

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08228

研究課題名（和文）糖尿病性腎症モデル動物を用いた新規治療標的遺伝子の探索

研究課題名（英文）Discovery of new therapeutic target genes using diabetic nephropathy model animals

研究代表者

臧 黎清（Zang, Liqing）

三重大学・地域イノベーション学研究所・特任講師（研究担当）

研究者番号：10437105

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病性腎症は末期腎不全の最も一般的な原因疾患であり、2型糖尿病患者の生命予後に大きな影響を及ぼす。本研究は、ゼブラフィッシュ糖尿病性腎症モデル動物を用いて、腎症治療標的遺伝子の探索を目的として遂行された。トランスクリプトーム解析により同定した糖尿病性腎症に関連する治療標的遺伝子のノックアウト系統を作製し、腎症誘導により表現型を検討した結果、ゼブラフィッシュ腎症モデル及びヒトポドサイト細胞における腎症への改善効果が見られ、今後の腎疾患の治療薬開発に新たなターゲットを提案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病性腎症は不可逆的な糸球体の障害により、現在の医学では進行抑制や寛解が目的であり、根本的な治癒には至っていない。糖尿病性腎症を克服するには、発症分子機構の解明、治療標的遺伝子の探索や早期診断バイオマーカーの探索が不可欠である。本研究は、哺乳類動物が持たない腎再生能力を持つゼブラフィッシュに注目し、腎症遺伝子治療ターゲットの探索を行い、これまで治癒不可能な慢性腎疾患に対する新規治療法の開発へ繋がる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Diabetic nephropathy is the most common cause of end-stage renal disease and significantly impacts the prognosis of patients with type 2 diabetes. This study aimed to explore therapeutic target genes for nephropathy using a zebrafish model of diabetic nephropathy. Through transcriptome analysis, we identified therapeutic target genes associated with diabetic nephropathy and created knockout strains. Upon inducing nephropathy and examining the phenotypes, we observed improvements in nephropathy in both the zebrafish model and human podocyte cells. These findings propose new targets for developing therapeutic drugs for renal diseases.

研究分野：腎臓病学、糖尿病学

キーワード：糖尿病性腎症 治療標的遺伝子 モデル動物 ゼブラフィッシュ ゲノム編集

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病性腎症は末期腎不全の最も一般的な原因疾患であり、2型糖尿病患者の生命予後に大きな影響を及ぼす。末期腎不全に至った透析患者数は日本では30万人以上となり、医学的・社会的・経済的にも腎症の進行抑制は重要な課題である。糖尿病初期には血糖コントロールでその発症を遅らせることは可能だが、一度尿中にタンパク質が漏出しだすと確実に腎不全に至る。糖尿病性腎症は不可逆的な糸球体の障害により、蛋白尿を呈した段階からほぼ確実に慢性腎不全に至ることが知られており、現在の医学では完治できない病気である。糖尿病性腎症を克服するには、発症分子機構の解明、治療標的遺伝子の探索、早期診断バイオマーカーの探索が不可欠である。

ゼブラフィッシュのネフロンは哺乳類動物と組織学的特徴を共有しているため、近年ヒト腎障害・腎再生のための実験動物として注目されている[1]。哺乳類の腎臓は尿細管上皮細胞等が一部再生することが報告されているが、新しいネフロン(糸球体と尿細管)を再生することはできないため、腎損傷から回復することは非常に困難であった。これとは対照的に、ゼブラフィッシュは寿命を通じてネフロンを増やし、傷害を受けるとデノボでネフロンを再生できるため、腎損傷から回復できる[2]。また、ゼブラフィッシュは遺伝子操作が容易という最大の利点を持ち、遺伝子治療のモデル動物としても活発に用いられている(Vision Res. 2023;210:108270)。2013年に特定のゲノム領域を自在に操作する技術としてCRISPR/Cas9法が開発され、ゼブラフィッシュを用いたノックアウトやノックインの系統作製が簡便または効率的に可能となり、世界中の研究者の中で急速に利用が広がっている。標的遺伝子の欠損や過剰発現により、機能的評価または疾患の発症や進行との関係性を評価することができ、ヒト疾患の遺伝子治療への応用が期待されている。

