

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 3 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26282186

研究課題名(和文) 運動による炎症性老化予防効果におけるマクロファージ時計遺伝子の役割

研究課題名(英文) The role of macrophage circadian clock gene in anti-inflammatory effects of exercise

研究代表者

木崎 節子 (Kizaki, Takako)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：00322446

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：マクロファージ(M)のRev-erb のタンパク質発現量は高グルコース負荷により増加したが、mRNA発現量は変化しなかった。一方、プロテアソーム阻害因子であるタンパク質のO-結合型N-アセチルグルコサミン(O-GlcNAc)修飾を抑制すると、高グルコース負荷によるプロテアソーム活性の低下とRev-erb のタンパク質発現量の増加は消失した。さらに、IL-10の分泌誘導は高グルコース培養により減弱したが、この影響はRev-erb をノックダウンすることにより軽減された。

以上の結果より、高血糖によるMのRev-erb 発現増強がIL-10発現を抑制し、炎症反応を亢進することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Hyperglycemia is associated with chronic low-grade systemic inflammation. In this study, we examined the effects of high-glucose on the regulation of inflammation by the circadian clock gene, Rev-erb .

High-glucose-cultured macrophages showed an increased expression of phosphorylated Rev-erb in the nucleus as compared low glucose-cultured cell, although such differences were not observed at the mRNA level. O-linked N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) transferase knockdown abolished the high glucose-induced reduction of proteasome activity as well as nuclear accumulation of Rev-erb . In addition, Rev-erb knockdown significantly recovered the attenuation of lipopolysaccharide-stimulated production of IL-10 in response to high-glucose culture. These findings suggest that high-glucose condition induces the nuclear accumulation of Rev-erb via reducing proteasome activity, resulting in the increased inflammation by the suppression of IL-10 expression.

研究分野：複合領域

キーワード：マクロファージ 運動 炎症反応 老化 時計遺伝子

1. 研究開始当初の背景

肥満者で認められる軽度の全身性慢性炎症は、2型糖尿病などの代謝性疾患の発症に深く関わっていると考えられている。肥大した脂肪組織には、血中から単球が遊走し、マクロファージに分化した後、腫瘍壊死因子- (tumor necrosis factor- : TNF-) などの炎症性サイトカインを分泌して、脂肪細胞のインスリン感受性を低下させる (De Taeye, et al.: Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2007) また、マクロファージの炎症性応答における腸内細菌由来のリポ多糖 (lipopolysaccharide : LPS) の関与も示唆されている (Moreno-Indias, et al.: Front. Microbiol., 2014)。

単球やマクロファージの炎症性応答は、高血糖により亢進すると考えられている。LPS 投与後のマクロファージの TNF- 分泌レベルは、2型糖尿病 db/db マウスの方が正常 db/+マウスよりも高かった (Sherry, et al.: J. Immunol., 2007) 抗炎症性サイトカインとしてであるインターロイキン-10 (interleukin-10: IL-10) の産生能は、db/db マウスの方が db/+マウスよりも低かった (Chung, et al.: J. Leukoc. Biol., 2015)。

一方、LPS に対するマクロファージの炎症性応答の程度には、日内変動が認められおり、時計遺伝子による調節を受けている (Gibbs, et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2012) ヒトマクロファージの IL-10 遺伝子発現は、時計遺伝子の一種である Rev-erb により抑制されている (Chandra, et al.: J. Biol. Chem., 2013) さらに、db/db マウスの腎臓や大動脈では、Rev-erb の発現レベルの日内変動が小さい上、そのレベルは db/+マウスよりも低かった (Su, et al.: Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2012)。

しかし、2型糖尿病において、マクロファージの Rev-erb の発現レベルが如何に影響を受けているかは明らかになっていない。さらに、高血糖によるマクロファージの炎症性応答亢進における Rev-erb の役割の有無についても不明である。

2. 研究の目的

マクロファージの炎症性応答に及ぼす高血糖の影響と、そのメカニズムにおける Rev-erb の役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

