現量およびミトコンドリア機能を調節し, adipose expansionに重要である
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤城 緑 櫛山 暁史 小川 克彦 渡邊 健太郎 江頭 富士子 岡本 真由美 村瀬 貴代 中村 敬志 赤利 精悟 迫田 秀之 小野 啓 山本屋 武 中津 祐介 浅野 知一郎 石原 寿光
2. 発表標題 2型糖尿病を対象としたプリン体代謝関連物質の血管合併症発症および進展に対する影響の研究(続報)
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉川 翔、高橋 雅弘、櫛山 暁史
2. 発表標題 データベースを用いた運動時の骨格筋における遺伝子発現解析
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福永 珠未、高橋 雅弘、池田 舞花、櫛山 暁史
2. 発表標題 J774.1マクロファージのグルコース濃度による泡沫化調節機構
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東 佳穂、高橋 雅弘、水野 亜美、中澤 祐貴、菊池 貴子、櫛山 暁史
2. 発表標題 2型糖尿病におけるDiabetic kidney disease(DKD)の進展と既往最大BMIの関連の検討
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水野 亜美、高橋 雅弘、東 佳穂、中澤 祐貴、菊池 貴子、櫛山 暁史
2. 発表標題 2型糖尿病患者のピグアナイド薬・DPP-4阻害薬・スルホニル尿素薬の使用と大腸がん発生リスクの関連
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中澤 祐貴、高橋 雅弘、東 佳穂、水野 亜美、菊池 貴子、櫛山 暁史
2. 発表標題 eGFR低下に対するCa拮抗薬の型とACEI/ARB併用の影響
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村松 泰地、高橋 雅弘、柿沼 怜奈、菊池 貴子、櫛山 暁史
2. 発表標題 2型糖尿病患者における腱反射と腎機能低下の関連性の検討
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石橋 瞳、高橋 雅弘、長沼 彩佳、吉川 翔、櫛山 暁史
2. 発表標題 マウスマクロファージ様細胞J774.1におけるAICARによるエネルギーバランス変化に伴う泡沫化の抑制
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長沼 彩佳、高橋 雅弘、石橋 瞳、吉川 翔、福永 珠未、池田 舞花、櫛山 暁史
2. 発表標題 エネルギーバランスへの介入とマクロファージの脂質受容体発現の関連
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富田 結惟、高橋 雅弘、内田 彩友美、天池 律樹、福永 珠未、櫛山 暁史
2. 発表標題 マクロファージ様細胞J774.1におけるタブシガルギンによる小胞体ストレスに伴う泡沫化への影響
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
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、福永 珠未、野澤 玲子、櫛山 暁史
2. 発表標題 マクロファージ様細胞J774.1における基質となる糖の違いによるエネルギーバランスへの影響
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青山 峻也 中津 祐介 山本屋 武 長谷井 竣 迫田 秀之 藤城 緑 櫛山 暁史 浅野 知一郎
2. 発表標題 プロリン異性化酵素Pin1を介した肝星細胞の活性化制御機構の解明
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷井 竣 山本屋 武 中津 祐介 大畠 侑乃 迫田 秀之 藤城 緑 櫛山 暁史 浅野 知一郎
2. 発表標題 ローズマリー抽出物carnosic acid, carnosolによる培養肝細胞のAMPK活性化及び代謝と細胞増殖抑制への作用
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中津 祐介 山本屋 武 青山 峻也 長谷井 竣 迫田 秀之 藤城 緑 櫛山 暁史 浅野 知一郎
2. 発表標題 プロリン異性化酵素Pin1は, ATGLの分解を促進することで脂肪分解活性を抑制する
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本屋 武 長谷井 竣 中津 祐介 大畠 侑乃 迫田 秀之 藤城 緑 櫛山 暁史 浅野 知一郎
2. 発表標題 Trk-fused gene (TFG) の脂肪細胞における代謝制御機構の解明
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫛山 暁史、高橋 雅弘、櫛山 櫻、菊池 貴子、浅野 知一郎
2. 発表標題 代謝に依存した生活習慣病における血管障害
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村松 泰地、高橋 雅弘、柿沼 怜奈、菊池 貴子、櫛山 暁史
2. 発表標題 2型糖尿病患者におけるR-R間隔の変動係数(CVR-R)を用いた心血管自律神経障害(CAN)とeGFR低下との関連性の検討
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柿沼 怜奈、高橋 雅弘、村松 泰地、菊池 貴子、櫛山 暁史
2. 発表標題 2型糖尿病患者のSGLT2阻害薬またはDPP-4阻害薬投与後の肝線維化指標(FIB4-index)変化の比較
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kushiyama A
2. 発表標題 Novel therapeutics for diabetic retinopathy:
3. 学会等名 Symposium on Interdisciplinary Approach for the Development of Novel Diagnosis and Treatment of Retinal Diseases (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kushiyama A, Takahashi M, Nakagami H
2. 発表標題 Relationship between plaque destabilization and glucose / nucleic acid metabolism.