我々の先行研究では、食餌性肥満から2型糖尿病を発症するゼブラフィッシュの構築に成功し、RNAシーケンシング(RNAseq)による遺伝子発現の網羅解析により、糖尿病の治療標的となりうる遺伝子群を同定した[3]。これら新規治療標的候補遺伝子の1つ、Centromere protein X (CENPX)に注目し、2型糖尿病ゼブラフィッシュとマウスに対し、CENPX遺伝子の発現抑制を行った結果、2種の糖尿病モデルの高血糖の改善とインスリン分泌量の増加が認められた。その作用メカニズムとして、膵臓細胞において、インスリン分泌に関するパスウェイが活性化されたことを解明した[4]。さらに、この2型糖尿病モデルを改良し、糖尿病性腎症モデルゼブラフィッシュの構築を行った。このモデル(zMIR/VDBP系統)の特徴として、持続する高血糖状態(図1A)、漏れ続けるタンパク尿(図1B)、または腎臓糸球体の病変(糸球体肥大、近位尿細管肥大、基底膜の肥厚、足突起の消失)(図1C)が確認され、世界で初めて糖尿病性腎症モデルゼブラフィッシュの構築に成功した。また、この糖尿病性腎症ゼブラフィッシュに対し、食事制限や血糖降下薬投与を行った結果、腎臓の肥大やタンパク尿の漏れが顕著に改善され、腎機能が回復したことを確認した[5]。そして、健康個体、腎症と食事制限をしたゼブラフィッシュの腎臓を摘出し、RNAseqにより網羅的な遺伝子発現プロファイル変化を解析し、腎症発症及び治癒関連遺伝子群を決定している。

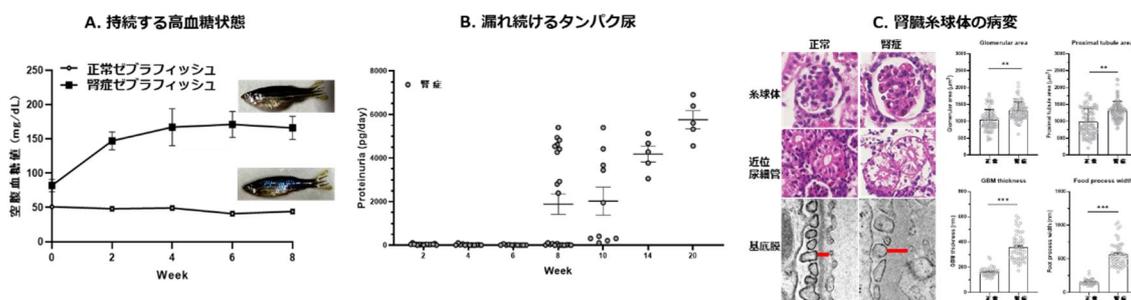


図1.ゼブラフィッシュ糖尿病性腎症モデルの特徴

## 2. 研究の目的

本研究は、先行研究で得られた糖尿病性腎症治療標的候補遺伝子群から、腎症ゼブラフィッシュとヒトポドサイト培養細胞を用いた検証スクリーニング試験により、新規腎症治療標的遺伝子の探索を研究目的とする。治療標的遺伝子が糖尿病性腎症に対する軽減や改善効果が証明できれば、ヒト腎疾患治療に新たな標的・治療法の開発に貢献できると期待される。

## 3. 研究の方法

## 1) 糖尿病性腎症治療標的遺伝子のバリデーションスタディ

RNAseq の解析結果により、糖尿病腎症個体では正常個体より発現レベルが上昇する遺伝子群に対し、Fold-change を基準に順次選択し、qPCR によるバリデーションスタディを行い、RNAseq と qPCR の両方で発現上昇をしていた遺伝子を同定した。