マウスマクロファージ細胞株 RAW264.7 を 5.5 mM (低血糖) または 25 mM (高血糖) のグルコース濃度条件下で培養した。細胞から核タンパク質および RNA を抽出した。Rev-erb のタンパク質レベルと mRNA レベルを、それぞれウェスタンブロット法とリアルタイム PCR 法で分析した。細胞内プロテアソーム活性は、プロテアーゼ阻害剤非存在下で抽出した全タンパク質をサンプルとして、26S プロテアソームの化学発光基質と反応させることにより検出・測定した。タンパク質の O-結合型 N-アセチルグルコサミン (O-linked N-acetylglucosamine : O-GlcNAc) レベルはウェスタンブロット法で分析した。LPS 刺激後に培養液中に分泌された IL-10 の分泌レベルは ELISA 法で定量した。

4. 研究成果

RAW264.7 細胞の核内 Rev-erb タンパク質レベルは、5.5 mM グルコース濃度条件に比べ、25 mM グルコース濃度条件の方が明らかに高かった (図 1A) しかし、mRNA レベルは差がなかった (図 1B) これらの結果から、高グルコース培養による Rev-erb タンパク質レベルの増加は、転写後において調節されていると推定される。

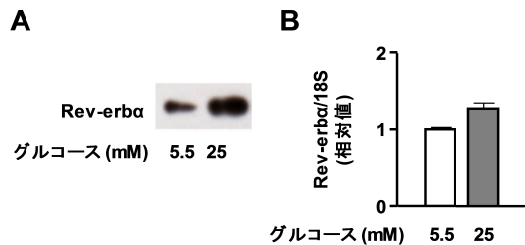


図1. Rev-erb の発現レベルに及ぼす高グルコース培養の影響. RAW264.7 細胞を 5.5 mM または 25 mM のグルコース濃度条件下で 24 時間培養した後、Rev-erb の核内タンパク質レベル (A) と mRNA レベル (B) を分析した。平均値±標準誤差 (n=3)。

Rev-erb タンパク質の分解を調節している 26S プロテアソームの活性は、5.5 mM よりも 25 mM のグルコース濃度条件の方が有意に低かった (図 2) 高グルコース培養による Rev-erb タンパク質レベルの増加は、26S プロテアソームの活性低下によると推定される。

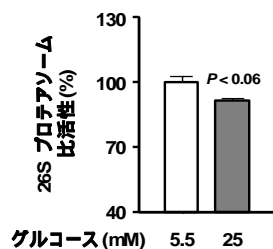


図2. 26S プロテアソーム活性に及ぼす高グルコース培養の影響. RAW264.7 細胞を 5.5 mM または 25 mM のグルコース濃度条件下で 24 時間培養した後、26S プロテアソーム活性を測定した。平均値±標準誤差 (n=3)。

高グルコース培養によるヘキサミン経路の代謝量増加により、タンパク質翻訳後修飾である O-GlcNAc 修飾が亢進することが知られている。また、O-GlcNAc 修飾はプロテアソームの阻害因子として働く (Zhang, et al.: Cell, 2003) RAW264.7 細胞の O-GlcNAc 転移酵素 OGT の発現を RNA 干渉法により予め低下させた上で高グルコース培養した結果、高グルコース培養による核内 Rev-erb タンパク質レベルの増加は消失した (図 3)。

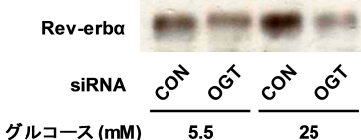


図3. 高グルコース培養による Rev-erb タンパク質レベル増加に及ぼす OGT ノックダウンの影響. RAW264.7 細胞に control siRNA または OGT siRNA を導入した後、5.5 mM または 25 mM のグルコース濃度条件下で 24 時間培養し、Rev-erb の核内タンパク質発現レベルを分析した。CON: control。

最後に、高血糖による IL-10 産生能低下のメカ

ニズムにおける Rev-erb の役割を検討した。まず、RAW264.7 細胞を 5.5 mM または 25 mM のグルコース濃度条件下で 1 週間培養すると (2 日置きに継代) LPS 刺激後の IL-10 の分泌量が低下した (data not shown)。このタイミングで Rev-erb の発現を RNA 干渉法で低下させた後に LPS で刺激すると、高グルコース培養による IL-10 分泌量低下は、一部回復した (図 4)。