3. 学会等名 Inaugural Joint Scientific Meeting of AVBS/ANZMS/AAVBM (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫛山 暁史
2. 発表標題 非LDLの血管障害リスク～血糖・尿酸など～
3. 学会等名 第27回血管生物医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本屋 武、中津祐介、櫛山暁史、石原寿光、浅野知一郎
2. 発表標題 Pin1 and Trk-fused gene (TFG) : novel regulators for β -cell mass and function
3. 学会等名 第62回糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫛山暁史、朝長 修、五十川陽洋、西村秀樹、長坂昌一郎、加藤光敏、折笠秀樹、岩本安彦
2. 発表標題 Luseogliflozinの治療におけるQOLの変化に関する検討（ルセフィQOL研究）
3. 学会等名 第62回糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊池貴子、櫛山暁史、春日雅人
2. 発表標題 肥満症の成人に対する短期間の厳密な低糖質食（糖質50gまたは120g）介入による前向き研究結果
3. 学会等名 第62回糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田洋子、櫛山暁史、高尾淑子、大西由希子、田原たづ、菊池貴子、高橋和之、震明あすか、春日雅人
2. 発表標題 都市部における2型糖尿病患者の初診時臨床像の変遷
3. 学会等名 第62回糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上賢紀、中津祐介、松永泰花、山本屋 武、上田晃嗣、井上由貴、水野 優、櫛山暁史、浅野知一郎
2. 発表標題 SGLT2阻害薬によるマウス糖尿病性腎障害の改善及び、腎Pin1発現量の是正とAMPK活性化の関与
3. 学会等名 第62回糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水野 優、中津祐介、山本屋 武、上田晃嗣、井上賢紀、藤城 緑、 迫田秀之、櫛山暁史、浅野知一郎
2. 発表標題 キサントニンオキシダーゼ阻害薬febuxostatによる糖尿病性腎症の改善とその機序の解明
3. 学会等名 第62回糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤城 緑、櫛山暁史、小川克彦、山口 賢、渡邊健太郎、村瀬貴代、中村敬志、赤利精悟、山本屋 武、中津祐介、浅野知一郎、石原寿光
2. 発表標題 2型糖尿病を対象としたプリン体代謝関連物質の血管合併症発症および進展に対する影響の研究
3. 学会等名 第62回糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 絵里子、鈴木 麻帆、越前 宏俊、高橋 雅弘、櫛山 暁史
2. 発表標題 ヒト肝ミクロゾームを用いたアプレピタントのCYP 3 A4阻害作用の検討
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柿沼 怜奈、高橋 雅弘、村松 泰地、菊池 貴子、櫛山 暁史
2. 発表標題 2型糖尿病患者における経口糖尿病薬治療後の肝線維化指標(FIB-4- index)の変化
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 布田 千尋、高橋 雅弘、越前 宏俊、櫛山 暁史
2. 発表標題 血漿中イマチニブおよびニロチニブ濃度の簡易かつ迅速同時定量法の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田 勇平、高橋 雅弘、越前 宏俊、櫛山 暁史
2. 発表標題 定量的構造活性相関(QSAR)解析を用いた分布容積の予測
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮下 直子、越前 宏俊、高橋 雅弘、櫛山 暁史
2. 発表標題 定量的構造活性相関 (QSAR) 解析を用いた薬物クリアランスの予測
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀内 美里、高橋 雅弘、越前 宏俊、櫛山 暁史
2. 発表標題 チロシンキナーゼ阻害薬に対するH2受容体拮抗薬とプロトンポンプ阻害薬の影響に関するメタ解析
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横山 尚哉、越前 宏俊、高橋 雅弘、櫛山 暁史
2. 発表標題 SGLT2阻害薬のPK/PDモデルの構築
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡村 春来、高橋 雅弘、越前 宏俊、櫛山 暁史
2. 発表標題 メタ解析の手法を用いた臨床におけるメトホルミンの膵 細胞機能保護効果の検討
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂田 美紅、越前 宏俊、高橋 雅弘、櫛山 暁史
2. 発表標題 薬物の乳汁移行性に関する分子記述子を用いたQSAR解析
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 都筑 芳樹、越前 宏俊、高橋 雅弘、櫛山 暁史
2. 発表標題 QSAR解析を用いた薬物血球移行性の予測法の比較
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾 佳奈、高橋 雅弘、越前 宏俊、櫛山 暁史
2. 発表標題 血液透析時の薬物透析性を定量的に予測するためのQSAR解析と生理学的速度論解析
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高田 友佳梨、高橋 雅弘、越前 宏俊、櫛山 暁史
2. 発表標題 UPLC-MSを用いた尿中6位水酸化コルチゾールおよびコルチゾール定量法の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ワクチン、医薬及び糖尿病合併症治療薬	発明者 櫛山暁史ほか	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-031201	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究協力者	中神 啓徳 (NAKAGAMI HIRONORI) (20325369)	大阪大学 (14401)	

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