## 2) 糖尿病性腎症ゼブラフィッシュにおける標的遺伝子変異系統の作製

1) で同定した遺伝子群に対し、発現レベルと有意差を基準に上位 10 個を選択し、各々のガイド RNA (gRNA) を 3 つずつ研究室内で合成 & 精製した。次に、sgRNA (25 pg) と Cas9 protein (250 pg) を同時に 1 細胞期の zMIR/VDBP 系統ゼブラフィッシュ受精卵に、マイクロインジェクションにより導入した。次に、各遺伝子の標的領域が切断されたのかを検証するため、受精後 24 時間のゼブラフィッシュに 1 匹当たり 20  $\mu$ l の lysis buffer (50 mM NaOH) を加え、ゲノム DNA を抽出した。各配列に特異的なプライマーを用い、PCR 増幅を行い、10% polyacrylamide gel (WAKO) で分離し、変異体の確率を分析した。結果的に、遺伝子変異を 80% 以上導入した sgRNA 配列を決定した。この sgRNA をゼブラフィッシュ受精卵にマイクロインジェクションし、遺伝子変異 (ノックアウト) 系統を飼育した (約 3 ヶ月)。

## 3) 標的遺伝子変異系統を用いた腎症表現型の評価試験

10 種類の治療標的遺伝子ゼブラフィッシュノックアウト系統を用い、腎症への治療効果についてスモール・スケール・スクリーニング検証試験を行った。具体的に、各標的遺伝子ノックアウト系統に対し、3 カ月の過剰給餌による糖尿病性腎症の誘導を行い、2 週間おきに蛋白尿を測定した。腎症コントロール個体と比較し、各標的遺伝子ノックアウト系統の蛋白尿漏れが改善しているかについて評価した。また、実験終了後に、腎臓の病理切片を作成し、足細胞の損傷や基底膜の厚さなどの糸球体病変を評価した。

## 4) ヒトポドサイト細胞を用いた標的遺伝子発現抑制の評価試験

ヒトポドサイト細胞株 [6] を用いて、3) で同定した標的遺伝子に対し、CRISPR/Cas9 技術によりノックアウト株を作製した。具体的に、各々のガイド RNA を入手し、トランスフェクションにより導入した。ゲノム DNA を抽出し、切断効率を調べ、限界希釈クローニング法によりシングルセルクローニングを行った。さらに、シーケンシングでゲノム編集による変異を同定し、ウエスタンブロットで標的タンパクがノックアウトされたかを確認し、それぞれのノックアウト株を樹立した。次に、グルコース負荷により足細胞損傷を誘導し、Hoechst 33342 染色により、アポトーシス細胞のクロマチンの凝集を蛍光顕微鏡下で観察を行い、各ノックアウト細胞株が足細胞の損傷を耐える細胞株を選別した。

## 4. 研究成果

### 1) 糖尿病性腎症治療標的遺伝子のバリデーションスタディ

Table に示しているように、RNAseq の解析結果により、糖尿病腎症個体では正常個体より発現レベルが上昇する遺伝子 30 個が Fold-change を順に選択し、qPCR バリデーションスタディを行い、RNAseq と qPCR の結果が一致していた遺伝子を同定した。

### 2) 糖尿病性腎症ゼブラフィッシュにおける標的遺伝子変異系統の作製

1) で同定した遺伝子群に対し、発現レベルと有意差を基準に上位 10 個に対し、それぞれの CRISPR-Cas9 システムを用いてノックアウト系統を作製した。

### 3) 標的遺伝子変異系統を用いた腎症表現型の評価試験

zMIR/VDBP 系統を用いて糖尿病性腎症の誘導を行った結果、体重増加、持続する高血糖状態などの表現型が確認できた。さらに飼育水中の EGFP シグナルを測定した結果、尿中タンパク質の漏れが時間とともに増加していたことが確認できた。それに対し、標的遺伝子のノックアウト系統が、腎症誘導に対し、腎症コントロールと比べてタンパク尿漏れが著しく改善されることが