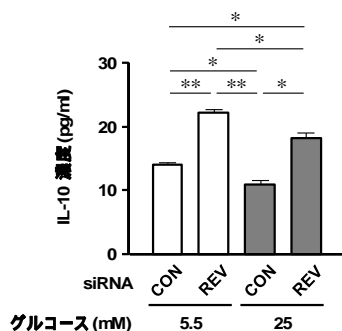


図 4. 高グルコース培養による IL-10 分泌レベル低下に及ぼす Rev-erb ノックダウンの影響. RAW264.7 細胞を 5.5 mM または 25 mM のグルコース濃度条件下で 1 週間培養・継代した後、control siRNA または Rev-erb siRNA を導入した。細胞を LPS (100 ng/ml) で 6 時間刺激した後、培養液中の IL-10 濃度を定量した。CON: control. 平均値±標準誤差 (n=3)。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

### 【雑誌論文】(計 19 件)

Sakurai T, Ogasawara J, Shirato K, Izawa T, Oh-ishi S, Ishibashi Y, Radak Z, Ohno H, Kizaki T: Exercise Training Attenuates the Dysregulated Expression of Adipokines and Oxidative Stress in White Adipose Tissue. *OXID MED CELL Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017: 9410954, 2017. 査読有 DOI:10.1155/2017/9410954

Shirato K, Imaizumi K, Sakurai T, Ogasawara J, Ohno H, Kizaki T: Regular Voluntary Exercise Potentiates Interleukin -1 and Interleukin-18 Secretion by Increasing Caspase-1 Expression in Murine Macrophages. *Mediators of Inflammation* 2017: 9290416, 2017. 査読有 DOI:10.1155/2017/9290416

Shirato K, Sato S, Imaizumi K, Sakurai T, Ogasawara J, Oh-ishi S, Ohno H, Kizaki T: Regular exercise improves inflammatory responses by resident or recruited macrophages against bacterial pathogens. *Macrophage* 4: e1533, 2017. 査読有 DOI:10.14800/Macrophage.1533

Natori Y, Nasui M, Edo K, Sato S, Sakurai T, Kizaki T, Kihara-Negishi F: NEU1

sialidase controls gene expression and secretion of IL-6 and MCP-1 through NF- $\kappa$ B pathway in 3T3-L1 adipocytes. *The Journal of Biochemistry* 2017. 査読有 DOI:10.1093/jb/mvx006

Yamaguchi A, Oh-Ishi T, Arai T, Sakata H, Adachi N, Asanuma S, Oguma E, Kimoto H, Matsumoto J, Fujita H, Uesato T, Fujita J, Shirato K, Ohno H, Kizaki T: Screening for seemingly healthy newborns with congenital cytomegalovirus infection by quantitative real-time polymerase chain reaction using newborn urine: an observational study. *BMJ Open* 7: e013810, 2017. 査読有 DOI:10.1136/bmjopen-2016-013810

Shirato K, Takanari J, Sakurai T, Ogasawara J, Imaizumi K, Ohno H, Kizaki T: Enzyme-treated asparagus extract prevents hydrogen peroxide-induced pro-inflammatory responses by suppressing p65 nuclear translocation in skin L929 fibroblasts. *Natural Product Communications* 11: 1883-1888, 2016. 査読有

木崎節子, 楊 國昌, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 白土 健: 加齢性慢性炎症性疾患に対する運動効果: マクロファージ時計遺伝子をプローブとして. *杏林医学雑誌* 47: s13-15, 2016. 査読有 URL: [http://www.kyorin-u.ac.jp/univ/user/kyorinms/journal/pdf/47/47\\_hoi13.pdf](http://www.kyorin-u.ac.jp/univ/user/kyorinms/journal/pdf/47/47_hoi13.pdf)

Haga S, Sakurai T, Hamaoka T, Esaki K, Ueya K, Toshinai K, Miyazaki H, Ogasawara J, Shirato K, Hashimoto N, Kastamura T, Nioka S, Chance B, Yamaguchi I, Kizaki T, Ohno H: Cerebral artery blood flow and oxygenation in the frontal lobe region in response to a judo chokehold (shimewaza). *Journal of Exercise, Sports & Orthopedics* 3: 1-8, 2016. 査読有 URL: <http://symbiosisonlinepublishing.com/exercise-sports-orthopedics/exercise-sports-orthopedics43.pdf>

Kizaki T, Sato S, Shirato K, Sakurai T, Ogasawara J, Izawa T, Ohira Y, Suzuki K, Ohno H: Effect of Circadian Rhythm on Clinical and Pathophysiological Conditions and Inflammation. *Critical Review in Immunology* 35: 261-275, 2015. 査読有 DOI:10.1615/CritRevImmunol.2015014925

Ogasawara J, Izawa T, Sakurai T, Shirato K, Ishibashi Y, Ohira Y, Ishida H, Ohno H, Kizaki T: Habitual exercise training acts as a physiological stimulator for constant activation of lipolytic enzymes in rat primary white adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 464: 348-353, 2015.

査読有 DOI:10.1016/j.bbrc.2015.06.157  
Kato H, Tanaka G, Masuda S, Ogasawara J, Sakurai T, Kizaki T, Ohno H, Izawa T: Melatonin promotes adipogenesis and mitochondrial biogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *Journal of Pineal Research* 59: 267-275, 2015. 査読有 DOI:10.1111/jpi.12259  
Ogasawara J, Izawa T, Sakurai T, Sakurai T, Shirato K, Ishibashi Y, Ishida H, Ohno H, Kizaki T: The Molecular Mechanism Underlying Continuous Exercise Training-Induced Adaptive Changes of Lipolysis in White Adipose Cells. *Journal of Obesity* 2015: 473430, 2015. 査読有 DOI:10.1155/2015/473430  
Ohira T, Wang XD, Ito T, Kawano F, Goto K, Izawa T, Ohno H, Kizaki T, Ohira Y: Macrophage deficiency in osteopetrotic (op/op) mice inhibits activation of satellite cells and prevents hypertrophy in single soleus fibers. *The American Journal of Physiology-Cell Physiology* 308: C848-855, 2015. 査読有 DOI: 10.1152/ajpcell.00348.2014  
Ogasawara J, Ito T, Wakame K, Kitadate K, Sakurai T, Sato S, Ishibashi Y, Izawa T, Takahashi K, Ishida H, Takabatake I, Kizaki T, Ohno H: ETAS, an enzyme-treated asparagus extract, attenuates amyloid  $\beta$ -induced cellular disorder in PC12 cells. *Natural Product Communications* 9: 561-564, 2014. 査読有  
Haga S, Sakurai T, Sato S, Sasahara M, Aita F, Esaki K, Toshinai K, Ueya E, Hashimoto N, Ogasawara J, Kizaki T, Yoshinaga I, Sakurai T, Oh-ishi S, Ohno H, Takakuwa E: The effects of long-term exercise on cerebral function and the maintenance of concentration in the elderly. *Journal of Exercise, Sports & Orthopedics* 1: 6-11, 2014. 査読有 URL:<http://symbiosisonlinepublishing.com/exercise-sports-orthopedics/exercise-sports-orthopedics03.pdf>  
Sato S, Sakurai T, Ogasawara J, Shirato K, Ishibashi Y, Oh-ishi S, Imaizumi K, Haga S, Hitomi Y, Izawa T, Ohira Y, Ohno H, Kizaki T: Direct and indirect suppression of interleukin-6 gene expression in murine macrophages by nuclear orphan receptor REV-ERB. *The Scientific World Journal* 2014: 685854, 2014. 査読有 DOI: 10.1155/2014/685854  
Sato S, Sakurai T, Ogasawara J, Takahashi M, Izawa T, Imaizumi K, Taniguchi N, Ohno H, Kizaki T: A circadian clock gene, Rev-erb, modulates the inflammatory function of

macrophages through the negative regulation of Ccl2 expression. *The Journal of Immunology* 192:407-417, 2014. 査読有 DOI: 10.4049/jimmunol.1301982  
Sakurai T, Ito T, Wakame K, Kitadate K, Arai T, Ogasawara J, Kizaki T, Sato S, Ishibashi Y, Fujiwara T, Akagawa K, Ishida H, Ohno H: Enzyme-treated Asparagus officinalis extract shows neuroprotective effects and attenuates cognitive impairment in senescence-accelerated mice. *Natural Product Communications* 9: 101-106, 2014. 査読有  
白土 健, 大野秀樹, 木崎節子: 低酸素誘導性因子 (HIF) と低酸素. *THE LUNG perspectives* 22: 92-96, 2014. 査読有

[学会発表](計45件)