Zebrafish ortholog	Homolog gene name	RNA-seq results	qPCR results
sult1st2	AC108941.2	5.44	5.02
sat2a	SAT2	5.39	0.96
lim2.4	LIM2	4.64	0.68
dync1h1	DYNC1H1	3.92	1.77
mcoln1b	MCOLN1	3.83	1.55
dgat2	DGAT2	3.68	0.46
wwtr1	WWTR1	3.60	1.23
csf3r	CSF3R	3.35	1.16
gpr4	GPR4	3.33	1.35
adam11	ADAM11	3.10	1.48
si:ch73-362m14.2	NHSL2	2.99	0.39
illr3	CLEC4F	2.94	9.19
cables1	CABLES1	2.94	0.95
sema6bb	SEMA6B	2.85	1.2
acer2	ACER2	2.85	1.68
nrvi1	MRVII	2.80	2.08
itgb3b	AC068234.1	2.78	1.07
adam17b	ADAM17	2.77	1.26
fnbp1b_1	FNBP1	2.75	1.25
aspa	ASPA	2.70	1.29
scap	SCAP	2.66	1.45
nlk2	NLK	2.52	1.34
prg4a	PRG4	2.49	0.88
plagl2	ZSCAN29	2.49	2.25
far2	FAR2	2.44	1.68
lzts2a	LZTS2	2.40	2.15
gsdmea	GSDME	2.37	0.78
gatad2b	GATAD2B	2.37	1.86
grk3	GRK3	2.20	1.25
LO018176.1	TBC1D8	2.16	2.11
aste1b	ASTE1	2.08	2.39
ankrd44	ANKRD44	1.84	2.27
coro7	CORO7-PAM16	1.63	1.61

確認できた。また、腎臓を摘出して病理切片を作製し、電子顕微鏡観察を行った結果、基底膜の肥厚や糸球体硬化・廃絶像などの腎臓糸球体の病変も改善された。図2は遺伝子Xノックアウト系統の結果を示す。

#### 4) ヒトポドサイト細胞を用いた標的遺伝子発現抑制の評価試験

ヒトポドサイト細胞株を用いて、CRISPR/Cas9技術により6つ標的遺伝子のノックアウト株を作製した。次に、グルコース負荷により足細胞損傷を誘導し、各ノックアウト細胞株の形態観察を行い、足細胞の損傷を耐える細胞株を選別した。最終的にゼブラフィッシュとヒト腎症に対する治療効果がある遺伝子を共通して3つ発見し、今後の慢性腎疾患の治療薬開発に貢献することが期待される。

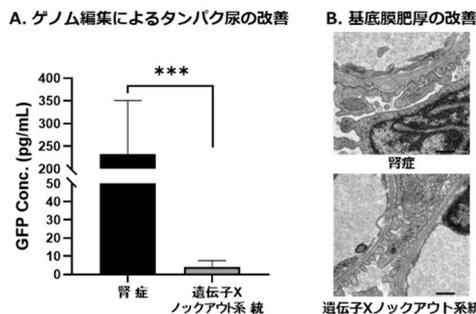


図2. 遺伝子変異系統を用いた腎症表現型の評価

#### 総括

本研究は、腎症ゼブラフィッシュとヒト腎系球体足細胞株を用いた検証スクリーニング試験により、新規腎症治療標的遺伝子の探索を行った結果、3つの治療標的遺伝子が糖尿病性腎症に対する軽減や改善効果が証明でき、ヒト腎疾患治療に新たな治療法・ゲノム創薬のツールとしてのターゲットを提案した。