櫻井拓也, 小笠原準悦, 白土 健, 石橋義永, 井澤鉄也, 大石修司, 芳賀脩光, 大野秀樹, 木崎節子: 肥満による脂肪組織のプロサイモシン 発現増加は運動によって減弱される. 第87回日本衛生学会学術総会, 宮崎, 2017年3月26-28日.  
白土 健, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 石橋義永, 大石修司, 今泉和彦, 大野秀樹, 木崎節子: 習慣的運動によるマウス炎症性マクロファージのIL-1 とIL-18分泌亢進のメカニズム. 第87回日本衛生学会学術総会, 宮崎, 2017年3月26-28日.  
白土 健, 高成 準, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 石橋義永, 今泉和彦, 大野秀樹, 木崎節子: 酸化ストレスによる皮膚線維芽細胞の炎症性応答に対するETASの予防効果. 第87回日本衛生学会学術総会, 宮崎, 2017年3月26-28日.  
白土 健, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 木本紀代子, 大野秀樹, 木崎節子: マウス炎症性マクロファージのサイトカイン分泌能に及ぼす習慣的自発性運動の効果. 第45回杏林医学会総会, 三鷹, 2016年11月19日.  
白土 健, 高成 準, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 今泉和彦, 大野秀樹, 木崎節子: 酵素処理アスパラガス抽出物はH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>による皮膚線維芽細胞株L929のp65核内移行を抑制することにより炎症性応答を軽減する. 第89回日本生化学会大会, 仙台, 2016年9月25-27日.  
白土 健, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 大石修司, 今泉和彦, 大野秀樹, 木崎節子: マウスマクロファージのインフラマソーム依存性サイトカイン分泌は自発性走運動により増強される. 第71回日本体力医学会大会, 岩手, 2016年9月23-25日.  
櫻井拓也, 小笠原準悦, 白土 健, 石橋義永, 井澤鉄也, 大石修司, 芳賀脩光, 今泉和彦, 大野秀樹, 木崎節子: 運動は肥満による脂肪組織のプロサイモシン 発現増加を減弱させる. 第71回日本体力医学会大会, 岩手, 2016年9月23-25日.  
Ogasawara J, Takanari J, Shirato K, Sakurai T, Ishibashi Y, Ohno H,

Kizaki T: Neuroprotective effect of ETAS on cellular disorder in HT22 hippocampal cells. The 24th Annual Meeting of International Congress on Nutrition and Integrative Medicine, Sapporo, July 9-10, 2016.

Shirato K, Takanari J, Sakurai T, Ogasawara J, Ishibashi Y, Imaizumi K, Ohno H, Kizaki T: Suppressive effects of Enzyme-treated Asparagus Extract on hydrogen peroxide-stimulated inflammatory responses in murine L929 skin fibroblasts. The 24th Annual Meeting of International Congress on Nutrition and Integrative Medicine, Sapporo, July 9-10, 2016.

櫻井拓也, 小笠原準悦, 白土 健, 石橋義永, 井澤鉄也, 大石修司, 芳賀脩光, 大野秀樹, 木崎節子: 肥満による脂肪組織のリモデリングに対するプロサイシンの役割. 第 86 回日本衛生学会学術総会, 旭川, 2016 年 5 月 11-13 日.

白土 健, 高成 準, 小笠原準悦, 櫻井拓也, 石橋義永, 今泉和彦, 大野秀樹, 木崎節子: 酸化ストレスによる皮膚線維芽細胞の MMP 発現誘導に対する ETAS の効果. 第 86 回日本衛生学会学術総会, 旭川, 2016 年 5 月 11-13 日.

小笠原準悦, 高成 準, 白土 健, 櫻井拓也, 大野秀樹, 木崎節子: PC12 細胞の神経突起形成に及ぼす ETAS (enzyme-treated asparagus extract) の効果. 第 86 回日本衛生学会学術総会, 旭川, 2016 年 5 月 11-13 日.

Ogasawara J, Sakurai T, Shirato K, Ishibashi Y, Ohno H, Kizaki T: Acute swimming exercise can accelerate the browning of skeletal muscle in interscapular region. 第 93 回日本生理学会大会, 札幌, 2016 年 3 月 22-24 日.

白土 健, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 今泉和彦, 谷口直之, 大野秀樹, 木崎節子: マクロファージの 0-結合型 N-アセチルグルコサミン修飾調節機構に及ぼす運動トレーニングの影響. 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会, 神戸, 2015 年 12 月 1-4 日.

白土 健, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 楊 國昌, 大野秀樹, 木崎節子: 加齢慢性炎症性疾患に対する運動効果: マクロファージ時計遺伝子をプローブとして. 第 44 回杏林医学学会総会, 三鷹, 2015 年 11 月 21 日.

白土 健, 櫻井拓也, 小笠原準悦, 石橋義永, 今泉和彦, 大野秀樹, 木崎節子: マウス腹腔マクロファージの 0-結合型 N-アセチルグルコサミン修飾に及ぼす自発性走運動の影響. 第 70 回日本体力医学会大会, 和歌山, 2015 年 9 月 18-20 日.

Sakurai T, Ogasawara J, Shirato K, Ishibashi Y, Ozawa T, Ohira Y,

Imaizumi K, Ohno H, Kizaki T: The TGF- $\beta$ -TIMP1 pathway, which inhibits glucose uptake in adipocytes, is attenuated by exercise training. The 16th International Biochemistry of Exercise Conference, São Paulo, Brazil, September 7-9, 2015.

Ogasawara J, Izawa T, Sakurai T, Shirato K, Kato H, Ishibashi Y, Ohira Y, Ohno H, Kizaki T: Effect of acute swimming exercise on switching action of PRDM16 in skeletal muscles. The 16th International Biochemistry of Exercise Conference, São Paulo, Brazil, September 7-9, 2015.

Shirato K, Sakurai T, Ogasawara J, Ishibashi Y, Kato H, Izawa T, Ohira Y, Imaizumi K, Ohno H, Kizaki T: Voluntary exercise reduces O-linked N-acetylglucosamine levels in murine macrophages. The 16th International Biochemistry of Exercise Conference, São Paulo, Brazil, September 7-9, 2015.

小笠原準悦, 高成 準, 白土 健, 櫻井拓也, 大野秀樹, 木崎節子: ETAS は PC12 細胞の神経突起の形成を促進する. 第 25 回体力・栄養・免疫学会大会, 東京, 2015 年 8 月 22-23 日.

⑲ Shirato K, Takanari J, Ogasawara J, Sakurai T, Ishibashi Y, Imaizumi K, Ohno H, Kizaki T: Enzyme-treated asparagus extract attenuates hydrogen peroxide-induced matrix metalloproteinase -9 expression in murine dermal fibroblast L929. The 23rd International Congress on Nutrition and Integrative Medicine, Sapporo, July 25-26, 2015.

⑳ 櫻井拓也, 小笠原準悦, 白土 健, 石橋義永, 井澤鉄也, 大野秀樹, 木崎節子: 運動トレーニングは脂肪組織の TGF- $\beta$ -TIMP1 経路を減弱させる. 第 164 回日本体力医学会関東地方会, 横浜, 2015 年 7 月 11 日.

㉑ Ogasawara J, Shirato K, Sakurai T, Ohno H, Kizaki T: Enzyme-treated asparagus extract (ETAS) induced heat shock protein 70 expression and attenuates stress. The 12th Asian Congress of Nutrition, Yokohama, May 17, 2015.

㉒ 小笠原準悦, 櫻井拓也, 白土 健, 石橋義永, 井澤鉄也, 大石修司, 芳賀脩光, 大野秀樹, 木崎節子: ブライト脂肪細胞の形成を修飾する持続的走運動トレーニングの効果. 第 85 回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 2015 年 3 月 26-28 日.

㉓ 櫻井拓也, 小笠原準悦, 白土 健, 石橋義永, 井澤鉄也, 大石修司, 芳賀脩光, 大野秀樹, 木崎節子: 脂肪細胞の糖取り込みを抑制する TGF- $\beta$ -TIMP1 経路は運動に