#### 引用文献：

- [1] Mccampbell, K. K., Wingert, R. A. New tides: using zebrafish to study renal regeneration. *Transl Res* 2014;163(2):109-122.
- [2] Diep, C. Q., Ma, D. D., Deo, R. C., Holm, T. M., Naylor, R. W., et al. J. Identification of adult nephron progenitors capable of kidney regeneration in zebrafish. *Nature* 2011;470(7332):95-U108.
- [3] Zang, L. Q., Shimada, Y., Nishimura, N. Development of a Novel Zebrafish Model for Type 2 Diabetes Mellitus. *Sci Rep* 2017;7.
- [4] Zang L, Shimada Y, Nakayama H, Chen W, Okamoto A, et al. Therapeutic silencing of centromere protein X ameliorates hyperglycemia in zebrafish and mouse models of type 2 diabetes mellitus. *Front Genet.* 2019;10:693.
- [5] Zang L, Saitoh S, Katayama K, Zhou w, Nishimura N, et al. Development of a Novel Zebrafish Model of Diabetic Nephropathy. *Dis Model Mech.* 2024;in press.
- [6] Saleem MA, O'Hare MJ, Reiser J, et al. A conditionally immortalized human podocyte cell line demonstrating nephrin and podocin expression. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(3):630-638.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Bhagat Jacky, Zang Liqing, Kaneco Satoshi, Nishimura Norihiro, Shimada Yasuhito	4. 巻 835
2. 論文標題 Combined exposure to nanoplastics and metal oxide nanoparticles inhibits efflux pumps and causes oxidative stress in zebrafish embryos	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science of The Total Environment	6. 最初と最後の頁 155436 ~ 155436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scitotenv.2022.155436	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 Bhagat Jacky, Zang Liqing, Nishimura Norihiro, Shimada Yasuhito	4. 巻 154
2. 論文標題 Application of omics approaches for assessing microplastic and nanoplastic toxicity in fish and seafood species	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 TrAC Trends in Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 116674 ~ 116674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trac.2022.116674	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 Ichikawa Shunsuke, Abe Reimi, Fujimoto Haruka, Higashi Koushi, Zang Liqing, Nakayama Hiroko, Matsuoka Izumi, Shimada Yasuhito	4. 巻 14
2. 論文標題 Paraburkholderia sabiae administration alters zebrafish anxiety-like behavior via gut microbial taurine metabolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 1079187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2023.1079187	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 臧黎清、島田康人	4. 巻 6
2. 論文標題 「治未病」に効く緑茶抽出物-肥満ゼブラフィッシュで解明	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 81 ~ 83
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 臧黎清	4. 巻 7
2. 論文標題 ゼブラフィッシュを用いた深紫外線 (UVC) の生体安全性確認及びDNA損傷修復機構の解明	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 57-59
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 Zang Liqing, Shimada Yasuhito, Nakayama Hiroko, Katsuzaki Hirota, Kim Youngil, Chu Djong-Chi, Juneja Lekh Raj, Kuroyanagi Junya, Nishimura Norihiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Preventive Effects of Green Tea Extract against Obesity Development in Zebrafish	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2627 ~ 2627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26092627	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 Shimada Yasuhito, Terasawa Masahiro, Okazaki Fumiyoshi, Nakayama Hiroko, Zang Liqing, Nishiura Kaoru, Matsuda Koichi, Nishimura Norihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Rhamnan sulphate from green algae <i>Monostroma nitidum</i> improves constipation with gut microbiome alteration in double-blind placebo-controlled trial	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/s41598-021-92459-7	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 Bhagat Jacky, Zang Liqing, Nakayama Hiroko, Nishimura Norihiro, Shimada Yasuhito	4. 巻 800