- よって減弱される．第 85 回日本衛生学会  
学術総会，和歌山，2015 年 3 月 26-28 日．
- ②6 白土 健，櫻井拓也，小笠原準悦，石橋  
義永，佐藤章悟，今泉和彦，大野秀樹，  
木崎節子：高グルコースによるマクロファ  
ージ炎症反応の亢進における時計遺伝子  
Rev-erba の役割．第 85 回日本衛生学会学  
術総会，和歌山，2015 年 3 月 26-28 日．
- ②7 白土 健，櫻井拓也，小笠原準悦，木本  
紀代子，高橋和人，住谷由計，石田 均，  
大野秀樹，木崎節子：高グルコース培養に  
よるマクロファージの時計遺伝子 Rev-erb  
の発現変化とその生理的役割．第 43 回  
杏林医学会総会，三鷹，2014 年 11 月 15 日．
- ②8 白土 健，櫻井拓也，小笠原準悦，佐藤  
章悟，今泉和彦，大野秀樹，木崎節子：マ  
クロファージ時計遺伝子 Rev-erba の発  
現に及ぼす高血糖の影響．第 87 回日本生  
化学会大会，京都，2014 年 10 月 15-18 日．
- ②9 小笠原準悦，櫻井拓也，白土 健，長澤  
純一，井澤鉄也，大野秀樹，木崎節子：走  
動トレーニングはブライト脂肪細胞の形  
成を促進するか．第 69 回日本体力医学会  
大会，長崎，2014 年 9 月 19-21 日．
- ③0 櫻井拓也，小笠原準悦，白土 健，石橋  
義永，井澤鉄也，大野秀樹，木崎節子：運  
動によって減少する TGF- $\beta$ -TIMP1 経路は  
脂肪細胞の糖取り込みに関与する．第 69  
回日本体力医学会大会，長崎，2014 年 9 月  
19-21 日．
- ③1 櫻井拓也，小笠原準悦，白土 健，藤原  
智徳，赤川公朗，大野秀樹，木崎節子（招  
待講演）：アルツハイマー病発症リスクを  
軽減する運動効果．第 7 回脳・内分泌系  
からの運動の意義を考える会，長崎，2014  
年 9 月 18 日．
- ③2 Ogasawara J, Takanari J, Sakurai T,  
Shirato K, Ishibashi Y, Nagasawa J,  
Izawa T, Ohno H, Kizaki T: ETAS, an  
enzyme-treated asparagus extract,  
has the ability to enhance both the  
differentiation and the neurite  
outgrowth in PC12 cells. The 22st  
ICNIM, Sapporo, Jul. 26-27, 2014.
- ③3 白土 健，木崎節子，櫻井拓也，小笠原  
準悦，大野秀樹，今泉和彦：マクロファ  
ージ炎症性応答に及ぼすグルコサミンの効  
果とメカニズム．第 161 回日本体力医学会  
関東地方会，坂戸，2014 年 7 月 26 日．
- ③4 白土 健，木崎節子，大野秀樹，今泉和彦：  
リポ多糖刺激に伴うマクロファージ炎症  
性応答に及ぼすグルコサミンの抑制作用  
とメカニズム．第 68 回日本栄養・食糧学  
会大会，札幌，2014 年 5 月 30 日-6 月 1 日．
- ③5 櫻井拓也，小笠原準悦，木崎節子，白土 健，  
石橋義永，斎藤大蔵，大石修司，芳賀脩光，  
鈴木健二，大野秀樹：運動は肥満による脂  
肪組織の線維化関連因子の発現増加を減  
弱させる．第 84 回日本衛生学会学術総会，  
岡山，2014 年 5 月 25-27 日．

- ③6 小笠原準悦，伊藤知洋，高成 準，三浦  
健人，櫻井拓也，井澤鉄也，中野法彦，  
長澤純一，木崎節子，大野秀樹：アスパ  
ガス蒸熱水抽出物（ETAS）はアミロイド  
による細胞障害性を抑制する．第 84 回  
日本衛生学会学術総会，岡山，2014 年 5  
月 25-27 日．

〔図書〕(計 2 件)

大野秀樹，木崎節子（分担執筆）：身体  
の活性酸素除去を高める方法．活性酸素の本  
当の姿，鈴木敬一郎編．東京，ナッブ，  
pp.149-169，2014.

大野秀樹，野口いづみ，木崎節子（分担執  
筆）：テント登山は人類の知性の劣化を救  
うかもしれない．山歩きと健康管理の秘訣．  
齋藤 繁，飯野佐保子編．前橋，朝日印刷工  
業，2015，pp.240-241.

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

木崎 節子 (KIZAKI Takako)  
杏林大学・医学部・教授  
研究者番号：0 0 3 2 2 4 4 6

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

大野 秀樹 (OHNO Hideki)  
杏林大学・医学部・名誉教授  
研究者番号：0 0 1 3 3 8 1 9

櫻井 拓也 (SAKURAI Takuya)  
杏林大学・医学部・講師  
研究者番号：2 0 3 5 3 4 7 7

小笠原準悦 (OGASAWARA Junetsu)  
旭川医科大学・医学部・講師  
研究者番号：2 0 4 1 5 1 1 0

白土 健 (SHIRATO Ken)  
杏林大学・医学部・助教  
研究者番号：6 0 5 5 9 3 8 4

### (4) 研究協力者

なし