2. 論文標題 Effects of nanoplastic on toxicity of azole fungicides (ketoconazole and fluconazole) in zebrafish embryos	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science of The Total Environment	6. 最初と最後の頁 149463 ~ 149463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scitotenv.2021.149463	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 Zang Liqing, Shimada Yasuhito, Nakayama Hiroko, Matsuoka Izumi, Kim Youngil, Chu Djong-Chi, Juneja Lekh Raj, Tsuruta Rika, Sasakawa Yuka, Kuroyanagi Junya, Nishimura Norihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Globin Digest Improves Visceral Adiposity Through UCP1 Upregulation in Diet-Induced Obese Zebrafish and Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in 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) 10.3389/fnut.2021.650975	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 臧 黎清, 島田 康人, 西村 訓弘	4. 巻 47
2. 論文標題 最先端医療の今 ゼブラフィッシュを用いた天然物創薬 グロビン蛋白分解物の抗肥満作用の発見	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 596-598
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 松浦 信男, 松下 彬子, 臧 黎清, 西村 訓弘, 島田 康人	4. 巻 27
2. 論文標題 乳酸発酵ハナピラタケによる脂肪肝改善作用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本未病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 77-80
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 臧 黎清, 島田 康人, 西村 訓弘	4. 巻 4
2. 論文標題 研究者の最新動向 グロビン蛋白分解物はUCP1発現増加を誘導し内臓脂肪型肥満を改善する	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 1275-1277
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 Zang Liqing, Shimada Yasuhito, Miyake Hideto, Nishimura Norihiro	4. 巻 231
2. 論文標題 Transcriptome analysis of molecular response to UVC irradiation in zebrafish embryos	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ecotoxicology and Environmental Safety	6. 最初と最後の頁 113211 ~ 113211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ecoenv.2022.113211	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 Matsuoka Izumi, Hata Kanae, Katsuzaki Hirotaka, Nakayama Hiroko, Zang Liqing, Ota Mizuho, Kim Youngil, Chu Djong Chi, Juneja Lekh Raj, Nishimura Norihiro, Shimada Yasuhito	4. 巻 10
2. 論文標題 Zebrafish obesogenic test identifies anti adipogenic fraction in Moringa oreifera leaf extracts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Food Science & Nutrition	6. 最初と最後の頁 1248 ~ 1256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/fsn3.2758	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 Zang Liqing, Torraca Vincenzo, Shimada Yasuhito, Nishimura Norihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Editorial: Zebrafish Models for Human Disease Studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	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/fcell.2022.861941	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 Zang Liqing, Baharlooeian Maedeh, Terasawa Masahiro, Shimada Yasuhito, Nishimura Norihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Beneficial effects of seaweed-derived components on metabolic syndrome via gut microbiota modulation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in 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) 10.3389/fnut.2023.1173225	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 Terasawa Masahiro, Zang Liqing, Hiramoto Keiichi, Shimada Yasuhito, Mitsunaka Mari, Uchida Ryota, Nishiura Kaoru, Matsuda Koichi, Nishimura Norihiro, Suzuki Koji	4. 巻 12
2. 論文標題 Oral Administration of Rhamnan Sulfate from <i>Monostroma nitidum</i> Suppresses Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice Fed a High-Fat Diet	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2666 ~ 2666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells12222666	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 Zang Liqing, Kagotani Kazuhiro, Hayakawa Takuya, Tsuji Takehiko, Okumura Katsuzumi, Shimada Yasuhito, Nishimura Norihiro	4. 巻 28
2. 論文標題 The Hexane Extract of <i>Citrus sphaerocarpa</i> Ameliorates Visceral Adiposity by Regulating the PI3K/AKT/FoxO1 and AMPK/ACC Signaling Pathways in High-Fat-Diet-Induced Obese Mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 8026 ~ 8026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules28248026	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 Shimada Yasuhito, Zang Liqing, Ishimaru Toshinari, Nishiura Kaoru, Matsuda Koichi, Uchida Ryota, Nakayama Hiroko, Matsuoka Izumi, Terasawa Masahiro, Nishimura Norihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Lipid and glucose lowering effects of Rhamnan sulphate from <i>Monostroma nitidum</i> with altered gut microbiota in mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Food Science & Nutrition	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) 10.1002/fsn3.4100	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33件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Jacky Bhagat, 臧 黎清、金子 聡、西村 訓弘、島田 康人
2. 発表標題 Combined exposure to nanoplastics and metal oxide nanoparticles inhibits efflux pumps and causes oxidative stress in zebrafish embryos
3. 学会等名 第28回 小型魚類研究会 Combined exposure
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 臧 黎清、島田 康人、三宅 秀人、西村 訓弘
2. 発表標題 ゼブラフィッシュを用いた深紫外線 (UVC) の安全性確認及びDNA修復損傷機構の解明
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 臧 黎清、島田 康人、中山 寛子、松岡 いづみ、塚本 恒星、深田 一剛、湯浅 翔平、熊沢 益徳、西村 訓弘
2. 発表標題 グロビンペプチドによる内臓脂肪型肥満改善メカニズムの解明
3. 学会等名 第29回日本未病学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jacky Bhagat、臧 黎清、中山 寛子、西村 訓弘、島田 康人
2. 発表標題 Nanoplastic aggravates azole fungicides toxicity in zebrafish embryos through oxidative stress mechanism
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石丸 敏成、臧 黎清、中山 寛子、松岡 いづみ、湯浅 翔平、熊沢 益徳、塚本 恒星、深田 一剛、西村 訓弘、島田 康人
2. 発表標題 白内障モデルゼブラフィッシュの構築
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島田 康人、片岡 裕一郎、一井 省吾、臧 黎清、中山 寛子、塚本 恒星、深田 一剛、湯浅 翔平、熊沢 益徳、西村 訓弘
2. 発表標題 グロビン蛋白分解物による骨格筋分化促進作用
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 臧 黎清、島田 康人、斎藤 成、片山 鑑、西村 訓弘
2. 発表標題 2型糖尿病性腎症モデルゼブラフィッシュの構築および発症メカニズムの解明
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島田 康人、中山 寛子、臧 黎清、松岡 いづみ、幡 佳苗、塚本 恒星、深田 一剛、湯浅 翔平、熊沢 益徳、勝崎 裕隆、西村 訓弘
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ稚魚を用いた内臓脂肪評価スクリーニング技術
3. 学会等名 Japan Basic and Clinical Pharmacology Week 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Liqing Zang
2. 発表標題 Zebrafish Model for Diabetic Nephropathy
3. 学会等名 Asian Conference on Fish Models for Diseases (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 島田 康人、臧 黎清、籠谷 和弘、中山 寛子、Bhagat Jacky、藤本 祐希、林 彰人、園 良治、勝崎 裕隆、西村 訓弘
2. 発表標題 RAW264.7細胞およびゼブラフィッシュ再生鱗を用いた10-gingerolの破骨細胞阻害作用の発見
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中山 寛子、臧 黎清、松岡 いづみ、金 英一、朱 政治、ジュネジャ レカ、西村 訓弘、島田 康人
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ稚魚の肥満試験とマウス3T3-L1細胞を用いた抗肥満作用を持つ天然物の探索
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島田 康人、臧 黎清、籠谷 和弘
2. 発表標題 生姜由来10-gingerolはRAW264.7細胞およびゼブラフィッシュ鱗における破骨細胞分化を抑制する
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 臧 黎清、島田 康人、中山 寛子、松岡 いづみ、金 英一、朱 政治、ジュネジャ レカ、霍田 りか、笹川 由香、黒柳 淳哉、西村 訓弘
2. 発表標題 グロビンペプチドはUCP1発現増加を介して内臓脂肪蓄積を抑制する
3. 学会等名 第94回日本生化学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 臧 黎清、島田 康人、中山 寛子、勝崎 裕隆、金 英一、朱 政治、ジュネジャ レカ、黒柳 淳哉、西村 訓弘
2. 発表標題 緑茶抽出物が「治未病」? - 肥満ゼブラフィッシュで解明した事実
3. 学会等名 第28回日本未病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松岡 いづみ、中山 寛子、幡 佳苗、島田 康人、臧 黎清、ジュネジャ レカ、金 英一、朱 政治、西村 訓弘
2. 発表標題 Zebrafish Obesogenic Testの開発～既存の抗肥満試験との比較
3. 学会等名 第28回日本未病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 臧 黎清、島田 康人、三宅 秀人、西村 訓弘
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ胚における深紫外線LED光照射の網羅的分子応答機構解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島田 康人、臧 黎清、籠谷 和弘、中山 寛子、Jacky Bhagat、藤本 祐希、林 彰人、園 良治、勝崎 裕隆、西村 訓弘
2. 発表標題 骨粗鬆症モデルゼブラフィッシュ鱗における10-gingerolの破骨細胞分化抑制メカニズム
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺澤 匡博、島田 康人、中山 寛子、岡崎 文美、臧 黎清、松田 孝一、西浦 薫、内田 亮太、西村 訓弘
2. 発表標題 緑藻ヒトエグサ由来ラムナン硫酸は腸内細菌叢を変化させ便秘を改善する
3. 学会等名 第19回日本機能性食品医用学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Liqing Zang
2. 発表標題 From Obesity to Diabetes Nephropathy: Development and Application of The Zebrafish Models
3. 学会等名 Asian Conference on Fish Models for Diseases (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 島田 康人、加藤 浩、臧 黎清、今村 博臣
2. 発表標題 光合成ゼブラフィッシュの創成
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石丸 俊成、臧 黎清、中山 寛子、松岡 いづみ、深田 一剛、西村 訓弘、島田 康人
2. 発表標題 白内障モデルゼブラフィッシュの水晶体回復過程におけるRNA-seq解析
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 発表標題 島田 康人, 加藤 浩, 臧 黎清, 今村 博臣 石丸 俊成, 臧 黎清, 中山 寛子, 松岡 いづみ, 深田 一剛, 西村 訓弘, 島田 康人
2. 発表標題 ゼブラフィッシュを用いた骨形成を促進する天然物の探索
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 横田 皓, 臧 黎清, 深田 一剛, 西村 訓弘, 島田 康人
2. 発表標題 瀉血ゼブラフィッシュモデルを用いた貧血改善作用を持つ天然物由来成分の発見
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 臧 黎清, 籠谷 和弘, 早川 琢也, 辻 威彦, 島田 康人, 西村 訓弘
2. 発表標題 カボス果皮抽出物はPI3K/AKT/FoxO1およびAMPK/ACCシグナル伝達経路を制御することにより内臓脂肪蓄積を改善する
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石丸 俊成, 臧 黎清, 中山 寛子, 松岡 いづみ, 深田 一剛, 西村 訓弘, 島田 康人
2. 発表標題 ゼブラフィッシュにおける白内障の自己回復メカニズムの網羅的遺伝子解析による解明
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 臧 黎清、齋藤 成、片山 鑑、西村 訓弘、島田 康人
2. 発表標題 糖尿病性腎症モデルゼブラフィシュの構築および発症メカニズムの解明
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉野 友亮、関戸 翔、景山 拓海、佐々木 豪、田中 利男、島田 康人、臧 黎清、村川 泰裕、井上 貴博
2. 発表標題 膀胱癌におけるゼブラフィッシュ異種移植モデルの樹立と短期ハイスループット薬効評価系としての活用
3. 学会等名 日本患者由来がんモデル学会学術集会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masahiro Yamada, Liqing Zang, Yasuhito Shimada, Masahiro Terasawa, and Norihiro Nishimura
2. 発表標題 Effect of Rhamnan Sulfate on Macrophage Polarization
3. 学会等名 The 15th International Workshop on Regional Innovation Studies (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuhito Shimada, Hiroko Nakayama, Zang Liqing, Izumi Matsuoka, Kosei Tsukamoto, Kazutake Fukada, Shohei Yuasa, Masunori Kumazawa, Hirotaka Katsuzaki and Norihiro Nishimura
2. 発表標題 Image-based obesogenic screening using zebrafish larvae
3. 学会等名 The 15th International Workshop on Regional Innovation Studies (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Liqing Zang, Sei Saitoh, Kan Katayama, Weibin Zhou, Norihiro Nishimura, Yasuhito Shimada
2. 発表標題 Development of a Novel Zebrafish Model of Diabetic Nephropathy
3. 学会等名 ZDM16 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 寺澤 匡博、臧 黎清、島田 康人、平本 恵一、内田 亮太、西村 訓弘、鈴木 宏治
2. 発表標題 経口投与ラムナン硫酸は高脂肪食摂取ApoE欠損マウスの動脈硬化を改善した
3. 学会等名 第45回日本血栓止血学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石丸 敏成、臧 黎清、中山 寛子、松岡 いづみ、湯浅 翔平、熊沢 益徳、塚本 恒星、深田 一剛、西村 訓弘、島田 康人
2. 発表標題 白内障モデルゼブラフィッシュの構築
3. 学会等名 第87回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 臧 黎清
2. 発表標題 肥満から糖尿病性腎症へ：ゼブラフィッシュモデルの開発と応用展望
3. 学会等名 大阪医科薬科大学・大学院セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Liqing Zang, Norihiro Nishimura, Vincenzo Torraca, Yasuhito Shimada.	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Frontiers Media SA	5. 総ページ数 496
3. 書名 Zebrafish Models for Human Disease Studies.	

〔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	島田 康人  (Shimada Yasuhito)  (40378427)	三重大学・医学系研究科・講師    (14101)	

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